

BESCHWERDEKAMMERN  
DES EUROPÄISCHEN  
PATENTAMTS

BOARDS OF APPEAL OF  
THE EUROPEAN PATENT  
OFFICE

CHAMBRES DE RECOURS  
DE L'OFFICE EUROPEEN  
DES BREVETS

V

**Interner Verteilerschlüssel:**

- (A) [ ] Veröffentlichung im Abl.  
(B) [ ] An Vorsitzende und Mitglieder  
(C) [X] An Vorsitzende

**E N T S C H E I D U N G**  
vom 2. April 1998

**Beschwerde-Aktenzeichen:** T 0100/95 - 3.3.4

**Anmeldenummer:** 87113396.3

**Veröffentlichungsnummer:** 0260634

**IPC:** C07K 1/00

**Verfahrenssprache:** DE

**Bezeichnung der Erfindung:**

Verfahren zur simultanen Synthese mehrerer Peptide an fester Phase

**Patentinhaber:**

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)

**Einsprechender:**

Chiron Corporation

**Stichwort:**

Peptidsynthese / GBF

**Relevante Rechtsnormen:**

EPÜ Art. 56 EPC

**Schlagwort:**

"Erfinderische Tätigkeit - bejaht"

**Zitierte Entscheidungen:**

T 0939/92

**Orientierungssatz:**

-



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

125

Aktenzeichen: T 0100/95 - 3.3.4

**E N T S C H E I D U N G**  
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4  
vom 2. April 1998

**Beschwerdeführer:** Gesellschaft für Biotechnologische  
(Patentinhaber) Forschung mbH (GBF)  
Mascheroder Weg 1  
D-38124 Braunschweig (DE)

**Vertreter:** Boeters, Hans Dietrich, Dr.  
Patentanwälte Boeters & Bauer,  
Bereiteranger 15  
D-81541 München (DE)

**Beschwerdegegner:** Chiron Corporation  
(Einsprechender) 4560 Horton Street  
Emeryville, California 94608 (US)

**Vertreter:** Dr. A. James  
CARPMAELS AND RANSFORD  
43 Bloomsbury Square  
London WC1A 2RA (GB)

**Angefochtene Entscheidung:** Entscheidung der Einspruchsabteilung des  
Europäischen Patentamts, die am  
5. Dezember 1994 zur Post gegeben wurde und  
mit der das europäische Patent Nr. 0 260 634  
aufgrund des Artikels 102 (1) EPÜ widerrufen  
worden ist.

**Zusammensetzung der Kammer:**

**Vorsitzender:** U. M. Kinkeldey  
**Mitglieder:** L. Galligani  
S. C. Perryman

## Sachverhalt und Anträge

I. Die Beschwerde richtet sich gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung vom 5. Dezember 1994, mit der das Patent Nr. 0 260 634 widerrufen wurde. Basis für diese Entscheidung waren der Hauptantrag (Ansprüche wie erteilt), und zwei Hilfsanträge. Die erteilten Ansprüche 1 bis 3 lauteten wie folgt:

"1. Verfahren zur simultanen Synthese mehrerer Peptide an fester Phase, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als feste Phase ein, zwei oder mehr Träger aus einem für die verwendeten flüssigen Medien durchlässigen Flachmaterial aus Cellulose oder Papier (jeweils ggf. faserverstärkt) verwendet und in an sich bekannter Weise

- (a) die jeweils 1. Aminosäuren als Startbausteine gruppenweise mit den in geeigneter Weise funktionalisierten Trägersegmenten verknüpft, wobei jede Trägergruppe mindestens ein Trägersegment umfaßt, und die Trägersegmente mit von Gruppe zu Gruppe unterschiedlichen Startbausteinen verknüpft, und
- (b) die aus<sup>2</sup> (a) resultierenden beladenen Trägersegmente gruppenweise gemäß den Sequenzen der zu synthetisierenden Peptide mit den entsprechenden Aminosäurebausteinen umsetzt, wobei
- (c) gemäß der gewählten Synthesemethode der Stufe (b) ein Entschützungs-schritt vorausgehen und auf die Stufe (b) ein Blockierungsschritt folgen kann.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man das Verfahren in einem oder mehreren Säulenreaktor durchführt.

3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Trägersegmente quer zur Strömungsrichtung angeordnet werden und jeweils die gesamte innere Querschnittsfläche des Säulenreaktors einnehmen."
- II. Nach Auffassung der Einspruchsabteilung beruhte der beanspruchte Gegenstand nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit, insbesondere im Hinblick auf die Kombination folgender Entgegenhaltungen:
- (1) Frank et al., Nucl. Ac. Res., Bd. 11, 1983, Seiten 65 bis 77;
  - (3) Houghten R. A., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 82, 1985, Seiten 5131 bis 5135.
- III. Während des schriftlichen Verfahrens legte die Beschwerdeführerin (Patentinhaberin) mehrere Hilfsanträge mit einem geänderten Anspruch 1 vor.
- Am 31. März 1998 führte die Beschwerdeführerin ein zusätzliches Dokument in das Verfahren ein.
- IV. Zu den Ausführungen der Beschwerdeführerin nahm die Beschwerdegegnerin (Einsprechende) Stellung.
- V. Eine mündliche Verhandlung fand am 2. April 1998 statt. Während der Verhandlung wurde auf die folgenden, weiteren Entgegenhaltungen Bezug genommen:
- (8) Eisele et al, Z. Naturforsch., Bd. 39c, 1984, Seiten 1048 bis 1051;
  - (13) Merrifield R. B., J. Am. Chem. Soc., Bd. 85, 1963, Seiten 2149 bis 2154;

(16) WO-A-88/05074;

(34) US-A-4 923 901.

VI. Die Beschwerdeführerin führte im wesentlichen folgendes aus:

Obwohl Flachmaterial aus Papier oder Cellulose für die Oligonukleotidsynthese in Entgegenhaltung (1) verwendet wurde, hätte der Fachmann nicht daran gedacht, das gleiche Material auch für die Oligopeptidsynthese zu verwenden, wegen dessen bekannter Säurelabilität. Der Fachmann hätte nicht erwartet, daß sich die Säurebeständigkeit von Papier oder Cellulose durch eine Funktionalisierung verbessern läßt, so daß dieses Material auch für die Peptidsynthese geeignet ist. Tatsache sei, daß in der Entgegenhaltung (3) lange nach der Veröffentlichung der Entgegenhaltung (1) immer noch Kunststoffgranulat in Beuteln als festes Substrat für die Peptidsynthese vorgeschlagen worden ist. Es sei auch durch die gutachtlich zitierten Entgegenhaltungen (16) und (34) bestätigt, daß am Prioritätstage offensichtlich keine Motivation bestand, die aus Entgegenhaltung (1) für die Nukleotidsynthese bekannte Technik auf die Peptidsynthese zu übertragen. Somit beruhe das beanspruchte Verfahren auf einer erfinderischen Tätigkeit.

VII. Die Beschwerdegegnerin trug hierzu im wesentlichen vor:

- der Anspruch 1 enthalte nicht alle zur Erzielung des angeblich erfinderischen Effekts wesentlichen Merkmale. Es gebe z. B. keinen Hinweis auf die Acetylierung von OH-Gruppen. Somit sei das im Anspruch 1 vorgeschlagene Verfahren ungeeignet zur Lösung der zugrundeliegende Aufgabe, ein Peptidsyntheseverfahren an fester Phase zur Verfügung

zu stellen, in dem der Träger eine zum Einsatz in Säulenreaktoren ausreichende mechanische Stabilität und geeignete Form aufweist.

- Außerdem, beruhe mindestens ein Teilbereich des Anspruchs nicht auf der erforderlichen erfinderischen Tätigkeit, da die Peptidsynthese auch unter mild-alkalischen Bedingungen (siehe Fmoc-Synthese) durchgeführt werden könne. Für diesen Fall seien die Argumente seitens der Beschwerdeführerin bezüglich der Säurebeständigkeit des Papiers bzw. Cellulose irrelevant (siehe T 939/92 AB1. 1996, 309).
- Auf jedem Fall sei die Säurebeständigkeit des Papiers bzw. Cellulose ein Bonus-Effekt, den der Fachmann ohne weiteres beim Übertragen der aus Entgegenhaltung (1) bekannte Technik auf die Peptidsynthese erzielen könne. Gegen die Übertragung der bekannte Methode auf das unmittelbar benachbarte Gebiet der Peptidsynthese, insbesondere der Fmoc-Peptidsynthese, habe es im Stand der Technik keine Vorurteile gegeben. Da die angebliche Erfindung lediglich darin bestehe, ein bekanntes technisches Verfahren in einer analogen technischen Situation anzuwenden (analoger Austausch)\*, sei das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit zu verneinen.

VIII. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents in der erteilten Fassung oder, hilfsweise, gemäß den in der mündlichen Verhandlung am 2. April 1998 eingereichten Hilfsanträgen.

Die Beschwerdegegnerin beantragte die Zurückweisung der Beschwerde.

## Entscheidungsgründe

### *Verspätetes Vorbringen*

1. Zwei Tage vor der mündlichen Verhandlung legte die Beschwerdeführerin eine neue Entgegenhaltung vor, jedoch ohne Hinweise darauf zu geben, inwieweit deren Bedeutung über den bereits im Verfahren vorliegenden Stand der Technik hinausgeht. Unter diesen Umständen wurde die neue Entgegenhaltung unter Artikel 114 (2) EPÜ von der Kammer nicht berücksichtigt.

### *Erfinderische Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)*

2. Die einzige Frage, worüber die Kammer zu entscheiden hat, ist, ob das beanspruchte Verfahren auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.
3. Nach Auffassung der Kammer stellt die Entgegenhaltung (3) den nächstliegenden Stand der Technik dar. Diese betrifft ein Verfahren zur simultanen Synthese mehrerer Peptide, in dem mit Granulat gefüllte Beutel als feste Phase verwendet werden. Dieses Granulat besteht aus Harzen, wie Polystyrol, Polyamid usw (siehe Seite 5131, rechte Spalte, zweiten Absatz). Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß jedes Harz verwendet werden kann, das üblicherweise zur Peptidsynthese an fester Phase nach Merrifield (siehe Entgegenhaltung (13), worauf unter anderen Bezug genommen wird - Referenz Nr. 21) verwendet wird (siehe Seite 5134, rechte Spalte, zweiten Absatz).
4. Von dieser Entgegenhaltung ausgehend, kann die zugrundeliegende Aufgabe darin gesehen werden, ein alternatives Verfahren zur simultanen Synthese mehrerer Peptide an fester Phase zur Verfügung zu stellen, wobei der Träger eine zum Einsatz in Säulenreaktoren

ausreichende mechanische Stabilität und geeignete Form aufweist (siehe auch die Patentschrift, Seite 2, Zeilen 51 bis 54).

5. Zur Lösung dieser Aufgabe wird im Streitpatent ein Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 vorgeschlagen, bei dem man als feste Phase ein, zwei oder mehr funktionalisierte Träger aus einem Flachmaterial aus Cellulose oder Papier verwendet. Die Beschreibung zeigt, wie man ein Trägermaterial aus Cellulose (beispielsweise Filterpapier) mit spezifischen chemischen Zusammensetzungen funktionalisiert und wie man es in an sich bekannter Weise zur Synthese von mehreren Peptiden mit 7 und mehr Aminosäuren in der Kette verwendet. Da Cellulose und Papier die Peptidsynthese nicht beeinträchtigen, können ihre Vorteile, nämlich ihre leichte Verfügbarkeit, ihre mechanische Stabilität und ihre gute Durchlässigkeit für die eingesetzten flüssigen Medien, genutzt werden.
6. Die Beschwerdegegnerin ist der Meinung, daß das Verfahren wie beansprucht die zugrundeliegende Aufgabe nicht lösen kann, da im Anspruch 1 wesentliche Merkmale wie z. B. die Blockierung der freien OH-Gruppen fehlen.
7. Wie von der Beschwerdeführerin zugegeben, und wie auch experimentell belegt, ist Flachmaterial aus Cellulose oder Papier ohne vorherige Funktionalisierung mit einem Linker, Acetylierung freier OH-Gruppen und Beladen mit einem Startaminosäurebaustein unbrauchbar. Anspruch 1 bezieht sich jedoch in Stufe a) auf "in geeigneter Weise" **funktionalisierte** Trägersegmente. Dem Fachmann genügt dieser Hinweis an sich oder anhand der Beschreibung, um die technische Lehre des Anspruchs in die Praxis umzusetzen. Er kann das Trägermaterial nach dem spezifischen Beispiel oder auch nach alternativen Routinewegen funktionalisieren. Es besteht kein Grund, daran zu zweifeln, daß die spezifische Lehre der

Beschreibung bezüglich der Funktionalisierung des Trägers (einschließlich der Blockierung dessen freier OH-Gruppen) sich verallgemeinern lasse und daher wäre es unbillig, eine Beschränkung des Anspruchs durch Aufnahme der spezifischen Merkmale des Beispiels zu verlangen.

8. Es stellt sich nun die Frage, ob der Fachmann, von Entgegenhaltung (3) ausgehend, angesichts der technischen Gegebenheiten im Zusammenhang mit der Peptidsynthese und seines Fachwissens, auch im Hinblick auf andere Entgegenhaltungen, bei seiner Suche nach einem alternativen Verfahren in naheliegender Weise das im Streitpatent beanspruchte Verfahren gefunden hätte.
9. Die Beschwerdegegnerin ist der Meinung, daß der Fachmann in Kenntnis der Lehre der Entgegenhaltung (1), die ein Verfahren zur simultanen Synthese mehrerer Oligonukleotide betrifft, in dem Flachmaterial aus Cellulose oder Papier als feste Phase verwendet werden, ohne weiteres auf das Verfahren nach Anspruch 1 gestoßen wäre.
10. Nach Auffassung der Kammer hatte es für den Fachmann keinen Anlaß gegeben, Entgegenhaltung (1) zur Lösung seiner Aufgabe in Betracht zu ziehen, aus dem einfachen Grund, daß die genannte Entgegenhaltung nicht ein Verfahren zur Peptidsynthese, sondern ein Verfahren zur **Oligonukleotidsynthese** betrifft. Obwohl es sich in beiden Fällen um Oligomersynthesen handelt, sind notorisch fachbekannt die Verfahrensbedingungen (auch im Falle der Fmoc-Peptidsynthese) so unterschiedlich, daß sie von einem Fachmann nicht als technisch analog bewertet werden würden. Die Kammer kann sich daher der Argumentation der Beschwerdegegnerin, es handele sich im vorliegenden Fall lediglich um einen analogen Austausch, d.h. um die Anpassung eines bekannten technischen Verfahrens an eine analoge technische Situation, nicht anschließen.

11. In seiner Bemühung um eine Lösung der zugrundeliegenden technischen Aufgabe hätte der Fachmann in erster Linie versucht, in der Vielzahl der zur Peptidsynthese in Frage kommenden Harze (siehe Punkt 3 oben) ein Harz mit einer zum Einsatz in Säulenreaktoren ausreichenden mechanischen Stabilität und geeigneten Form aufzufinden. Dabei wäre der Fachmann vor einer breiten Skala von Möglichkeiten gestanden.
12. Obwohl Entgegenhaltung (13), auf die sich unter anderem Entgegenhaltung (3) bezieht, unter den vielen in Frage kommenden Polymeren auch Cellulose erwähnt (siehe Seite 2149, rechte Spalte, unter "Polymer") und obwohl man Cellulose-Derivate in der Form einer Aufschlämmung ("a shakeable slurry") in einem Peptidsyntheseverfahren verwendet hatte (siehe Entgegenhaltung (8)), sieht die Kammer in diesem Stand der Technik keine unmittelbare Anregung und/oder Hinweis gerade in die Richtung der Verwendung von einem, zwei oder mehr funktionalisierten Trägern aus einem **Flachmaterial** aus **Cellulose** oder **Papier** als feste Phase in einem Verfahren zur simultanen Synthese mehrerer Peptide. Auf Grund der relativ harten Verfahrensbedingungen der Peptidsynthese wäre Material aus Cellulose oder Papier keine augenfällige Möglichkeit für den Fachmann gewesen.
13. Wenn man bei der Betrachtung aller dieser Entgegenhaltungen die rückschauende Betrachtungsweise in Kenntnis der Lehre des Streitpatents vermeidet, legen sie, alleine oder in Verbindung miteinander, das beanspruchte Verfahren nicht nahe.
14. Daher beruhen Ansprüche 1 bis 3 des Streitpatents auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 56 EPÜ.

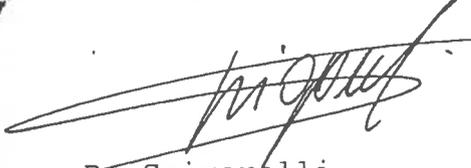
Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

- 1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
- 2. Das Patent wird wie erteilt aufrechterhalten.

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Die Vorsitzende:



D. Spigarelli

U. M. Kinkeldey

a.  
1.19.

