

**Interner Verteilerschlüssel:**

- (A)  Veröffentlichung im ABl.  
(B)  An Vorsitzende und Mitglieder  
(C)  An Vorsitzende  
(D)  Keine Verteilung

**E N T S C H E I D U N G**  
vom 8. Juli 2002

**Beschwerde-Aktenzeichen:** W 0002/02 - 3.3.4

**Anmeldenummer:** PCT/EP 00/11718

**Veröffentlichungsnummer:** WO 01/38511

**IPC:** C12N 9/00

**Verfahrenssprache:** DE

**Bezeichnung der Erfindung:**

Resolvase-katalysierte Sequenz-spezifische DNA-Rekombination  
in eukariotischen Zellen

**Anmelder:**

CARDION AG

**Einsprechender:**

-

**Stichwort:**

Resolvase/CARDION AG

**Relevante Rechtsnormen:**

PCT Art. 17(3)a)

PCT R. 13.1, 40.1

**Schlagwort:**

"Uneinheitlichkeit "a posteriori" (nein)"

**Zitierte Entscheidungen:**

W 0011/89

**Orientierungssatz:**

-



Aktenzeichen: W 0002/02 - 3.3.4  
Internationale Anmeldung PCT/EP 00/11718

**E N T S C H E I D U N G**  
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4  
vom 8. Juli 2002

**Anmelderin:** CARDION AG  
Max-Planck-Straße 15a  
D-40699 Erkrath (DE)

**Vertreter:** Dehmel, Albrecht  
Dehmel & Bettenhausen  
Müllerstraße 1  
D-80469 München (DE)

**Gegenstand der Entscheidung:** Widerspruch gemäß Regel 40.2 c) des  
Vertrages über die internationale  
Zusammenarbeit auf dem Gebiet des  
Patentwesens gegen die Aufforderung des  
Europäischen Patentamts (Internationale  
Recherchenbehörde) vom 1. März 2001 zur  
Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren.

**Zusammensetzung der Kammer:**

**Vorsitzende:** U. M. Kinkeldey  
**Mitglieder:** R. E. Gramaglia  
B. Günzel

## Sachverhalt und Anträge

I. Die Anmelderin hat am 24. November 2000 beim Europäischen Patentamt die internationale Anmeldung PCT/EP 00/11718 mit insgesamt 34 Ansprüchen eingereicht. Die Ansprüche 1, 18, 24 and 33 hatten folgenden Wortlaut:

"1. Verfahren zur Sequenz-spezifischen Rekombination von DNA in einer eukaryotischen Zelle, umfassend

- a) das Einführen in eine Zelle einer ersten, eine *res*-Sequenz umfassenden, DNA-Sequenz,
- b) das Einführen in eine Zelle einer Kopie der ersten DNA-Sequenz, und
- c) das Durchführen der Sequenz-spezifischen Rekombination durch Einwirken einer Resolvase.

18. Modifizierte  $\gamma\delta$ -Resolvasen, vorzugsweise in der Art modifiziert, daß sie in dem Segment von Aminosäuren 80-140, vorzugsweise 90-110, bezogen auf die in SEQ ID NO:4 gezeigte Wildtypresolvasenummerierung wenigstens eine, vorzugsweise wenigstens zwei, der folgenden Mutationen aufweist

- (i) ein saurer Aminosäurerest ist durch einen aromatischen, hydrophilen oder basischen Aminosäurerest ersetzt,
- (ii) ein neutraler Aminosäurerest ist durch einen hydrophilen oder basischen Aminosäurerest ersetzt, und
- (iii) ein hydrophiler Aminosäurerest ist durch einen neutralen oder sauren Aminosäurerest ersetzt,

unter der Voraussetzung, daß bei nur einer Modifikation Glu an Position 124, bezogen auf die in SEQ ID NO:4 gezeigte Wildtypresolvasenummerierung, nicht durch Gln ersetzt ist.

24. Verfahren zum Testen von Topoisomeraseinhibitoren in einer eukaryotischen Zelle, umfassend

- a) das Einführen in eine Zelle einer ersten DNA-Sequenz gemäß SEQ ID NO:1,
- b) das Einführen in eine Zelle einer Kopie der ersten DNA-Sequenz gemäß SEQ ID NO:1 in direkter Orientierung,
- c) das Einführen einer Wildtyp-Resolvase, und
- d) Zugabe der zu testenden Topoisomeraseinhibitoren.

33. Transgener Organismus, umfassend res-Sequenzen gemäß SEQ ID NO:1 oder SEQ ID NO:2 und/oder ein Resolvase-Gen gemäß SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5 oder SEQ ID NO:7 oder deren Derivate."

II. Mit Bescheid vom 1. März 2001 hat das Europäische Patentamt in seiner Eigenschaft als Internationale Recherchenbehörde (ISA) dem Anmelder, gestützt auf Artikel 17 (3) a) und nach Regel 40.1 PCT, eine Aufforderung zur Zahlung von drei zusätzlichen Recherchegebühren mit dem Hinweis zugestellt, daß die internationale Anmeldung dem Erfordernis der Einheitlichkeit nicht entspreche. Diese Aufforderung stützte sich auf das Ergebnis einer Vorabrecherche, die u. a. folgendes Dokument ergeben hatte:

- (D1) Arnold P. H. et al., The EMBO Journal, Band 18, Nr. 5, Seiten 1407 - 1414 (1999).

In der Zahlungsaufforderung hieß es, daß das ursprüngliche gemeinsame Konzept, welches den Gegenstand aller Ansprüche verbunden hätte, "Resolvasen" gewesen sei. Im Hinblick auf dieses Dokument, das bereits Tn-3 und  $\gamma\delta$ -Resolvasen beschreibe, könnte dieses gemeinsame Konzept jedoch nicht als neu betrachtet werden. Die ISA nannte daher vier Gruppen von Ansprüchen, die jeweils einer anderen erfinderischen Idee zuzurechnen waren:

1. Ansprüche 1 bis 17 und teilweise Ansprüche 30 bis 32 und 34:

Verfahren zur Sequenz-spezifischen Rekombination von DNA in einer eukaryotischen Zelle und Gegenstände, die dazu im Bezug stehen.

2. Ansprüche 18 bis 23 und teilweise Ansprüche 30 bis 32 und 34:

Modifizierte  $\gamma\delta$ -Resolvasen und Gegenstände, die dazu in Bezug stehen.

3. Ansprüche 24 bis 29 und teilweise Ansprüche 30 bis 32 und 34:

Verfahren zum Testen von Topoisomeraseinhibitoren in einer eukaryotischen Zelle und Gegenstände, die dazu in Bezug stehen.

4. Anspruch 33:

Transgener Organismus, umfassend res-Sequenzen und/oder ein Resolvase-Gen oder deren Derivate.

III. Die Anmelderin hat die angeforderten zusätzlichen Recherchegebühren nicht innerhalb der gesetzten Frist (1. April 2001) entrichtet, sondern unter Widerspruch erst am 27. April 2001. Sie hatte jedoch mit Schreiben

vom 26. März 2001 um eine Fristverlängerung von 28 Tagen gebeten, mit der Bitte um Bestätigung und unter Mitteilung ihrer Annahme, daß die Fristverlängerung als gewährt angesehen werde, wenn sie keine Antwort bekommen würde. Auf dieses Schreiben reagierte das Amt nicht.

Die Anmelderin hat beantragt, die Uneinheitlichkeitsbeanstandung aufzuheben und die zusätzlichen Recherchegebühren zurückzuzahlen. Hilfsweise hat sie beantragt, die Uneinheitlichkeitsbeanstandung hinsichtlich der Gruppen von Erfindungen 1, 2 und 4 (siehe Absatz II) aufzuheben und zwei zusätzlich gezahlte Recherchegebühren zurückzuzahlen. Zur Begründung hat sie u. a. vorgebracht, daß die technische Aufgabe der Erfindung in der Bereitstellung eines Rekombinationssystems für eukaryotische Zellen sowie deren Arbeitsmittel bestanden habe, und daß keines der vor dem Prioritätsdatum der Anmeldung veröffentlichten Dokumente eine Rekombination mit Resolvasen in eukaryotischen Zellen beschrieben oder nahegelegt habe.

### **Entscheidungsgründe**

1. Gemäß Artikel 154 (3) EPÜ sind die Beschwerdekammern des EPA zuständig, über den Widerspruch des Anmelders gegen die nach Artikel 17 (3) a) PCT festgesetzten zusätzlichen Gebühren zu entscheiden.
2. Die Zahlungsaufforderung und der Widerspruch entsprechen Regel 40 PCT; sie sind daher zulässig. Zwar hat die Anmelderin die zusätzlichen Recherchegebühren nicht innerhalb der gesetzten Frist (1. April 2001) entrichtet. Sie hatte jedoch mit Schreiben vom 26. März 2001, d. h. innerhalb der gesetzten Frist, um eine Fristverlängerung von 28 Tagen gebeten, mit der Bitte um Bestätigung und unter Mitteilung ihrer Annahme,

daß die Fristverlängerung als gewährt angesehen werde, wenn sie vom Amt keine Antwort bekomme. Jedoch teilte am 21. August 2001 die ISA der Anmelderin mit, daß die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch, in Anwendung des Grundsatzes des Vertrauensschutzes, als innerhalb der gesetzten Frist entrichtet betrachtet würde. Die Kammer ist der Auffassung, daß es für die Zwecke dieses Verfahrens zugunsten der Anmelderin bei der in der Mitteilung des Amtes dargestellten Beurteilung der Sach- und Rechtslage zu verbleiben hat.

3. Die ISA hat ihre Aufforderung, weitere Recherchegebühren zu bezahlen damit begründet, daß die internationale Anmeldung uneinheitlich sei und vier Erfindungskomplexe betreffe. Dazu hat die ISA Argumente für eine Uneinheitlichkeit a posteriori verwendet, im Lichte der technischen Lehre des Dokuments (D1).
4. Es wurden jedoch keine Gründe angegeben, warum das ursprüngliche gemeinsame Konzept, welches den Gegenstand aller Ansprüche "möglicherweise" verbunden hätte, "Resolvasen" gewesen ist. Es wird auch nicht ausgeführt, warum die internationale Anmeldung in vier Teile zerfällt und welche strukturellen oder anwendungstechnischen Gesichtspunkte zu dieser Aufteilung geführt haben. Daher fehlt in den von der ISA vorgebrachten Angaben ein wesentlicher Teil der Überlegungen, die für den Nichteinheitlichkeitseinwand maßgebend waren, so daß sie nicht als eine ausreichende Begründung im Sinne von Regel 40.1 PCT angesehen werden können.
5. Hierzu hätte es näherer Ausführungen zum Stand der Technik und zur technischen Aufgabe bedurft, denn die Ermittlung der technischen Aufgabe ist notwendige Voraussetzung für die Beurteilung der Einheitlichkeit (vgl. W 11/89, ABl. EPA 1993, 225).

6. Ansprüche 1 bis 17 sind auf ein Verfahren zur Sequenz-spezifischen Rekombination von DNA in einer eukaryotischen Zelle gerichtet. Die Ansprüche 18 bis 20 beziehen sich auf modifizierte  $\gamma\delta$ -Resolvasen. Die Ansprüche 24 bis 29 sind auf ein Verfahren zum Testen von Topoisomeraseinhibitoren in einer eukaryotischen Zelle gerichtet. Der Anspruch 33 bezieht sich auf einen transgenen Organismus, umfassend res-Sequenzen und/oder ein Resolvase-Gen. Die Tatsache, daß die ISA "Resolvasen" als das ursprüngliche gemeinsame Konzept angesehen hat, legt jedoch die Vermutung nahe, daß die ISA den Unterschied zwischen der Lehre des Dokuments (D1) und den in den Ansprüchen definierten Gegenständen nicht erkannt hat und somit gar nicht zu einer Aufgabe-Lösung-Analyse gelangt ist. Somit hat die ISA zwar eine fehlerhafte, aber im Sinne der Entscheidung W 11/98 (siehe oben) nicht mangelhaft begründete Entscheidung getroffen.
7. Aus der Beschreibung der Anmeldung (siehe Seite 6, Zeilen 6 bis 10) geht hervor, daß die Resolvasen "bisher nicht für die Rekombination in eukaryotischen Zellen verwendet wurden". Grund dafür war die Abwesenheit von (-) superhelikalen Windungen ("negative supercoils") in der DNA der eukaryotischen Zellen, die die Resolvasen für die Katalyse der Rekombination nutzen könnten (siehe auch Seite 4, Zeilen 18 bis 20). Daher liegt dem Gegenstand der Anmeldung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, das die Sequenz-spezifische Rekombination von DNA in eukaryotischen Zellen ermöglicht (siehe Seite 10, Zeilen 25 bis 26 und Seite 14, Zeile 24).
8. Zur Lösung dieser Aufgabe wird ein Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 16 oder die Verwendung gemäß dem Anspruch 17 vorgeschlagen, wobei die Rekombination **stets in eukaryotischen Zellen** stattfindet.



9. Für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in eukaryotischen Zellen muß eine Resolvase auf die Rekombinationssequenzen einwirken (siehe Seite 12, Zeilen 21 bis 22). Daher werden modifizierte  $\gamma\delta$ -Resolvasen gemäß den Ansprüchen 18 bis 20 (oder die entsprechenden DNAs gemäß den Ansprüchen 21 und 22) bevorzugt (siehe Seite 12, Zeile 28 bis Seite 13, Zeile 9) und in einer Sequenz-spezifischen Rekombination von DNA in eukaryotischen Zellen verwendet (Anspruch 23).
10. Um das erfindungsgemäße Verfahren durchführen zu können, müssen zwei res-Sequenzen (Rekombinationssequenzen) und ein Resolvase-Gen in die eukaryotische Zelle eingeführt werden (siehe Seite 10, letzter Absatz). Somit erhält man eine modifizierte eukaryotische Zelle gemäß den Ansprüchen 30, 31 und 34 oder sogar einen Organismus (bestehend aus einem Zellverband eukaryotischer Zellen) gemäß dem Anspruch 33, der eine oder mehrere der obengenannten Rekombinationssequenzen und/oder ein Resolvase-Gen in seine Zellen integriert hat (siehe Seite 15, Zeilen 6 bis 26).
11. Führt man ein Verfahren gemäß dem Anspruch 1 in Anwesenheit eines Topoisomeraseinhibitors durch, korreliert in eukaryotischen Zellen die Effizienz dieser Substanz bezüglich ihres inhibitorischen Effekts auf Topoisomerasen mit der Aktivierung der Rekombination gemäß dem Anspruch 1 (siehe Seite 15, Zeile 28 bis Seite 16, Zeile 9). Somit entsteht das Verfahren gemäß den Ansprüchen 24 bis 29 und der Kit des Anspruchs 32.
12. Aus dem Obigen folgt, daß sich die vorliegende Anmeldung auf eine Gruppe von Erfindungen bezieht, zwischen denen ein technischer Zusammenhang besteht (siehe Regel 13.1 PCT). Die Aufforderung vom 1. März 2001 ist somit nicht rechtswirksam und daher sind die entrichteten drei zusätzlichen Recherchegebühren zurückzuzahlen.

**Entscheidungsformel**

**Aus diesen Gründen wird entschieden:**

Die Rückzahlung der zusätzlich entrichteten drei Recherchengebühren wird angeordnet.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Die Vorsitzende:

P. Cremona

U. Kinkeldey



Aktenzeichen: W 0002/02 - 3.3.4  
Internationale Anmeldung PCT/EP 00/11718

**E N T S C H E I D U N G**  
vom 19. Juli 2002  
über die Berichtigung eines Fehlers in der Entscheidung  
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4  
vom 8. Juli 2002

**Anmelderin:** CARDION AG  
Max-Planck-Straße 15a  
D-40699 Erkrath (DE)

**Vertreter:** Dehmel, Albrecht  
Dehmel & Bettenhausen  
Müllerstraße 1  
D-80469 München (DE)

**Gegenstand der Entscheidung:** Widerspruch gemäß Regel 40.2 c) des  
Vertrages über die internationale  
Zusammenarbeit auf dem Gebiet des  
Patentwesens gegen die Aufforderung des  
Europäischen Patentamts (Internationale  
Recherchenbehörde) vom 1. März 2001 zur  
Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren.

**Zusammensetzung der Kammer:**

**Vorsitzende:** U. M. Kinkeldey  
**Mitglieder:** R. E. Gramaglia  
B. Günzel

In Anwendung von Regel 89 EPÜ wird die Entscheidung  
W 0002/02 - 3.3.4 vom 8. Juli 2002 wie folgt berichtigt:

In der Entscheidungsformel werden auf Seite 8, Zeile 4, nach  
dem Wort "Recherchengebühren" die Worte "und der  
Widerspruchsgebühr" eingefügt.

Der Geschäftsstellenbeamte:



P. Cremona

Die Vorsitzende:



U. Kinkeldey