Deutsches
Patent- und Markenamt

Panta rhei – Alles fließt
Patente in den Biowissenschaften

Wie viel Patentschutz braucht die Gesellschaft?

Symposium des BAdW Forums Technologie

München, 30. Mai 2014

Cornelia Rudloff-Schäffer

Präsidentin Deutsches Patent- und Markenamt

Pantha rhei – Alles fließt
Patente in den Biowissenschaften

1. Die frühen Jahre (1970-1990)

   Patentierbarkeit von Organismen und Genen

2. Der Boom (1990-2000)

   Sequenziertechnologie und ESTs

3. Neuere Entwicklungen (seit 2000)

   Einschränkungen des Patentschutzes

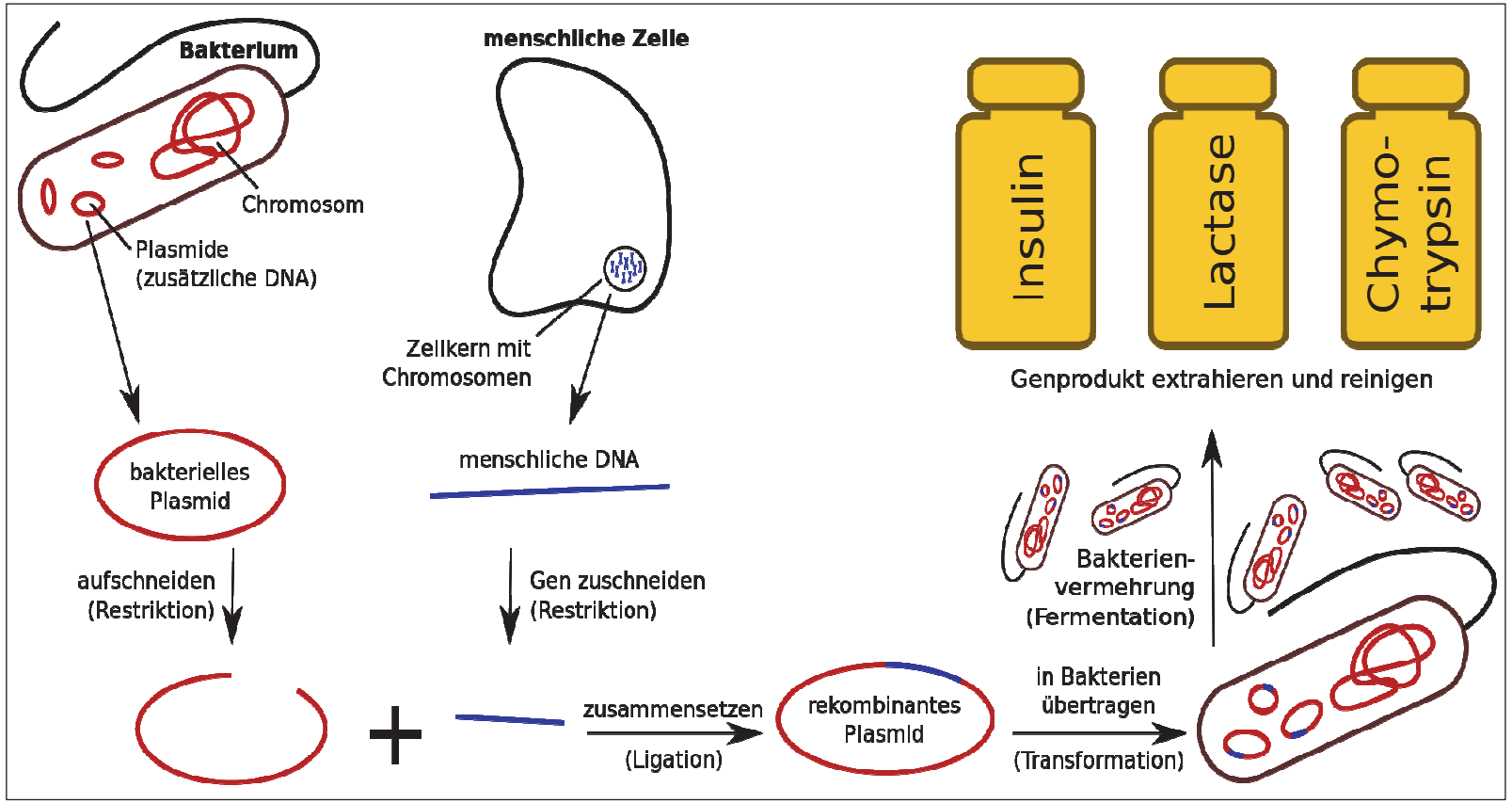
4. Schlussfolgerungen

Die frühen Jahre
Biotechnologie - Gentechnologie

Biotechnologie

>1000 v.Chr.	Bier- /Weinherstellung (Hefen), Sauerteig (Hefen und Milchsäurebakterien) etc.
Ab 1837	Isolierung von Hefen, Milchsäure-, Essigsäurebakterien etc. (Pasteur u.a.)
1943	DNS Träger der Erbinformation (Avery u.a.)
1953	DNS Doppelhelix-Struktur (Watson, Crick u.a)
1961-66	Entschlüsselung des genetischen Codes (Matthaei, Nirenberg u.a.)
1972-73	Rekombinante DNS-Technologie (Cohen, Boyer u.a.) → **"Gentechnologie"**

Die frühen Jahre
Rekombinante DNS-Technologie



Quelle: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Klonierung_%28Biotechnologie%29.svg
Autor: Jiver, 11.11.2012; Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported License

"Diamond v. Chakrabarty"

Sind die Produkte biotechnologischer Forschung vom Patentschutz ausgeschlossen?

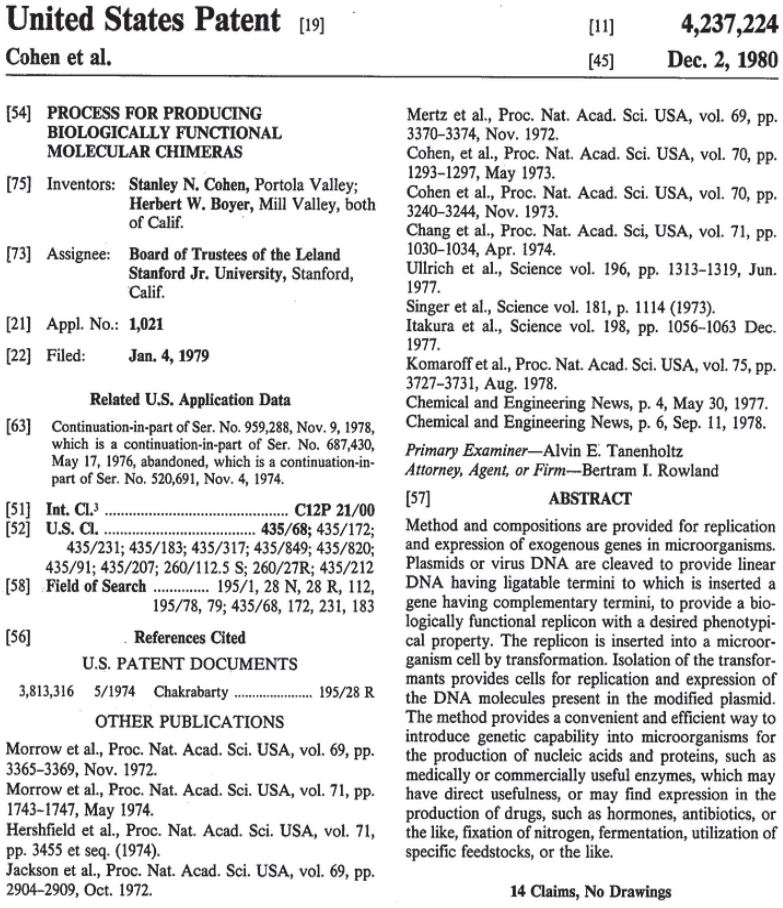
- In den 1970er Jahren intensive öffentliche Diskussion über die Gefahren aber auch Möglichkeiten der Bio-/Gentechnologie
- 07.06.1972 Patentanmeldung US 4259444 (Chakrabarty): Anspruch auf lebendes Bakterium mit spezifischen Plasmiden zum Abbau von Öl.
- Zurückweisung durch USPTO als nicht patentierbar.
- 16.06.1980 US Supreme Court (*Diamond v. Chakrabarty*, 447 U.S. 303 (1980)): Prinzipiell patentierbar ist *"anything under the sun that is made by man".*

➡ Starkes Signal in USA für die Patentierbarkeit von Genen / Gensequenzen und gentechnisch veränderten Organismen.

"Cohen-Boyer Patent"

Die erste wirtschaftliche Erfolgsgeschichte der Gentechnik

- Erstanmeldetag 04.11.1974
- Erteilung 02.12.1980
- Laufzeit bis 01.12.1997
- Inhaber Stanford University
- 468 Lizenzen für 2442 Produkte (Gesamtumsatz ca. 35 Mrd. US $)
- 255 Mio. US $ Lizenzgebühren
- Akademische Forschungseinrichtungen benötigten <u>keine</u> Lizenzen
- Boyer Mitgründer von *Genentech Inc.* (Verkauf 2009 für 46,8 Mrd. US $)
- 1982 erste Zulassung für ein gentechnisch hergestelltes Arzneimittel (*Humulin*; humanes Insulin)



United States Patent [19]
Cohen et al.

[11] **4,237,224**
[45] **Dec. 2, 1980**

[54] **PROCESS FOR PRODUCING BIOLOGICALLY FUNCTIONAL MOLECULAR CHIMERAS**

[75] Inventors: **Stanley N. Cohen**, Portola Valley; **Herbert W. Boyer**, Mill Valley, both of Calif.

[73] Assignee: **Board of Trustees of the Leland Stanford Jr. University**, Stanford, Calif.

[21] Appl. No.: **1,021**

[22] Filed: **Jan. 4, 1979**

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 959,288, Nov. 9, 1978, which is a continuation-in-part of Ser. No. 687,430, May 17, 1976, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 520,691, Nov. 4, 1974.

[51] **Int. Cl.**[3] **C12P 21/00**
[52] **U.S. Cl.** ..... **435/68**; 435/172; 435/231; 435/183; 435/317; 435/849; 435/820; 435/91; 435/207; 260/112.5 S; 260/27R; 435/212
[58] **Field of Search** ..... 195/1, 28 N, 28 R, 112, 195/78, 79; 435/68, 172, 231, 183

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,813,316 5/1974 Chakrabarty ..... 195/28 R

OTHER PUBLICATIONS

Morrow et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 69, pp. 3365–3369, Nov. 1972.
Morrow et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 71, pp. 1743–1747, May 1974.
Hershfield et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 71, pp. 3455 et seq. (1974).
Jackson et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 69, pp. 2904–2909, Oct. 1972.
Mertz et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 69, pp. 3370–3374, Nov. 1972.
Cohen, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 70, pp. 1293–1297, May 1973.
Cohen et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 70, pp. 3240–3244, Nov. 1973.
Chang et al., Proc. Nat. Acad. Sci, USA, vol. 71, pp. 1030–1034, Apr. 1974.
Ullrich et al., Science vol. 196, pp. 1313–1319, Jun. 1977.
Singer et al., Science vol. 181, p. 1114 (1973).
Itakura et al., Science vol. 198, pp. 1056–1063 Dec. 1977.
Komaroff et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 75, pp. 3727–3731, Aug. 1978.
Chemical and Engineering News, p. 4, May 30, 1977.
Chemical and Engineering News, p. 6, Sep. 11, 1978.

Primary Examiner—Alvin E. Tanenholtz
Attorney, Agent, or Firm—Bertram I. Rowland

[57] **ABSTRACT**

Method and compositions are provided for replication and expression of exogenous genes in microorganisms. Plasmids or virus DNA are cleaved to provide linear DNA having ligatable termini to which is inserted a gene having complementary termini, to provide a biologically functional replicon with a desired phenotypical property. The replicon is inserted into a microorganism cell by transformation. Isolation of the transformants provides cells for replication and expression of the DNA molecules present in the modified plasmid. The method provides a convenient and efficient way to introduce genetic capability into microorganisms for the production of nucleic acids and proteins, such as medically or commercially useful enzymes, which may have direct usefulness, or may find expression in the production of drugs, such as hormones, antibiotics, or the like, fixation of nitrogen, fermentation, utilization of specific feedstocks, or the like.

14 Claims, No Drawings

Erfindung - Entdeckung

Patentgesetz

§ 1 Abs. 1 PatG (entsprechend Art. 52 Abs.1 Europäisches Patentübereinkommen (EPÜ))

"Patente werden für Erfindungen auf allen Gebieten der Technik erteilt, sofern sie neu sind, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und gewerblich anwendbar sind."

§ 1 Abs. 3 PatG (entsprechend Art. 52 Abs. 2 a EPÜ)

"Als Erfindungen im Sinne des Absatzes 1 werden insbesondere nicht angesehen: 1. Entdeckungen […]."

➡ Sind Gene/Gensequenzen und lebende Organismen Erfindungen oder Entdeckungen?

Erfindung - Entdeckung

Lactobacillus bavaricus

- 23.08.1974 Patentanmeldung DE 2440516: Anspruch auf aus Münchner Sauerkraut isoliertes Milchsäurebakterium
- 05.04.1978 Entscheidung BPatG (16W (pat) 45/76):
  - Die wiederholbare technische Isolierung eines vorher nicht bekannten Organismus aus einem Substrat ist keine Entdeckung.
  - Der Organismus ist neu, da die Öffentlichkeit bis dato keine Kenntnis davon hatte.
  - Er beruht auf erfinderischer Tätigkeit und ist gewerblich anwendbar, da er besonders gut für die Sauerkrautherstellung geeignet ist.

➡ Analoge Anwendung in der DPA/DPMA - Prüfungspraxis für Naturstoffe, Gene/Gensequenzen und (Mikro-) Organismen.

Erfindung - Entdeckung

Relaxin

- 12.12.1983 Patentanmeldung EP 112 149: Ansprüche auf menschliches Relaxin-Protein (Hormon) und dafür codierende DNS-Fragmente
- 10.04.1991 Patenterteilung
- 09.01.1992 Einspruch u.a. der Fraktion der Grünen im Europäischen Parlament
- 08.12.1994 Zurückweisung des Einspruchs durch die Einspruchsabteilung des EPA

Relaxin – Entscheidungsgründe

I. Einem DNA-Fragment, das für ein menschliches Protein […] codiert, mangelt es nicht schon deshalb an Neuheit, weil es seit jeher im menschlichen Körper vorhanden ist.

II. Die Isolierung und Beschreibung eines für ein menschliches Protein codierenden DNA-Fragments stellt keine Entdeckung dar.

III. Die Isolierung von für ein menschliches Protein codierender mRNA aus menschlichem Gewebe verstößt nicht gegen die guten Sitten; ebenso wenig ist die Patentierung eines für menschliche Proteine codierenden DNA-Fragments in sich unethisch.

➡ Weitgehend harmonisierte Entscheidungspraxis der Patentämter und Gerichte in Europa und den USA zu Beginn der 90er Jahre.

EG-Biopatentrichtlinie

- **Ziel:**

  Vereinheitlichung der Gesetzeslage in der EG im Hinblick auf Patentierbarkeit und ethische Standards

- **Umsetzung:**
  - 1988-95 erster Entwurf der europäischen Kommission (vom europäischen Parlament abgelehnt)
  - 1995-98 zweiter Entwurf
  - 1998 Verabschiedung und Inkrafttreten der Richtlinie 98/44/EG ("Biopatentrichtlinie")
  - 1998-2001 Klage der Niederlande vor EuGH (abgewiesen)
  - 1999 Umsetzung im EPÜ
  - 2005 Umsetzung in nationales Recht (DE: Biopatentgesetz)

Biopatentgesetz

§ 1a Abs.1 PatG (entsprechend Regel 29 Abs.1 EPÜAusfO)

Der menschliche Körper in den einzelnen Phasen seiner Entstehung und Entwicklung, einschließlich der Keimzellen, sowie die bloße Entdeckung eines seiner Bestandteile, einschließlich der Sequenz oder Teilsequenz eines Gens, können keine patentierbaren Erfindungen sein."

➡ Keine Patente auf "menschliches Leben".

Biopatentgesetz

§ 1a Abs.2 PatG (entsprechend Regel 29 Abs. 2 EPÜAusfO)

" Ein isolierter Bestandteil des menschlichen Körpers oder ein auf andere Weise durch ein technisches Verfahren gewonnener Bestandteil, einschließlich der Sequenz oder Teilsequenz eines Gens, kann eine patentierbare Erfindung sein, selbst wenn der Aufbau dieses Bestandteils mit dem Aufbau eines natürlichen Bestandteils identisch ist."

➡ Bestätigung der Rechtspraxis, dass isolierte Bestandteile patentierbar sein können.

Biopatentgesetz

§ 2 Abs.1, 2 PatG (entsprechend Regel 29 Abs.1 EPÜAusfO)

"(1) Für Erfindungen, deren gewerbliche Verwertung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoßen würde, werden keine Patente erteilt; […]

(2) Insbesondere werden Patente nicht erteilt für

1. Verfahren zum Klonen von menschlichen Lebewesen;
2. Verfahren zur Veränderung der genetischen Identität der Keimbahn des menschlichen Lebewesens;
3. die Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken; […]"

➡ Ethische Standards

Pantha rhei – Alles fließt
Patente in den Biowissenschaften

1. Die frühen Jahre (1970-1990)
   Patentierbarkeit von Organismen und Genen
2. Der Boom (1990-2000)
   Sequenziertechnologie und ESTs
3. Neuere Entwicklungen (seit 2000)
   Einschränkungen des Patentschutzes
4. Schlussfolgerungen

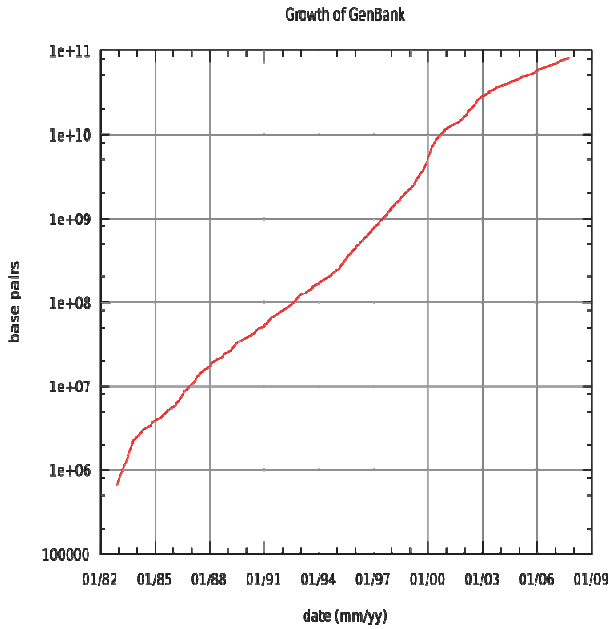
DNS-Sequenzierung

1970	Erste DNS-Sequenzen (Wu u.a.)
1977	Erhebliche technische Verbesserungen (Sanger u.a.; einige 100 b pro Lauf)
1987	1. Generation automatische Sequenziergeräte (Applied Biosystems u.a.; 500 kb pro Tag)
1990-2000	Humangenomprojekt (weltweites akademisches Konsortium; 3,3 Gb, Kosten ca.3 Mrd. US $)
1998-2000	Privates Humangenomprojekt (Celera Genomics; Kosten ca.300 Mio. US $)
2012	Neuere automatische Sequenziergeräte (Illumina u.a.; bis zu 80 Gb pro Tag; Kosten < 10.000 US $ pro menschliches Genom)

Parallel dazu starke Weiterentwicklung der Bioinformatik.

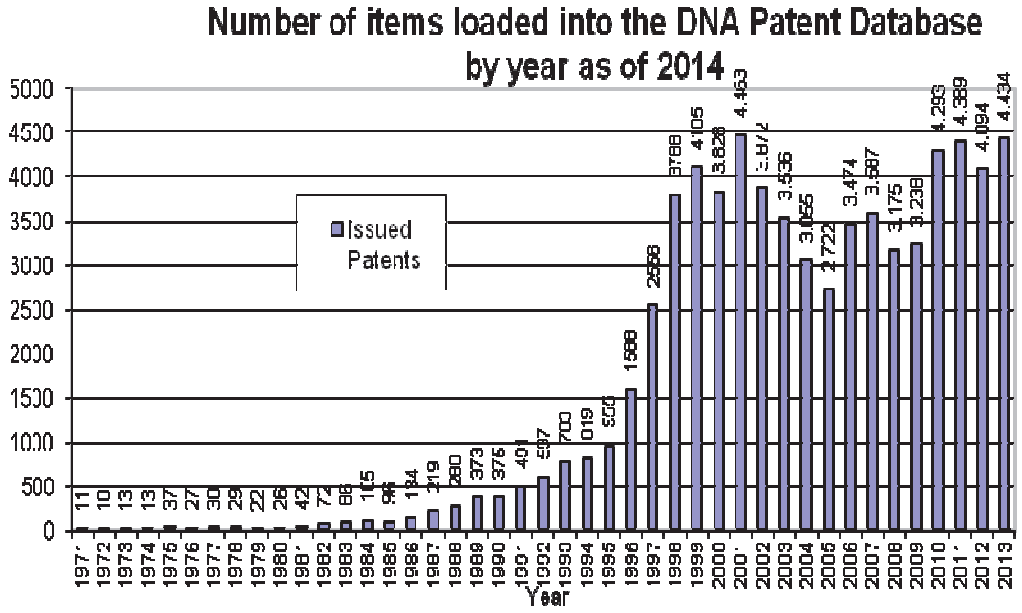
DNS-Datenbanken und Patente

Exponentielles Wachstum der Gensequenzen in öffentlich zugänglichen Datenbanken 1983-2009



Quelle: Wikipedia

Erteilte US-Patente mit Bezug zu Gensequenzen
Starkes Wachstum 1986-2001
Ab 2002 Rückgang/Stagnation



Quelle: Mark Hakkarinen and Bob Cook-Deegan, DNA Patent Database, 12 February 2014
Creative Commons "free use with attribution" license, with the attribution to Genomics Policy Resource.

Forschungsstrategien (I)

Zeitaufwand	Vorherrschende Strategie bis etwa Anfang der 1990er Jahre	Patentierbarkeit
Hoch	Isolierung eines Proteins bekannter Funktion	**Ja**
Mittel/Gering	Klonierung und Sequenzierung des codierenden Gens	**Ja**
Mittel/Gering	Rekombinantes Protein	**Ja**

Forschungsstrategien (II)

Zeitaufwand	Neue Strategie ab etwa Anfang der 1990er Jahre	Patentierbarkeit
Gering	Hochdurchsatz-sequenzierung von Genomen und Genbanken	??
Gering	Genidentifikation durch Bioinformatik	??
Hoch	Aufklärung der Funktion des codierten Proteins	**Ja**

Patentstrategien

Vorherrschende Strategie bis etwa Anfang der 1990er Jahre

"Übliche" Anmeldungen

- Umfang überschaubar
- Wenige Gen- und/oder Proteinsequenzen
- Geringe Anspruchszahl

Beispiel: EP 112 149 (Relaxin)

33 Seiten,

10 Gen-/ Proteinsequenzen,

21 Ansprüche

Neue Strategie etwa 1990-2000

"Megaanmeldungen"

Beispiel 1: US 09/619643

Anmeldetag 19.07.2000

32236 beanspruchte Gensequenzen

Beispiel 2: WO 9 964 627

Erster Anmeldetag 06.06.1998

745 Seiten

559 Ansprüche

Patentämter – Praktische Probleme und Lösungen

Praktische Probleme

- Stark wachsende Anmeldezahlen
- zum Teil enormer Umfang der Anmeldungen
- exponentiell wachsender Stand der Technik

Lösungen

- Einstellung neuer Prüfer / Gründung von Biotech-Abteilungen
- Forcierte Umstellung von der Papierrecherche auf die elektronische Recherche
- zusätzliche Gebühren (Seiten- und Anspruchsgebühren, zusätzliche Recherche-gebühren)

Rechtsfragen
Expressed Sequence Tags (ESTs)

- 19.07.2000 Patentanmeldung US 09/619643 (Fisher/Monsanto): 32236 beanspruchte Genfragmente aus Mais ohne Angabe einer biologischen Funktion (ESTs)

  ➡ Eine patentierbare Erfindung?

- 1999 Vergleichende Studie der "Trilateral Patent Offices" (EPA, JPO, USPTO) Patentierbarkeit von DNS Fragmenten (ESTs) wird aus unterschiedlichen Gründen abgelehnt.

	EPA	JPO	USPTO
Neuheit	Ja	Ja	Ja
Erfinderische Tätigkeit	Nein	Nein	Ja
Gewerbliche Anwendbarkeit	Fraglich	Nein	Nein

Rechtsfragen - ESTs

Bestätigung der USPTO-Auffassung durch US-Gerichte (*In re Fisher*; CAFC 2005): Gewerbliche Anwendung muss

- "substantial" (erheblicher und sofort verfügbarer Nutzen für die Öffentlichkeit ohne weitere Forschungsarbeit) und
- "specific" (definierter, nichtspekulativer Nutzen für die Öffentlichkeit) sein.

Festschreibung in der EG Biopatentrichtlinie 98/44/EG (Erwägungsgrund 23):

"Ein einfacher DNA-Abschnitt ohne Angabe einer Funktion enthält keine Lehre zum technischen Handeln und stellt deshalb keine patentierbare Erfindung dar."

➡ ESTs ohne Funktion sind weltweit nicht patentierbar.

Das Ende des Booms

- Ab dem Jahr 2000:

  Stagnation / Rückgang der Patentierungsaktivität im Bereich Gentechnologie, insbesondere Biosequenzen.

- Gründe:
  - Keine Patentierbarkeit funktionsloser Teilsequenzen

    ➡ Fehlende erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - Starke Zunahme des Standes der Technik besonders im Zuge der Genomprojekte (Gen-Datenbanken)

    ➡ Fehlende Neuheit und erfinderische Tätigkeit

Pantha rhei – Alles fließt
Patente in den Biowissenschaften

1. Die frühen Jahre (1970-1990)
   Patentierbarkeit von Organismen und Genen
2. Der Boom (1990-2000)
   Sequenziertechnologie und ESTs
3. Neuere Entwicklungen (seit 2000)
   Einschränkungen der Patentschutzes
4. Schlussfolgerungen

Zweckgebundener Stoffschutz

Im Zuge der Umsetzung der Biopatentrichtlinie 98/44/EG in deutsches Recht gab es eine intensive Diskussion über den Umfang des Schutzes aus Genansprüchen:

Absoluter Stoffschutz ⟷ Zweckgebundener Stoffschutz

(breiter Schutz) (auf angegebenen Zweck beschränkt)

§ 1a Abs.4 PatG (ab 2005): Zweckgebundener Stoffschutz (keine Entsprechung in EPÜAusfO)

" Ist Gegenstand der Erfindung eine Sequenz oder Teilsequenz eines Gens, deren Aufbau mit dem Aufbau einer natürlichen Sequenz oder Teilsequenz eines menschlichen Gens übereinstimmt, so ist deren Verwendung, für die die gewerbliche Anwendbarkeit nach Absatz 3 konkret beschrieben ist, in den Patentanspruch aufzunehmen."

Zweckgebundener Stoffschutz

- *Monsanto* besitzt Patent EP 0546090 auf Herbizid-resistenzgen und dieses enthaltende Pflanzen ("RR-Soja")
- Verletzungsklage *Monsanto* gg. *Cefetra BV* u.a.
- 06.07.2010 Urteil EuGH (*C-428/08*): Kein Schutz, wenn

  " die genetische Information aufgehört hat, die Funktion zu erfüllen, die sie in dem ursprünglichen Material erfüllte, aus dem das streitige Material hervorgegangen ist *"*

  ➡ Kein absoluter Stoffschutz bei <u>allen</u> Gensequenz-ansprüchen. Ausschließlich <u>funktionsgebundener Schutz</u>.

Genpatente – *Myriad Genetics*

- *Myriad Genetics* besitzt Patente auf mutierte Sequenzen in den menschlichen Genen BRCA-1 und BRCA-2 zum Test auf eine erhöhte Brustkrebswahrscheinlichkeit
- Klage der *Association for Molecular Pathology (AMP*), von Universitäten und Patientenverbänden gegen die *Myriad*-Patente
- 13.06.2013 US Supreme Court (569 U.S.12-398 (2013)):

  *"*A naturally occurring DNA segment is a product of nature and not patent eligible merely because it has been isolated, but cDNA is patent eligible because it is not naturally occurring*".*

➡ Isolierte natürliche DNA ist nicht patentierbar.

Pantha rhei – Alles fließt
Patente in den Biowissenschaften

1. Die frühen Jahre (1970-1990)
   Patentierbarkeit von Organismen und Genen
2. Der Boom (1990-2000)
   Sequenziertechnologie und ESTs
3. Neuere Entwicklungen (seit 2000)
   Einschränkungen der Patentschutzes
4. Schlussfolgerungen

Schlussfolgerungen (I)

- Einzelne Basiserfindungen, wie die rekombinante DNS-Technologie, können ganze Industrien begründen.
- Einzelne technische Weiterentwicklungen, wie die Automatisierung der DNS-Sequenzierung, können Forschungs- und Patentierungs-strategien grundlegend verändern.

Schlussfolgerungen (II)

- Letztinstanzliche Gerichtsentscheidungen und Gesetzesänderungen folgen in der Regel erst viele Jahre nach der Entwicklung einer Technologie.
- Eine koordinierte Entscheidungspraxis der Patentämter in der Frühphase neuer Technologien kann daher zur Rechtssicherheit für die weitere Entwicklung beitragen.
- Nach einer liberalen Patentierungspraxis in den 70er und 80er Jahren, sind die Gerichte derzeit eher restriktiver.

Deutsches
Patent- und Markenamt

Panta rhei – Alles fließt
Patente in den Biowissenschaften

Wie viel Patentschutz braucht die Gesellschaft?

Symposium des BAdW Forums Technologie

München, 30. Mai 2014

Cornelia Rudloff-Schäffer

Präsidentin Deutsches Patent- und Markenamt