

**Entscheidung der
Technischen
Beschwerdekammer 3.3.2
vom 27. Januar 1988
T 292/85 - 3.3.2
(Übersetzung)**

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: P. Lançon
Mitglieder: G. Szabo
S. Antony
G. Paterson
R. Schulte

Anmelder: Genentech, Inc.

**Stichwort: Polypeptid-
Expression/GENENTECH I**

Artikel: 56, 83, 84, 123 EPÜ

Regel: 27 (1) f) EPÜ

**Schlagwort: "ausreichende
Offenbarung - funktionelle Begriffe in
den Ansprüchen - Angabe aller
Ausführungsarten - Einbeziehung
künftiger Erfindungen - einige
Bestandteile nicht zugänglich oder
ungeeignet - Ausgangsstoffe für
allgemeine Verfahren nicht
verfügbar" - "erfinderische Tätigkeit -
nächstliegender Stand der Technik
führt von der Erfindung weg -
Versuche zum Scheitern verurteilt" -
"allgemeines Fachwissen - in den
Anfängen einer bestimmten
technischen Entwicklung maßgebliche
Veröffentlichungen" - "Nicht-
Naheliegen von Plasmiden - andere
beanspruchte Gegenstände, bei
denen Plasmide verwendet werden"**

Leitsätze

I. Eine Erfindung (hier: eine biologische Erfindung) ist hinreichend offenbart, wenn mindestens ein Weg deutlich aufgezeigt wird, wie der Fachmann die Erfindung ausführen kann. In diesem Fall ist es für die Offenbarung unerheblich, wenn einige Varianten eines funktionell definierten Merkmals einer Erfindungskomponente nicht verfügbar und andere, nicht näher bezeichnete Varianten unbrauchbar sind, solange dem Fachmann aufgrund der Offenbarung oder seines allgemeinen Fachwissens geeignete Varianten bekannt sind, die für die Erfindung dieselbe Wirkung haben. Die Offenbarung braucht keine besonderen Hinweise darauf zu enthalten, wie alle denkbaren Varianten der Komponenten, die unter die funktionelle Definition fallen, zu erzielen sind (Nr. 3.1.5).

II. Allgemein anwendbare biologische Verfahren sind nicht schon deshalb unzureichend beschrieben, weil einige Ausgangsstoffe oder deren genetische Vorläufer, z. B. eine bestimmte DNS oder ein bestimmtes Plasmid, nicht ohne weiteres verfügbar sind, um zu jeder einzelnen Variante des zu erwartenden Erfindungsergebnisses (hier: des Erzeugnisses) zu gelangen, sofern das Verfahren als solches wiederholbar ist (Nr. 3.3.3).

III. Da die Plasmide erfinderisch sind, gilt dies auch für die übrigen bean-

**Decision of Technical Board
of Appeal 3.3.2 dated
27 January 1988
T 292/85 - 3.3.2
(Official Text)**

Composition of the Board:

Chairman: P. Lançon
Members: G. Szabo
F. Antony
G. Paterson
R. Schulte

Applicant: Genentech, Inc.

**Headword: Polypeptide
expression/GENENTECH I**

Article: 56, 83, 84, 123 EPC

Rule: 27(1)(f) EPC

**Keyword: "Sufficiency of disclosure -
Functional terms in claims - Provision
of all embodiments - Inclusion of
future inventions - Non-availability or
unsuitability of some components -
Non-availability of starting materials
for general processes" - "Inventive
step - Closest art pointing away from
invention - Trial doomed to failure" -
"Common general knowledge -
Publications qualifying in early history
of a particular art" - "Non-
obviousness of plasmids - other
claimed subject-matters involving
plasmids."**

Headnote

I. An invention (here: biological) is sufficiently disclosed if at least one way is clearly indicated enabling the person skilled in the art to carry out the invention. Then the non-availability of some particular variants or unsuitability of some unspecified variants of a functionally defined component feature of the invention is immaterial to sufficiency as long as there are suitable variants known to the skilled person through the disclosure or common general knowledge which provide the same effect for the invention. The disclosure need not include specific instructions as to how all possible component variants within the functional definition should be obtained (cf. point 3.1.5 of the Reasons).

II. Generally applicable biological processes are not insufficiently described for the sole reason that some starting materials or genetic precursors therefore, e.g. a particular DNA or plasmid, are not readily available to obtain each and every variant of the expected result of the invention (here: product) provided the process as such is reproducible (cf. point 3.3.3 of the Reasons).

III. The non-obviousness of the plasmids also imparts an inventive step to

**Décision de la Chambre de
recours technique 3.3.2, en
date du 27 janvier 1988
T 292/85 - 3.3.2
(Traduction)**

Composition de la Chambre:

Président: P. Lançon
Membres: G. Szabo
F. Antony
G. Paterson
R. Schulte

Demandeur: Genentech, Inc.

**Référence: Expression
polypeptidique/GENENTECH I**

Article: 56, 83, 84, 123 CBE

Règle: 27(1)f) CBE

**Mot clé: "Exposé suffisant - termes
de fonction dans les revendications -
indication de tous les modes de
réalisation - prise en compte
d'inventions futures - éléments non
disponibles ou inappropriés - non-
disponibilité de certains matériaux de
départ pour des procédés généraux" -
"Activité inventive - cas dans lequel
l'état de la technique le plus proche
s'écarte de l'invention - essais voués à
l'échec" - "Connaissances générales
de l'homme du métier - publications
pouvant être considérées comme
faisant partie de ces connaissances
au stade initial d'une technique
donnée" - "Non-évidence de
plasmides - autres objets revendiqués
faisant intervenir des plasmides"**

Sommaire

I. Une invention (en l'espèce biologique) est exposée de manière suffisante s'il est indiqué clairement au moins un mode de réalisation permettant à l'homme du métier d'exécuter l'invention. Pour l'appréciation du caractère suffisant ou non de l'exposé, il est donc sans importance que, s'agissant d'un élément de l'invention, défini en termes de fonction, certaines variantes particulières ne soient pas disponibles ou que certaines autres variantes non spécifiées ne conviennent pas, dès lors que l'homme du métier connaît, grâce à l'exposé de l'invention ou aux connaissances générales communes dans son domaine technique des variantes appropriées produisant le même effet pour l'invention. Il n'est pas nécessaire que l'exposé comprenne des indications particulières sur la manière d'obtenir toutes les variantes possibles d'un élément couvertes par la définition fonctionnelle (point 3.1.5).

II. Des procédés biologiques applicables de manière générale ne doivent pas être considérés comme décrits de manière insuffisante, du seul fait qu'il est difficile de disposer de certains matériaux de départ ou de certains précurseurs génétiques de ces derniers, par exemple d'un ADN ou d'un plasmide donné, en vue d'obtenir chacune des variantes du résultat escompté de l'invention (en l'espèce le produit), à condition que le procédé en tant que tel soit reproductible (point 3.3.3).

III. Le caractère non-évident des plasmides conduit également à reconnaître

spruchten Gegenstände, die sich auf ihre Herstellung und auf ihre Verwendung zur Herstellung von Polypeptiden und Immunogenstoffen beziehen.

Sachverhalt und Anträge

I. Die am 6. November 1978 eingereichte und am 16. Mai 1979 unter der Nummer 1929 veröffentlichte europäische Patentanmeldung Nr. 78 300 596.0 wurde mit Entscheidung der Prüfungsabteilung des Europäischen Patentamts vom 15. Mai 1985, die am 23. Juli 1985 zugestellt wurde, zurückgewiesen. Der Entscheidung lagen die Ansprüche 1 bis 12 zugrunde. Die Hauptansprüche 1 und 9 lauteten wie folgt:

"1. Zum Transformieren eines bakteriellen Wirts geeignetes rekombinantes Plasmid, das ein homologes Regulon und eine heterologe DNS enthält, wobei die heterologe DNS für ein funktionelles heterologes Polypeptid oder ein Zwischenprodukt davon codiert und das homologe Regulon mit der heterologen DNA so angeordnet ist, daß es die Transkription und die Translation der für das funktionelle heterologe Polypeptid oder dessen Zwischenprodukt codierenden heterologen DNS kontrolliert, wobei das sich nach Translation des Transkriptionsprodukts der heterologen DNS in einem geeigneten Bakterium ergebende Expressionsprodukt das funktionelle Polypeptid oder dessen Zwischenprodukt in isolierbarer Form ist

9. Mit einem Klonierungsvehikel nach einem der Ansprüche 1 bis 7 transformiertes Bakterium"

II. Die Zurückweisung wurde damit begründet, daß die Erfindung nicht nach Artikel 83 EPU ausreichend offenbart sei und sich auch im Zusammenhang mit Regel 27 (1) f) EPU Fragen stellten; somit fehle die in Artikel 84 EPU geforderte ausreichende Stützung. Zudem sei gegenüber dem Bezugsdokument Polisky et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, 73, 3900 - 3904) (1) eine erfinderische Tätigkeit nach Artikel 56 EPU nicht festzustellen.

Die Prüfungsabteilung betonte, daß der Fachmann zum Prioritätszeitpunkt in der Lage sein müsse, alle Ausführungsarten in den Ansprüchen wiederholbar auszuführen, ohne dabei erfinderisch tätig werden zu müssen. Die Ansprüche dürften sich nicht auf Bestandteile stützen, die weitere Erfindungen darstellen. Nicht nur könnten solche Ausführungsarten derzeit nicht bereitgestellt werden; auch die spätere Patentierbarkeit dieser Bestandteilverarianten könne beeinträchtigt werden. Die Ansprüche müßten zumindest auf das beschränkt werden, was zum Prioritätszeitpunkt zugänglich sei, d. h. auf bekannte Bakterien, Plasmide und DNS, die sich auf bekannte Polypeptide bezögen. Ein Verfahren zur Herstellung eines menschlichen Hormons könne nicht identisch wiederholt werden, da die DNS-Quelle von Mensch zu Mensch verschieden sei. Im allgemeinen dürfe auf diesem Gebiet der Technik keine Komponente funktionell definiert werden.

the other claimed subject-matters relating to their preparation and to their use for making polypeptides and immunogenic substances.

Summary of Facts and Submissions

I. European patent application 78 300 596.0, filed on 6 November 1978 and published on 16 May 1979 with publication number 1929, was refused by the decision of the Examining Division of the European Patent Office dated 15 May 1985 and notified on 23 July 1985. The decision was based on Claims 1 to 12. The main Claims 1 and 9 were worded as follows:

"1. A recombinant plasmid suited for transformation of a bacterial host comprising a homologous regulon and heterologous DNA, the heterologous DNA encoding a functional heterologous polypeptide or intermediate therefor, said homologous regulon being arranged with said heterologous DNA so as to control transcription and translation of said heterologous DNA encoding said functional heterologous polypeptide or intermediate therefor, whereby on translation of the transcription product of the heterologous DNA in a suitable bacterium, the resulting expression product is said functional polypeptide or intermediate therefor in recoverable form.

9. A bacterium transformed with a cloning vehicle according to any one of Claims 1 to 7."

II. The stated grounds for the refusal were that the disclosure was not sufficient under Article 83 EPC, including questions arising from Rule 27(1)(f) EPC, there was consequently a lack of proper support under Article 84 EPC, and no inventive step could be recognised under Article 56 EPC over the reference Polisky et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, 73, 3900-3904) (1).

The Examining Division insisted that all embodiments in the claims must have been capable of being carried out by the skilled person at the priority date and in a repeatable manner without practising inventive skill. No claims should rely on constituents which represent further inventions. In addition to the impossibility of providing such embodiments at the present, the later patentability of such constituent variants might be adversely affected. Claims should, in effect, at least be limited to what is available at the priority date, i.e. known bacteria, plasmids and DNA relating to known polypeptides. A process for the preparation of a human hormone could not be identically repeated since the source of the DNA in humans varied with the individual. In general, no component should be defined in functional terms in this field of technology.

une activité inventive aux autres objets revendiqués ayant trait à leur préparation et à leur utilisation dans le but de produire des polypeptides et des substances immunogènes.

Exposé des faits et conclusions

I. La demande de brevet européen n° 78 300 596.0, déposée le 6 novembre 1978 et publiée le 16 mai 1979 sous le numéro 1929, a été rejetée le 15 mai 1985 par décision de la Division d'examen de l'Office européen des brevets, notifiée le 23 juillet 1985. Cette décision a été rendue sur la base des revendications 1 à 12. Les revendications principales 1 et 9 s'énonçaient comme suit:

"1. Plasmide recombinant convenant pour la transformation d'un hôte bactérien et comprenant un régulon homologue ainsi qu'un ADN hétérologue, l'ADN hétérologue codant pour un polypeptide hétérologue fonctionnel ou un de ses intermédiaires, le régulon homologue étant disposé avec l'ADN hétérologue de manière à contrôler la transcription et la traduction dudit ADN hétérologue codant pour le polypeptide hétérologue fonctionnel ou un de ses intermédiaires, de telle sorte qu'après traduction du produit de transcription de l'ADN hétérologue dans une bactérie convenable, le produit d'expression résultant soit ledit polypeptide fonctionnel ou un de ses intermédiaires, sous une forme permettant sa séparation.

9. Bactérie transformée au moyen d'un vecteur de clonage suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7."

II. La demande a été rejetée au motif que l'exposé de l'invention était insuffisant eu égard aux dispositions de l'article 83 CBE, notamment en raison des problèmes soulevés par l'application de la règle 27(1)f) CBE, les revendications n'étant par conséquent pas suffisamment fondées au sens de l'article 84 CBE, et que par ailleurs aucune activité inventive au sens de l'article 56 CBE ne pouvait être reconnue par rapport au document cité, émanant de Polisky et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, 73, 3900-3904) (document 1).

La Division d'examen a insisté sur le fait que l'homme du métier aurait dû pouvoir mettre en oeuvre, à la date de priorité, de manière reproductible et sans avoir à faire preuve d'inventivité, tous les modes de réalisation énumérés dans les revendications. Aucune revendication ne devrait se fonder sur des éléments qui constituent d'autres inventions. Outre qu'il est pour l'heure impossible de mettre en oeuvre de tels modes de réalisation, la brevetabilité de ces futures variantes d'éléments risque de s'en trouver affectée. En effet, les revendications devraient au moins être limitées à ce qui existe à la date de priorité, par exemple à des bactéries, des plasmides et des ADN connus relatifs à des polypeptides connus. Un procédé de préparation d'une hormone humaine ne saurait être reproduit à l'identique, étant donné que la source de l'ADN chez l'homme varie d'un individu à l'autre. De manière générale, aucun élément ne devrait être défini en termes de fonction dans ce domaine technique.

Was die erfinderische Tätigkeit anbelangt, so hielt die Prüfungsabteilung die experimentelle Offenbarung des Polisky-Artikels (1) für vielversprechend genug, um danach die Expression heterologer DNS in Bakterien zu entwickeln. Aus dem Bezugsdokument sei bekannt, daß die DNS in den passenden Leseraster eingefügt werden müsse, damit es zur Transkription komme. Dies sei die Sachlage, auch wenn die verwendete DNS nicht zu einem translatierbaren Protein geführt habe oder habe führen können. Überdies werde in dem Artikel (vgl. S. 3904, letzter Absatz, zweiter Satz) erwogen und vorgeschlagen, natürlich vorkommende eukaryotische DNS-Sequenzen darauf zu prüfen, ob sie translatiert werden könnten; dabei werde auf die Möglichkeit hingewiesen, daß es zu einer vollständigen Translation eines funktionellen heterologen Polypeptids komme. Die Prüfungsabteilung war ferner der Ansicht, daß in dem Anspruch eher ein offensichtliches technisches Problem zum Ausdruck gebracht werde, was nicht erfinderisch sei.

III. Die Beschwerdeführerin legte am 13. September 1985 unter Entrichtung der entsprechenden Gebühr gegen diese Entscheidung Beschwerde ein und reichte am 22. November 1985 eine Beschwerdebegründung nach. Ein Dritter erhob am 15. September 1986 aufgrund von Artikel 115 EPU und unter Hinweis auf einen Artikel von Selker et al., *J. Bacteriology*, 1977, 129, 388-394 (2) Einwendungen gegen die Patentierbarkeit des beanspruchten Gegenstands. Die Kammer forderte die Beschwerdeführerin gemäß Artikel 110 (2) EPU auf, dazu Stellung zu nehmen. Die Stellungnahme ging am 30. Dezember 1986 ein. Die Kammer äußerte sich dann am 2. Juni 1987 in einem Bescheid zu den materiellrechtlichen Aspekten der Sache und wies dabei insbesondere auf die Rolle und die Bereitstellung des Regulons als eines der entscheidenden Merkmale hin; die Beschwerdeführerin reichte dazu am 28. August 1987 eine Erwiderung ein, der weitere Anspruchsätze als Hilfsanträge beigelegt waren.

IV. Am 26. und 27. Januar 1988 fand eine mündliche Verhandlung statt. In deren Verlauf wurde im Namen der Beschwerdeführerin ein neuer Antrag mit 16 Ansprüchen eingereicht, der an die Stelle aller früheren Haupt- und Hilfsanträge treten sollte. Die Ansprüche 1 und 9 bis 13 lauteten wie folgt: "1. Zum Transformieren eines bakteriellen Wirts geeignetes rekombinantes Plasmid, das ein homologes Regulon, heterologe DNS und ein oder mehrere Terminationscodons enthält, wobei die heterologe DNS für ein gewünschtes funktionelles heterologes Polypeptid oder ein Zwischenprodukt davon codiert, das durch endogene proteolytische Enzyme nicht abgebaut wird, wobei die DNS mit dem homologen Regulon in dem passenden Leseraster zwischen dem Regulon und den Terminationscodons angeordnet ist, wobei das durch Translation des Transkriptionsprodukts der heterologen DNS in einem

As to the inventive step the Examining Division construed the experimental disclosure of the Polisky paper (1) as sufficiently encouraging to develop the expression of heterologous DNA in bacteria. It was said to be known from the reference that for transcription to occur the DNA must be inserted in the correct reading frame. This was the position in spite of the fact that the DNA used did not or could not lead to a translatable protein. Moreover, (cf. page 3904, last paragraph, second sentence) the article envisaged and suggested examination of the possibility of translating normally occurring eukaryotic DNA sequences, and foresaw that extensive translation of a functional heterologous polypeptide might occur. It was also suggested by the Examining Division that the claim was rather an expression of an obvious problem and there was no invention in that.

III. The Appellant submitted a Notice of Appeal against the decision, together with payment of the fee on 13 September 1985 and filed a Statement of Grounds on 22 November 1985. Some observations were filed under Article 115 EPC by a third party on 15 September 1986 citing an article by Selker et al., *J. Bacteriology*, 1977, 129, 388-394 (2) against the patentability of the claimed subject-matter. The Appellant was invited by the Board under Article 110(2) EPC to file comments on the observations. The comments were then received on 30 December 1986. The Board thereafter issued a Communication on the substantial issues of the case on 2 June 1987, raising in particular the role and the provision of the regulon as one of the critical features, and the Appellant filed a reply on 28 August 1987, including additional sets of claims filed as auxiliary requests.

IV. An oral hearing was held on 26 and 27 January 1988. During the course of the hearing a new request with 16 claims was submitted on behalf of the Appellant to replace all earlier main and auxiliary requests. Claims 1 and 9 to 13 were worded as follows:

"1. A recombinant plasmid suited for transformation of a bacterial host wherein the plasmid comprises a homologous regulon, heterologous DNA, and one or more termination codon(s) the heterologous DNA encoding a desired functional heterologous polypeptide or intermediate thereof which is not degraded by endogenous proteolytic enzymes, said DNA being positioned in proper reading frame with said homologous regulon between said regulon and the termination codon(s), whereby on translation of the transcription product of the heterologous DNA in a suitable bacterium, the resulting expression product is said desired func-

S'agissant de l'activité inventive, la Division d'examen a considéré que la partie expérimentale de l'article de Polisky (document 1) constituait un encouragement suffisant pour développer l'expression d'ADN hétérologue dans des bactéries. Elle a soutenu qu'il ressortait de ce document que, pour qu'il y ait transcription, l'ADN doit être inséré dans le cadre de lecture adéquat. Elle a défendu ce point de vue, en dépit du fait que l'ADN utilisé ne conduisait pas ou ne pouvait pas conduire à une protéine traduisible. Par ailleurs (cf. page 3904, dernier alinéa, deuxième phrase), il était selon elle envisagé et même suggéré dans cet article d'étudier la possibilité de traduire des séquences naturelles d'ADN eucaryote, et signalé qu'il se pourrait que l'on obtienne une traduction complète d'un polypeptide hétérologue fonctionnel. La Division d'examen a également laissé entendre que la revendication était plutôt l'expression d'un problème évident, et n'impliquait donc aucune activité inventive.

III. Le 13 septembre 1985, la demanderesse a formé un recours contre cette décision en acquittant la taxe correspondante. Le mémoire exposant les motifs du recours a été déposé le 22 novembre 1985. Le 15 septembre 1986, un tiers a présenté des observations en vertu de l'article 115 CBE: citant un article de Selker et al., *J. Bacteriology* 1977, 129, 388-394 (document 2), il contestait la brevetabilité de l'objet revendiqué. Conformément à l'article 110(2) CBE, la Chambre a invité la requérante à prendre position au sujet de ces observations. La réponse de celle-ci a été reçue le 30 décembre 1986. Dans la notification qu'elle a alors émise le 2 juin 1987 sur les questions de fond, la Chambre déclarait notamment que le rôle et la mise à disposition du régulon constituaient l'une des caractéristiques essentielles. Le 28 août 1987, l'Office a reçu la réponse de la requérante, ainsi que des jeux supplémentaires de revendications déposés par celle-ci à titre de requêtes subsidiaires.

IV. Au cours de la procédure orale qui a eu lieu les 26 et 27 janvier 1988, il a été présenté au nom de la requérante une nouvelle requête portant sur seize revendications, en remplacement de toutes les requêtes, principale et subsidiaires, qui avaient été présentées jusque-là. La revendication 1 et les revendications 9 à 13 s'énonçaient comme suit: "1. Plasmide recombinant convenant pour la transformation d'un hôte bactérien, ledit plasmide comprenant un régulon homologue, un ADN hétérologue et un ou plusieurs codons de terminaison, l'ADN hétérologue codant pour un polypeptide hétérologue fonctionnel désiré ou un de ses intermédiaires qui n'est pas dégradé par des enzymes protéolytiques endogènes, ledit ADN étant placé dans le cadre de lecture convenable avec ledit régulon homologue entre ledit régulon et le ou les codons de terminaison, par traduction du produit de transcription de l'ADN

geeigneten Bakterium hergestellte Expressionsprodukt das gewünschte funktionelle Polypeptid oder dessen Zwischenprodukt in isolierbarer Form ist

9. Verfahren zur Herstellung eines rekombinanten Plasmids nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem ein Abschnitt einer doppelsträngigen DNS, die ein intaktes Replikon und nacheinander a) ein Regulon zur Kontrolle der Transkription und Translation in einem bakteriellen Wirt und b) eine Erkennungsstelle für eine Restriktionsendonuclease aufweist, mit einer geeigneten Restriktionsendonuclease so behandelt wird, daß ein DNS-Fragment entsteht, das das Replikon und das Regulon enthält, und an dieses im passenden Leseraster mit dem Regulon eine heterologe DNS angehängt wird, welche für ein funktionelles heterologes Polypeptid oder ein Zwischenprodukt dafür codiert, das durch endogene proteolytische Enzyme nicht abgebaut wird, wobei die heterologe DNS eine terminale Nucleotid-Gruppe aufweist, die an das DNS-Fragment angehängt werden kann und so das rekombinante Plasmid ergibt

10. Mit einem rekombinanten Plasmid nach einem der Ansprüche 1 bis 8 transformiertes Bakterium

11. Bakterienkultur mit nach Anspruch 10 transformierten Bakterien

12. Verfahren zur bakteriellen Herstellung eines funktionellen heterologen Polypeptids oder eines Zwischenprodukts davon, bei dem eine Bakterienkultur nach Anspruch 11 gezüchtet wird, um die Expression des Polypeptids oder dessen Zwischenprodukts herbeizuführen

13. Verfahren nach Anspruch 12 zur Herstellung einer immunogenen Substanz mit einem Polypeptid-Hapten, bei dem

a) ein rekombinantes Plasmid bereitgestellt wird, das ein homologes Regulon sowie im passenden Leseraster damit eine für das Hapten codierende heterologe DNS-Sequenz, eine DNS-Sequenz, die für eine zweite Aminosäure-Sequenz codiert, welche groß genug ist, um das Produkt der DNS-Expression immunogen zu machen, und ein oder mehrere Terminationscodons aufweist;

b) ein mit dem rekombinanten Plasmid transformiertes Bakterium gezüchtet wird, wobei es zur Expression eines konjugierten Polypeptids kommt, welches im wesentlichen aus der Aminosäure-Sequenz des Haptens und der zweiten Aminosäure-Sequenz besteht; und

c) das konjugierte Polypeptid auf seine Fähigkeit zur Erzeugung von Antikörpern gegen das Hapten geprüft wird"

tional polypeptide or intermediate therefor in recoverable form.

9. A process for the production of a recombinant plasmid as defined in any one of the preceding claims which comprises treating a length of double stranded DNA comprising an intact replicon and in sequence (a) a regulon for controlling transcription and translation in a bacterial host and (b) a restriction endonuclease recognition site, with a suitable restriction endonuclease to form a DNA fragment that comprises the replicon and the regulon and ligating thereto in proper reading frame with said regulon a heterologous DNA coding for a functional heterologous polypeptide or intermediate therefor which is not degraded by endogenous proteolytic enzymes, said heterologous DNA having a terminal nucleotide grouping which is ligatable to said DNA fragment, to give said recombinant plasmid.

10. A bacterium transformed with a recombinant plasmid according to any one of Claims 1 to 8.

11. A bacterial culture comprising transformed bacteria according to Claim 10.

12. A process for the bacterial production of a functional heterologous polypeptide or intermediate therefor comprising growing a bacterial culture as defined in Claim 11 to bring about expression of said polypeptide or intermediate.

13. A process according to Claim 12 for producing an immunogenic substance comprising a polypeptide hapten comprising:

(a) providing a recombinant plasmid containing a homologous regulon, and in proper reading frame therewith, a heterologous DNA sequence encoding the hapten, a DNA sequence encoding a second amino acid sequence sufficient in size to render the product of DNA expression immunogenic and one or more termination codons;

(b) growing a bacterium transformed with the recombinant plasmid occasioning expression of a conjugate polypeptide consisting essentially of the amino acid sequence of the hapten and the second amino acid sequence; and

(c) testing the conjugate polypeptide for its ability to raise antibodies against said hapten".

hétérologue dans une bactérie convenable, le produit d'expression résultant étant ainsi ledit polypeptide fonctionnel désiré ou un de ses intermédiaires, sous une forme permettant sa séparation.

9. Procédé de production d'un plasmide recombinant suivant l'une quelconque des revendications précédentes, qui consiste à traiter une certaine longueur d'ADN bicaténaire comprenant un réplikon intact et, successivement (a) un régulon destiné au contrôle de la transcription [et] de la traduction dans un hôte bactérien et (b) un site de reconnaissance d'endonuclease de restriction, avec une endonucléase de restriction convenable pour former une fraction d'ADN qui comprend le réplikon et le régulon, et à y effectuer une ligation dans un cadre de lecture convenable entre ledit régulon et un ADN hétérologue codant pour un polypeptide hétérologue fonctionnel ou un de ses intermédiaires qui n'est pas dégradé par des enzymes protéolytiques endogènes, ledit ADN hétérologue comprenant un groupement nucléotidique terminal dont la ligation peut s'effectuer audit fragment d'ADN, pour donner le dit plasmide recombinant.

10. Bactérie transformée au moyen d'un plasmide recombinant suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8.

11. Culture bactérienne comprenant des bactéries transformées suivant la revendication 10.

12. Procédé de production bactérienne d'un polypeptide hétérologue fonctionnel ou d'un de ses intermédiaires, consistant à faire croître une culture bactérienne suivant la revendication 11 pour provoquer l'expression dudit polypeptide ou dudit intermédiaire.

13. Procédé suivant la revendication 12, pour la production d'une substance immunogène comprenant un haptène polypeptidique, consistant:

(a) à produire un plasmide recombinant contenant un régulon homologue et, dans un cadre de lecture convenable avec celui-ci, une séquence d'ADN hétérologue codant pour l'haptène, une séquence d'ADN codant pour une seconde séquence d'acides-amino de dimensions suffisantes pour rendre immunogène le produit de l'expression de l'ADN, et un ou plusieurs codons de terminaison;

(b) à faire croître une bactérie transformée au moyen du plasmide recombinant, provoquant l'expression d'un polypeptide conjugué comprenant essentiellement la séquence d'acides-amino de l'haptène et la seconde séquence d'acides-amino; et

(c) à tester l'aptitude du polypeptide conjugué à provoquer la production d'anticorps contre ledit haptène*.

*Ndt: texte de la traduction française produite par la requérante.

V. Die Beschwerdeführerin brachte im Verfahren und in der mündlichen Verhandlung im wesentlichen folgendes vor:

a) Bei der Prüfung der Fragen im Zusammenhang mit Artikel 84 EPÜ müsse der Beitrag zum Stand der Technik im Vergleich zum Polisky-Artikel (1) berücksichtigt werden. Nach dem "Protokoll über die Auslegung des Artikels 69 des Übereinkommens" sei der Schutzbereich des europäischen Patents so auszulegen, daß ein angemessener Schutz für den Patentinhaber mit ausreichender Rechtssicherheit für Dritte verbunden werde. Daher müsse die Art des Beitrags zum Stand der Technik bei der Beurteilung des Umfangs und der Stützung der Ansprüche eine Rolle spielen.

b) Die erfinderische Tätigkeit müsse von der Warte des hypothetischen Durchschnittsfachmanns aus und nicht aus der Sicht von Forschern wie Polisky und seinen Mitarbeitern beurteilt werden, die ausgesprochen scharfsichtig, erfinderisch und einfallsreich gewesen seien. Selbst sie hätten jedoch in ihrem Artikel - bis auf eine kurze und äußerst spekulative Passage - lediglich die Transkription erläutert.

c) Aus den vor dem Polisky-Artikel (1) liegenden Veröffentlichungen gehe hervor, daß die Transkription nicht erfolgreich verlaufe, wenn die von einem Frosch stammende insertierte DNS unter heterologer Kontrolle stehe; Polisky und seine Mitarbeiter hätten es sich deshalb zur Aufgabe gemacht festzustellen, ob eine homologe Kontrolle eher zum Erfolg führe. Selbst wenn es dabei beiläufig auch zu einer Translation gekommen sei, so hätten andere keinesfalls wissen können, was genau abgelaufen sei, da weder das eingebaute Fragment noch das Ergebnis sequenziert worden sei. Die heterologe DNS sei jedenfalls nur für die Transkription eingebaut worden, da mit ihr nur grundsätzlich nichttranslatierbare ribosomale RNA-Sequenzen hergestellt werden sollten.

d) Zwar werde in dem genannten Artikel wegen einer charakteristischen β -Galactosidase-Sequenz im Plasmid (im folgenden β -Gal genannt) die Vermutung geäußert, daß es beiläufig zu Teiltranslationen der DNS-Sequenzen komme; die Ergebnisse hätten jedoch mit anderen ribosomalen DNS-Fragmenten des Frosches nicht wiederholt werden können. Dennoch sei im letzten Absatz des Artikels die Möglichkeit ins Auge gefaßt worden, ein "funktionelles eukaryotisches Polypeptid" zu exprimieren, was jedoch mit einer heterologen ribosomalen Bindestelle und nicht mit einem für diesen Zweck geeigneten homologen Regulon durchgeführt werden sollte. Der Verfasser sei ganz klar davon ausgegangen, daß die hypothetische Verwendung des letzteren nur zu einem kovalenten Hybrid mit β -Gal führen würde, das nur eine Sequenz enthalte, die der heterologen DNS bis zum ersten "Nonsense"- oder Stop-Codon entspreche. In dem Artikel, der als nächstlie-

V. The Appellant submitted in the proceedings and at the oral hearing substantially the following arguments:

(a) The assessment of the contribution to the art in comparison with the Polisky (1) reference must be kept in mind when considering the question of Article 84 EPC. According to the "Protocol on the Interpretation of Article 69 of the Convention", the construction of the protection conferred by the European patent must be interpreted as combining a fair protection for the patentee with a reasonable degree of certainty for the third parties. Thus, the character of the advance should have a bearing on questions of scope and support.

(b) The inventive step must be assessed through the eyes of the hypothetical ordinary person skilled in the art and not on the basis of a researcher such as experts like Polisky and his co-workers who were very perceptive, ingenious and imaginative. Yet they only went as far as explaining transcription in their article except for a short passage which was very speculative.

(c) Publications before the Polisky paper (1) showed no success with transcription when inserted DNA, originating from a frog, had been under heterologous control, and therefore the task for Polisky and his co-workers was to see whether homologous control would be successful instead. Even if there was some incidental translation involved, there was, to others, no way of knowing what happened exactly since neither the inserted fragment nor the result was sequenced. In any case, the heterologous DNA was only inserted for transcription since it was only intended to yield basically untranslatable ribosomal RNA sequences.

(d) There were some assumptions in the cited paper as to partial incidental translations of the DNA sequences in view of a distinctive β -galactosidase sequence in the plasmid (hereinafter β -gal), but the repetition of the results was not possible with further ribosomal DNA fragments from the frog. Notwithstanding this, in the final paragraph the paper speculated on the possibility of expressing a "functional eukaryotic polypeptide" but this was envisaged to be carried out with a heterologous ribosomal binding site and not with a homologous regulon for the purpose. The hypothetical use of the latter was clearly seen as yielding only a covalent hybrid with β -gal, containing only a sequence corresponding to the heterologous DNA until the first "nonsense", i.e. stop-codon. No appreciation of the need for an in-phase relationship appeared in the paper which is considered to be the closest state of the art. The Examining Division made a technical error in de-

V. Tant au cours de la procédure écrite que de la procédure orale, la requérante a en substance développé les arguments suivants:

a) Pour savoir si les conditions énoncées à l'article 84 CBE sont remplies, il convient de tenir compte de l'appréciation qui a été donnée de la contribution apportée à l'état de la technique par rapport au document Polisky (document 1). Aux termes du "Protocole interprétatif de l'article 69 de la Convention", il convient de donner de l'étendue de la protection conférée par le brevet européen une interprétation qui assure à la fois une protection équitable au demandeur et un degré raisonnable de certitude aux tiers. Par conséquent, pour l'appréciation de l'étendue et du fondement des revendications, il y a lieu de tenir compte de la nature du progrès réalisé par rapport à l'état de la technique.

b) L'activité inventive doit être appréciée par référence aux connaissances d'un homme du métier de compétence moyenne, et non par référence au savoir de spécialistes tels que Polisky et son équipe de chercheurs, qui se sont montrés très perspicaces, ingénieux et imaginatifs. Eux-mêmes pourtant, abstraction faite d'un bref passage qui était très théorique, se sont bornés, dans leur article, à expliquer la transcription.

c) Les publications antérieures au document Polisky (document 1) n'ont fait état d'aucune transcription réussie lorsque l'ADN inséré, provenant d'une grenouille, se trouvait sous contrôle hétérologue. Pour Polisky et ses collaborateurs, il s'agissait en conséquence de savoir si un contrôle homologue pouvait par contre conduire au succès. Même si ceci pouvait conduire fortuitement à une traduction, il était impossible pour tout autre que les inventeurs de savoir ce qui était exactement produit, puisque ni le fragment inséré, ni le résultat n'étaient séquencés. De toute façon, l'ADN hétérologue n'était inséré qu'en vue de la transcription, étant donné que l'on ne visait qu'à confectonner des séquences d'ADN ribosomal en principe intraduisibles.

d) Dans le document cité, il était avancé l'idée que l'on pouvait obtenir fortuitement des traductions partielles des séquences d'ADN, en raison d'une séquence caractéristique de la β -galactosidase dans le plasmide (ci-après dénommée β -gal), mais des résultats similaires n'ont pu être obtenus avec d'autres fragments d'ADN ribosomal de la grenouille. Néanmoins, dans le dernier alinéa, l'auteur du document s'interrogeait sur la possibilité d'exprimer un "polypeptide eucaryote fonctionnel", en envisageant toutefois d'utiliser à cette fin non pas un régulon homologue, mais un site d'attachement ribosomal hétérologue. Il considérait de toute évidence que l'utilisation éventuelle d'un tel régulon ne conduirait qu'à un hybride covalent avec β -gal, contenant uniquement une séquence correspondant à l'ADN hétérologue jusqu'au premier codon "non-sens", c'est-à-dire au codon d'arrêt. Ce document, considéré comme constituant

gender Stand der Technik gelte, werde nicht darauf hingewiesen, daß beide Sequenzen in Phase sein müßten. Der Prüfungsabteilung sei ein technischer Fehler unterlaufen, als sie aus den Experimenten Poliskys den Schluß gezogen habe, ein fachkundiger Leser erfahre daraus, daß ein passender Leseraster erforderlich sei.

e) Was die Frage der ausreichenden Offenbarung und damit der Klarheit und der Stützung der Ansprüche nach den Artikeln 83 und 84 EPU anbelange, so beweihe die Flut der im Anschluß an die Erfindung erschienenen Veröffentlichungen ihre allgemeine Anwendbarkeit und ihren Wert als bahnbrechende Erfindung. Für funktionelle Begriffe wie z. B. "geeignete Bakterien" gelte, daß ein homologes Regulon nur in Bakterien wirke, in denen es normalerweise endogen vorkomme. Es liege kein Grund zu der Annahme vor, daß die Erfindung unter den vorgeschlagenen Bedingungen nicht ausführbar sei. Eine Offenbarung sei nur dann nicht ausreichend, wenn nachgewiesen werde, daß der Mißerfolg auch bei gutgläubigem Bemühen unvermeidbar sei.

f) Es genüge grundsätzlich, wenn ein einziger Weg zur Ausführung der Erfindung aufgezeigt werde. Die Erfindung sei nicht identisch mit ihren Bestandteilen, da deren Varianten untereinander frei austauschbar seien. Keiner ihrer Bestandteile, der sich später einmal als erfinderisch hätte herausstellen können, sei per se beansprucht worden. Das Verfahren könne buchstäblich unbegrenzt zur Herstellung ausreichend großer Polypeptide angewandt werden. Es sei nicht notwendig, daß die erfindungsgemäßen Produkte und Zwischenprodukte direkt nützlich seien.

g) Was die Frage der Bereitstellung des Regulons in der richtigen In-Phase-Position, d. h. dem geeigneten Leseraster, anbelange, so müsse entweder das eingefügte Gen unmittelbar auf das ATG-Startcodon folgen, oder die Zahl der Nucleotiden zwischen diesem und dem relevanten Gen müsse bei konjugierten Fusionsnucleotiden ein Mehrfaches von 3 sein. Die Beschreibung offenbare, wie einzelne Nucleotide eingefügt werden müßten; der Literatur sei zu entnehmen, wie die Sequenz auf jede beliebige Länge gebracht werden könne. Zum Prioritätszeitpunkt sei eine Reihe von Kontrollregionen bekannt gewesen; da man wisse, wo die Schnittstellen lägen, sei hier eine maßgeschneiderte Anpassung möglich gewesen. Das Ergebnis des Verdauens der in der Anmeldung verwendeten λ -plac-5-DNS sei zum Prioritätszeitpunkt der Anmeldung bekannt gewesen.

VI. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Erteilung des Patents auf der Grundlage der in der mündlichen Verhandlung vorgelegten Beschreibung und der Ansprüche 1 bis 16 sowie der ursprünglich eingereichten Zeichnungen.

ducing from Polisky's experimental work that a skilled reader would be taught anything about the need for a correct reading frame.

(e) As to the question of sufficiency of disclosure and the related question of clarity and support for the claims under Articles 83 and 84 EPC, the host of publications following the invention showed its general applicability and value as a pioneer invention. Functional terms like suitable bacteria were governed by the fact that a homologous regulon only works in bacteria where they were ordinarily endogenous. There was no reason to assume that the invention would be unworkable under the suggested circumstances. Insufficiency should be a matter of evidence showing that failure was inevitable even under a bona fide effort.

(f) It was basically enough to show one way of carrying out the invention. The invention was not identical with its elements since the variants of its constituents could be freely substituted for each other. None of its elements which might have turned out to be inventive in the future was claimed per se. The method had virtually infinite applicability to provide any polypeptide which is large enough. No direct utility of the products and intermediates prepared by the invention was required.

(g) With regard to the question of providing the regulon in the correct in-phase position, i.e. proper reading frame, the ATG starting code must either be immediately followed by the inserted gene or there must be multiples of three as to the number of nucleotides between this and the relevant gene in case of conjugated fusion nucleotides. The specification disclosed how to add single nucleotides and there were references in the literature showing how to adjust the sequence to any desired length. A number of control regions were available at the priority date and the knowledge of restriction sites enabled appropriate tailoring in this respect. The outcome of the digestion of λ -plac-5 DNA, utilised in the application, was well known at the priority date of the application.

VI. The Appellant requested that the decision under appeal be set aside and that the patent be granted on the basis of the description and Claims 1 to 16 as submitted during the oral proceedings, with the drawings as originally filed.

l'état de la technique le plus proche, n'indiquait pas que les deux séquences devaient être en phase. La Division d'examen a commis une erreur technique en estimant que les travaux expérimentaux de Polisky conduiraient un homme du métier qui en aurait connaissance à conclure à la nécessité d'un cadre de lecture adéquat.

e) S'agissant de la question de savoir si l'exposé de l'invention est suffisant et si les revendications sont claires et fondées, comme le prescrivent les articles 83 et 84 CBE, la multitude de publications qui ont suivi l'invention montrent que celle-ci est applicable de manière générale et qu'elle prend valeur d'oeuvre de pionnier. Des termes de fonction tels que "bactéries convenables" sont dictés par le fait qu'un régulon homologue ne fonctionne que dans des bactéries dans lesquelles il est normalement endogène. Il n'y a aucune raison de penser que l'invention ne pourrait être exécutée dans les conditions proposées. Un exposé est insuffisant uniquement s'il est prouvé que l'échec est inévitable, même pour qui accomplit des efforts de bonne foi.

f) Il suffit en principe d'exposer un seul mode de réalisation de l'invention. L'invention n'est pas identique à ses éléments constitutifs, étant donné que les variantes de ces derniers sont librement interchangeables. Aucun de ses éléments susceptibles d'impliquer à l'avenir une activité inventive n'a été revendiqué en soi. Le procédé peut être utilisé de manière quasiment illimitée pour produire un polypeptide de taille suffisante. Il n'est pas nécessaire que les produits selon l'invention et que les produits intermédiaires correspondants soient directement utiles.

g) En ce qui concerne le positionnement correct du régulon en phase, c'est-à-dire dans le cadre de lecture adéquat, le gène inséré doit suivre immédiatement le codon de départ adéquat ATG, ou le nombre de nucléotides situés entre ce codon et le gène adéquat doit être un multiple de trois (nucléotides de fusion conjugués en l'occurrence). Le mode d'insertion des nucléotides isolés ressort de la description, et la littérature spécialisée indique comment donner à la séquence la longueur voulue. Un certain nombre de régions de contrôle étaient connues à la date de priorité. Les sites de restriction étant eux aussi connus, la longueur pouvait être ajustée sur mesure. Le résultat de la digestion de l'ADN λ -plac-5 utilisé dans la demande était connu à la date de priorité de la demande.

VI. La requérante a conclu à l'annulation de la décision attaquée et à la délivrance du brevet sur la base de la description et des revendications 1 à 16 soumises lors de la procédure orale ainsi que des dessins déposés à l'origine.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde entspricht den Artikeln 106 bis 108 und Regel 64 EPÜ; sie ist somit zulässig.

2. Änderungen

Durch die in die vorliegenden Ansprüche aufgenommenen Änderungen ist der Gegenstand der Anmeldung nicht über den Inhalt der ursprünglich eingereichten Fassung hinaus erweitert worden (Art. 123 (2) EPÜ). Die Ansprüche sind außerdem durch die Beschreibung gestützt (Art. 84 EPÜ).

2.1 So wurde insbesondere das in den Hauptanspruch aufgenommene Merkmal "Terminationscodon(s)" Seite 2, Zeilen 3 bis 5 entnommen. Der Satz "wobei die DNS ... zwischen dem Regulon und den Terminationscodons angeordnet ist" ergibt sich aus der Starterrolle des Regulons und der Terminationsrolle der Codons (s. S. 2, Zeilen 5 bis 7) sowie aus den dazugehörigen Beispielen. Die anderen Merkmale sind entweder unmittelbar dem ursprünglichen Anspruch 1 entnommen oder werden durch die Offenbarung insgesamt impliziert und also daraus abgeleitet. So sollen die dem Begriff "heterologes Polypeptid" vorangestellten Attribute "gewünschtes funktionelles" diesen erläutern und können im Hinblick auf das zu erzielende Produkt nur bedeuten, daß sich die codierende Sequenz der DNS und das Ergebnis der Expression exakt entsprechen. Sie unterscheiden das beanspruchte Plasmid von denjenigen, die bei der Expression möglicherweise nur unerwünschte (Junk-) Proteine ergeben. Der Begriff "Zwischenprodukte" weist dementsprechend auf Polypeptide hin, die zur Erzielung der gewünschten Polypeptide - z. B. über ein größeres Protein - verwendet werden, wie den Beispielen in der Offenbarung zu entnehmen ist.

2.2 Die Beschränkung der mit dem Plasmid zu erzielenden Polypeptidprodukte auf solche, die "durch proteolytische Enzyme nicht abgebaut werden", geht auf die Erklärungen auf Seite 25, Zeile 26 bis Seite 26, Zeile 3 zurück, die diesbezüglich eine allgemeine Lehre für den Fachmann enthalten.

Gegenstände, die die technische Aufgabe nicht lösen können, wurden damit aus dem Umfang des Anspruchs ausgeschlossen. Obwohl das Plasmid das gewünschte Somatostatin-DNS-Fragment an der richtigen Stelle enthielt (vgl. S. 25, Zeilen 21 bis 25) war kein exprimiertes Produkt festzustellen. Mit dieser Änderung wird auch der Einwand nach Regel 27 (1) f) EPÜ ausgeräumt (vgl. angefochtene Entscheidung, S. 12), daß weder Somatostatin noch die Insulinketten unmittelbar exprimiert und isoliert worden seien. Der Anspruch ist jetzt auf solche Fälle beschränkt, in denen kein Abbau erfolgt und eine Isolierung möglich ist.

2.3 Die übrigen Ansprüche im Antrag entsprechen entweder den ursprüng-

Reasons for the Decision

1. The appeal complies with Articles 106 to 108 and Rule 64 EPC and is, therefore, admissible.

2. Amendments.

The amendments which are incorporated in the present claims are not such that the application contains subject-matter which extends beyond the content of the application as filed (Article 123(2) EPC). Furthermore, such claims are supported by the description (Article 84 EPC).

2.1. In particular, the feature "termination codon(s)" added to the main claim was taken from page 2, lines 3-5. The phrase: "... said DNA being positioned ... between said regulon and the termination codons ..." follows from the initiating role of the regulon and termination role of the codons, from page 2, lines 5-7, as well as from the examples illustrating this. The other features are either directly taken from original Claim 1 or implied by and therefore derived from the whole disclosure as such. Thus, the phrase "desired functional" qualifying the term "heterologous polypeptide" is explanatory and can, in view of the product to be obtained, only mean the exact correspondence between the DNA code and the result of the expression. It distinguishes the claimed plasmid from those processes which might only provide undesired (junk) proteins. The term "intermediates" is accordingly indicative of polypeptides which are used in order to obtain the desired ones, for instance via a larger protein as exemplified in the disclosure.

2.2. As to the limitation of the polypeptide products to be obtained with the plasmid, to those which are "not degraded by proteolytic enzymes", this is based on the statements from page 25, line 26 to page 26, line 3, which provide a general teaching in this respect to the skilled person.

Subject-matter which was not capable of solving the technical problem was thereby excluded from the scope of the claim. In spite of the fact that the plasmid contained the desired somatostatin DNA fragment properly inserted (cf. page 25, lines 21-25) no expressed product could be detected. The amendment also removes the ground for objection under Rule 27(1)(f) EPC (cf. impugned decision, page 12) which suggested that neither somatostatin nor the insulin chains had been expressed and recovered directly. The claim is now confined to circumstances where no degradation occurs and recovery is possible.

2.3. The rest of the claims in the request either correspond to original

Motifs de la décision

1. Le recours répond aux conditions énoncées aux articles 106, 107 et 108 ainsi qu'à la règle 64 CBE. Il est donc recevable.

2. Modifications

Les modifications apportées au texte actuel des revendications ne sont pas de nature à étendre l'objet de la demande au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée (art. 123(2) CBE). Les revendications se fondent au demeurant sur la description (art. 84 CBE).

2.1 En principe, la caractéristique "le ou les codons de terminaison" ajoutée à la revendication principale est tirée de la page 2 de la description, lignes 3 à 5. La phrase "... ledit ADN étant placé ... entre ledit régulon et le ou les codons de terminaison ..." découle du rôle d'initiation du régulon et du rôle de terminaison des codons exposé à la page 2, lignes 5 à 7, ainsi que des exemples correspondants. Les autres caractéristiques sont directement reprises de la revendication 1 déposée à l'origine ou suggérées par l'ensemble de l'exposé de l'invention, dont elles découlent par conséquent. Ainsi, les mots "fonctionnel désiré" se rapportant à l'expression "polypeptide hétérologue" ont valeur explicative et signifient simplement, s'agissant du produit visé, que la séquence codante de l'ADN et le résultat de l'expression se correspondent exactement. Ils distinguent le plasmide revendiqué de ceux qui sont susceptibles de ne produire que des protéines non désirées (déchets) lors de l'expression. Le mot "intermédiaires" désigne par conséquent des polypeptides utilisés en vue d'obtenir les polypeptides désirés, par exemple au moyen d'une protéine de plus grande taille, comme le montrent les exemples cités dans l'exposé.

2.2 La limitation des produits polypeptidiques devant être obtenus au moyen du plasmide à ceux qui "ne sont pas dégradés par des enzymes protéolytiques" se fonde, elle, sur le passage qui va de la page 25, ligne 26 à la page 26, ligne 3, passage qui fournit à l'homme du métier un enseignement général à ce sujet.

Tout objet ne permettant pas de résoudre le problème technique a ainsi été exclu de l'étendue de la revendication. Bien que le plasmide ait contenu au bon endroit le fragment désiré d'ADN de la somatostatine (cf. page 25, lignes 21 à 25), aucun produit exprimé ne pouvait être décelé. La modification apportée à la revendication permet en outre de remédier à l'objection soulevée en vertu de la règle 27(1) f) CBE (cf. décision attaquée, page 12), à savoir que ni la somatostatine, ni les chaînes d'insuline n'ont été exprimées et séparées directement. La revendication se limite à présent aux cas où il n'y a pas de dégradation et où la séparation est possible.

2.3 Les autres revendications contenues dans la requête correspondent

lichen Ansprüchen oder stützen sich auf die Offenbarung. Zu den letzteren gehören der Anspruch 3, der durch Seite 6, Zeilen 1 und 2 impliziert wird, sowie folgende Ansprüche, die sich auf die jeweils angegebenen Passagen und auf die Beschreibung insgesamt stützen: Anspruch 4 auf Seite 6, Zeilen 4 und 5, Anspruch 7 auf Seite 10, Zeilen 23 und 24, Anspruch 9 in bezug auf seine zusätzlichen Merkmale auf Seite 3, Zeile 24 und Seite 5, Zeilen 8 bis 15, Anspruch 10 auf Seite 17, Zeilen 23 bis 24, Anspruch 11 auf Seite 17, Zeilen 36 ff. und Anspruch 12 auf Seite 40, Zeile 21 bis Seite 41, Zeile 22.

2.4 Die Aufnahme der neuen unabhängigen Ansprüche 13 bis 16 beruht auf der Offenbarung in der Beschreibung (S. 13, Zeile 22 bis S. 14, Zeile 12), wo die mögliche Bereitstellung immunogener Konstrukte mit "Hapten"-Polypeptiden angesprochen wird, sowie auf der tatsächlichen Herstellung dieser Konstrukte mit Somatostatin in den Beispielen (S. 26 bis 30 und S. 33, Zeilen 32 bis 35). Insbesondere das Erfordernis, daß die zweite Aminosäuresequenz so groß sein muß, daß das Produkt immunogen wird, geht auf die Zeilen 29 und 30 auf Seite 13 zurück; die jeweiligen Bezugnahmen auf die Radioimmunwirkung des Somatostatin-Konstrukts sprechen in vielen Fällen für den immunogenen Charakter der Produkte und damit für die Notwendigkeit einer Teststufe, wie in Anspruch 13 angegeben.

Alle Ansprüche können deshalb als durch die Offenbarung gestützt gelten und entsprechen somit formal den Artikeln 84 und 123(2) EPÜ. Die entsprechenden Änderungen der Beschreibung, die in der mündlichen Verhandlung vorgelegt wurden und zu denen auch Berichtigungen offensichtlicher Schreibfehler gehören, sind zulässig.

3. Ausreichende Offenbarung und Stützung (Artikel 83 und 84 EPU)

Die in dieser Hinsicht erhobenen Einwände beziehen sich darauf, daß einige Ausführungsarten unter bestimmten Umständen nicht möglich seien und daß angeblich jede einzelne Ausführungsart der Erfindung nacharbeitbar sein müsse. Außerdem schließe die weite funktionelle Anspruchsfassung die Herstellung künftiger Produkte mit ein, deren Patentierbarkeit damit in Frage gestellt werde.

Diese Einwände nach Artikel 83 EPÜ würden - wären sie berechtigt - weitere Einwände nach Artikel 84 EPÜ nach sich ziehen, und zwar mit der Begründung, daß die Ansprüche in bezug auf ihren Umfang nicht ausreichend gestützt seien. Auf diese in der angefochtenen Entscheidung angesprochenen und andere, von der Kammer festgestellte Probleme soll im folgenden im einzelnen eingegangen werden.

claims or rely on the disclosure. Of the latter group, Claim 3 is implied by page 6, lines 1 and 2; Claim 4 is based on page 6, lines 4 and 5; Claim 7 on page 10, lines 23 and 24; Claim 9, as far as the additional features are concerned on page 3, line 24 and page 5, lines 8-15; Claim 10 on page 17, lines 23-24; Claim 11 on page 17, lines 36 et seq; and Claim 12 on page 40, line 21 to page 41, line 22, as well as on the description as a whole.

2.4. The addition of new dependent Claims 13 to 16 is based on the disclosure in the description (page 13, line 22 to page 14, line 12) as to the possibility of providing immunogenic conjuncts with "haptens" polypeptides, and on the actual preparation of such conjuncts with somatostatin in the Examples (pages 26 to 30 and page 33, lines 32-35). In particular, the requirement that the second amino acid sequence should be sufficient in size to render the product immunogenic is based on lines 29 and 30 of page 13, and the respective references to radioimmune activity of the somatostatin-conjunct support the immunogenic character of the products and the corresponding need for a testing step as specified in Claim 13, in many instances.

All claims are therefore acceptable as being supported by the disclosure and complying in this formal respect with Articles 84 and 123(2) EPC. The consequential amendments of the specification presented at the oral hearing, containing also corrections of obvious typing errors, are allowable.

3. Sufficiency and support (Articles 83 and 84 EPC).

Objections on these grounds relate to the non-availability of some embodiments in certain circumstances and the alleged necessity of reproducing each and every embodiment of the invention. In addition, broad functional claiming may embrace the preparation of future products, the patentability of which being thereby prejudiced.

Such objections under Article 83 EPC would, if justified, lead in this case to further objections under Article 84 EPC on the ground that the claims are, consequently, not properly supported in their scope. The various problems which were raised in the impugned decision and others which are recognised by the Board will hereinafter be discussed separately.

aux revendications initiales ou se fondent sur la description. Parmi celles qui se fondent sur la description, la revendication 3 découle de la page 6, lignes 1 et 2, la revendication 4 se fonde sur la page 6, lignes 4 et 5, la revendication 7 sur la page 10, lignes 23 et 24, la revendication 9, en ce qui concerne les caractéristiques supplémentaires, sur la page 3, ligne 24 et sur la page 5, lignes 8 à 15, la revendication 10 sur la page 17, lignes 23 et 24, la revendication 11 sur la page 17, lignes 36s et la revendication 12 sur le passage allant de la page 40, ligne 21 à la page 41, ligne 22, ainsi que sur le contenu global de la description.

2.4 Le texte des nouvelles revendications dépendantes 13 et 16 qui a été ajouté se fonde sur la description (de la page 13, ligne 22 à la page 14, ligne 12), pour ce qui concerne la possibilité de produire des conjugués immunogènes comprenant des "haptènes polypeptidiques", et sur les exemples donnés aux pages 26 à 30 ainsi que 33, lignes 32 à 35, s'agissant de la production effective de ces conjugués avec la somatostatine.

En particulier, l'exigence selon laquelle la seconde séquence d'acides aminés doit être de dimensions suffisantes pour rendre immunogène le produit se fonde sur les lignes 29 et 30 de la page 13, et c'est sur les références faites dans ces pages à l'activité radio-immunogène du conjugué avec la somatostatine que se fonde dans la revendication 13 le caractère immunogène des produits et la nécessité à cet égard dans de nombreux cas d'une phase de test. Les revendications sont donc toutes admissibles, étant donné qu'elles se fondent sur la description et qu'elles satisfont à cet égard quant à la forme aux conditions énoncées aux articles 84 et 123(2) CBE. Les modifications correspondantes apportées à la description lors de la procédure orale, y compris les corrections d'erreurs de frappe manifestes, sont admissibles.

3. Exposé suffisant de l'invention et fondement sur la description (articles 83 et 84 CBE)

Les objections formulées à ce titre portent sur le fait qu'un certain nombre de modes de réalisation de l'invention ne sont pas possibles dans certaines conditions, alors qu'il serait obligatoire que chacun des modes de réalisation de l'invention puisse être reproduit. En outre, une formulation des revendications en termes généraux de fonction peut couvrir également la préparation de produits futurs, dont la brevetabilité pourrait ainsi se voir compromise.

Si les objections soulevées ainsi en vertu de l'article 83 CBE étaient justifiées, elles conduiraient à soulever d'autres objections en vertu de l'article 84 CBE, au motif que les revendications ne sont par conséquent pas fondées dans toute leur étendue sur la description, comme elles le devraient. Les différents problèmes qui ont été soulevés dans la décision attaquée ainsi que ceux que la Chambre a relevés vont être discutés un à un dans les lignes qui suivent.

3.1 Künftige Komponenten

3.1.1 Die rekombinanten Plasmide umfassen als Komponenten verschiedene Regulons, die noch nicht bereitgestellt worden sind, aber eines Tages als solche aufgrund bestimmter nützlicher Eigenschaften Erfindungen werden könnten. Dasselbe gilt für das Grundplasmid, das so geändert worden ist, daß es die anspruchsgemäßen Eigenschaften besitzt. Das ursprüngliche Plasmid kann komplexe Strukturen aufweisen, die noch zu entwickeln wären. Zu den mit den beanspruchten Plasmiden transformierten Bakterien gehören auch bisher noch unbekannt mutierte oder modifizierte Formen. Gemäß der Prüfungsabteilung ist dieser Sachverhalt nicht vereinbar mit dem angebrachten Erfordernis, daß alle Ausführungsarten in den Ansprüchen vom Fachmann nach Belieben ausführbar sein müssen, ohne daß er dazu erfindertisch tätig werden muß.

3.1.2 Nach Auffassung der Kammer enthält das Europäische Patentübereinkommen jedoch kein solches Erfordernis; auch in der in den Vertragsstaaten üblichen Patentpraxis wird nicht nach diesem Grundsatz verfahren. Bei den anspruchsgemäßen Merkmalen handelt es sich in diesem besonderen Zusammenhang trotz der strukturellen Bezeichnungen um im wesentlichen funktionelle Begriffe, die eine unbegrenzte Zahl von Möglichkeiten abdecken. Daraus folgt, daß die Merkmale gattungsmäßig die Verwendung noch unbekannter oder noch nicht ins Auge gefaßter Möglichkeiten einschließlich spezifischer Varianten umfassen, die möglicherweise eines Tages bereitgestellt oder erfunden werden. Die Kammer stimmt mit der Entscheidung einer anderen Beschwerdekammer (T 68/85 "Synergistische Herbizide", ABI. EPA 1987, 228) überein, bei der die Verwendung funktioneller Begriffe in den Ansprüchen bejaht wurde, "wenn diese Merkmale ohne Einschränkung der erfinderischen Lehre anders nicht ... präziser umschrieben werden können" und ihre Ausführung keinen unzumutbaren Aufwand erfordert. Die Kammer sieht keinen triftigen Grund, weshalb dies nicht auch auf die Biotechnologie zutreffen sollte.

In bestimmten Fällen, zu denen der vorliegende zählt, kann die Erfindung (der Gegenstand des Schutzbegehrens - Art. 84 EPÜ) wegen der Art der beschriebenen Erfindung nur anhand funktioneller Begriffe in den Ansprüchen so beschrieben werden, daß ein angemessener Schutz gewährt wird.

3.1.3 Ein wichtiger Aspekt des vorliegenden Falles ist ferner, daß es unerheblich ist, welche Variante innerhalb der funktionellen Begriffe "Bakterium", "Regulon" und "Plasmid" ausgewählt wird. Es wird nämlich in jedem Falle aus dem großen Bereich der Polypeptide nicht einfach **irgendeines**, sondern unabhängig von der Wahl der Mittel immer **dasselbe** Polypeptid exprimiert. Ein derartiger Begriff muß natürlich ein-

3.1. Components of the future

3.1.1 Recombinant plasmids embrace, as components, various regulons which have not yet been provided and may, one day, represent inventions on the basis of some merit of their own. The same applies to the basic plasmid, which has been modified to possess the characteristics of the claim. The original plasmid might have complex structures to be developed in the future. Bacteria transformed with the claimed plasmids embrace mutant or modified forms not yet known. According to the Examining Division this situation contradicts the suggested requirement that all embodiments within the claims should be reproducible at will by the skilled person without having to make an invention.

3.1.2 There is, however, in the opinion of the Board, no such requirement in the European Patent Convention, nor is such principle established in normal patent practice within the Contracting States. The suggested features in the claims are essentially functional terms in this particular context, in spite of structural connotations, and may cover an unlimited number of possibilities. It follows that the features may generically embrace the use of unknown or not yet envisaged possibilities, including specific variants which might be provided or invented in the future. This Board concurs with the decision of another Board (T68/85-3.3.1., "Synergistic herbicides", OJ EPO 1987, 228) in which the possibility of using functional terminology in claims was approved if "such features cannot otherwise be defined more precisely without restricting the scope of the invention" and their reduction to practice was not an undue burden. The Board sees no valid reason why this should not be equally true for the field of biotechnology as in other fields of technology.

In appropriate cases, such as the present, it is only possible to define the invention (the matter for which protection is sought - Article 84 EPC) in a way which gives a fair protection having regard to the nature of the invention which has been described, by using functional terminology in the claims.

3.1.3 What is also important in the present case is the irrelevancy of the particular choice of a variant within the functional terms "bacteria", "regulon" or "plasmid". It is not just that **some** result within the range of polypeptides is obtained in each case but it is the **same** polypeptide which is expressed, independent of the choice of these means. A term of this kind must, of course, be clear and enable the skilled

3.1 Eléments de l'invention qui pourraient être proposés à l'avenir

3.1.1 En tant qu'éléments de l'invention, les plasmides recombinants incluent divers régulons qui n'ont pas encore été produits et qui peuvent un jour donner lieu en tant que tels à des inventions en raison de certaines de leurs qualités propres. Il en va de même pour le plasmide de base, qui a été modifié de manière à présenter les caractéristiques selon la revendication. Le plasmide initial peut présenter des structures complexes qu'il resterait à développer à l'avenir. Les bactéries transformées au moyen des plasmides revendiqués incluent des formes mutantes ou modifiées qui ne sont pas encore connues, ce qui, de l'avis de la Division d'examen, va à l'encontre de l'exigence selon laquelle l'homme du métier devrait pouvoir exécuter à volonté tous les modes de réalisation contenus dans les revendications, sans avoir à faire preuve d'activité inventive.

3.1.2 La Chambre estime toutefois que la Convention sur le brevet européen ne contient pas une telle exigence, qui est également inconnue dans la pratique normalement suivie en matière de délivrance de brevets dans les Etats contractants. Dans le cas de la présente demande, les caractéristiques suggérées dans les revendications sont essentiellement de nature fonctionnelle, malgré des connotations structurelles, et peuvent inclure un nombre illimité de possibilités. Il s'ensuit que les caractéristiques peuvent couvrir de manière générique l'utilisation de possibilités qui sont inconnues ou qui n'ont pas encore été envisagées, y compris des variantes spécifiques susceptibles d'être produites ou inventées à l'avenir. L'opinion de la Chambre rejoint celle d'une autre chambre (cf. décision T 68/85 - 3.3.1 "Herbicides à effet synergique", JO 6/1987, 228), qui a admis l'utilisation d'une terminologie fonctionnelle dans les revendications "s'il n'est pas possible autrement d'exposer ces caractéristiques de manière plus précise, ... sans limiter pour autant l'enseignement de l'invention" et à condition que l'homme du métier puisse mettre en oeuvre cet enseignement en faisant simplement un effort raisonnable de réflexion. La Chambre ne voit vraiment pas pourquoi il ne devrait pas en être de même pour les inventions relevant du domaine de la biotechnologie.

Dans certains cas, comme dans la présente espèce, l'invention (l'objet pour lequel la protection est demandée - art. 84 CBE) ne peut être définie de manière à assurer une protection équitable, vu la nature de l'invention qui a été décrite, que si l'on utilise des termes de fonction dans les revendications.

3.1.3 Autre aspect essentiel en l'espèce, peu importe la variante qui est choisie à l'intérieur de ce que recouvrent les termes de fonction "bactéries", "régulon" et "plasmide". En effet, ce n'est pas l'un **quelconque** des nombreux polypeptides, mais c'est le **même** polypeptide qui est exprimé dans chaque cas, indépendamment des moyens choisis. Ces termes de fonction doivent bien entendu être clairs et per-

deutig sein und den Fachmann in die Lage versetzen, ohne unzumutbaren Aufwand geeignete Exemplare zu finden. Die vorliegende Anmeldung enthält genügend Wahlmöglichkeiten, obwohl einigen Vehikeln und Wirten aus praktischen Gründen der Vorzug gegeben wird.

3.1.4 Der Einwand, die Begriffe "Plasmid" und "Bakterium" seien zu weit gefaßt, da sie sich zum Teil auf noch nicht zur Verfügung stehende Einheiten bezögen, ist unhaltbar. Die Kammer ist der Ansicht, daß dies eine auf vielen technischen Gebieten durchaus gängige Praxis ist, wo Begriffe wie "Träger", "elastisches Mittel" und "Verstärkungsmittel" üblich sind und neue Komponenten mit einschließen, ob sie nun erfindersch sind oder nicht. Darüber hinaus kommt es sehr häufig vor, daß auf die Gattungsbezeichnung eines Gegenstands im Anspruch das nicht ausschließliche Wort "mit" und im Anschluß daran die Eigenschaften modifizierender Merkmale folgen, so daß die tatsächlichen Merkmale des übrigen Gegenstands abgesehen von seiner erwarteten Wirkungsweise völlig offenbleiben.

3.1.5 Diese Beispiele zeigen, daß die Notwendigkeit eines angemessenen Schutzes sowohl für die Überlegungen zum Umfang der Ansprüche als auch für die Anforderungen an eine ausreichende Offenbarung maßgeblich ist. Wenn mit den Ansprüchen nicht auch Varianten von Komponenten erfaßt werden dürften, die jetzt oder zu einem späteren Zeitpunkt genausogut geeignet sind, dieselbe Wirkung in einer Weise zu erzielen, wie sie ohne die Erfindung nicht denkbar gewesen wäre, dann wäre der Patentschutz wirkungslos. Die Kammer ist daher der Auffassung, daß eine Erfindung dann ausreichend offenbart ist, wenn sie dem Fachmann mindestens einen Weg zu ihrer Ausführung eindeutig aufzeigt. Somit ist es für die ausreichende Offenbarung unerheblich, ob bestimmte Varianten eines funktionell definierten Merkmals einer Erfindungskomponente verfügbar sind oder nicht, solange dem Fachmann aufgrund der Offenbarung oder seines allgemeinen Fachwissens geeignete Varianten bekannt sind, die für die Erfindung dieselbe Wirkung haben. Die Offenbarung braucht keine besonderen Hinweise darauf zu enthalten, wie alle denkbaren Varianten der Komponenten, die unter die funktionelle Definition fallen, zu erzielen sind.

3.1.6 Für den Vorschlag der Prüfungsabteilung, daß derartige Begriffe auf das im Stand der Technik Vorhandene beschränkt werden sollten, gibt es keine Rechtsgrundlage. Wenn weite, aber durchaus geeignete Begriffe nicht gewährt wären, würden Dritte möglicherweise dazu ermutigt, verstärkt nach außerhalb der Ansprüche liegenden Alternativen zu suchen, anstatt den eingeschlagenen Weg mit abhängigen Erfindungen fortzusetzen. Wenn die volle Bedeutung technischer Beiträge und

person to find suitable specimens without undue difficulty. In the present application enough choice is available, although some vehicles and hosts are preferred for practical reasons.

3.1.4 The objection raised against the terms "plasmid" and "bacteria" that they are too broad since some of them rely on yet unavailable entities is untenable. The Board is of the opinion that this is quite normal practice in many technical fields where terms as "carriers", "resilient means", or "amplifying means" are commonplace and embrace new components, be they inventive or not. This is not to mention that very often the generic indication of a kind of an article in the claim is followed by the non-exclusive term "comprising" and the characteristics of modifying features, leaving completely open the actual features of the rest of the article, apart from the necessity that its functioning should be as expected.

3.1.5 The above examples show that the need for a fair protection governs both the considerations of the scope of claims and of the requirements for sufficient disclosure. Unless variants of components are also embraced in the claims, which are, now or later on, equally suitable to achieve the same effect in a manner which could not have been envisaged without the invention, the protection provided by the patent would be ineffectual. Thus it is the view of the Board that an invention is sufficiently disclosed if at least one way is clearly indicated enabling the skilled person to carry out the invention. Consequently, any non-availability of some particular variants of a functionally defined component feature of the invention is immaterial to sufficiency as long as there are suitable variants known to the skilled person through the disclosure or common general knowledge, which provide the same effect for the invention. The disclosure need not include specific instructions as to how all possible component variants within the functional definition should be obtained.

3.1.6 The Examining Division's tentative suggestion that such terms should be restricted to those available in the art has no basis in existing law. Unless broad, yet proper terminology is allowable, subsequent investigations by third parties might be encouraged to concentrate on finding alternatives outside the claims instead of trying to pursue progress through dependent inventions. The lack of recognition of the full significance and the interdependency of technical contributions could adversely af-

mettre à l'homme du métier de trouver des spécimens appropriés sans effort excessif. La présente demande offre un choix suffisant, bien que certains vecteurs et hôtes soient préférés pour des raisons d'ordre pratique.

3.1.4 L'objection selon laquelle les termes "plasmide" et "bactérie" sont trop généraux, étant donné qu'ils se rapportent dans certains cas à des entités qui ne sont pas encore disponibles, ne saurait être admise. La Chambre estime qu'il s'agit en l'occurrence d'une pratique tout à fait courante dans de nombreux domaines de la technique, où des termes comme "supports", "moyens élastiques" ou "moyens amplificateurs" sont fréquents et couvrent des composants nouveaux, qu'ils impliquent ou non une activité inventive. En outre, la désignation générique d'un produit dans la revendication est très souvent suivie du terme "compre-nant", qui n'est pas exclusif, et des caractéristiques d'éléments modificateurs, les autres caractéristiques effectives du produit n'étant aucunement précisées, mis à part le fait que celui-ci doit fonctionner comme prévu.

3.1.5 Ces exemples montrent que les considérations concernant l'étendue des revendications et l'obligation de fournir un exposé suffisant de l'invention sont commandées par la nécessité d'assurer une protection équitable au demandeur. Si les revendications ne pouvaient couvrir également des variantes d'éléments qui permettent pareillement, immédiatement ou plus tard, d'obtenir le même effet d'une manière qui n'aurait pu être envisagée s'il n'y avait pas eu l'invention, la protection conférée par le brevet serait inefficace. La Chambre estime par conséquent qu'une invention est exposée de manière suffisante s'il est indiqué clairement au moins un mode de réalisation permettant à l'homme du métier d'exécuter l'invention. Pour l'appréciation du caractère suffisant ou non de l'exposé, il est donc sans importance que certaines variantes particulières d'un élément de l'invention, défini en termes de fonction, ne soient pas disponibles, dès lors que l'homme du métier connaît, grâce à l'exposé de l'invention ou aux connaissances générales communes dans son domaine technique, des variantes appropriées produisant le même effet pour l'invention. Il n'est pas même nécessaire que l'exposé comprenne des indications particulières sur la manière d'obtenir toutes les variantes possibles d'un élément couvertes par la définition fonctionnelle.

3.1.6 L'idée avancée par la Division d'examen selon laquelle ces termes devraient se limiter à ce qui est mentionné dans l'état de la technique est dépourvue de tout fondement juridique. Si des termes généraux, mais corrects, n'étaient pas admissibles, les tiers pourraient être amenés à concentrer leurs efforts sur la recherche de solutions autres que celles prévues dans les revendications, au lieu de poursuivre dans la voie ouverte par l'invention, en proposant des inventions dépendantes.

die Zusammenhänge zwischen ihnen nicht erkannt werden, könnte dies negative Folgen für den Fortschritt auf dem Gebiet der Mikrobiologie und der Biochemie haben.

3.1.7 Angesichts dessen ist es auch unerheblich, ob einige Varianten der bakteriellen Stämme oder Regulonen nur in Privatsammlungen existieren oder nur an Orten zu finden oder aus Quellen zu beziehen sind, die der Öffentlichkeit nicht zugänglich sind oder nur vorübergehend zugänglich waren. Solange Mittel zur Ausführung der Erfindung zur Verfügung stehen, stehen solche besonderen Umstände der Ausführbarkeit der Erfindung nicht im Wege.

3.2 Unbrauchbare Komponenten

3.2.1 Wenn die Kammer auch davon überzeugt ist, daß eine ausreichende Auswahl an Bakterien zur Verfügung steht und daß sich ihre Zahl künftig noch vergrößern kann, so stellt sich doch die Frage nach der Brauchbarkeit einiger bakterieller Varianten. Zwar besteht bisher kein Grund, daran zu zweifeln, daß die homologen Regulonen auch in ihrem ursprünglichen mikrobiellen Umfeld zuverlässig arbeiten, doch könnte der Begriff "Bakterien" Spezies oder Varianten einschließen, die ihrer Natur nach nicht brauchbar sind. Der Hauptanspruch bezieht sich jedoch auf ein "geeignetes Bakterium" und Anspruch 10 auf ein mit den beanspruchten Plasmiden transformiertes Bakterium, was für den Fachmann in jedem Fall impliziert, daß es sich um ein Bakterium handelt, in dem das homologe Regulon "zu Hause" ist und wirksam werden kann. Außerdem können die zu verwendenden Bakterien so modifiziert werden, daß ihre Brauchbarkeit gesteigert wird. Diese ausdrücklichen oder impliziten funktionellen Beschränkungen sind zwar bei der vorliegenden Anmeldung zulässig, da die Anwendbarkeit des Verfahrens auf alle oder die meisten Bakterienarten nicht wirklich in Frage gestellt worden ist; dies ist jedoch nicht mehr der Fall, wenn der Fachmann die Erfindung auch mit den besonders empfohlenen Bakterien oder Plasmiden nicht ohne weiteres ausführen kann.

Die Kammer ist deshalb auch der Auffassung, daß die Unbrauchbarkeit einiger nicht näher bezeichneter Varianten eines funktionell definierten Merkmals einer Erfindungskomponente unerheblich ist, solange dem Fachmann aufgrund der Offenbarung oder seines allgemeinen Fachwissens geeignete Varianten bekannt sind, die für die Erfindung **dieselbe** Wirkung haben.

3.2.2 Wie schwierig es ist, brauchbare Exemplare zu finden, hängt davon ab, wie relevant das funktionelle Merkmal für die erfinderische Tätigkeit ist, d. h. wie wesentlich es für die Qualität oder Quantität der erzielten Wirkung ist und wie stark sich diese dadurch vom relevanten Stand der Technik abhebt. Ein-

fect progress in the area of microbiology and biochemistry.

3.1.7 In view of the above, it is also irrelevant that some of the variants of bacterial strains or regulons might only exist in private collections or can only be found in locations or derived from sources which are inaccessible or were only transiently available to the public. As long as there are means available for performing the invention, such exceptional circumstances cannot counteract the possibility that the invention can be carried out.

3.2 Inoperable components.

3.2.1 Whilst the Board is satisfied that there are sufficient choices of bacteria available, and that there might be more suggested in the future, the question of non-operability of some bacterial variants may arise. Whilst there is so far no reason to doubt that homologous regulons would also reliably work in the microbial environment of their origin, the term "bacteria" might include inherently inoperable species or variants. However, the main claim refers to a "suitable bacterium", and Claim 10 to a bacterium transformed with the claimed plasmids, which in any case imply to the skilled reader that this should be a bacterium in which the homologous regulon is "at home" and can be operative. In addition, the bacteria to be used may be modified to enhance their suitability. Whilst such express or implied functional limitations are acceptable in the present application, since the applicability of the method to any kinds or most species of bacteria has not been effectively challenged, this may not be the case if the skilled person cannot easily find his way to put the invention into effect, for instance with the specially recommended bacteria or plasmids.

It is, therefore, also the view of the Board that the unsuitability of some unspecified particular variants of a functionally defined component feature of the invention is immaterial as long as there are suitable variants known to the skilled person through the disclosure or common general knowledge which provide the **same** effect for the invention.

3.2.2 The burden of finding workable candidates is related to the relevance of such functional feature to the inventive step, i.e. its essentiality to the quality or quantity of the effect obtained and thereby to its distinguishing power against the relevant prior art. Some features may contribute to the core of

Si l'on ne reconnaît pas toute la signification des contributions techniques et leur indépendance, les progrès dans le domaine de la microbiologie et de la biochimie risquent de s'en trouver compromis.

3.1.7 Compte tenu de ce qui précède, il est également sans importance que certaines variantes de souches bactériennes ou de régulons n'existent que dans des collections privées ou qu'elles ne soient disponibles qu'en des lieux ou dérivent de sources auxquels le public n'a pas accès ou n'avait accès que temporairement. Tant qu'il existe des moyens de réaliser l'invention, de telles circonstances exceptionnelles ne font pas obstacle à la réalisation de l'invention.

3.2 Eléments inopérants

3.2.1 Même si la Chambre est convaincue qu'il existe un choix suffisant de bactéries, et que leur nombre pourra encore augmenter à l'avenir, l'on peut néanmoins se poser la question de savoir si certaines variantes bactériennes sont opérantes ou non. Bien qu'il n'y ait jusqu'ici aucune raison de douter que des régulons homologues puissent fonctionner également de manière fiable dans leur environnement microbien d'origine, le terme "bactérie" pourrait inclure des espèces ou des variantes qui ne sont pas opérantes en soi. Toutefois, la revendication principale fait référence à une "bactérie convenable", et la revendication 10 à une bactérie transformée au moyen des plasmides revendiqués, ce qui signifie en tout état de cause pour l'homme du métier qu'il doit s'agir en l'occurrence d'une bactérie dans laquelle le régulon homologue est "chez lui" et peut être opérant. En outre, les bactéries à utiliser peuvent être modifiées de manière à mieux convenir. Alors que ces limitations fonctionnelles explicites ou implicites sont admissibles dans la présente demande, étant donné que l'applicabilité du procédé à toutes ou à la plupart des espèces de bactéries n'a pas été vraiment mise en cause, elles risquent de ne plus l'être dans le cas où l'homme du métier ne parvient pas aisément à mettre en oeuvre l'invention, en utilisant par exemple les bactéries ou les plasmides qui ont été spécialement recommandés.

Par conséquent, la Chambre estime également qu'il est sans importance que certaines variantes particulières non spécifiées d'un élément de l'invention, décrit en termes de fonction, ne conviennent pas, dès lors que l'homme du métier connaît, grâce à l'exposé de l'invention ou aux connaissances générales communes dans son domaine technique, des variantes appropriées, produisant le **même** effet pour l'invention.

3.2.2 La difficulté de trouver des spécimens opérants dépend de l'importance que revêt la caractéristique fonctionnelle pour l'activité inventive, c'est-à-dire de son importance pour la qualité ou la quantité de l'effet obtenu, et donc de la différence qu'elle constitue par rapport à l'état de la technique perti-

ge Merkmale sind Beiträge zum Kern der Erfindung, andere erleichtern nur ihre Verwendung; entsprechend schwierig oder einfach gestaltet sich für den Fachmann die Suche nach geeigneten Auswahlmöglichkeiten. Die Bakterien selbst stellen z. B. nur einen weiteren, abhängigen Aspekt der Erfindung dar (Anspruch 10). Angesichts der unterstützenden Rolle der Bakterien als Umgebung für die Expression und des allgemeinen Charakters des Begriffs, der eine weitere Beschränkung des betreffenden Anspruchs darstellt, wäre es auch unangemessen, den Umfang des Anspruchs nur deshalb noch weiter einzuschränken, weil einige der Exemplare möglicherweise völlig ungeeignet sind.

3.3 Das Ergebnis beeinflussende Einzelheiten

3.3.1 Es muß jedoch sorgfältig unterschieden werden zwischen der obengenannten Sachlage, wo neben den brauchbaren auch möglicherweise unbrauchbare bakterielle Varianten erfaßt sind, und der Unmöglichkeit, bestimmte Wirkungen, d. h. im vorliegenden Fall ein bestimmtes Polypeptidzeugnis, überhaupt zu erzielen. Die Gruppe der DNA-Insertionen wurde im Verfahren vor der Kammer auf diejenigen beschränkt, die unmittelbar isolierbare Polypeptide ergeben, d. h. auf diejenigen, die "durch endogene proteolytische Enzyme nicht abgebaut werden". Diese Beschränkung ist nicht nur formal zulässig (vgl. Nr. 2.2), sondern auch notwendig, weil dem Fachmann überhaupt kein anderes Verfahren zur Verfügung stand, um abbaubare Polypeptide unmittelbar zu erzielen. Der einzige Weg zu abbaubaren kleinen Polypeptiden führte indirekt über ein spaltbares größeres Produkt; dieses Verfahren wird in einer gleichzeitig anhängigen Anmeldung beansprucht und auch in den Beispielen in der vorliegenden Beschreibung erläutert, da es in der Literatur nicht beschrieben ist. Es sind dies jedoch Gegenstände, die außerhalb der vorliegenden Ansprüche liegen, davon unabhängig sind und sich nur auf direkt erhältliche nicht abbaubare, d. h. große Polypeptide beziehen. Die Beschränkung ist daher notwendig, um wirkungslose Varianten der Erfindung auszuschließen und den erfindungsgemäßen Gegenstand präzise zu definieren.

3.3.2 Obwohl kein Zweifel mehr daran besteht, daß die erforderlichen Polypeptide, die unter den Schutzzumfang der Ansprüche fallen, immer in isolierbarer Form erzielt werden können, wenn die entsprechende DNS-Insertion, die für diese codiert, in das Plasmid ordnungsgemäß eingefügt wird, wenn also eine "identische" Reproduktion erzielt werden kann, könnten einige natürliche Quellen für bestimmte DNSs möglicherweise nur vorübergehend verfügbar sein. Die angefochtene Entscheidung verweist auf den Fall der individuell verschiedenen menschlichen Hormone, bei denen die Quelle für die mRNA und

the invention and others only assist their use, and the skilled person might, therefore, be in a more difficult or an easier position to find suitable choices. For instance, bacteria themselves only enter a further, dependent aspect of the invention (Claim 10). In view of the supplementary role of bacteria as housings for expression and of the general character of the term representing a further restriction of the claim in question, it would also be unreasonable to impose an additional limitation to its scope for the reason alone that some of the specimen may not be suitable at all.

3.3. Details influencing the result

3.3.1 The above situation with respect to possible ineffectual bacterial variants embraced together with effective ones, must, however, be carefully distinguished from failures to obtain certain kinds of effects at all, i.e. a specific polypeptide product in our case. The range of DNA inserts was restricted in the proceedings before the Board to those which provide directly recoverable polypeptides, i.e. those which are "not degraded by endogenous proteolytic enzymes". This limitation is not only formally proper (cf. Item 2.2) but also necessary since the skilled person had no other method available to him at all to obtain directly any degradable polypeptides. The only route leading him to the degradable small polypeptides was indirectly through a cleavable large product, which is a process claimed in a co-pending application and also described in the examples of the present specification, being not available in the literature. This involves matter outside and independent of the present claims, which only relate to directly obtainable undegradable, e.g. large polypeptides. The limitation is therefore necessary to eliminate effectless versions of the invention, and to define the subject-matter of the invention precisely.

3.3.2 Whilst there is no doubt left that the required polypeptides within the scope of the claims would always be obtainable in a recoverable form whenever the corresponding DNA insert coding for it is duly incorporated in the plasmid, i.e. "identical" reproduction is obtainable, some natural sources for particular DNA's might only be temporarily available. The impugned decision mentions the case of unique human hormones, where the source for the mRNA, and thereby the cDNA, may die or become otherwise non-available. Thus, exactly the same polypeptide can only be provided in the suggested man-

nant. Certaines caractéristiques peuvent constituer un élément essentiel de l'invention, alors que d'autres en facilitent uniquement l'utilisation, ce qui rend le choix de solutions appropriées d'autant plus difficile ou plus facile pour l'homme du métier. C'est ainsi qu'en elles-mêmes les bactéries ne constituent qu'un aspect supplémentaire, dépendant, de l'invention (revendication 10). Etant donné qu'elles jouent le rôle d'enclaves pour l'expression, et eu égard au fait qu'en dépit de son caractère général, le terme utilisé apporte une restriction supplémentaire à la revendication concernée, il serait également déraisonnable de vouloir limiter encore l'étendue de la revendication pour la simple raison que certains spécimens pourraient ne pas convenir.

3.3 Particularités exerçant une influence sur le résultat

3.3.1 La situation décrite ci-dessus, où l'on peut trouver, à côté des variantes de bactéries opérantes, des variantes éventuellement inopérantes, doit toutefois être soigneusement distinguée de celle où il est absolument impossible d'obtenir certains effets, c'est-à-dire en l'espèce un produit polypeptidique donné. Au cours de la procédure devant la Chambre, la gamme d'inserts d'ADN a été limitée à ceux qui fournissent des polypeptides directement séparables, c'est-à-dire à ceux qui ne sont pas "dégradés par des enzymes protéolytiques endogènes". Cette limitation est non seulement admissible sur le plan formel (cf. point 2.2), mais également nécessaire, étant donné que l'homme du métier ne disposait pas d'un autre procédé permettant d'obtenir directement des polypeptides dégradables quelconques. La seule façon pour lui de parvenir à des polypeptides dégradables de petite taille était de passer indirectement par un produit de grande taille pouvant être coupé. Ce procédé est revendiqué dans une autre demande en instance et est également mentionné dans les exemples cités dans la description de la présente invention, étant donné qu'il n'est pas décrit dans la littérature spécialisée. Il s'agit toutefois d'éléments indépendants, non couverts par les revendications actuelles, lesquelles concernent uniquement des polypeptides non dégradables pouvant être obtenus directement, c'est-à-dire des polypeptides de grande taille. La limitation est donc nécessaire pour éliminer des variantes inefficaces de l'invention et pour définir avec précision l'objet de l'invention.

3.3.2 S'il ne fait plus aucun doute certes que les polypeptides nécessaires couverts par les revendications peuvent toujours être obtenus sous une forme séparable dès lors que l'insert d'ADN correspondant codant pour ces polypeptides est dûment incorporé dans le plasmide, autrement dit dès lors qu'une reproduction "à l'identique" est possible, certaines sources naturelles d'ADN donnés risquent de n'être disponibles que temporairement. Dans la décision attaquée, il est fait référence aux hormones humaines, qui diffèrent d'un individu à l'autre, et dans lesquelles la source de l'ARNm, et par conséquent

damit die cDNA sterben oder aus anderen Gründen nicht mehr verfügbar sein kann. Genau dasselbe Polypeptid kann also nur in der vorgeschlagenen Weise bereitgestellt werden, wenn eine exakt entsprechende DNS-Insertion zur Verfügung steht.

Die Kammer hat in der Entscheidung der Sache T 281/86 ("Präprothaumatin", 27. Januar 1988, in ABI. EPA 1989, 202 veröffentlicht) die Auffassung vertreten, daß es nach Artikel 83 EPU nicht erforderlich ist, daß ein bestimmtes Beispiel des beanspruchten Verfahrens exakt nacharbeitbar ist. Abweichungen in der Zusammensetzung eines in einem Verfahren verwendeten Mittels sind für die Zulänglichkeit der Offenbarung unerheblich, sofern das beanspruchte Verfahren **zuverlässig zum gewünschten Erzeugnis führt** (vgl. S. 8, Hervorhebung durch den Verfasser). Hierbei ist zu beachten, daß in diesem Fall die Zahl der Produkte begrenzt war und alle nach Belieben erzielt werden konnten. Bei der vorliegenden Anmeldung geht es jedoch nicht um die Realisierung einer endlichen Zahl von Erzeugnissen wie in der obengenannten Entscheidung. Hier geht es vielmehr um eine allgemeine Methodik, die mit allen Ausgangsstoffen in vollem Umfang anwendbar und die, wie bereits gesagt, auch unabhängig davon ist, ob die Endprodukte bekannt, naheliegend oder erfinderisch sind. Die transformierten Bakterien sind ebenso wie die beanspruchten Plasmide Mittel und genetische Vorläufer in einem Verfahren zum Transformieren, Expressieren und Isolieren der gewünschten Erzeugnisse; solange das System in jeder Stufe zuverlässig arbeitet, besteht keine Verpflichtung, künftige Ausgangsstoffe auszuschließen.

3.3.3 Die Kammer ist deshalb der Auffassung, daß allgemein anwendbare biologische Verfahren nicht schon deshalb unzureichend beschrieben sind, weil einige Ausgangsstoffe oder deren genetische Vorläufer, z. B. eine bestimmte DNA oder ein bestimmtes Plasmid, nicht ohne weiteres verfügbar sind, um zu **jeder einzelnen Variante des zu erwartenden Erfindungsergebnisses**, z. B. des Erzeugnisses, zu gelangen, sofern das Verfahren als solches wiederholbar ist. In der Chemie ist es durchaus möglich, vielseitig anwendbare chemische Reaktionen ohne Beschränkung auf irrelevante strukturelle Einzelheiten zum Gegenstand eines Anspruchs zu machen. Dasselbe muß auch für biochemische Verfahren gelten.

3.3.4 Für die meisten weitgefaßten Verfahrensansprüche gilt ferner, daß der Gattungsbegriff zwangsläufig neue Erzeugnisse, z. B. neue Proteine, beinhalten kann. Die Prüfungsabteilung ging fehl in der Annahme, daß durch einen solchen weiten Anspruchsumfang, der auch die "erste chemische Synthese" des Erzeugnisses einschließt, dessen Patentierbarkeit - vermutlich wegen mangelnder Neuheit - in Frage gestellt wird. Abgesehen von dem Grundsatz, daß das Allgemeine das Besondere in der Regel nicht impliziert,

ner if an exactly corresponding DNA insert is available.

The Board has held in the decision of the case T 281/86 ("Preprothaumatin", 27 January 1988, to be reported in OJ*) that there is no requirement under Article 83 EPC to the effect that a specific example of the process claim must be exactly repeatable. Variations in the constitution of an agent used in a process are immaterial to the sufficiency of the disclosure provided the claimed process **reliably leads to the desired product** (cf. page 8, emphasis added). It is important to know that in that case the set of products was limited and all were obtainable as desired. The present application is, however, not concerned with the problem of obtaining a finite set of particular products, as in the cited decision. The character of the invention this time is one of general methodology which is fully applicable with any starting material, and is, as it was already stated, also independent from, the known, trivial, or inventive character of the end-products. The transformed bacteria, as well as the claimed plasmids are agents and genetic precursors in a process of transformation, expression and recovery leading to the programmed products, and as long as the system works reliably at every stage there is no obligation to exclude future starting materials.

3.3.3 It is therefore the view of the Board that generally applicable biological processes are not insufficiently described for the sole reason that some starting materials or genetic precursors thereof, e.g. a particular DNA or a plasmid, are not readily available to obtain each and **every variant of the expected result** of the invention, e.g. the product, provided the process as such is reproducible. In chemistry, widely applicable chemical reactions have been claimable without restrictions to irrelevant structural details. The same should be applicable to biochemical processes.

3.3.4 It is also relevant to the generality of broadly claimed new methods that the generic terminology might inevitably imply novel products, e.g. novel proteins. The Examining Division erred in its assumption that such coverage embracing the "first chemical synthesis" of such a product, would prejudice the patentability of the same, presumably for lack of novelty. Apart from the maxim that the general does not normally imply the particular, especially if the former is not construed to disclose its members in an individualised man-

de l'ADNc, peut mourir ou cesser d'être disponible pour d'autres raisons. Ainsi, il n'est possible de produire exactement le même polypeptide de la manière suggérée que si un insert d'ADN lui correspondant exactement est disponible.

Dans la décision T 281/86 ("Préprothaumatin", en date du 27 janvier 1988, publiée au JO OEB 1989, 202), la Chambre a estimé qu'aucune disposition de l'article 83 CBE n'exige qu'un exemple donné du procédé revendiqué soit exactement reproductible. Des variations intervenant dans la composition d'un agent utilisé dans un procédé ne préjugent pas du caractère suffisamment clair et complet de la description dès lors que le procédé revendiqué **permet d'obtenir à coup sûr le produit désiré**" (cf. p. 8, trait de soulignement ajouté). Il importe de savoir que dans cette affaire, le nombre de produits était limité et que tous pouvaient être obtenus à volonté. La présente demande ne concerne toutefois pas l'obtention d'un nombre fini de produits particuliers, comme c'était le cas dans la décision citée. La présente invention porte sur une méthode générale, qui peut être appliquée sans réserve quel que soit le matériau de départ et qui, comme il a été indiqué, ne dépend pas non plus de la question de savoir si les produits finaux sont connus, évidents ou inventifs. Les bactéries transformées, tout comme les plasmides revendiqués, sont des agents et des précurseurs génétiques intervenant dans un procédé de transformation, d'expression et de séparation des produits désirés, et tant que le système fonctionne de manière sûre à tous les stades, il n'y a pas lieu d'exclure de futurs matériaux de départ.

3.3.3 La Chambre n'estime pas par conséquent que des procédés biologiques d'application générale sont décrits de manière insuffisante du seul fait qu'il est difficile de disposer de certains matériaux de départ ou de certains précurseurs génétiques de ces derniers (d'un ADN ou d'un plasmide donné par exemple), en vue d'obtenir **chacune des variantes du résultat escompté** de l'invention, par exemple du produit recherché, à condition toutefois que le procédé en tant que tel soit reproductible. Dans le domaine de la chimie, on a admis des réactions chimiques d'application très vaste, sans les limiter par des détails structurels sans importance. Cela doit également valoir pour les procédés biochimiques.

3.3.4 L'on peut également affirmer que dans toutes les revendications de procédé formulées en termes généraux, l'emploi d'une terminologie générique peut conduire logiquement à englober aussi de nouveaux produits, par exemple de nouvelles protéines. C'est à tort que la Division d'examen a considéré qu'une revendication de ce type, couvrant également la "première synthèse chimique" d'un de ces produits, ferait obstacle à la brevetabilité de ce produit, jugé vraisemblablement dépourvu de nouveauté. Indépendamment de l'adage

* Published in OJ EPO 1989, 202.

und zwar insbesondere dann nicht, wenn ersteres nicht so formuliert ist, daß seine Bestandteile einzeln offenbart werden, ist die Vorstellung, daß sich solche Verfahren nicht generell auf künftige abhängige Erfindungen und Entwicklungen beziehen können, grundsätzlich zurückzuweisen, weil sie der bestehenden Praxis widerspricht. In der Chemie sind Ansprüche auf vielseitig anwendbare Reaktionen zulässig, und zwar unabhängig davon, ob die Reaktionsprodukte neu oder bekannt sind. Wenn die Schlußfolgerungen der Prüfungsabteilung richtig wären, dann wäre kein Platz mehr für Auswahlerfindungen.

3.4 Das Regulon im allgemeinen

3.4.1 Die Bereitstellung eines homologen Regulons im Plasmid in Verbindung mit einer heterologen DNS-Insertion in einer bestimmten Anordnung ist ein wesentliches Merkmal des beanspruchten Gegenstands. Die Kammer selbst hat die Frage nach der ausreichenden Offenbarung im Zusammenhang mit solchen homologen Regulons gestellt, die im passenden Leseraster mit der eingefügten DNS-Sequenz vorhanden sein müssen. Die Struktur der Regulons, die Teil des Expressionssystems im Zusammenwirken des Plasmids mit bestimmten Bakterien sind, ist entweder bereits bekannt oder kann durch entsprechende Analysen festgestellt werden. In einem Beispiel wurde durch Verdauen mit dem Restriktionsenzym *Hae* III entsprechend modifizierte λ -plac-5-DNS dazu benutzt, den Großteil der β -Gal-Sequenzen zu beseitigen (vgl. S. 15, Zeilen 23 bis 30, S. 22, Zeile 27 bis S. 23, Zeile 21), wodurch sichergestellt wurde, daß das eingebaute Regulon mit der DNS-Insertion in Phase war. In weiteren Beispielen (S. 27, Zeile 1 ff. und S. 39, Zeile 30 bis S. 40, Zeile 18) enthielt ein eingefügtes Fragment desselben λ -plac-5 wiederum die *lac*-Kontrollregion zusammen mit einem Großteil des gewünschten β -Gal-Strukturpolypeptids (Insulin-A-oder-B-Sequenzen).

3.4.2 Die allgemeine Beschreibung erläutert den Charakter der Kontrollelemente einschließlich des bevorzugten *lac*-Operator-Systems, das auf Wunsch auch die β -Gal-Komponente freisetzen kann. Daneben werden noch andere Kontrollsysteme empfohlen (S. 14, Zeile 30 ff.). Zur Stützung ihrer Behauptung, aus dem allgemeinen Fachwissen sei bekannt, wie die Sequenzen durch Nucleotidinsertion oder -deletion angepaßt werden könnten, zog die Beschwerdeführerin die Publikation Scheller *et al.*, *Science*, 1976, 196, 177-180 an. Damit kann die DNS auf jede beliebige Länge gebracht werden, so daß ein geeigneter Leseraster entsteht. Ferner verwies sie in diesem Zusammenhang auf Bahl *et al.*, *Gene*, 1976, 1, 81-91 und Heynecker *et al.*, *Nature*, 1976, 263, 748 (vgl. Beschreibung, S. 20, Zeile 25). In der letzten Bezugnahme wird natürlich die Herstellung des anmeldungsgemäßen *lac*-Operators beschrieben.

3.4.3 Bis zum Beweis des Gegenteils geht die Kammer davon aus, daß die

ner, the idea that such methods cannot broadly relate to dependent future inventions and developments must be rejected in principle as being contrary to established practice. In chemistry, widely applicable reactions were claimable notwithstanding the novel or known character of the products. If the implications suggested by the Examining Division were correct, there would be no room for selection inventions.

3.4. The generality of the regulon.

3.4.1 The provision of a homologous regulon in the plasmid in conjunction with a heterologous DNA insert in a certain arrangement is an essential and important characteristic of the claimed subject-matter. The Board itself raised the question of sufficiency with regard to such homologous regulons which are to be present in a proper reading frame with the inserted DNA sequence. The structure of regulons, having been part of the expression system of the plasmid candidate associated with certain bacteria, is either already known or can be established by appropriate analysis. An example had used appropriately modified R plac 5 DNA by digestion with the restriction enzyme *Hae* III to remove most of the β -gal sequences (cf. page 15, lines 23 to 30, page 22, line 27 to page 23, line 21), which ascertained that the regulon incorporated was in-phase with the DNA insert. In further examples (page 27, line 1 et seq. and page 39, line 30 to page 40, line 18), an inserted fragment of the same plac 5 again contained the *lac* control region, together with most of the β -gal structural desired polypeptide incorporated (insulin A or B sequences).

3.4.2 The general description explains the character of the control elements including the preferred *lac*-operator system which may also deliver, if desired, the β -gal component. Other control systems are also recommended (page 14, line 30 et seq.). To support the contention that it was known from common general knowledge how to adjust the sequences by adding or deleting nucleotides, the Appellant referred to the publication of Scheller *et al.*, *Science* 1976, 196, 177-180. This enables the adjustment of a DNA to any length so that a proper reading frame is obtained. References were also made in this respect to Bahl *et al.*, *Gene*, 1976, 1, 81-91, and to Heynecker *et al.*, *Nature*, 1976, 263, 748 (cf. specification, page 20, line 25). The latter, of course, established the manner of constructing the *lac*-operator used in the application.

3.4.3 In the absence of evidence to the contrary, the Board accepts that the

qui veut que le général n'implique pas normalement le particulier, notamment s'il n'est pas formulé de telle manière que ses composants soient exposés individuellement, l'on doit rejeter par principe l'idée selon laquelle de tels procédés ne peuvent englober de manière générale des inventions et développements futurs en dépendant, cette idée allant à l'encontre de la jurisprudence constante. Dans le domaine de la chimie, des réactions d'application très vaste ont pu être revendiquées, que les produits obtenus par ces réactions soient nouveaux ou connus. Si les conclusions de la Division d'examen étaient fondées, les inventions de sélection ne seraient plus admises.

3.4 Le régulon en général

3.4.1 La présence dans le plasmide d'un régulon homologue associé de manière précise à un insert d'ADN hétérologue est une caractéristique essentielle de l'objet revendiqué. La Chambre elle-même s'est demandée si l'exposé est suffisant en ce qui concerne ces régulons homologues, qui doivent se trouver dans un cadre de lecture adéquat avec la séquence d'ADN qui a été insérée. La structure des régulons, qui font partie du système d'expression du plasmide associé à certaines bactéries, est déjà connue ou peut être déterminée par des analyses appropriées. Dans l'un des exemples, un λ -plac-5 ADN modifié de manière appropriée par digestion avec l'enzyme de restriction *Hae* III a été utilisé en vue d'éliminer la plupart des séquences β -gal (cf. page 15, lignes 23 à 30 et passage allant de la page 22, ligne 27 à la p. 23, ligne 21), ce qui a permis au régulon incorporé d'être en phase avec l'insert d'ADN. Dans d'autres exemples (page 27, ligne 1s. et passage allant de la page 39, ligne 30 à la page 40, ligne 18), un fragment inséré du même λ -plac-5 contenait également la région de contrôle *lac* ainsi que la plupart des polypeptides désirés de structure β -gal (séquences d'insuline A ou B).

3.4.2 La description générale expose le caractère des éléments de contrôle, y compris du système opérateur *lac* préféré, qui peut aussi libérer, si cela est désiré, le composant β -gal. D'autres systèmes de contrôle sont également recommandés (p. 14, ligne 30s). A l'appui de ses affirmations selon lesquelles les connaissances générales communes de l'homme du métier permettaient déjà de savoir comment ajuster les séquences en ajoutant ou en supprimant des nucléotides, la requérante a invoqué l'article publié par Scheller *et al.* dans *Sciences*, 1976, 196, 177-180. L'ADN peut être mis à n'importe quelle longueur, de manière à fournir un cadre de lecture adéquat. Elle a également cité à ce sujet Bahl *et al.*, *Gene*, 1976, 1, 81-91, et Heynecker *et al.*, *Nature*, 1976, 263, 748 (cf. description, p. 20, ligne 25). Ce dernier a comme chacun sait décrit le mode de production de l'opérateur *lac* selon la demande.

3.4.3 Jusqu'à preuve du contraire, la Chambre considère que les articles sus-

obengenannten Veröffentlichungen, die in der Beschreibung nicht ausdrücklich angegeben waren, das allgemeine Fachwissen wiedergeben. Die genannten Veröffentlichungen stellten zum damaligen Zeitpunkt, als überall an einer erfolgreichen Manipulation von Plasmiden und Genen gearbeitet wurde, eine wichtige Lehre dar, wie das gewünschte Ergebnis erzielt und die DNS auf jede beliebige Länge gebracht werden kann. Es ist daher anzunehmen, daß die betreffenden Fachleute diese Lehren kannten. Professor Glover, der der Kammer als erfahrener Sachverständiger auf gentechnischem Gebiet vorgestellt worden ist und ihr im Auftrag der Anmelderin in der mündlichen Verhandlung technische Fragen beantwortet hat, bestätigte, daß die genannten Artikel tatsächlich als Teil des allgemeinen Fachwissens eines Molekularbiologen angesehen werden könnten.

3.4.4 Professor Glover bestätigte auch, daß das Vorhandensein des initiierten Codons ATG unmittelbar vor dem ersten Codon des gewünschten Proteins an sich noch nicht gewährleistet, daß das System für die Expression in Phase war und daß die ribosomale Bindestelle sowie wahlweise andere die Initiierung der Expression erleichternde Stellen wie z. B. ein Promotor-Operator-System zum An- und Abschalten des Prozesses entsprechend bereitgestellt werden mußten, um sicherzustellen, daß das Expressionssystem im jeweils passenden Leseraster arbeitet. Ferner sei bekannt, wie das geschnittene Plasmid und die DNS-Insertion mit den erforderlichen einzelsträngigen, überstehenden Enden für das Zusammenfügen ausgestattet werden müßten. Die überstehenden Enden der Paare sollten verschieden sein, damit eine Insertion in der falschen Richtung vermieden werde.

3.4.5 Die Kammer stellt fest, daß das Plasmid für die Transkription auch mit einer geeigneten Promotorstelle und mit Replikon-Sequenzen ausgestattet werden muß, damit es repliziert werden kann. Da die Klonierung ein wesentlicher Schritt bei der Herstellung des Plasmids ist, sind auch die Standardsequenzen für Tetracyclin- und Ampicillin-Resistenz in Betracht zu ziehen, obwohl zur Verbesserung des Ergebnisses auch andere Mittel eingefügt werden können. Es handelt sich hier also um implizite Merkmale, die für den Fachmann eindeutig gegeben sein müssen, damit die sinnvolle funktionelle Einschränkung in den Ansprüchen erfüllt ist, daß das rekombinante Plasmid "zum Transformieren eines bakteriellen Wirts" geeignet sein muß, "wobei bei der Translation ... das entstehende Expressionsprodukt das gewünschte funktionelle Polypeptid ... ist". Es ist daher unter diesen Umständen nicht nötig, die auf die Plasmide gerichteten Ansprüche mit einer ausdrücklichen Aufzählung der impliziten Merkmale zu befrachten.

3.4.6 Die Kammer hat keinen Grund zu bezweifeln, daß die erforderlichen Einfügungen in das Plasmid anhand der

above publications which were not expressly referred to in the specification reflected common general knowledge. At that time, when there was a considerable effort everywhere to achieve success in the manipulation of plasmids and genes, the cited papers represented important disclosures as to how to do this and change the length of DNA's at will. Hence, it must be assumed that everybody concerned became aware of their teaching. Professor Glover, who had been introduced to the Board as an expert with considerable experience in the genetic field, and who assisted the Board on behalf of the Appellant by answering technical questions at the oral proceedings, confirmed that the cited articles had the said character, i.e. could be construed as having been part of common general knowledge for a molecular biologist.

3.4.4 Professor Glover also confirmed that the presence of the initiating codon ATG straight in front of the first codon of the desired protein did not itself yet guarantee that the system was in-phase for expression and that the binding site for ribosome and optionally other sites assisting the initiation of the expression, such as a promoter-operator system to switch the process off and on, have to be appropriately provided to make sure that the expression system works in a proper reading frame in the circumstances. It was also well known how to equip the opened plasmid and the DNA insert with the necessary sticky ends for ligation. Preferably the pairs' sticky ends would be different so as to avoid insertion in the wrong orientation.

3.4.5 The Board recognises that the plasmid would also be equipped with a suitable promoter site for transcription, and replicon sequences to ensure that the plasmid is capable of replicating. Since cloning is an essential step in the preparation of the plasmid, the standard sequences for resistance to tetracycline and ampicillin are also envisaged, although other means may also be incorporated to improve performance. These are therefore implied features clearly expected by the skilled person to be there in order to satisfy the meaningful functional limitation in the claims that the recombinant plasmid is "suited for transformation of a bacterial host ... whereby on translation ... the product is said desired polypeptide ..." It is, therefore, in these circumstances, unnecessary to burden the claims to plasmids with the express listing of implied features.

3.4.6 The Board has no reason to doubt that the necessary incorporations in the plasmid can be made on the basis

mentionnés, qui n'ont pas été expressément cités dans la description, reflètent les connaissances générales communes de l'homme du métier. Ces articles, qui ont été publiés à une époque où de considérables efforts de recherche étaient déployés dans tous les pays dans le domaine de la manipulation des plasmides et des gènes, apportaient en leur temps des informations importantes sur la manière de parvenir à cet objectif et de modifier à volonté la longueur de l'ADN. En conséquence, il y a lieu de supposer que tous les hommes du métier connaissaient leur enseignement. Le Professeur Glover, qui a été présenté à la Chambre comme un grand spécialiste du domaine de la génétique, et qui, lors de la procédure orale, a répondu pour la requérante aux questions de nature technique, a confirmé que les articles cités pouvaient effectivement être considérés comme faisant partie des connaissances générales communes du biologiste moléculaire.

3.4.4 Le Professeur Glover a également confirmé qu'en elle-même, la présence du codon d'initiation ATG directement devant le premier codon de la protéine désirée ne garantissait pas déjà que le système était en phase en vue de l'expression et que l'on devait disposer du site d'attachement ribosomal ainsi que d'autres sites appropriés possibles facilitant l'initiation de l'expression, tels qu'un système promoteur-opérateur destiné à activer et à inactiver le procédé, de manière à garantir que dans ces conditions le système d'expression fonctionne dans le cadre de lecture adéquat. L'on savait également comment équiper le plasmide coupé et l'insert d'ADN des extrémités cohésives nécessaires en vue de la ligation. Les extrémités cohésives des paires doivent de préférence être différentes, de manière à éviter une insertion dans le mauvais sens.

3.4.5 La Chambre convient que le plasmide doit également être équipé d'un site promoteur convenable aux fins de la transcription, ainsi que de séquences de réplicon afin de pouvoir se répliquer. Le clonage étant une phase essentielle dans la préparation du plasmide, les séquences normales pour la résistance à la tétracycline et à l'ampicilline sont également à envisager, bien que d'autres moyens puissent également être utilisés pour améliorer les résultats. Il s'agit là par conséquent de caractéristiques implicites qui sont clairement jugées indispensables par l'homme du métier pour que la limitation fonctionnelle apportée aux revendications prenne tout son sens, limitation consistant en ce que le plasmide recombinant convient "pour la transformation d'un hôte bactérien ... par traduction ..., le produit étant le polypeptide désiré..." Dans ces conditions, il n'est donc pas nécessaire d'alourdir les revendications portant sur les plasmides en énumérant expressément les caractéristiques implicites.

3.4.6 La Chambre n'a aucune raison de penser que les exemples et les explications générales données dans

Beispiele und der allgemeinen Erläuterungen in der Offenbarung vorgekommen werden können, um das Regulon und andere Bestandteilsequenzen so in einen Leseraster zu stellen, daß sie funktionsfähig sind, daß der Fachmann dies aber auch anders, z. B. mit anderen ihm bekannten Regulons, bewerkstelligen kann. Zur Frage der ausreichenden Offenbarung ist festzustellen, daß die Offenbarung unter den gegebenen Umständen angemessen und ausreichend ist und daß genügend Informationen zur Verfügung stehen, um den Gegenstand für den genannten Zweck generell einzusetzen. Dem Erfordernis des Artikels 83 EPÜ ist somit Genüge getan. Demnach sind auch die Begriffe in den Ansprüchen in dieser Hinsicht ausreichend klar und in ihrem Umfang gestützt (Art. 84 EPÜ).

4. Aufgabe und Lösung

4.1 Der beanspruchte Gegenstand bezieht sich auf die Expression der gewünschten heterologen Polypeptide in isolierbarer Form in einem bakteriellen Wirt unter der Kontrolle eines homologen Regulons. Es ist kein Dokument des Stands der Technik angeführt worden, in dem diese Wirkung bereits erzielt worden ist.

Nach Auffassung der Kammer ist der nächstliegende Stand der Technik der Artikel von Polisky (1), in dem die Herstellung eines Plasmids beschrieben wird, das zum Transformieren von *E. coli*-Bakterien geeignet ist und in das ein bakterielles Regulon und ein heterologes DNS-Fragment eingefügt sind, das für eine ribosomale RNA-Sequenz (rRNA) codiert. Die Sequenz codierte jedoch nicht für ein translatierbares Polypeptid, sondern für die rRNA, die Teil eines Ribosoms werden sollte (vgl. S. 3902, rechte Spalte mit der Überschrift "Expression of eukaryotic DNS under lac-control"). In diesem Artikel werden jedoch nur allgemeine Vermutungen über eine mögliche Verwertung der Idee zur Herstellung "eukaryotischer Genprodukte in Bakterien" angestellt (letzter Satz der Zusammenfassung und Schluß der Erörterung, S. 3904, linke Spalte, letzter Absatz).

4.2 Die spekulativen Äußerungen in dem angeführten Artikel könnten als Versuch aufgefaßt werden, auf eine sich aus der Offenbarung ergebende technische Aufgabe hinzuweisen. Damit sollte letztlich die Expression spezifischer heterologer Polypeptide in Bakterien als nützliche Erzeugnisse erreicht werden, die der DNS-Insertion **genau** entsprechen. Mehrere vor dem Prioritätstag liegende Literaturhinweise stellen dies als die Aufgabe der Biochemie schlechthin dar; sie ist also hier nicht erst "erfunden" worden. Dies bedeutet natürlich, daß das Erkennen der Aufgabe allein kein Beitrag zur erfinderischen Tätigkeit sein kann. Es ist bereits vor dem Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung vom Erfinder auf einem Kongreß und später von einer wöchentlich erscheinenden Fachzeitschrift berichtet worden, daß es gelungen ist, Somato-

of the examples and general explanations in the disclosure, to provide the regulon and other constituent sequences in a reading frame and in the form of functional capability, and that the skilled person was also in a position to do this differently, as for instance with other regulons known to him. As to the questions relating to sufficiency, it can be concluded that the disclosure is adequate and sufficient in the circumstances and there is enough information to apply the subject-matter generally for the stated purposes. The requirement of Article 83 EPC is thereby satisfied. It follows that the terms of the claims are, in these respects, also adequately clear and supported in their scope (Article 84 EPC).

4. The problem and the solution.

4.1. The claimed subject-matter relates to the expression of desired heterologous polypeptides in a bacterial host under the control of a homologous regulon, in a recoverable form. There was no reference cited from the state of the art where this effect had been achieved before.

In the view of the Board the closest state of the art is represented by Polisky (1), describing the construction of a plasmid, suitable for the transformation of *E. coli* bacteria, which has a bacterial regulon and heterologous DNA fragment inserted into it, coding for a ribosomal RNA sequence (rRNA). The sequence did not code for a translatable polypeptide at all, but for the rRNA which was to become part of a ribosome (cf. page 3902, right column under the heading "Expression of eukaryotic DNA under lac-control"). The article, however, speculates about the possible use of the idea for producing "eukaryotic gene products in bacteria" in general (last sentence of abstract and at the end of the discussion, page 3904, left column, last paragraph).

4.2. The speculative statements in the reference could be construed as a tentative reference to a technical problem arising from the disclosure. This was to provide, at last, the expression of specific heterologous polypeptides in bacteria as useful products, corresponding **exactly**, to the DNA insert. Several literature references before the priority date suggest that this was the problem of biochemistry and it was not therefore "invented" with the present case. This, of course, means that the recognition of the problem alone cannot contribute to the inventive step. It was even announced by the inventor at a Congress and subsequently by a technical weekly before the priority date of the present application that somatostatin had been expressed, without disclosing how this was achieved (26th International Congress of Pure and Applied Chemistry,

l'exposé ne permettaient pas à l'homme du métier de trouver ce qu'il fallait introduire dans le plasmide en vue de placer le régulon et d'autres séquences de composants dans un cadre de lecture leur permettant de fonctionner. Elle ne doute pas non plus que l'homme du métier pouvait également parvenir à ce résultat en procédant d'une autre manière, par exemple en utilisant d'autres régulons qu'il connaissait. On peut conclure dans ces conditions que l'exposé de l'invention est adéquat et suffisant, et que les informations fournies sont suffisantes pour permettre d'une manière générale de mettre en oeuvre l'objet revendiqué afin d'atteindre l'objectif visé. Il est donc satisfait aux conditions énoncées à l'article 83 CBE. Il s'ensuit que les termes des revendications sont à cet égard suffisamment clairs et qu'ils se fondent entièrement sur la description (article 84 CBE).

4. Le problème et sa solution

4.1 L'objet revendiqué concerne l'expression dans un hôte bactérien, sous le contrôle d'un régulon homologue, de polypeptides hétérologues désirés, sous une forme permettant leur séparation. Il n'a pas été cité d'antériorité dans laquelle ce résultat aurait déjà été obtenu.

Pour la Chambre, l'état de la technique le plus proche est l'article de Polisky (document 1), qui décrit la construction d'un plasmide convenant pour la transformation de bactéries *E. Coli*, dans lequel sont insérés un régulon bactérien et un fragment d'ADN hétérologue codant pour une séquence d'ARN ribosomique (ARNr). Cette séquence ne codait pas toutefois pour un polypeptide traduisible, mais pour l'ARNr destiné à devenir partie intégrante d'un ribosome (cf. p. 3902, colonne de droite, sous le titre "Expression of eukaryotic DNA under lac-control"). L'auteur de l'article évoquait néanmoins la possibilité d'utiliser cette idée en vue de construire "des produits de gènes eucaryotes dans des bactéries" en général (dernière phrase de l'abrégé et fin de la discussion page 3 904, colonne de gauche, dernier alinéa).

4.2 On pourrait voir dans ces considérations théoriques une tentative de l'auteur du document visant à signaler un problème technique découlant de l'exposé de l'invention. Il s'agissait d'obtenir en définitive l'expression de polypeptides hétérologues spécifiques dans des bactéries sous la forme de produits utiles correspondant **exactement** à l'insert d'ADN. Il ressort de plusieurs antériorités citées qu'il s'agit là du problème de la biochimie et que ce problème n'a donc pas fait l'objet d'une "invention" en l'occurrence. Cela signifie bien entendu que la constatation du problème ne saurait à elle seule impliquer une activité inventive. L'inventeur lui-même, à l'occasion d'un congrès, puis une revue technique hebdomadaire publiée avant la date de priorité de la présente demande, ont annoncé que l'on avait obtenu l'expres-

statin zu exprimieren, ohne daß dabei angegeben wurde, wie dies bewerkstelligt worden war (26. International Congress of Pure and Applied Chemistry, Zusammenfassungen, Sitzung I, Tokio, Japan, 4. - 10. September 1977 (3) und C & EN, 1977, Nr. 7 (4)). Die anmeldungsgemäße Lösung der Aufgabe setzt voraus, daß sich die heterologe DNA-Insertion im richtigen Leseraster mit dem homologen Regulon im Plasmid befindet, damit es zur Transformation des entsprechenden bakteriellen Wirts kommt, und daß die DNA für ein Polypeptid codiert, das - z. B. wegen seiner Größe - nicht von proteolytischen Enzymen abgebaut wird. Mit anderen Worten, entgegen den Erwartungen, die die Ankündigungen geweckt hatten, zeigt die Erfindung keinen direkten Weg zu Somatostatin und ähnlichen kleinen Polypeptiden, sondern nur zu größeren Proteineinheiten auf, obwohl in der Beschreibung auch dargelegt wird, wie man mit der Erfindung unter Heranziehung einer zweiten, die in einer gleichzeitig anhängigen Anmeldung beansprucht worden ist, indirekt und auch nur teilweise zu kleineren Polypeptiden gelangen kann.

4.3 Während in der Beschreibung eingeräumt wird, daß trotz richtiger Insertion des Gens keinerlei Somatostatin nachgewiesen werden könne (vgl. S. 25, Zeile 21 bis S. 26, Zeile 3), schreibt die Offenbarung den Fehlschlag dem intrazellulären Abbau durch proteolytische Enzyme zu. Die Erfinder versuchten im vorliegenden Fall eine andere Lösung über einen Vorläufer, der als Polypeptid groß genug war, um dem Abbau zu widerstehen, und zeigten damit einen Weg zu diesen größeren Einheiten auf. Der Versuch zeigte, daß tatsächlich ein Vorläuferprotein erzielt wurde, das auch ein Somatostatin-Gen enthielt und das nach Spaltung mit Bromcyan Somatostatin ergab. Nach den üblichen Anreicherungs- und Trennungsvorgängen erhielt man reines Somatostatin (vgl. S. 33, Zeile 14 bis S. 34, Zeile 10). Ähnlich erfolgreich verlief die Insertion von Genen, die für die A- und B-Ketten des Human-Insulins codieren. Dies ist wiederum ein zuverlässiger Beweis dafür, daß das große Hybrid, das eine Insulin-A- oder B-Kette enthält, richtig exprimiert worden ist und daß die Translation tatsächlich in Phase war. Nach der Spaltung erwies sich bei den Produkten, daß z. B. die Insulin-A-Kette isoliert und durch die richtige Aminosäurezusammensetzung identifiziert werden konnte (vgl. S. 41, Zeilen 16 bis 22).

Es wurde im Namen der Anmelderin erklärt, daß es für die Ergebnisse irrelevant sei, ob das zugefügte Protein homolog sei, und daß das System in der beanspruchten Weise bei jedem gewünschten großen Protein direkt funktionieren würde. Die Kammer ist daher zu der Auffassung gelangt, daß Polypeptide, die groß genug sind, um den proteolytischen Enzymen zu widerstehen, mit dem offenbarten Verfahren beliebig in isolierbarer Form exprimiert werden können.

Abstracts, Session I, Tokyo, Japan, September 4-10, 1977 (3) and C & EN, 1977, No. 7 (4)). The solution of the problem, claimed in the present application, requires that the heterologous DNA insert should be in a proper reading frame with the homologous regulon in the plasmid for the transformation of a suitable bacterial host and that the DNA must code for a polypeptide not degradable by proteolytic enzymes, for instance because of its size. In other words, contrary to the expectations arising in consequence of the announcements, there is no direct route provided by the invention to somatostatin and the like small polypeptides, but to larger proteinaceous entities, although the specification also demonstrates how the smaller ones could, though only partly, through the invention, be indirectly approached by making also use of a further invention, separately claimed in a co-pending application.

4.3. Whilst the specification admits that no somatostatin could be detected at all in spite of proper insertion of the gene (cf. page 25, lines 21 to page 26, line 3), the disclosure attributed the failure to the intracellular degradation by proteolytic enzymes. The inventors in the case tried a different approach through a precursor which was sufficiently large as a polypeptide to resist degradation and thereby provided a route to such larger entities. The test showed that a precursor protein, incorporating also somatostatin gene, was indeed obtained which yielded somatostatin after cleavage with cyanogen bromide. After standard enrichment and separation processes, pure somatostatin was obtained (cf. page 33, line 14 to page 34, line 10). Similar success was achieved with the insertion of genes coding for chains A and B of human insulin. This is then again credible evidence that the large hybrid, incorporating an insulin A or B chain, was duly expressed, proving that the translation was indeed in-phase. After cleavage, the products showed that, for instance, the insulin A chain could be isolated and identified by the correct amino acid composition (cf. page 41, lines 16-22).

It was stated on behalf of the Applicant that the homologous character of the added protein was irrelevant to the results and that the system would work, as claimed, for any desired large protein directly. On this basis the Board has therefore come to the conclusion that polypeptides large enough to be unaffected by proteolytic enzymes could be expressed at will with the disclosed method in a recoverable form.

sion de la somatostatine, sans indiquer de quelle manière (26th International Congress of Pure and Applied Chemistry, Abstracts, Session I, Tokyo, Japon, 4-10 septembre 1977 (document 3) et C & EN; 1977, N°7 (document 4)). La solution du problème, revendiquée dans la présente demande, exige que l'insert d'ADN hétérologue soit placé dans le plasmide dans le cadre de lecture adéquat avec le régulon homologue pour qu'il y ait transformation d'un hôte bactérien convenable, et que l'ADN code pour un polypeptide non dégradé par des enzymes protéolytiques, par exemple en raison de sa taille. En d'autres termes, contrairement à ce que l'on pouvait attendre au vu de ce qui avait été annoncé, l'invention ne conduit pas directement à la somatostatine et à d'autres polypeptides de petite taille, mais à des entités protéiques de taille plus grande, bien que la description expose également comment l'invention pouvait conduire indirectement, quoique en partie seulement, à des entités plus petites si l'on utilisait une autre invention revendiquée séparément dans une demande également en instance.

4.3 Il est reconnu dans la description qu'il n'a pu être décelé de somatostatine en dépit d'une insertion correcte du gène (cf. passage allant de la page 25, ligne 21 à la page 26, ligne 3), mais cet échec est attribué à la dégradation intracellulaire opérée par des enzymes protéolytiques. Les auteurs de la présente invention ont choisi une solution différente en utilisant un précurseur consistant en un polypeptide de taille suffisante pour résister à la dégradation, et, ce faisant, ont ouvert la voie à l'obtention d'entités plus grandes. L'essai a montré qu'il a effectivement été obtenu une protéine précurseur qui comportait également un gène de somatostatine et qui produisait de la somatostatine après avoir été coupée au moyen de bromure de cyanogène. De la somatostatine pure a été obtenue à l'issue des procédés classiques d'enrichissement et de séparation (cf. passage allant de la page 33, ligne 14 à la page 34, ligne 10). Une insertion de gènes codant pour les chaînes A et B de l'insuline humaine a été tout aussi réussie. Ce résultat prouve bien à son tour que l'hybride de grande taille, qui comprend une chaîne A ou B d'insuline, a été dûment exprimé et que la traduction a effectivement eu lieu en phase. Après coupure, il a été constaté pour ces produits que, par exemple, la chaîne d'insuline A a pu être isolée et identifiée comme ayant la composition d'acides aminés correcte (cf. p. 41, lignes 16 à 22).

Il a été déclaré au nom de la requérante que le caractère homologue de la protéine ajoutée était sans importance pour les résultats et que le système fonctionnerait directement, comme revendiqué, pour toute protéine désirée de grande taille. Aussi la Chambre en a-t-elle conclu que des polypeptides de taille suffisante pour ne pas être affectés par les enzymes protéolytiques pourraient être exprimés à volonté au moyen de la méthode divulguée, sous une forme permettant leur séparation.

5. Neuheit

Da die angeführten Dokumente die Plasmide nicht offenbaren, die exprimierbare heterologe, also rein eukaryotische DNS enthalten, und auch nicht lehren, wie Polypeptide, die gegen Abbauenzyme resistent sind, unter Verwendung eines homologen Regulons hergestellt werden können, das sich in einem Leseraster mit der DNS befindet, steht die Neuheit der Anmeldung außer Frage; sie ist auch im Verfahren nicht bestritten worden.

6. Erfindersche Tätigkeit

6.1 Wie bereits dargelegt, ist der nächstliegende Stand der Technik die Entgeghaltung 1, da diese bereits ein homologes Regulon in *E. coli* in Verbindung mit einer heterologen DNS verwendet und bis zur Transkription der DNS gelangt, um eine rRNA-Sequenz herzustellen. Die damalige Aufgabe bestand darin, diese Möglichkeit zu demonstrieren; dies erforderte jedoch kein Regulon, das mit der DNS in Phase war, da die Transkription unter der Kontrolle eines Promotors von Nucleotid zu Nucleotid fortschreitet. Die Kammer kann sich deshalb der Schlußfolgerung der Prüfungsabteilung nicht anschließen, daß "aus dem Polisky-Do. ment bekannt ist, daß die heterologe DNS in einen geeigneten Leseraster eingefügt werden muß, um exprimiert werden zu können". Die rRNA, um die es in dem Artikel geht, dürfte bestenfalls - und dies auch nur zufällig - ausschließlich kleine Polypeptidfragmente ergeben, wenn sie einem Expressionsvorgang unterzogen wird, da diese Arten von RNA viele Stop-Codons aufweisen, die eine zufällige Expression beenden.

6.2 Dennoch wird in dem Artikel die Expression einer eukaryotischen DNS in Bakterien angedeutet; es stellt sich also die Frage, welche Grundlage er bietet, um die notwendigen Modifikationen in Betracht zu ziehen, die - wie wir jetzt wissen - für den Erfolg ausschlaggebend sind, und woher diese Änderungen angesichts des zum Prioritätszeitpunkt relevanten Wissens kommen sollten. Schon vor Polisky (1) haben einige Forscher eukaryotische DNS-Sequenzen in Plasmide eingebaut; es gab jedoch keine Beweise dafür, daß ihre eukaryotischen Promotor-Sequenzen von den bakteriellen RNA-Polymerasen richtig erkannt wurden (*ibid.*, erster Absatz). Man wollte daher die Transkription unter der Kontrolle des bakterieneigenen Promotors testen. Es wurde untersucht, ob dazu ein Fragment einer Frosch-DNS (*Xenopus laevis*), die nur für eine Transkription in eine rRNA codiert, verwendet werden kann; die Ergebnisse zeigten, daß die Transkription unter der Kontrolle des lac-Operons nicht nur erfolgreich, sondern sogar verstärkt ablief.

6.3 Da aus dem Artikel nicht hervorgeht, ob eine Sequenzierung erfolgt ist, hätte auch nicht festgestellt werden können, ob eine Translation der β -Gal-Region des Plasmids auch zusätzlich Polypeptid-Sequenzen aus einer (zufälligen) Translation eines Teils der riboso-

5. Novelty.

In view of the fact that no cited document discloses either the plasmids containing expressible heterologous, e.g. truly eukaryotic DNA, or the instruction to produce polypeptides of the kind which resists the action of degrading enzymes by using a homologous regulon which is in a reading frame with the DNA, the novelty of the application is not in doubt and has not been an issue in the proceedings.

6. Inventive step.

6.1. As already stated, the closest state of the art is (1), since this already uses a homologous regulon in *E. coli* in combination with a heterologous DNA and proceeds as far as transcription of the DNA in order to provide a rRNA sequence. The task then was to demonstrate this possibility, and this required no regulon in-phase with the DNA, since transcription proceeds through each nucleotide one by one, under the control of a promoter. The Examining Division, therefore, cannot be followed in their inference that "from the Polisky reference it was known that the heterologous DNA must be inserted in a correct reading frame to be expressed". The rRNA involved in the article would, at the best, be expected to produce only small fragments of polypeptides in an incidental manner, if exposed to an expression machinery, since such kinds of RNAs have many stop codons to terminate any incidental expression.

6.2. Nevertheless, the paper speculates in the direction of expressing an eukaryotic DNA in bacteria, and the question arises what basis is given in the paper to contemplate the necessary modifications which we now know are essential for success, and where such changes could come from, according to relevant knowledge at the time of the priority date. Before Polisky (1), several workers introduced eukaryotic DNA sequences into plasmids but there was no evidence that their eukaryotic promoter sequences were correctly recognised by bacterial RNA polymerases (*ibid* first paragraph). The aim was therefore to test the transcription under the control of the bacteria's own promoter. The use of a fragment of a frog's (*Xenopus laevis*) DNA coding only for a transcription into a rRNA, had been explored and the results showed that the transcription was successful and even increased under the control of the lac-operon.

6.3. Since there was no hint in the paper that any sequencing had been done, there would have been no chance of detecting whether or not any translation of the β -gal of the plasmid had also contained added polypeptide sequences from an (incidental) translation

5. Nouveauté

Vu qu'aucun document cité ne mentionne les plasmides contenant de l'ADN hétérologue susceptible d'être exprimé, c'est-à-dire l'ADN purement eucaryote, ni n'indique comment produire des polypeptides résistants aux enzymes de dégradation en utilisant un régulon homologue se trouvant dans un cadre de lecture avec l'ADN, la nouveauté de la demande ne fait aucun doute: elle n'a d'ailleurs pas été contestée au cours de la procédure.

6. Activité inventive

6.1 Ainsi qu'il a déjà été indiqué, l'état de la technique le plus proche est constitué par le document (1), étant donné qu'il expose déjà l'utilisation d'un régulon homologue dans *E. coli* en combinaison avec un ADN hétérologue, et qu'il va jusqu'à transcrire l'ADN en vue de produire une séquence d'ARNr. Le problème consistait à démontrer que cela était possible. Pour ce faire, un régulon en phase avec l'ADN n'était pas nécessaire, étant donné que la transcription se fait de nucléotide en nucléotide sous le contrôle d'un promoteur. On ne saurait donc suivre la Division d'examen lorsqu'elle conclut qu'"il était connu depuis l'article de Polisky que, pour pouvoir être exprimé, l'ADN hétérologue doit être inséré dans un cadre de lecture convenable". Dans le cadre d'un processus d'expression, l'ARNm mentionné dans le document produirait au mieux, et seulement de manière fortuite, de petits fragments de polypeptides, puisque ces types d'ARN présentent de nombreux codons de terminaison mettant fin à toute expression fortuite.

6.2 Néanmoins, l'auteur de l'article envisage l'expression d'un ADN eucaryote dans des bactéries. La question se pose de savoir quelles bases l'on peut trouver dans cet article pour apporter les modifications nécessaires, dont nous savons à présent que le succès dépend, et ce qui aurait pu inspirer ces modifications, compte tenu des connaissances en la matière à la date de priorité. Avant Polisky (document 1), plusieurs chercheurs ont introduit des séquences d'ADN eucaryote dans des plasmides, mais il n'a pas été prouvé que leurs séquences de promoteurs eucaryotes ont été correctement reconnues par des ARN polymérase bactériennes (*ibid*, premier alinéa). L'objectif consistait donc à tester la transcription sous le contrôle du promoteur de la bactérie même. Il a été examiné s'il est possible d'utiliser un fragment d'ADN de grenouille (*Xenopus laevis*) codant uniquement pour une transcription en un ARNr, et il est apparu que la transcription a non seulement réussi, mais qu'elle a même été renforcée sous le contrôle de l'opéron lac.

6.3 Etant donné que dans le document, rien n'indiquait qu'il avait été effectué un séquençage, il n'aurait pas été possible d'établir si une traduction de la région β -gal du plasmide contenait ou non en outre des séquences polypeptidiques provenant d'une traduction

malen RNA-Sequenz enthielt oder ob die Translation überhaupt korrekt war. Dennoch wird in der Entgegenhaltung 1 behauptet, daß die β -Galactosidase eine geringere enzymatische Wirkung habe und sich von dem normalen Wildtyp des Enzyms unterscheide (vgl. S. 3904, linke Spalte, zweiter Absatz).

In der Entgegenhaltung 1 wird auch die Vermutung geäußert, daß es zu einer in Phasedurchgelesenen Translation, ausgehend von einem Teil des RNA-Fragments aus der Frosch-DNS (vermutlich bis zum ersten Stop-Codon) gekommen sein kann, wenn die "normalen Translations-Stop-Signale für β -Gal [im Plasmid] fehlen" (S. 3904, linke Spalte, zweiter Absatz, Zeilen 12 bis 14). Dafür gäbe es allerdings keine Erklärung; die Hypothese wird nur dadurch gestützt, daß induzierte Kulturen etwas mehr β -Galactosidase mit höherem Molekulargewicht aufwiesen, als dies normalerweise beim Wildtyp der β -Galactosidase der Fall ist. In dem Artikel wird anschließend die Vermutung geäußert, daß dies möglicherweise zu einem fusionierten Polypeptid geführt hat, das kovalent an die β -Galactosidase gebunden war (S. 3904, linke Spalte, zweiter Absatz, Zeilen 20 bis 22). Der Artikel enthält natürlich keine Angaben über die genaue Position der EcoR-I-Spaltstelle und damit über die Position des Leserasters, da dies im Rahmen der Experimente nicht benötigt wurde.

6.4 Die Verfasser des Artikels haben den Umfang der durchgelesenen Translation selbst weiter untersucht und berichten von einigen anderen Experimenten, bei denen andere *Xenopus*-DNS-Fragmente ribosomaler Art inseriert wurden, konnten aber damals in keiner Richtung eine induzierbare durchgelesene Transkription feststellen (S. 3904, linke Spalte, zweiter Absatz). Es gibt keine Erklärung für den Fehlschlag dieser weiteren Experimente.

6.5 Angesichts dessen schlagen die Autoren am Ende ihres Artikels vor, daß die Expression von "normal translatierten eukaryotischen Sequenzen" untersucht werden könnte. Daran schließt sich die Erklärung an, daß unter Umständen eine mit der DNS eingeführte Ribosom-Bindestelle, d. h. ein heterologes Regulon-System, eine umfassende Translation eines funktionellen eukaryotischen Polypeptids, also des gewünschten Produkts eines bestimmten Gens, ermöglichen könnte. Im nächsten Satz ist dagegen von der Expression eines "an β -Gal kovalent gebundenen Peptids" in Abwesenheit einer solchen "unabhängigen Ribosom-Bindestelle" die Rede. Diese Erklärung ist als Verzicht auf die zunächst vorgeschlagene eukaryotische Ribosom-Bindestelle zu verstehen, da diese zwischen der β -Gal- und der Polypeptidsequenz läge. Der Preis hierfür ist eine kovalent, d. h. unlöslich mit "einem Peptid" verbundene β -Gal-Hybride, die nurein Fragment des Gens darstellt, für das codiert wird, da der letzte Satz zeigt, daß die Translation nur bis zum ersten "Nonsense"-Codon durchgelesen würde.

6.6 Der Artikel selbst sieht also keinen

of any part of the ribosomal RNA sequence, let alone whether the translation was correct. Nevertheless, (1) suggested that the β -gal had lower enzymatic activity and was distinguishable from the normal, wild-type of enzyme (cf. page 3904, left column, second paragraph).

There is also a conjecture in (1) that an in-phase read through translation might have occurred, based on a part of the RNA fragment from the frog DNA (presumably until the first stop-codon) if the "normal translational stop signals for β -gal are missing" in the plasmid (page 3904, left column, second paragraph, lines 12-14). There is no explanation why this should be the case, and the only support for the hypothesis is that induced cultures indicated somewhat higher level of higher molecular weight β -gal than what is normally the case with the wild-type β -gal. The paper goes on expressing the belief that this might have happened leading to a fused polypeptide covalently linked to β -gal (page 3904, left column, second paragraph, lines 20-22). There is, of course, no information in the article about the exact position of the EcoR 1 cleaving site and thereby about the position of the reading frame, since there was no need for such function within the framework of the experiments.

6.4. The authors of the paper themselves investigated further the extent of readthrough translation, and reported some other experiments involving insertion of other *Xenopus* DNA fragments of the ribosomal kind, but could not then detect any inducible readthrough transcription in either orientation (page 3904, left column, second full paragraph). There is no explanation as to the reason of failure in these further experiments.

6.5. With this background of facts in mind the authors finish the paper by suggesting the possibility of examining the expression of "normally translated eukaryotic sequences". It is immediately stated that a ribosome binding site which was brought in with the DNA, i.e. an heterologous regulon system, might allow an extensive translation of a functional eukaryotic polypeptide, i.e. the desired product of a particular gene. In contrast, the next sentence refers to the expression of "a peptide covalently linked to β -gal" in the absence of such "independent ribosome binding site". The latter statement must be understood to mean the abandonment of the first proposed eukaryotic ribosome binding site since this would be between the β -gal sequence and the polypeptide sequence. The price for this is a covalently, i.e. inextricably linked hybrid of β -gal with "a peptide", which is only a fragment of the gene coded for, since the last sentence reveals that the readthrough translation would only go until the first "nonsense" codon is reached.

6.6. Thus, the paper itself envisages

(fortuite) d'une partie de la séquence ribosomale d'ARN, et encore moins si la traduction était correcte. Néanmoins, (1) est suggéré dans le document (1) que la β -gal a une activité enzymatique moindre et qu'elle se distingue de l'enzyme normale, de type sauvage (cf. p. 3904, colonne de gauche, deuxième alinéa).

L'auteur du document (1) a également retenu l'hypothèse d'une traduction lue en phase sur la base d'une partie du fragment d'ARN de l'ADN de la grenouille (probablement jusqu'au premier codon d'arrêt) dans le cas où les "signaux normaux d'arrêt de la traduction pour β -gal manquent dans le plasmide" (p. 3904, colonne de gauche, deuxième alinéa, lignes 12 à 14). Il n'en est toutefois donné aucune explication et cette hypothèse se fonde uniquement sur le fait que des cultures induites ont révélé une β -gal de poids moléculaire légèrement plus élevé que le poids normal de la β -gal de type sauvage. L'auteur poursuit en présumant que cela a éventuellement donné lieu à un polypeptide de fusion lié de manière covalente à la β -gal (p. 3904, colonne de gauche, deuxième alinéa, lignes 20 à 22). Bien entendu, l'article ne donne aucune indication sur la position exacte du site de coupure d'EcoR I, ni, par conséquent, sur la position du cadre de lecture, puisque cela n'était pas nécessaire dans le cadre des expériences.

6.4 Les auteurs de l'article ont eux-mêmes poursuivi leurs recherches sur l'étendue d'une traduction lue, et ont rendu compte d'un certain nombre d'autres expériences impliquant l'insertion d'autres fragments d'ADN *Xenopus* de type ribosomal. A l'époque, ils n'ont toutefois pas détecté de transcription inductible lue dans quelque sens que ce soit (p. 3904, colonne de gauche, deuxième alinéa en entier). Les raisons de l'échec de ces expériences ne sont pas indiquées.

6.5 Dans ce contexte, les auteurs ont conclu leur article en évoquant la possibilité d'examiner l'expression de "séquences eucaryotes normalement traduites", et ont précisé d'emblée qu'un site d'attachement du ribosome introduit avec l'ADN, c'est-à-dire un système de régulon hétérologue, peut permettre une traduction complète d'un polypeptide eucaryote fonctionnel, c'est-à-dire du produit désiré d'un gène donné. Dans la phrase suivante, il est par contre question de l'expression d'un "peptide lié de manière covalente à β -gal" en l'absence d'un tel "site indépendant d'attachement du ribosome". Cette dernière précision doit être interprétée comme signifiant l'abandon du site d'attachement ribosome eucaryote proposé en premier lieu, étant donné qu'il se trouverait entre la séquence de β -gal et la séquence polypeptidique. Ceci conduit à un hybride de β -gal qui est lié de manière covalente, c'est-à-dire de manière indissoluble à "un peptide", et qui n'est qu'un fragment du gène pour lequel il y a codage, puisqu'il ressort de la dernière phrase que la traduction ne serait lue que jusqu'au premier codon "non-sens".

6.6 Ainsi l'article lui-même ne prévoit

Leseraster vor, da dieser zu keinem "Nonsense"-Codon geführt hätte. Dies und die gescheiterten Versuche, wenigstens teilweise durchgelesene Translationen zuverlässig zu erzielen, sind somit kein echter Wegweiser zur Erfindung; diese ist auf die Erzielung eines ganzen funktionellen Polypeptids und nicht eines falsch translatierten Fragments davon gerichtet, das irreversibel an β -Galactosidase gebunden ist. Wenn überhaupt, so deutet der Artikel eher auf ein heterologes als auf ein homologes Regulon hin; in den Fällen, in denen ein homologes Regulon verwendet wird, wird die Bildung einer kovalent gebundenen Nonsense-Hybriden in Kauf genommen.

6.7 Es gibt keinen Hinweis darauf, wie der zweite, weniger attraktive Weg weiter verfolgt werden müßte, um dennoch zu dem gewünschten Produkt zu gelangen. Wie wir jetzt wissen, hätte der Fachmann den richtigen Leseraster und eine Mindestgröße für das unmittelbare Erzeugnis benötigt. Da in dem Artikel nicht darauf eingegangen wird, daß bewußt eine Anordnung gewählt werden muß, die in Phase ist, hätte sich der Fachmann, der sich mit der Aufgabe konfrontiert sah, das richtige Polypeptid beliebig herzustellen, im Stand der Technik nach einem Mittel umsehen müssen, das die gewünschte Wirkung hervorrufen würde. Dieses Puzzlespiel wäre durch die Berichte in den Entgegenhaltungen 3 und 4 noch erschwert worden, denen zufolge Somatostatin irgendwie exprimiert werden konnte. Da jedoch nirgends angedeutet wurde, wie dieses Ziel erreicht werden kann, also keine in dieser Hinsicht erfolgversprechende, brauchbare Offenbarung vorhanden war, und in der Literatur überhaupt nichts über eine Verbindung zwischen einem homologen Regulon und einer heterologen DNS in Lesephase zu finden war, war diese Modifikation, die das erste wesentliche Merkmal der Erfindung darstellt, angesichts der hochgesteckten Erwartungen nicht so ohne weiteres und so offensichtlich zu realisieren.

6.8 Obwohl Polisky von der vorliegenden Erfindung wegführt und eine andere Strategie zur Erzielung der richtigen Expression des gesamten DNS-Gens nahelegt, hätte der Fachmann an der Lösung der in der Literatur als das Problem der Biochemie bezeichneten Aufgabe brennend interessiert sein können. Hätte er einer Eingebung folgend daran gedacht, den in dem Artikel vorgeschlagenen, weniger aussichtsreichen zweiten Weg zu verbessern und zu versuchen, das bakterieneigene Regulon zu verwenden, und hätte er dabei auch noch an den richtigen Leseraster gedacht, so hätte er für diesen Versuch wahrscheinlich eine relativ einfache DNS zur Insertion gewählt, um ein kleines Polypeptid herzustellen. Die Synthese kleiner Gene wäre nämlich ebenso wie die Identifizierung der entsprechenden Polypeptide im Endergebnis relativ einfach gewesen. Die synthetische Herstellung großer Gene hingegen wäre mühsam oder gar unmöglich gewesen, und es wäre schwierig gewesen, natürliche mRNA zu erhalten, zu identifizie-

no reading frame since this would have led to "nonsense" codon. This and the failures to obtain even partial read-through translations reliably, in spite of expectations, represent no real signposting towards the invention, which aims at obtaining the whole functional polypeptide and not a wrongly translated fragment of it, irreversibly bound to β -gal. If anything, the paper preferably points towards a heterologous regulon and not to a homologous one, and when it allows the homologous one to function it accepts that a covalently bonded nonsense hybrid would be formed.

6.7. There is no hint how to pursue the second, less attractive line to obtain nevertheless a desired correct product. As we now know, the skilled person would have needed the proper reading frame and a minimum size for the immediate product. In the absence of any appreciation in the paper about the necessity of employing an in-phase arrangement consciously, the skilled person facing the problem of obtaining the right polypeptide at will, should have looked around in the state of the art to find some means which would provide the desired effect. The puzzle for the researcher would have been intensified by the reports in (3) and (4) that it was somehow possible to express somatostatin. Since there was no suggestion anywhere how the aim can be achieved, i.e. any enabling disclosure of success in this respect, and the complete silence in the literature about any link between a homologous regulon and a heterologous DNA in a reading phase, this modification, which is the first essential characteristic of the invention, could not have been straightforward and obvious with regard to the ambitious expectations.

6.8. In spite of the fact that Polisky points away from the present invention and towards a different strategy to achieve proper expression of the whole DNA gene, the skilled person might have been keen and anxious to solve his problem already recognised in the literature as the problem of biochemistry. If by some inspiration he had hoped to improve the less promising second suggestion in the paper and to try the use of the bacterium's own regulon and even to do something about proper reading frame, he would have been likely to choose a relatively simple DNA to produce a small polypeptide for insertion in order to test the idea. This is because the synthesis of small genes was relatively simple and so was the identification of corresponding polypeptides in the result. On the other hand, the synthetic preparation of large genes was cumbersome or impossible and it was difficult to obtain, identify and reverse transcribe the information from natural mRNA to cDNA for insertion, and then test the result. This would

pas de cadre de lecture puisque celui-ci n'aurait pas mené à un codon "nonsense". De ce fait et étant donné que, contrairement à ce que l'on espérait, il n'a pu être obtenu de traductions fiables lues, même partielles, il ne peut être véritablement considéré que ledit article pose les jalons de l'invention. Celle-ci vise à obtenir le polypeptide fonctionnel entier, et non un fragment du polypeptide mal traduit, irrévocablement lié à la β -gal. Si tant est qu'il fournisse une quelconque ligne de recherche à cet égard, le document suggère plutôt un régulon hétérologue qu'un régulon homologue et, dans les cas où il admet un régulon homologue, accepte la formation d'un hybride non-sens lié de manière covalente.

6.7 Le document n'indique pas comment suivre la seconde voie, moins attrayante, pour obtenir néanmoins le produit désiré. Comme nous le savons à présent, l'homme du métier aurait dû disposer du cadre de lecture adéquat et d'une taille minimale pour le produit direct. Le document étant muet pour ce qui est de la nécessité d'utiliser à dessein un agencement en phase, l'homme du métier qui aurait voulu produire à volonté le polypeptide adéquat aurait dû pour résoudre ce problème rechercher dans l'état de la technique des moyens susceptibles de produire l'effet désiré. Les déclarations des auteurs des documents (3) et (4), selon lesquelles il était possible d'une façon ou d'une autre d'exprimer la somatostatine auraient ajouté encore à sa perplexité. Étant donné qu'il n'avait été indiqué nulle part comment atteindre ce but, autrement dit qu'il n'avait pas été exposé d'expérience réussie à cet égard, et vu que nulle part dans la littérature spécialisée un régulon homologue n'était mis en relation avec un ADN hétérologue dans un cadre de lecture, cette modification apportée par l'invention, qui constitue sa caractéristique primordiale, n'était ni simple ni évidente, eu égard aux ambitieux objectifs poursuivis.

6.8 Bien que Polisky s'écarte de la présente invention et indique une stratégie différente pour obtenir l'expression correcte du gène d'ADN dans son intégralité, l'homme du métier aurait pu être vivement intéressé par la solution du problème, que la littérature considère comme étant le problème de la biochimie. Si, par aventure, il avait eu l'idée d'améliorer la seconde proposition, moins prometteuse, émise dans le document et essayé d'utiliser le régulon de la bactérie, et si même il avait songé au cadre de lecture adéquat, il aurait probablement choisi, pour mettre son idée à l'épreuve, d'insérer un ADN relativement simple afin de produire un polypeptide de petite taille. En effet, la synthèse de gènes de petite taille était relativement simple, comme l'était, en définitive, l'identification des polypeptides correspondants. Au contraire, la préparation synthétique de gènes de grande taille était compliquée, voire impossible, et il n'était pas facile d'obtenir l'information de l'ARNm, de l'identifier et d'en effectuer une transcription

ren und für die Insertion über reverse Transkription in die cDNA umzusetzen und das Ergebnis dann zu testen. Dies wäre eine sehr mühevoll Aufgabe gewesen; ohne genaue Kenntnis der Struktur der Insertion und des daraus resultierenden Polypeptids hätte mit dem Experiment nicht bewiesen werden können, daß das Problem tatsächlich gelöst worden ist. So hätte der Fachmann, möglicherweise durch den Bericht ermutigt, daß Somatostatin erfolgreich translatiert worden sei, bescheiden mit einem kleinen Polypeptid begonnen, was, wie wir jetzt wissen, zu einem Fehlschlag geführt hätte, weil das Ergebnis durch proteolytische Enzyme zerstört worden wäre.

6.9 Er hätte zu diesem Zeitpunkt nicht mit Sicherheit sagen können, wo der Fehler lag, und hätte keinen Grund zu der Annahme gehabt, daß dasselbe Experiment mit einem viel größeren Protein glücken würde. Es muß darauf hingewiesen werden, daß der Polisky-Artikel keinen Hinweis darauf enthält, daß die Verhinderung des Abbaus für die Lösung der gestellten Aufgabe von Bedeutung ist. Der Fachmann wäre davon abgehalten worden, den Versuch mit einer größeren Einheit zu wagen, und hätte nirgendwo die Information gefunden, daß die Lösung darin besteht, eine kleine Einheit mit einem spaltbaren Ballast zu kombinieren. Was daher das zweite wesentliche Merkmal der Erfindung anbelangt, so wäre es auch hier für den Fachmann nicht naheliegend gewesen, mit Polypeptiden zu arbeiten, die nur schwer abgebaut werden können.

6.10 Aber auch ohne dieses Gedankenexperiment bleibt die Tatsache bestehen, daß der Unterschied zwischen großen und kleinen Polypeptiden für den Erfolg oder Mißerfolg ausschlaggebend ist und daß die Kenntnis davon nirgendwo im Stand der Technik zu finden war. Die Kammer stellt auch fest, daß ihre Auffassung vom erfinderischen Charakter des beanspruchten Gegenstands durch bestimmte Umstände im Stand der Technik vor und nach dem Prioritätszeitpunkt bestätigt wird. Es hat schon vor dem Prioritätstag viele Artikel über die Insertion von DNS in ein Plasmid gegeben, doch hat keiner Ergebnisse gezeitigt, aus denen hervorgegangen wäre, daß Bakterien dazu veranlaßt werden können, das herzustellen, was das Programm vorschreibt, nämlich eben das einer Insertion genau entsprechende Polypeptid. Es hat viele Versuche gegeben, von denen einige unser Wissen und die weitere Entwicklung durchaus bereichert haben, doch hat keiner davon zum Ziel geführt (vgl. Vorbringen der Beschwerdeführerin vom 16. Juli 1981). Dem stehen über 100 Veröffentlichungen und Dutzende von Patentanmeldungen gegenüber, die sich die beanspruchte Erfindung nach ihrer Veröffentlichung zunutze gemacht haben (vgl. das am 6. Februar 1985 eingereichte Affidavit von Kleid).

Diese plötzliche Flut von Anmeldun-

have been an enormous task and unless there was full knowledge as to the structure of the insert and the resulting polypeptide, the experiment would be useless to demonstrate whether or not the problem has been solved. Thus, a modest start with a small polypeptide, possibly encouraged by the report that somatostatin was successfully translated, would have been his aim, which should, as we now know, have led him into a failure in view of the destruction of the result by proteolytic enzymes.

6.9. There would have been no way to know for sure at that time as to what went wrong and there was no good reason to assume that the same experiment would necessarily work well with a much larger protein. It must be emphasised that there is no suggestion in the Polisky paper to the effect that the avoidance of degradation is of any significance in relation to solving the given problem. The skilled person would have been discouraged to embark upon the exercise of testing a larger entity and would have had no knowledge from anywhere about combining a small entity with a cleavable ballast as a way out of his dilemma. Thus, envisaging the second essential characteristic criterion of the invention, the necessity of working with polypeptides which are not readily degraded was not obvious to the skilled person either.

6.10. Even if the above thought experiment is disregarded, it remains relevant that the distinction between large and small polypeptides is critical for success and failure, and that this was nowhere available in the state of the art. The Board also recognises that its conclusion about the inventive character of the claimed subject-matter is confirmed by the circumstances in the art, before and after the priority date. There have been many articles in the literature before the priority date involving the insertion of DNA into a plasmid, yet none of them obtained results which would have showed that bacteria can be made to manufacture what the programme prescribes, which is exactly the polypeptide corresponding to an insert. There have been many shots, some of them valuable contributions to our knowledge and to further developments, but none of them hitting the target (cf. submissions from the Appellant dated 16 July 1981). In contrast to this, there are more than one hundred publications and dozens of patent applications, which make use of the invention claimed, after it became public (cf. the Kleid affidavit filed 6 February 1985).

This sudden cascade of applications after a period when everybody must have strongly desired the breakthrough, should be taken as a confirmation of

inverse pour l'insérer dans l'ADNc, puis d'en tester le résultat. Cela aurait constitué une tâche considérable et, à moins de connaître parfaitement la structure de l'insert et du polypeptide en résultant, l'expérience n'aurait pas permis de montrer si le problème avait ou non été résolu. Ainsi, encouragé éventuellement par l'annonce que la somatostatine avait été traduite avec succès, l'homme du métier aurait commencé modestement en utilisant un polypeptide de petite taille, ce qui, comme nous le savons à présent, l'aurait conduit à l'échec, puisque le résultat aurait été anéanti par des enzymes protéolytiques.

6.9 Il n'aurait pu savoir avec certitude à cette date quelle était la cause de l'échec, et il n'aurait eu aucune raison de penser que la même expérience réussirait nécessairement avec une protéine de taille bien plus grande. Il y a lieu de souligner que le document de Polisky ne suggère en rien que, pour la solution du problème posé, il importe d'éviter la dégradation. L'homme du métier aurait été dissuadé de tenter l'expérience sur une entité plus grande, et rien ne lui aurait suggéré que la solution consiste à combiner une petite entité avec un ballast susceptible d'être coupé. Ainsi, s'agissant de la deuxième caractéristique essentielle de l'invention, la nécessité d'utiliser des polypeptides qui ne sont pas aisément dégradables n'était pas non plus évidente pour l'homme du métier.

6.10 Même si l'on ne tient pas compte de l'expérience envisagée ci-dessus, il n'en demeure pas moins que la distinction entre polypeptides de grande et de petite taille est essentielle pour le succès ou l'échec, et que cette constatation n'avait été faite nulle part dans l'état de la technique. La Chambre estime également que ses conclusions touchant le caractère inventif de l'objet revendiqué sont confirmées par la situation en ce qui concerne l'état de la technique avant et après la date de priorité. De nombreux articles avaient déjà été publiés avant la date de priorité au sujet de l'insertion d'ADN dans un plasmide, mais aucun n'a fait état de résultats qui auraient montré que des bactéries peuvent être utilisées pour produire ce que le programme prévoit, à savoir le polypeptide correspondant exactement à un insert. S'il y a eu de nombreuses tentatives, dont certaines ont contribué à accroître nos connaissances et à faire progresser la science dans ce domaine, aucune n'a cependant abouti (cf. conclusions de la requérante en date du 16 juillet 1981). A l'opposé, il existe plus d'une centaine de publications et des dizaines de demandes de brevet qui ont utilisé l'invention revendiquée après qu'elle a été publiée (cf. déclaration de M. Kleid, sous la foi du serment, produite le 6 février 1985).

Cette soudaine prolifération de

gen nach dem langersehnten Durchbruch muß als Bestätigung für das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit und als Zeichen für die bahnbrechende Bedeutung der Erfindung angesehen werden.

6.11 Die Kopie eines Artikels von Selker (2), die im September 1986 gemäß Artikel 115 (1) EPU von einem Dritten im Verfahren vor der Kammer vorgelegt worden ist, wurde anhand der Bemerkungen und Stellungnahmen der Beschwerdeführerin geprüft. Damit sollte festgestellt werden, ob der aus dieser Entgegenhaltung hervorgehende Stand der Technik *prima facie* näherliegend ist als der in der Entgegenhaltung 1. Die Kammer ist zu der Auffassung gelangt, daß er eindeutig nicht relevanter ist als das, was bereits in Betracht gezogen worden ist.

6.12 Die Kammer erkennt die erfinderische Tätigkeit und die vielseitige Verwendbarkeit der in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Plasmide an. Dies machte eine sorgfältige Beurteilung des Umfangs des beanspruchten Gegenstands erforderlich, um dem Patentinhaber einen angemessenen Schutz zu gewährleisten. Wenn die Merkmale des Anspruchs nicht, wie es richtig wäre, unter Berücksichtigung der derzeitigen und künftigen Verwendungsmöglichkeiten der Erfindung, ja sogar aller denkbaren Einsatzmöglichkeiten der erfinderischen Idee ausgelegt würden, würde das Patentsystem seiner Aufgabe nicht gerecht. Die Tatsache, daß die Plasmide nicht naheliegend sind, verleiht auch den anderen beanspruchten Gegenständen hinsichtlich ihrer Herstellung und ihrer Verwendung zur Herstellung von Polypeptiden und immunogenen Substanzen erfinderische Tätigkeit.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird auf der Grundlage der in der mündlichen Verhandlung eingereichten Beschreibung und der Ansprüche 1 bis 16 mit den ursprünglich eingereichten Zeichnungen erteilt.

inventive step, and even as a sign of pioneering significance.

6.11. The copy of an article by Selker (2), which had been submitted in the proceedings before the Board in September 1986, under Article 115(1) EPC by a third party, was examined in the light of observations and comments from the Appellant. This was done in order to establish whether or not the citation is *prima facie* closer art than (1). The Board has come to the conclusion that this paper is not clearly a more relevant state of the art than what has already been under consideration.

6.12. The Board recognises the inventive step and the broad applicability of the plasmids claimed in the present application. This indeed necessitated the careful assessment of the scope of the subject-matter claimed in order to give a fair protection to the patentee. Unless the features of the claim are construed as proper in embracing present and future uses of the invention, and in fact all conceivable uses of the inventive idea, the patent system would fail to serve its purpose. The non-obviousness of the plasmids also imparts an inventive step to the other claimed subject-matters relating to their preparation and to their use for making polypeptides and immunogenic substances.

Order

For these reasons, it is decided that:

1. The decision under appeal is set aside.
2. The patent is granted on the basis of description and the Claims 1 to 16, as submitted during the oral proceedings with the drawings as originally filed.

demandes survenue après une longue attente d'une percée dans ce domaine doit être considérée non seulement comme une confirmation de l'existence d'une activité inventive, mais encore comme le signe que l'invention constitue une œuvre de pionnier.

6.11 La copie d'un article de Selker (document 2), qui a été soumise en septembre 1986 par un tiers, au cours de la procédure devant la Chambre, en vertu de l'article 115 (1) CBE, a été examinée à la lumière des observations et des commentaires faits par la requérante, afin d'établir si le document cité constitue ou non à première vue un état de la technique plus proche que le document (1). La Chambre est parvenue à la conclusion que ce document ne constitue à l'évidence pas un état de la technique plus pertinent que ce qui avait d'ores et déjà été pris en considération.

6.12 La Chambre reconnaît la présence d'une activité inventive et les nombreuses possibilités d'application des plasmides revendiqués dans la présente demande. Il lui a fallu pour cela apprécier avec soin la portée de l'objet revendiqué, pour pouvoir accorder une protection équitable au titulaire du brevet. Si les caractéristiques de la revendication ne sont pas interprétées comme couvrant à juste titre les utilisations actuelles et futures de l'invention, et même l'ensemble des utilisations possibles du concept inventif, le système des brevets manquerait son objectif. La non-évidence des plasmides confère également une activité inventive aux autres objets revendiqués ayant trait à leur préparation et à leur utilisation dans le but de produire des polypeptides et des substances immunogènes.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit:

1. La décision attaquée est annulée.
2. Le brevet est délivré sur la base de la description et des revendications 1 à 16 soumises au cours de la procédure orale ainsi que des dessins déposés à l'origine.