

2. Zur Wiedereinsetzbarkeit von Fristen zur Stellung des Prüfungsantrags:

a) Ist Artikel 122 EPÜ bei europäischen Anmeldungen anzuwenden auf die Frist des Artikels 94, Absatz 2 EPÜ?

b) Ist Artikel 122 EPÜ bei internationalen Anmeldungen anzuwenden auf die in Artikel 150 Absatz 2, Satz 4 EPÜ genannte Frist?

2. On re-establishment of rights in respect of time limits for filing a request for examination:

(a) In the case of European applications, is Article 122 EPC applicable to the time limit in Article 94(2) EPC?

(b) In the case of international applications, is Article 122 EPC applicable to the time limit referred to in Article 150(2), 4th sentence, EPC?

2. Pour l'octroi de la *restitutio in integrum* quant au délai dans lequel la requête en examen doit être présentée

a) dans le cas d'une demande européenne, l'article 122 CBE est-il applicable au délai fixé à l'article 94, paragraphe 2 CBE?

b) dans le cas d'une demande internationale, l'article 122 CBE est-il applicable au délai fixé à l'article 150, paragraphe 2, quatrième phrase CBE?

### Entscheidung der Technischen Beschwerdekammer 3.3.2 vom 31. August 1990 T 60/89 - 3.3.2 (Übersetzung)

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: P. A. M. Lançon  
Mitglieder: U. M. Kinkeldey  
C. Holtz

**Patentinhaber/Beschwerdeführer:**  
President and Fellows of Harvard College

**Einsprechender/Beschwerdegegner:**

- 1) Hoechst AG
- 2) Unilever N.V.
- 3) Gist-Brocades N.V.

**Stichwort:** Fusionsproteine/  
HARVARD

**Artikel:** 54, 56, 83 und 114 (1) EPÜ

**Schlagwort:** "ausreichende Offenbarung eines Beispiels - allgemeiner Wissensstand" - "neuheits-schädliche Vorträge - Ermittlungspflicht der Kammer von Amts wegen" - "erfinderische Tätigkeit (bejaht)"

*Leitsätze*

*I. Wenn Sachverhalte, die ohne entsprechenden Nachweis als neuheits-schädlich vorgebracht wurden, lange Zeit zurückliegen und die Sache von den Parteien nicht weiterverfolgt wird, ist die Kammer nach Artikel 114 (1) EPÜ nicht verpflichtet, sie von Amts wegen zu ermitteln (siehe Nummer 3.1.1 der Entscheidungsgründe).*

*II. Sind bei ein und derselben Erfindung sowohl die ausreichende Offenbarung als auch die erfinderische Tätigkeit zu beurteilen, so ist in beiden Fällen der gleiche Wissensstand zugrunde zu legen (siehe Nr. 3.2.5 der Entscheidungsgründe).*

#### Sachverhalt und Anträge

I. Der Beschwerdeführer ist Inhaber des europäischen Patents Nr. 6 694 (mit der Anmeldungsnummer 79301 054.7). Die Ansprüche 1 und 6 in der erteilten Fassung lauten wie folgt:

### Decision of Technical Board of Appeal 3.3.2 dated 31 August 1990 T 60/89 - 3.3.2 (Official Text)

Composition of the Board:

Chairman: P.A.M. Lançon  
Members: U.M. Kinkeldey  
C. Holtz

**Patent proprietor/Appellant:**  
President and Fellows of Harvard College

**Opponent/Respondent:**

- (1) Hoechst AG
- (2) Unilever N.V.
- (3) Gist-Brocades N.V.

**Headword:** Fusionproteins/  
HARVARD

**Article:** 54, 56, 83 and 114(1) EPC

**Keyword:** "Sufficient disclosure of an example - common general knowledge" - "Novelty destroying lectures - ex officio obligation of the Board" - "Inventive step (yes)"

*Headnote*

*I. Under Article 114(1), when alleged facts, which had been put forward without proof as novelty destroying, occurred a long time ago and the question is no longer pursued by the parties, the Board is not obliged to investigate the matter ex officio (see point 3.1.1 of the Reasons).*

*II. The same level of skill has to be applied when, for the same invention, the two questions of sufficient disclosure and inventive step have to be considered (see point 3.2.5 of the Reasons).*

#### Summary of Facts and Submissions

I. The Appellants are the proprietors of European patent 6 694 (European patent application 79 301 054.7). Claims 1 and 6 as granted read as follows:

### Décision de la Chambre de recours technique 3.3.2, en date du 31 août 1990 T 60/89 - 3.3.2 (Traduction)

Composition de la Chambre:

Président: P.A.M. Lançon  
Membres: U.M. Kinkeldey  
C. Holtz

**Titulaire du brevet/requérant:**  
President and Fellows of Harvard Collège

**Opposant/intimé:**

- 1) Hoechst AG
- 2) Unilever N.V.
- 3) Gist-Brocades N.V.

**Référence:** Protéines de fusion/  
HARVARD

**Article:** 54, 56, 83, 114(1) CBE

**Mot-clé:** "Exposé suffisant d'un exemple - connaissances générales de base" - "Conférences détruisant la nouveauté - obligation de la Chambre de procéder à un examen d'office" - "Activité inventive (oui)"

*Sommaire*

*I. Lorsque des faits, qui ont été invoqués sans preuve comme détruisant la nouveauté, sont survenus il y a longtemps et que la question n'est plus poursuivie par les parties, la Chambre n'est pas tenue de procéder à un examen d'office en vertu de l'article 114(1) (cf point 3.1.1 des motifs).*

*II. Il convient de se fonder sur le même niveau de connaissances lorsque, pour la même invention, on doit apprécier à la fois la question du caractère suffisant de l'exposé et celle de l'activité inventive (cf point 3.2.5 des motifs).*

#### Exposé des faits et conclusions

I. Les requérants sont titulaires du brevet européen n° 6 694 (demande de brevet européen n° 79 301 054.7). Les revendications 1 et 6 du brevet tel que délivré sont libellées comme suit:

"1 Verfahren zur Herstellung eines ausgewählten Proteins oder eines Teils davon durch Insertion einer das ausgewählte Protein oder einen Teil davon repräsentierenden DNA in ein bakterielles Gen, dadurch gekennzeichnet, daß das bakterielle Gen für ein extrazelluläres oder periplasmatisches Trägerprotein geschnitten wird, ein für das ausgewählte Protein oder einen Teil davon codierendes nichtbakterielles DNA-Fragment durch einen Rekombinationsschritt in die Schnittstelle inseriert wird, ein bakterieller Wirt mit dem rekombinanten Gen transformiert wird und die transformierten Bakterien zur Ausscheidung des ausgewählten Proteins oder eines Teils davon kultiviert werden.

6. Rekombinantes DNA-Molekül, bestehend aus einem bakteriellen Gen für ein extrazelluläres oder periplasmatisches Trägerprotein und einem nichtbakteriellen Gen, das für ein ausgewähltes Protein oder Polypeptid codiert, wobei das nichtbakterielle Gen in das bakterielle Gen inseriert und mit einem Teil davon Ende an Ende zusammengefügt worden ist".

II. Gegen dieses europäische Patent wurde von drei Parteien Einspruch eingelegt. Der Widerruf des Patents wurde aus den in Artikel 100 a) und b) EPÜ genannten Gründen beantragt. Im Verfahren vor der Einspruchsabteilung wurden von den Parteien insgesamt mehr als 50 Dokumente eingereicht, von denen die folgenden auch im Beschwerdeverfahren von Bedeutung waren:

(Entgegenhaltung A): *Proceedings of the 43rd Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology, DNA: Replication and Recombination*, 77 - 90, (Sutcliffe)

(Entgegenhaltung B): Inouye and Beckwith, *PNAS* 74 (1977), 1440 - 1444

(Entgegenhaltung C): Silhavy et al., *PNAS* 73 (1976), 3423 - 3427

(Entgegenhaltung D): Silhavy et al., *PNAS* 74 (1977), 5411 - 5415

(Entgegenhaltung E): Blobel and Dobberstein, *J. Cell. Biol.* 67 (1975), 835 - 851

(Entgegenhaltung F): Chang et al., *PNAS* 75 (1978), 361 - 365

(Entgegenhaltung G): Bolivar et al., *Gene* 2 (1977), 95 - 113

(Entgegenhaltung H): Itakura et al., *Science* 198 (1977), 1056 - 1063.

In der mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung legte der Beschwerdeführer einen neuen Anspruchssatz vor, der zwei neue Ansprüche 2 und 7 mit folgendem Wortlaut enthielt:

"2 Verfahren zur Herstellung eines ausgewählten nichtbakteriellen Proteins oder Polypeptids, das normalerweise durch eine Membran der natürli-

"1 A method of making a selected protein or portion thereof by inserting DNA representing the selected protein or portion thereof into a bacterial gene, characterized by cleaving the bacterial gene for an extracellular or periplasmic carrier protein, inserting into the cleavage site by a recombinant step a non-bacterial DNA fragment which codes for the selected protein or portion thereof, transforming a bacterial host with the recombined gene, and culturing the transformed bacteria to excrete the selected protein or portion thereof.

6. A recombinant DNA molecule comprising a bacterial gene for an extracellular or periplasmic carrier protein and a non-bacterial gene which codes for a selected protein or polypeptide, said non-bacterial gene having been inserted into said bacterial gene and joined end to end with a portion thereof."

II. Notices of opposition were filed against the European patent by three parties. Revocation of the patent was requested on the grounds of Article 100(a) and (b) EPC. During the procedure before the Opposition Division altogether more than fifty documents were filed by the parties, out of which the following remained relevant in the appeal proceedings:

(Doc. A): *Proceedings of the 43rd Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology, DNA: Replication and Recombination*, 77-90 (Sutcliffe)

(Doc. B): Inouye and Beckwith, *PNAS* 74 (1977), 1440-1444

(Doc. C): Silhavy et al., *PNAS* 73 (1976), 3423-3427

(Doc. D): Silhavy et al., *PNAS* 74 (1977), 5411-5415

(Doc. E): Blobel and Dobberstein, *J. Cell Biol.* 67 (1975), 835 - 851

(Doc. F): Chang et al., *PNAS* 75 (1978), 361-365

(Doc. G): Bolivar et al., *Gene* 2 (1977), 95-113

(Doc. H): Itakura et al., *Science* 198 (1977), 1056-1063.

The Appellants submitted during oral proceedings before the Opposition Division a set of new claims containing two new Claims 2 and 7: said claims reading as follows:

"2. A method of making a selected non-bacterial protein or polypeptide, which protein or polypeptide is normally excreted through a membrane of

"1 Procédé de fabrication d'une protéine déterminée ou d'une partie de celle-ci par insertion d'ADN représentant la protéine déterminée ou une partie de celle-ci, dans un gène bactérien, procédé caractérisé en ce qu'il consiste à cliver le gène bactérien d'une protéine porteuse extracellulaire ou périplasmique, à insérer par une étape de recombinaison à l'endroit du clivage, un fragment d'ADN non bactérien destiné à coder la protéine déterminée ou la partie considérée de celle-ci, à transformer un hôte bactérien par le gène recombiné, et à cultiver les bactéries transformées pour qu'elles sécrètent la protéine déterminée ou la partie considérée de celle-ci

6. Molécule d'ADN recombinante, caractérisée en ce qu'elle comprend un gène bactérien de protéine porteuse extracellulaire ou périplasmique, et un gène non bactérien codant une protéine ou un polypeptide déterminé, ce gène non bactérien ayant été inséré dans le gène bactérien et relié, extrémité contre extrémité, à une partie de celui-ci."

II. Trois oppositions ont été formées contre ce brevet européen, dont la révocation a été demandée en application de l'article 100a) et b) CBE. Au cours de la procédure devant la division d'opposition, les parties ont produit plus de cinquante documents au total, parmi lesquels les documents suivants sont restés pertinents au cours de la procédure de recours:

(Doc. A): *Proceedings of the 43rd Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology, DNA: Replication and Recombination*, 77 - 90, (Sutcliffe)

(Doc. B): Inouye and Beckwith, *PNAS* 74 (1977), 1440 - 1444

(Doc. C): Silhavy et al., *PNAS* 73 (1976), 3423 - 3427

(Doc. D): Silhavy et al., *PNAS* 74 (1977), 5411 - 5415

(Doc. E): Blobel and Dobberstein, *J. Cell Biol.* 67 (1975), 835 - 851

(Doc. F): Chang et al., *PNAS* 75 (1978), 361 - 365

(Doc. G): Bolivar et al., *Gene* 2 (1977), 95 - 113

(Doc. H): Itakura et al., *Science* 198 (1977), 1056 - 1063.

Au cours de la procédure orale qui a eu lieu devant la division d'opposition, les requérants ont présenté un nouveau jeu de revendications contenant deux nouvelles revendications 2 et 7, rédigées comme suit:

"2. Procédé de fabrication d'une protéine ou d'un polypeptide déterminé non bactérien, qui est normalement sécrété à travers une membrane de la

chen Erzeugerzelle ausgeschieden wird, durch Insertion der das ausgewählte Protein oder Polypeptid repräsentierenden DNA in ein bakterielles Gen, dadurch gekennzeichnet, daß das bakterielle Gen für ein extrazelluläres oder periplasmatisches Trägerprotein innerhalb des Teils des bakteriellen Gens, der die hydrophobe Leader-Sequenz des bakteriellen Gens codiert, so geschnitten wird, daß das ausgewählte Protein oder Polypeptid durch eine Bakterienzellmembran ausgeschieden wird, ein nichtbakterielles DNA-Fragment, das für das ausgewählte Protein oder Polypeptid codiert, über einen Rekombinationsschritt in die Schnittstelle inseriert wird, ein bakterieller Wirt mit dem rekombinierten Gen transformiert wird und die transformierten Bakterien kultiviert werden, damit sie das ausgewählte Protein oder Polypeptid durch eine Membran der transformierten Bakterien ausscheiden

7. Rekombinantes DNA-Molekül, bestehend aus einem bakteriellen Gen für ein extrazelluläres oder periplasmatisches Trägerprotein sowie aus einem nichtbakteriellen Gen, das für ein ausgewähltes Protein oder Polypeptid codiert, welches normalerweise durch die Membran der natürlichen Erzeugerzelle ausgeschieden wird, in der es in der Natur erzeugt wird, wobei das nichtbakterielle Gen in dem Teil des bakteriellen Gens, der die hydrophobe Leader-Sequenz des bakteriellen Proteins codiert, inseriert und Ende an Ende mit einem Teil davon verbunden worden ist."

III. Die Einspruchsabteilung widerrief das Patent aufgrund des Artikels 83 EPÜ wegen unzureichender Offenbarung des Gegenstands der Ansprüche 2 und 7.

Die Einspruchsabteilung vertrat die Auffassung, daß die Beschreibung in Spalte 8, Zeile 3 bis 43, ein Ausführungsbeispiel darstelle und zum Erfolg führen müsse, wenn sie von einem Fachmann nachvollzogen werde. Nach allen im Einspruchsverfahren vorgebrachten Tatsachen und eingereichten Anträgen sei es jedoch nicht glaubhaft, daß das Verfahren nach Anspruch 2, das in der oben genannten Spalte 8 näher beschrieben werde, ohne weiteres ausgeführt werden könne. Daher sei die Beschreibung unzureichend.

Die rekombinante DNA nach Anspruch 7, die einen wesentlichen Schritt im Verfahren nach Anspruch 2 darstelle, sei gleichfalls nicht ausreichend beschrieben.

Neuheit und erfinderische Tätigkeit wurden anerkannt.

IV. Der Beschwerdeführer legte gegen die Entscheidung Beschwerde ein und begründete diese.

the cell within which it is made in nature, by inserting DNA representing the selected protein or polypeptide into a bacterial gene, characterized by cleaving the bacterial gene for an extracellular or periplasmic carrier protein within the portion of the bacterial gene encoding the hydrophobic leader sequence of the bacterial protein such that the selected protein or polypeptide will be excreted across a bacterial cell membrane, inserting into the cleavage site by a recombinant step a non-bacterial DNA fragment which codes for the selected protein or polypeptide, transforming a bacterial host with the recombinant gene, and culturing the transformed bacteria to excrete the selected protein or polypeptide through a membrane of the transformed bacteria.

7. A recombinant DNA molecule comprising a bacterial gene for an extracellular or periplasmic carrier protein and a non-bacterial gene which codes for a selected protein or polypeptide, which protein or polypeptide is normally excreted through the membrane of the cell within which it is made in nature, said non-bacterial gene having been inserted into said bacterial gene within the portion of the bacterial gene encoding the hydrophobic leader sequence of the bacterial protein and joined end to end with a portion thereof."

III. The Opposition Division revoked the patent on the ground of insufficiency under Article 83 EPC of the subject-matter of Claims 2 and 7.

According to the Opposition Division's opinion the description in column 8, lines 3 to 43, represented a working example and had to lead to success when repeated by a skilled person. According to all facts and submissions on file during the opposition procedure it was, however, not plausible that the process of Claim 2 as further described in said column 8 could easily be accomplished. Therefore, the description was insufficient.

The recombinant DNA, as claimed in Claim 7, being an essential step in the process of Claim 2, was likewise not sufficiently described.

Novelty and inventive step were acknowledged.

IV. The Appellants lodged an appeal against the decision and submitted a statement of grounds.

cellule dans laquelle il est produit naturellement, par insertion d'ADN représentant la protéine ou le polypeptide déterminé dans un gène bactérien, procédé caractérisé en ce qu'il consiste à cliver le gène bactérien d'une protéine porteuse extracellulaire ou périplasmique à l'intérieur de la partie du gène bactérien codant la séquence de tête hydrophobe de la protéine bactérienne, de façon à ce que la protéine ou le polypeptide déterminé soit sécrété à travers une membrane de la cellule bactérienne, à insérer, par une étape de recombinaison à l'endroit du clivage, un fragment d'ADN non bactérien destiné à coder la protéine ou le polypeptide déterminé, à transformer un hôte bactérien par le gène recombiné, et à cultiver les bactéries transformées pour qu'elles sécrètent la protéine ou le polypeptide déterminé à travers une membrane des bactéries transformées.

7. Molécule d'ADN recombinante, caractérisée en ce qu'elle comprend un gène bactérien de protéine porteuse extracellulaire ou périplasmique, et un gène non bactérien codant une protéine ou un polypeptide déterminé, cette protéine ou ce polypeptide étant normalement sécrété à travers la membrane de la cellule dans laquelle il est produit naturellement, ce gène non bactérien ayant été inséré dans la partie du gène bactérien destiné à coder la séquence de tête hydrophobe de la protéine bactérienne, et relié, extrémité contre extrémité, à une partie de celui-ci."

III. La division d'opposition a révoqué le brevet au motif que l'objet des revendications 2 et 7 n'était pas exposé de manière suffisamment claire et complète au sens de l'article 83 CBE.

Elle a estimé que la description figurant à la colonne 8, lignes 3 à 43, constituait un exemple de réalisation et devait conduire au succès si elle était reproduite par un homme du métier. D'après tous les faits invoqués et les conclusions déposées au cours de la procédure d'opposition, il était cependant difficile d'admettre que le procédé selon la revendication 2, tel que décrit plus en détail à la colonne 8, était aisé à mettre en oeuvre. La description était donc insuffisante.

L'ADN recombinant selon la revendication 7 constituant une étape essentielle du procédé indiqué dans la revendication 2, n'était pas non plus décrit de manière suffisante.

Il a été admis que l'invention était nouvelle et impliquait une activité inventive.

IV. Les requérants ont formé un recours contre cette décision et déposé un mémoire en exposant les motifs.

Im Beschwerdeverfahren reichte er zwei neue Anspruchssätze ein, von denen der als Hauptantrag vorgelegte im wesentlichen dem von der Einspruchsabteilung geprüften Anspruchssatz entspricht, während im Hilfsantrag die Ansprüche 2 und 7 weggelassen sind

Zusammen mit weiteren Ausführungen zur Stützung der Beschwerde reichte der Beschwerdeführer Versuchsdaten ein, um sein Argument zu erhärten, daß ein Fachmann die Erfindung nach den zurückgewiesenen Ansprüchen 2 und 7 anhand der Offenbarung in Spalte 8 des angefochtenen Patents ausführen könne.

Die Beschwerdegegnerinnen nahmen zur Beschwerdebegründung Stellung und erhoben insbesondere Einwände gegen die vom Beschwerdeführer vorgelegten Versuchsdaten, da diese verspätet eingereicht worden seien und nur mit den Mitteln, die 1978, also zum Prioritätszeitpunkt des angefochtenen Patents, verfügbar gewesen seien, nicht nachgearbeitet werden könnten.

Zusätzlich zu einem bereits früher erhobenen Einwand gegen die Neuheit, der sich auf ein im Mai/Juni 1978 in Cold Spring Harbor abgehaltenes Symposium stützte, reichte eine der Beschwerdegegnerinnen Informationen über einen Vortrag ein, der von einem der Erfinder des angefochtenen Patents, Professor Walter Gilbert von der Harvard Universität, an der Universität Chicago gehalten worden war und in dem dieser über die Konstruktion eines Bakteriums in seinem Labor berichtete, das in kleinen Mengen Ratteproinsulin produziert. Es wurde nachgewiesen, daß diese Arbeit in der Woche vom 4 bis 10. Juni 1978 der Öffentlichkeit zugänglich gemacht worden war

V In der mündlichen Verhandlung am 31. August 1990 argumentierte der Beschwerdeführer im wesentlichen wie folgt:

(a) Der zusammen mit den weiteren Ausführungen unterbreitete Versuch sei 1978 anhand des damals vorliegenden allgemeinen Fachwissens ausgeführt worden, wenn auch andere Restriktionsenzyme und/oder Exonucleasen als die in Spalte 8 beschriebenen verwendet worden seien. Er zeige, daß nach den in Spalte 8 der Beschreibung des angefochtenen Patents gegebenen Grundinformationen die aus dem allgemeinen Fachwissen bekannten notwendigen Einzelschritte unternommen werden könnten, um das Verfahren nach Anspruch 2 erfolgreich auszuführen

(b) Was die Einwände anbelangt, die wegen mangelnder Neuheit nach Artikel 54 EPÜ erhoben worden waren, so wiederholte Professor Gilbert den Inhalt einer im Einspruchsverfahren ein-

During the appeal proceedings they filed two new sets of claims, of which the main set corresponds in substance to the one considered by the Opposition Division, while in the subsidiary request Claims 2 and 7 are omitted.

With supplemental statements in support of appeal, the Appellants submitted experimental data in support of their argument that a skilled person could carry out the invention as claimed in rejected Claims 2 and 7 on the basis of the disclosure in the patent in suit in column 8.

The Respondents filed various observations in response to the statement of grounds and in particular objected to the submission of experimental data by the Appellants, as being too late and impossible to be reproduced with means only available in 1978, the time of the priority date of the patent in suit.

In addition to an earlier raised novelty objection with regard to a symposium held in May/June 1978 at Cold Spring Harbor, one Respondent submitted further information about a lecture held at the University of Chicago by one of the inventors of the patent in suit, Professor Walter Gilbert of Harvard University, reporting the construction of a bacteria producing small quantities of rat proinsulin in his laboratory. Evidence was provided that this work was made public in the week of 4-10 June 1978.

V. During oral proceedings on 31 August 1990 the Appellants argued essentially as follows:

(a) The experiment submitted with the supplemental statement was carried out using common general knowledge in 1978, even if restriction enzymes and/or exonucleases being different from those described in column 8 were used. It showed that according to this basic information given in column 8 of the description of the patent in suit, the detailed necessary steps, provided by common general knowledge can be taken to successfully carry out the method according to Claim 2.

(b) As to the objections raised with regard to novelty according to Article 54 EPC, Professor Gilbert repeated the content of a declaration filed during opposition proceedings, according to

Au cours de la procédure de recours ils ont produit deux nouveaux jeux de revendications, dont l'un, présenté à titre de requête principale, correspond en substance à celui examiné par la division d'opposition, tandis que l'autre présenté à titre de requête subsidiaire, ne comporte plus les revendications 2 et 7.

Dans des conclusions supplémentaires à l'appui de leur recours, les requérants ont soumis des données expérimentales pour étayer leur argumentation selon laquelle un homme du métier pourrait mettre en oeuvre l'invention selon les revendications 2 et 7 rejetées, en se fondant sur l'exposé figurant à la colonne 8 du brevet litigieux.

Les intimés ont présenté diverses observations en réponse au mémoire exposant les motifs du recours et ont notamment contesté les données expérimentales soumises par les requérants, au motif qu'elles étaient présentées trop tardivement et qu'il était impossible de les reproduire avec les seuls moyens disponibles en 1978, année de la date de priorité du brevet litigieux.

Outre une objection formulée antérieurement quant à la nouveauté de l'invention, s'appuyant sur la tenue d'un colloque en mai/juin 1978 à Cold Spring Harbor, l'un des intimés a fourni des informations concernant une conférence donnée à l'université de Chicago par l'un des inventeurs du brevet litigieux, le professeur Walter Gilbert de l'université de Harvard, conférence au cours de laquelle ce dernier avait rendu compte de la mise au point dans son laboratoire d'une bactérie fabriquant de petites quantités de proinsuline du rat. La preuve a été apportée que ces travaux avaient été rendus publics au cours de la semaine du 4 au 10 juin 1978.

V. Au cours de la procédure orale qui a eu lieu le 31 août 1990, les requérants ont essentiellement avancé les arguments suivants:

a) L'expérience présentée dans les conclusions supplémentaires a été réalisée en faisant appel aux connaissances générales de base disponibles en 1978, même si des enzymes et/ou des exonucleases de restriction différentes de celles décrites à la colonne 8 ont été utilisées. Elle a montré qu'en suivant les informations de base données à la colonne 8 de la description du brevet litigieux, l'homme du métier pouvait, grâce à ses connaissances générales de base, engager les différentes étapes nécessaires pour mettre en oeuvre avec succès le procédé selon la revendication 2.

b) En ce qui concerne les objections soulevées relativement à la nouveauté telle que définie à l'article 54 CBE, le professeur Gilbert a répété le contenu d'une déclaration produite au cours de

gereichten Erklärung, wonach es äußerst unwahrscheinlich sei, daß der Inhalt des angefochtenen Patents während des erwähnten Symposiums in Cold Spring Harbor vorgetragen worden sei. Er behauptete nochmals, daß es in dieser Hinsicht keine neuheits-schädliche Offenbarung gegeben habe. Was den von der Beschwerdegegnerin 3 erhobenen neuen Einwand anbelange, so könne er zwar nicht mit absoluter Sicherheit sagen, ob er den Vortrag an der Universität Chicago vor dem Anmeldetag der prioritätsbegründenden Anmeldung in den Vereinigten Staaten gehalten habe; er halte dies jedoch für sehr unwahrscheinlich, da ihm bekannt sei, wie wichtig die Geheimhaltung der Erfindung vor der Erstanmeldung in den Vereinigten Staaten sei. Im Zusammenhang mit diesen Feststellungen wurde auf Kopien verschiedener Zeitungsberichte über diese Arbeit hingewiesen.

(c) Zu der in Artikel 56 EPÜ geforderten erfinderischen Tätigkeit wurde vorgebracht, daß es nach der Entgegenhaltung H den Wissenschaftlern gelungen sei, ein heterologes Protein in einer Bakterienzelle durch Fusion mit einem bakteriellen Protein zu exprimieren. Zweck dieser Arbeit sei es gewesen, das heterologe Protein vor dem Abbau durch proteinspaltende Enzyme innerhalb der Bakterienzelle zu schützen. Dieses Dokument enthalte keinerlei Hinweis auf die Fusion der für ein heterologes Protein codierenden DNA mit der DNA, welche für die Leader-Sequenz eines bakteriellen Proteins codiere, das durch die Zellmembran entweder in den periplasmatischen Raum oder in das extrazelluläre Medium transportiert werden solle.

Die Offenbarung der Entgegenhaltungen C bzw. D beschreibe Experimente, die zeigten, daß bakterielle Proteine ebenso wie eukaryontische Proteine zumindest zur Außenfläche einer bakteriellen Membran transportiert werden könnten, wo sie dann festgestellt werden könnten. Im Gegensatz zur Offenbarung in den Entgegenhaltungen C bzw. D werde bei der Erfindung das heterologe Gen in einer in Entgegenhaltung H beschriebenen Weise mit der Leader-Sequenz eines bakteriellen Proteins fusioniert, das nicht in der Membran verbleibe, sondern durch sie ausgetrieben werde.

Zum Prioritätszeitpunkt habe zur Gewinnung der gewünschten, durch Bakterienzellen exprimierten heterologen Proteine nur ein Verfahren zur Verfügung gestanden, bei dem die Bakterienzelle durch Lyse oder Aufbrechen zerstört worden sei. Das letztere Verfahren habe viele Nachteile.

VI, Die Beschwerdegegnerinnen brachten im wesentlichen folgende Argumente vor:

which it was extremely unlikely that during the mentioned Cold Spring Harbor Symposium the content of the patent in suit was presented. The argument was strengthened that there was no novelty destroying disclosure in this respect. With respect to the newly submitted objection by the Respondents (3), Professor Gilbert could not say with absolute certainty that the lecture he held at the University of Chicago was prior to the filing date of the priority document in the United States but again felt it to be extremely unlikely that this lecture was held before this filing date because he was aware of the importance of keeping the invention secret before the first filing of an application in the United States. In connection with these statements attention was drawn to copies of several newspaper reports about this work.

(c) As to the inventive step required by Article 56 EPC it was argued that according to document (H), scientists succeeded in expressing a heterologous protein within a bacterial cell by fusing it to a bacterial protein. The purpose of doing so was to protect the heterologous protein from degradation within the bacterial cell by protein-degrading enzymes. There was no hint whatsoever in this document to fuse DNA coding for a heterologous protein to bacterial DNA coding for the leader sequence of a bacterial protein which was to be transported through the cell membrane into either the periplasmic space or the extracellular medium.

The disclosure provided by documents (C) or (D) described experiments showing that bacterial proteins in the same way as eukaryotic proteins can be transported at least to the outer surface of a bacterial membrane wherein they could be located. According to the invention, contrary to the disclosure of documents (C) or (D), the heterologous gene is fused in a way described in document (H) to the leader sequence of a bacterial protein which was secreted through the membrane rather than located within the membrane.

At the time of the priority date only one method to recover desired heterologous proteins, expressed by bacterial cells was available and this method was to destroy the bacterial cell by lysis or disruption. The latter method had many disadvantages.

VI. The Respondents submitted essentially the following arguments:

la procédure d'opposition, selon laquelle il était hautement improbable que le contenu du brevet litigieux ait été présenté au cours du colloque de Cold Spring Harbor susmentionné. Il a de nouveau fait valoir qu'il n'y avait pas en l'occurrence de divulgation détruisant la nouveauté. En ce qui concerne l'objection nouvellement formulée par l'intimé 3, le professeur Gilbert n'a pas pu affirmer avec une certitude absolue que la conférence qu'il avait donnée à l'université de Chicago était antérieure à la date de dépôt du document de priorité aux Etats-Unis, mais il lui semblait là encore très peu probable que cette conférence ait eu lieu avant cette date, car il savait combien il était important de tenir l'invention secrète avant de déposer une première demande aux Etats-Unis. A propos de ces déclarations, l'attention a été attirée sur des copies de plusieurs articles de presse relatifs à ces travaux.

c) En ce qui concerne l'exigence d'activité inventive visée à l'article 56 CBE, il a été indiqué que, selon le document (H), des scientifiques ont réussi à exprimer une protéine hétérologue à l'intérieur d'une cellule bactérienne en la fusionnant avec une protéine bactérienne. Le but de l'opération était de protéger la protéine hétérologue d'une dégradation à l'intérieur de la cellule bactérienne sous l'action d'enzymes dégradant les protéines. Rien dans ce document ne suggérait de fusionner un ADN codant pour une protéine hétérologue avec un ADN bactérien codant pour la séquence de tête d'une protéine bactérienne devant être transportée à travers la membrane de la cellule, soit dans l'espace périplasmatique, soit dans le milieu extracellulaire.

Les documents (C) ou (D) décrivent des expériences montrant que des protéines bactériennes peuvent, tout comme les protéines eucaryotes, être transportées au moins jusqu'à la surface extérieure d'une membrane bactérienne où elles peuvent être situées. Selon l'invention, le gène hétérologue est, contrairement à la divulgation contenue dans les documents (C) ou (D), fusionné de la manière décrite dans le document (H) avec la séquence de tête d'une protéine bactérienne sécrétée à travers la membrane et non pas située dans celle-ci.

A la date de priorité, on ne disposait que d'une seule méthode pour récupérer des protéines hétérologues désirées, exprimées par des cellules bactériennes, et cette méthode consistait à détruire la cellule bactérienne par lyse ou disruption. Cette dernière méthode présentait de nombreux inconvénients.

VI. Les intimés ont fait valoir pour l'essentiel les arguments suivants:

(a) Die Versuche seien mit Restriktionsenzymen und Exonucleasen ausgeführt worden, die in der genannten Spalte 8 nicht erwähnt würden; der Austausch gegen andere Enzyme habe nicht zum Fachwissen der damals auf dem Gebiet der Gentechnik tätigen Fachleute gehört oder sei überhaupt nicht zugänglich gewesen. In diesem Zusammenhang wies die Beschwerdeführerin 1 insbesondere darauf hin, daß bei der Beurteilung der Erfordernisse der Artikel 83 und 56 (erfinderische Tätigkeit) der gleiche allgemeine Wissensstand zugrunde gelegt werden müsse

Von besonderer Bedeutung sei, daß anstelle des in Spalte 8 erwähnten Restriktionsenzym Taq das Restriktionsenzym PvuI verwendet worden sei. Dieses Restriktionsenzym habe zwar 1978 schon zur Verfügung gestanden, seine entsprechende Restriktionsstelle sei jedoch 1978 noch nicht bekannt gewesen; ferner sei nirgendwo auf der Restriktionskarte des Plasmids pBR322, welches das Gen enthalte, das durch das erwähnte Restriktionsenzym geschnitten werden solle, eine Restriktionsstelle für das Restriktionsenzym PvuI angegeben. Da zur Ausführung des Verfahrens nach Anspruch 2 ohnehin ein erheblicher Versuchsaufwand erforderlich sei, hätte die Verwendung eines Restriktionsenzym, dessen Schnittstelle unbekannt und auf dem Plasmid, das in der Beschreibung des angefochtenen Patents verwendet worden sei, nicht kartiert gewesen sei, nicht zum allgemeinen Wissensstand gehört. Aus dem gleichzeitig mit einem zweiten zusätzlichen Schriftsatz unterbreiteten Versuch gehe jedoch eindeutig hervor, daß es darauf ankomme, ein Restriktionsenzym zu verwenden, welches das Plasmid pBR322 nur einmal schneide. Außerdem müsse diese eine Schnittstelle zu der bakteriellen Leader-Sequenz und dem heterologen Gen so angeordnet sein, daß sich ein vernünftiger Startpunkt für die nächsten Verfahrensschritte, etwa den enzymatischen Abbau einer bestimmten Anzahl von Basenpaaren vom Ende her ergebe, damit man die richtigen Sequenzen für die sogenannte ideale Fusion erhalte. Weiterhin sei die Methode des "Abknabbern" einer exakten Anzahl von Basenpaaren im Jahre 1978 nicht ohne unzumutbaren Aufwand zu steuern gewesen. Professor Gilbert, einer der Erfinder und späterer Nobelpreisträger, könne sicher nicht als repräsentativ für den Durchschnittsfachmann angesehen werden.

Außerdem unterschieden sich die in Spalte 8 erwähnten Ausgangsplasmide für die Ausführung des Verfahrens nach Anspruch 2 bzw. die Erzeugung des Plasmids nach Anspruch 7 von dem im Versuch verwendeten Plasmid.

(a) The experiments were carried out with restriction enzymes and exonucleases not mentioned in said column 8 and the replacement by other enzymes was either not within the skill of the persons working in the field of genetic engineering at that time, or not available at all. In this context in particular, Respondents (1) pointed out that the level of common general knowledge has to be the same when considering the requirements of Article 83 and those of Article 56, i.e. inventive step.

It was of particular importance that instead of the restriction enzyme Taq, mentioned in column 8, the restriction enzyme PvuI was used. Although this restriction enzyme was actually available in 1978, its respective restriction site was not known in 1978 and further, nowhere on the restriction map of the plasmid pBR322, which contained the gene to be cleaved by the mentioned restriction enzyme, a restriction site for the restriction enzyme PvuI was shown. Since the amount of trial and error to carry out the method of Claim 2 anyhow was high it would not have been within common general knowledge to use a restriction enzyme whose cleaving site was not known and not mapped on the plasmid used in the description of the patent in suit. It was, however, quite clear from the experiment submitted with the second supplemental statement that it was very important to use a restriction enzyme which cleaves the plasmid pBR322 only once. In addition, this single cleavage site has to be located in a position in relation to the bacterial leader sequence and the heterologous gene which provides a reasonable starting point for the next procedural steps as the nibbling back of a specific amount of base pairs to provide the proper sequences for the so-called perfect fusion. Furthermore, the method of "nibbling back" an exact number of base pairs was not controllable without undue burden in 1978. Professor Gilbert, one of the inventors who later was awarded the Nobel Prize, certainly could not be deemed representative of the average person skilled in the art.

Moreover, the starting plasmids mentioned in column 8 to carry out the method claimed in Claim 2 or to produce the plasmid as claimed in Claim 7, were different from that used in the experiment.

a) Les expériences ont été effectuées avec des exonucléases et des enzymes de restriction non mentionnées dans ladite colonne 8; or le remplacement par d'autres enzymes n'était pas à la portée des personnes travaillant à l'époque dans le domaine du génie génétique, ou n'était pas du tout réalisable. Dans ce contexte notamment, l'intimé 1 a fait observer que l'on devait se fonder sur le même niveau de connaissances générales de base lorsque l'on considère s'il est satisfait aux exigences de l'article 83 et à celles de l'article 56 (activité inventive).

Il importe en particulier de noter que c'est l'enzyme de restriction PvuI qui a été utilisée à la place de l'enzyme de restriction Taq mentionnée dans la colonne 8. Bien que cette enzyme de restriction ait été effectivement disponible en 1978, son site de restriction n'était pas connu à cette époque et, en outre, la carte de restriction du plasmide pBR322, qui contenait le gène devant être clivé par l'enzyme de restriction susmentionnée, n'indiquait nulle part un site de restriction pour l'enzyme PvuI. Etant donné le nombre de toute façon élevé d'essais nécessaires pour mettre en oeuvre le procédé selon la revendication 2, il n'aurait pas été possible, en se fondant sur les connaissances générales de base, d'utiliser une enzyme de restriction dont le site de clivage n'était pas connu ni localisé sur le plasmide mentionné dans la description du brevet litigieux. Or, il ressort tout à fait clairement de l'expérience décrite dans un deuxième document contenant des conclusions supplémentaires, qu'il était très important d'utiliser une enzyme de restriction qui ne clive le plasmide pBR322 qu'une seule fois. En outre, ce site de clivage unique doit se trouver, par rapport à la séquence de tête bactérienne et au gène hétérologue, dans une position qui constitue un point de départ raisonnable pour les prochaines étapes du procédé, telles que le grignotage d'un nombre spécifique de paires de base en vue de fournir les séquences appropriées pour ce que l'on appelle la fusion parfaite. De plus, en 1978, le procédé de "grignotage" d'un nombre exact de paires de base n'était pas contrôlable sans effort excessif. Le professeur Gilbert, l'un des inventeurs qui a reçu ultérieurement le prix Nobel, ne peut certainement pas être considéré comme représentatif de l'homme du métier moyen.

Par ailleurs, les plasmides de départ mentionnés dans la colonne 8 pour mettre en oeuvre le procédé selon la revendication 2 ou pour fabriquer le plasmide selon la revendication 7 sont différents de ceux utilisés dans l'expérience.

(b) Die Beschwerdegegnerinnen hielten an ihrem Argument fest, daß der Inhalt von Entgegenhaltung A eine getreue Wiedergabe des Symposiums in Cold Spring Harbor sei. Die Beschwerdegegnerin 3 brachte insbesondere vor, daß die Entgegenhaltung A unter anderem von Professor Gilbert durchgesehen worden sei, so daß er deren Inhalt insoweit zugestimmt haben dürfte, als dieser schon auf dem erwähnten Symposium vorgetragen worden sei, das vor dem Prioritätszeitpunkt des angefochtenen Patents stattgefunden habe.

(c) Alle Beschwerdegegnerinnen sprachen dem Verfahren nach Anspruch 1 erfinderische Tätigkeit ab.

VII. Der Beschwerdeführer beantragte, daß die Entscheidung aufgehoben und das Patent auf der Grundlage der Ansprüche 1 bis 10 (Hauptantrag) oder 1 bis 8 (Hilfsantrag) und der entsprechenden Anspruchssätze für den Vertragsstaat Österreich aufrechterhalten wird; beide Anträge waren am 18. Juni 1990 eingereicht worden.

Die Beschwerdegegnerinnen beantragten die Zurückweisung der Beschwerde.

### Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

#### 2. Hauptantrag

##### 2.1 Änderungen (Art. 123(2) und (3) EPU)

Die Ansprüche 2 und 7 des Hauptantrags unterscheiden sich im Wortlaut von den Ansprüchen 2 und 7 in der von der Einspruchsabteilung zurückgewiesenen Fassung insofern, als klarer zum Ausdruck gebracht wird, daß das nichtbakterielle DNA-Fragment innerhalb des Teils des bakteriellen Gens, der die hydrophobe Leader-Sequenz des bakteriellen Proteins oder eines Teils davon codiert, Ende an Ende mit dem bakteriellen Gen so fusioniert wird, daß das ausgewählte Protein bzw. Polypeptid durch eine Bakterienzellmembran ausgeschieden wird. Die Bedeutung der Formulierung "eine" Membran wird durch den gesamten Inhalt der Patentbeschreibung erhärtet, der sich nicht nur auf die innere oder die äußere Membran eines bestimmten Bakteriums, sondern vielmehr auf beide Membranarten bezieht: es wird also die Absonderung in den periplasmatischen Raum und das extrazelluläre Medium beschrieben. Nach der Beschreibung ist es ferner möglich, nicht nur einen bestimmten, sondern auch andere, ebenso geeignete Bakterienstämme zu verwenden. Da aus der Formulierung der ursprünglichen Offenbarung und der Ansprüche in der erteilten Fassung ebenfalls hervorgeht, daß die Proteine durch "eine" Mem-

(b) The Respondents maintained the argument that the content of document (A) was a true repetition of the symposium in Cold Spring Harbor. In particular Respondents (3) argued that document (A) was reviewed *inter alia* by Professor Gilbert so that it is likely that he agreed to the content of document (A) in such a way that this content was already presented at the mentioned symposium which took place before the priority date of the patent in suit.

(c) All Respondents contested an inventive step of the method of Claim 1.

VII. The Appellants request that the decision be set aside and the patent be maintained on the basis of Claims 1 to 10 (main request) or of Claims 1 to 8 (auxiliary request) and the respective sets of claims for the Contracting State Austria, both requests submitted on 18 June 1990.

The Respondents requested that the appeal be dismissed.

### Reasons for the Decision

1. The appeal is admissible.

#### 2. Main Request

##### 2.1 Amendments (Article 123(2) and (3) EPC)

Claims 2 and 7 of the main request are differently worded from Claims 2 and 7 as rejected by the Opposition Division in as much as it is made clearer that the non-bacterial DNA fragment has been fused end to end to the bacterial gene within the portion of the bacterial gene encoding the hydrophobic leader sequence of the bacterial protein or a portion thereof, such that the selected protein or polypeptide will be excreted across a bacterial cell membrane. The meaning of "a" membrane is supported by the whole content of the patent specification which does not refer solely to a certain inner membrane or outer membrane of a certain bacteria but rather to both kinds of membranes, i.e. excretion into the periplasmic space and the extracellular medium is described; further, not only a particular bacterial strain can be used according to the description but rather strains which are likewise suitable. On the basis of the original disclosure and the claims as granted, which are also worded such that it can be understood that the proteins are excreted through "a" membrane, for example by the wording that "a" bacterial host is transformed with the recombined gene, the amended wording of Claims 2 and 7 of the main

b) Les intimés ont soutenu que le contenu du document (A) était la répétition exacte du colloque de Cold Spring Harbor. L'intimé 3, notamment, a affirmé que le document (A) avait été passé en revue entre autres par le professeur Gilbert: il est donc probable que celui-ci ait donné son accord au contenu de ce document dans la mesure où ce contenu avait déjà été divulgué lors du colloque susmentionné qui avait eu lieu avant la date de priorité du brevet litigieux.

c) Tous les intimés ont contesté que le procédé selon la revendication 1 implique une activité inventive

VII. Les requérants demandent que la décision soit annulée et que le brevet soit maintenu sur la base des revendications 1 à 10 (requête principale) ou des revendications 1 à 8 (requête subsidiaire) et des jeux de revendications correspondants pour l'Autriche; ces deux requêtes ont été présentées le 18 juin 1990.

Les intimés ont demandé le rejet du recours.

### Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.

#### 2. Requête principale

##### 2.1 Modifications (article 123(2) et (3) CBE)

Les revendications 2 et 7 de la requête principale ont un libellé différent des revendications 2 et 7 telles que rejetées par la division d'opposition, dans la mesure où elles précisent que le fragment d'ADN non bactérien a été fusionné, extrémité contre extrémité, avec le gène bactérien à l'intérieur de la partie de ce gène codant la séquence de tête hydrophobe de la protéine bactérienne ou une partie de celle-ci, de façon à ce que la protéine ou le polypeptide déterminé soit sécrété à travers une membrane de cellule bactérienne. La signification de l'expression "une" membrane est étayée par le contenu de la description dans son ensemble, qui ne se réfère pas uniquement à une certaine membrane interne ou externe d'une certaine bactérie, mais plutôt aux deux types de membranes; autrement dit, c'est la sécrétion dans l'espace periplasmatique et dans le milieu extracellulaire qui est décrit; en outre, d'après la description, on peut utiliser non seulement une souche bactérienne particulière, mais également d'autres souches tout aussi appropriées. Etant donné qu'il ressort également de la divulgation initiale et des revendications du brevet tel que délivré que les protéines sont sécrétées à travers "une"

bran abgesondert werden - beispielsweise aus der Aussage, daß "ein" bakterieller Wirt mit dem rekombinanten Gen transformiert wird -, ist die geänderte Fassung der Ansprüche 2 und 7 des Hauptantrags im Hinblick auf Artikel 123 (2) und (3) EPÜ zulässig.

## 2.2 Ausreichende Offenbarung der Ansprüche 2 und 7 (Art. 83 EPÜ)

2.2.1 Das Verfahren nach Anspruch 2 beschreibt eine "ideale Fusion" zwischen dem Teil eines bakteriellen Gens, der die hydrophobe Leader-Sequenz eines extrazellulären oder periplasmatischen Trägerproteins oder eines Teils davon codiert, und einem nicht bakteriellen DNA-Fragment, das für das ausgewählte Protein oder Polypeptid codiert. Diese allgemeine Verfahrensweise wird in der Spalte 8 ausführlicher, nämlich z. B. wie folgt beschrieben: "Der Abschnitt der Penicillinase-Gen-DNA zwischen dem Code für die Aminosäure 23 am Ende der hydrophoben Leader-Sequenz und dem Code für die Aminosäure 45 kann an der Taq-Schnittstelle durch enzymatischen Abbau der DNA vom Ende her mittels einer Mischung geeigneter Enzyme entfernt werden. Eine dieser Mischungen besteht aus der Lambda-Exonuclease, die den DNA-Strang vom 5'-Ende her abbaut, und dem Enzym S1, das den einzelsträngigen überhängenden Teil entfernt. Es wird noch eine andere derartige Mischung vorgeschlagen, nämlich aus T<sub>4</sub>-DNA-Polymerase, die das 3'-Ende eines DNA-Strangs abbaut, und S1, das wiederum den einzelsträngigen überhängenden Teil entfernt. Durch gesteuerten Abbau kann das DNA-Molekül des Plasmids in geeigneter Weise auf das Fragment verkürzt werden, das sich von der R1-Schnittstelle zu der für die Aminosäure 23 codierenden Stelle oder zu anderen Stellen auf der hydrophoben Leader-Sequenz erstreckt: dieses Fragment kann mit einem in ähnlicher Weise erzeugten Fragment fusioniert werden, das die Insulinsequenz enthält und enzymatisch bis zu einem geeigneten Anfangspunkt abgebaut wurde - vermutlich wieder bis zu dem Punkt, wo das voll entwickelte Insulinmolekül beginnt. Diese beiden Fragmente können zum Beispiel durch Verbindung an den abgebauten Enden mittels T<sub>4</sub>-DNA-Ligase miteinander fusioniert und als Fusion in das Plasmid inseriert werden". In Spalte 8 wird weiter festgestellt, daß "eine derartige Konstruktion zwar im Prinzip exakt ausgeführt werden kann, in der Praxis aber nach dem Zufallsprinzip erfolgen dürfte, unter anderem durch Spleißen einer Vielzahl von Genfragmenten, deren Endpunkte in interessanten Bereichen liegen."

2.2.2 Zur Beantwortung der Frage, ob der Durchschnittsfachmann zum Prioritätszeitpunkt des angefochtenen Patents in der Lage gewesen wäre, das Verfahren nach Anspruch 2 anhand

request is allowable with regard to the requirements of Article 123(2) and (3) EPC.

## 2.2 Sufficiency of disclosure of Claims 2 and 7 (Article 83 EPC)

2.2.1 The method as claimed in Claim 2 describes a "perfect fusion" between the portion of a bacterial gene encoding the hydrophobic leader sequence of an extracellular or periplasmatic carrier protein or a portion thereof to a non-bacterial DNA fragment which codes for the selected protein or polypeptide. This general approach is described in more detail in said column 8 such that, for example, "the segment of the penicillinase gene DNA between the code for amino acid 23 at the end of the hydrophobic leader and the code for amino acid 45 at the Taq cut can be removed by nibbling back the DNA by a mixture of appropriate enzymes. One such mixture is the lambda exonuclease which will chew back the DNA strand from the 5' end, together with the enzyme S1, which will remove the single stranded overhang. Another such mixture is proposed which is T<sub>4</sub> DNA polymerase which will chew back the 3' end of one DNA strand together with S1, which again will remove the single stranded overhang. By controlled digestion the plasmid's DNA molecule can be appropriately shortened to the fragment extending from the R1 cut to the point coding for amino acid 23 or to other points on the hydrophobic leader sequence, and such a fragment can be fused to a similarly generated fragment containing the insulin sequence, chewed back enzymatically to a convenient initial point, presumably again, the point where the mature insulin molecule begins. These two fragments can be fused together, for example, by butt end ligation by the T<sub>4</sub> DNA ligase and that fusion inserted into the plasmid". In column 8 it is further stated that, "although such construction can in principle be done exactly, in practice they will probably be done on a random basis, involving the splicing of a variety of gene fragments whose end points are in interesting regions".

2.2.2 When considering whether or not the average skilled person at the time of the priority date of the patent in suit would have been able to carry out the process of Claim 2 according to the

membrane, par exemple lorsqu'il est dit qu'"un" hôte bactérien est transformé avec le gène recombiné, le texte modifié des revendications 2 et 7 de la requête principale est admissible au regard des conditions exigées à l'article 123(2) et (3) CBE

## 2.2 Exposé suffisant de l'invention dans les revendications 2 et 7 (article 83 CBE)

2.2.1 Le procédé selon la revendication 2 décrit une "fusion parfaite" entre la partie d'un gène bactérien destiné à coder la séquence de tête hydrophobe d'une protéine porteuse extracellulaire ou périplasmatique ou d'une partie de celle-ci et un fragment d'ADN non bactérien codant pour la protéine ou le polypeptide déterminé. Cette approche générale est décrite de façon plus détaillée à la colonne 8, par exemple de la manière suivante: "le segment d'ADN du gène de pénicillinase situé entre le code d'acide aminé 23 à l'extrémité de la séquence de tête hydrophobe et le code d'acide aminé 45 à la coupure Taq peut être éliminé en grignotant l'ADN à l'aide d'un mélange d'enzymes appropriées, par exemple l'exonuclease lambda qui grignotera le brin d'ADN à partir de l'extrémité 5', associée à l'enzyme S1 qui éliminera le brin saillant. Un autre mélange de ce genre est proposé: la polymérase ADN T<sub>4</sub> qui grignotera l'extrémité 3' d'un brin d'ADN, associée à l'enzyme S1 qui, là encore, éliminera le brin saillant. Par une digestion contrôlée, la molécule d'ADN du plasmide peut être convenablement raccourcie au fragment s'étendant de la coupure R1 au point codant pour l'acide aminé 23 ou à d'autres points de la séquence de tête hydrophobe; un tel fragment peut être fusionné avec un fragment généré de la même façon et contenant la séquence d'insuline, et grignoté à l'aide d'enzymes jusqu'à un point initial approprié, probablement encore le point où commence la molécule d'insuline mature. Ces deux fragments peuvent être fusionnés entre eux, par exemple, par ligature des bouts par la ligase ADN T<sub>4</sub> et ce produit de la fusion peut être inséré dans le plasmide". A la colonne 8, il est encore dit que "bien qu'une telle construction puisse en principe être réalisée avec exactitude, dans la pratique elle le serait probablement sur une base aléatoire, ce qui implique l'épissage de toute une série de fragments de gènes dont les points extrêmes se trouvent dans des régions intéressantes".

2.2.2 Lorsque l'on considère la question de savoir si un homme du métier de compétence moyenne aurait été en mesure, à la date de priorité du brevet litigieux, de mettre en oeuvre le pro-



der Beschreibung in Spalte 8 auszuführen, erscheint es notwendig, den Fachmann sowie den allgemeinen Wissensstand auf dem Gebiet der Gentechnik im Jahre 1978 zu definieren. Es ist zu prüfen, ob die in Spalte 8 gegebenen Informationen als Ausführungsbeispiel aufgefaßt werden können. Ferner muß geklärt werden, ob es zu allen in Spalte 8 beschriebenen spezifischen Mitteln möglicherweise Varianten gab, die aus dem allgemeinen Fachwissen bekannt waren und somit einen Fachmann befähigt hätten, das Verfahren nach Anspruch 2 entsprechend der allgemeinen Lehre der Spalte 8 nachzuvollziehen.

2.2.3 Was die oben gestellte Frage des "Ausführungsbeispiels" anbelangt, so deutet die Formulierung in Spalte 8 der Beschreibung, in der Worte wie "vermutlich", "wahrscheinlich", "wird sein" und "im Prinzip" verwendet werden, darauf hin, daß die beschriebene Arbeit noch nicht ausgeführt worden ist. Man kann daher die Informationen in Spalte 8 kaum als Ausführungsbeispiel interpretieren. Nach Auffassung der Kammer sind die von den Beschwerdegegnerinnen vorgebrachten Argumente überzeugend, daß die Fachleute das Verfahren nicht mit einem angemessenen Zeit- und Forschungsaufwand hätten ausführen können, wenn sie die in Spalte 8 enthaltenen, rechtvagen Informationen - wie bei einem Ausführungsbeispiel - genau befolgt hätten. Insbesondere wären, wie die Beschwerdegegnerinnen betonten, 1978 beim Schneiden des Penicillinase-Gens mit dem Taq-Restriktionsenzym sieben Fragmente entstanden; mit diesem Problem fertig zu werden, wäre damals äußerst schwierig gewesen. Ferner war die Kontrolle über den enzymatischen Abbau der DNA vom Ende her noch nicht weit genug entwickelt, so daß es sehr mühselig gewesen wäre, die Reaktionsmischung genau an der zur Bildung einer idealen Fusion erforderlichen Stelle zu stoppen. Der Fachmann hätte daher das Verfahren nach Anspruch 2 anhand des Vorschlags in Spalte 8, wenn überhaupt, nur unter unzumutbarem Aufwand ausführen können, wenn er sich genau an den Wortlaut dieses Teils der Beschreibung gehalten hätte.

2.2.4 Um die Frage beantworten zu können, ob es Varianten der in Spalte 8 erwähnten Mittel und Verfahrensschritte gab, die dem Fachmann bekannt waren und ihn dann zur Ausführung der Erfindung nach Anspruch 2 befähigt hätten, muß festgestellt werden, was damals zum allgemeinen Fachwissen gehörte und damit dem Fachmann zugänglich war. Das Penicillinase-Gen im Plasmid pBR322 war offensichtlich bekannt, und Restriktionsenzyme waren auf dem Markt erhältlich. Ferner waren Exonucleasen

description of column 8. it seems to be necessary to define the skilled person and common general knowledge in the field of genetic engineering in 1978. One has to examine whether the information given in column 8 can be understood as a working example. Further, one has to clarify whether there may have been variants of all specific means as described in column 8 available within common general knowledge and would thus have enabled a skilled person to reproduce the process of Claim 2, according to the general teaching of column 8.

2.2.3 As to the question of "working example", raised above, the wording of the description in column 8 using words such as "presumably", "probably", "will be" and "in principle" indicates that the work described has not yet been done. One can, therefore, hardly interpret the information in column 8 as a working example. According to the Board's opinion the arguments put forward by the Respondents that, if the skilled persons had worked exactly according to the rather vague information provided in column 8 in the sense of a working example, within a reasonable amount of time and investigation, they would have failed, are convincing. In particular in 1978, as emphasised by the Respondents, cleaving the penicillinase gene with the Taq restriction enzyme would have produced seven fragments and at that time it would have been extremely difficult to handle this problem. Further, the control over the enzymes nibbling back the DNA was not yet well developed so that it would have been very cumbersome to stop the reaction mixture exactly at that point where it was necessary to form a perfect fusion. Thus, the proposal given in column 8 would not have enabled a skilled person to carry out the process of Claim 2 when working exactly along the wording of this part of the description, without undue burden, if at all.

2.2.4 To answer the question whether or not there had been variants of the means and process steps mentioned in column 8 known to the skilled person which then would have enabled him to carry out the invention according to Claim 2, one has to find out what was within common general knowledge at that time which was available to a skilled person. Apparently the penicillinase gene in the plasmid pBR322 was known and restriction enzymes had been on the market. Further, exonucleases were known which

cédé selon la revendication 2 en se fondant sur la description figurant à la colonne 8, il semble nécessaire de définir l'homme du métier et les connaissances générales de base dans le domaine du génie génétique en 1978. Il convient d'examiner si les informations données à la colonne 8 peuvent être considérées comme un exemple de réalisation. En outre, il faut déterminer si l'homme du métier n'aurait pas pu tirer de ses connaissances générales de base des variantes de tous les moyens spécifiques décrits à la colonne 8, qui lui auraient permis de reproduire le procédé selon la revendication 2, conformément à l'enseignement général de la colonne 8.

2.2.3 En ce qui concerne la question de l'"exemple de réalisation" soulevée ci-dessus, l'utilisation dans le texte de la description figurant à la colonne 8 de termes tels que "vraisemblablement", "probablement", "sera" et "en principe", indique que les travaux décrits n'ont pas encore été réalisés. Il est donc difficile de considérer les informations figurant à la colonne 8 comme un exemple de réalisation. La Chambre juge convaincants les arguments avancés par les intimés selon lesquels l'homme du métier aurait échoué s'il avait procédé en suivant exactement les informations plutôt vagues fournies à la colonne 8 comme exemple de réalisation, en y consacrant un temps et des recherches raisonnables. Les intimés ont souligné qu'en particulier en 1978, le clivage du gène de pénicillinase avec l'enzyme de restriction Taq aurait produit sept fragments et qu'à l'époque, il aurait été extrêmement difficile de traiter ce problème. Par ailleurs, le contrôle des enzymes grignotant l'ADN n'était pas encore suffisamment développé, de sorte qu'il aurait été très difficile d'arrêter le mélange de réaction exactement au point où il était nécessaire de former une fusion parfaite. La solution proposée à la colonne 8 n'aurait donc pas permis à un homme du métier suivant à la lettre cette partie de la description de mettre en oeuvre le procédé selon la revendication 2 sans effort excessif, si tant est qu'il ait pu y parvenir.

2.2.4 Pour répondre à la question de savoir s'il existait ou non des variantes des moyens et des étapes de procédé mentionnés à la colonne 8, qui étaient connues de l'homme du métier et qui auraient permis à ce dernier de mettre en oeuvre l'invention conformément à la revendication 2, il faut rechercher quelles étaient les connaissances générales de base accessibles à l'époque à l'homme du métier. Il semble que le gène de pénicillinase dans le plasmide pBR322 était connu et que des enzymes de restriction étaient dis-

bekannt, welche die DNA nach dem Schneiden mit einem Restriktionsenzym enzymatisch vom Ende her abbauen. Die Kammer schließt sich jedoch den Argumenten der Beschwerdegegnerinnen an, daß zum Beispiel der Austausch des zur Ausführung der Erfindung offenbar ungeeigneten Restriktionsenzym Taq gegen ein besser geeignetes Restriktionsenzym, nämlich das vom Beschwerdeführer in dem in seinem zusätzlichen Schriftsatz beschriebenen Versuch verwendete PvuI, keine Variante war, die dem Fachmann im Rahmen des allgemeinen Fachwissens zur Verfügung stand. In der mündlichen Verhandlung machten die Beschwerdegegnerinnen deutlich, daß das Restriktionsenzym PvuI als solches zwar erhältlich gewesen sei, der Fachmann es aber nicht verwendet hätte, da aus der damals bekannten und veröffentlichten Restriktionskarte des Plasmids pBR322 die Schnittstelle für dieses Restriktionsenzym nicht hervorgegangen sei. Man kann daher billigerweise nicht davon ausgehen, daß der Fachmann dieses Restriktionsenzym verwendet hätte, selbst wenn man dem Beschwerdeführer darin zustimmt, daß Wissenschaftler bei allen Versuchen dieser Art eine ganze Reihe von Restriktionsenzymen einsetzen, um die am besten geeigneten zu ermitteln. Gerade deshalb ist es unwahrscheinlich, daß ein Restriktionsenzym ausgewählt worden wäre, dessen Schnitteigenschaften - sei es von der Anzahl oder vom Ort der Schnittstellen her - nicht bekannt gewesen sind. Zur Auswahl des geeigneten Restriktionsenzym ist im Einzelfall offensichtlich viel Geschick und Herumexperimentieren nötig. Die Kammer vertritt die Auffassung, daß der Fachmann für Gentechnik aus dem Jahr 1978 nicht als Nobelpreisträger definiert werden darf, auch wenn einer Reihe von Wissenschaftlern, die damals auf diesem Gebiet arbeiteten, tatsächlich der Nobelpreis verliehen wurde. Vielmehr ist davon auszugehen, daß der Fachmann als in Lehre und Forschung tätiger Wissenschaftler oder Team von Wissenschaftlern anzusehen war, der in Laboratorien arbeitete, die damals die Entwicklung von der Molekulargenetik zur Gentechnik vollzogen.

2.2.5 Der vom Beschwerdeführer vorgelegte Versuch zeigt ferner, daß auch das Verfahren zum Abknabbern der entsprechenden DNA-Fragmente einer genau definierten Menge von Basenpaaren mit anderen Exonucleasen als den in Spalte 8 beschriebenen ausgeführt worden ist. Auch dies deutet darauf hin, daß mehr als das Können eines Durchschnittsfachmanns nötig ist, um eine Mischung von Exonucleasen auszuwählen, mit der sich die Zahl der Zufallsexperimente, die zur Erzeugung genau der richtigen DNA-Fragmente erforderlich sind, so weit redu-

nibble back the DNA once cut with a restriction enzyme. The Board, however, agrees with the arguments of the Respondents that, for example, replacing the restriction enzyme Taq, which apparently is unsuitable for carrying out the invention, by a more suitable restriction enzyme, namely PvuI, as used by the Appellants in their experiment in their supplemental statement, was not a variant available for the skilled person within common general knowledge. It was made clear by the Respondents during the oral proceedings that, although the restriction enzyme PvuI was available as such, the skilled person would not have used it because the known and published restriction map of the plasmid pBR322 did not show the site for this restriction enzyme. One cannot, therefore, reasonably assume that the skilled person would have used this mentioned restriction enzyme even if one agrees with the Appellants' opinion that in any kind of these experiments scientists use a battery of restriction enzymes to evaluate the most suitable ones. Precisely in this situation it seems that it would have been unlikely to select a restriction enzyme whose cleavage characteristics were not known, be it the number or the location of the sites. In choosing the suitable restriction enzyme in each case there lies apparently a considerable amount of skill and trial and error. It is the opinion of the Board that the skilled person in the field of genetic engineering in 1978 is not to be defined as a Nobel Prize laureate, even if a number of scientists working in this field at that time were actually awarded the Nobel Prize. Rather, it is understood that the skilled person was to be seen as a graduate scientist or a team of scientists of that skill, working in laboratories which developed from molecular genetics to genetic engineering techniques, at that time.

2.2.5 The experiment submitted by the Appellants furthermore shows that the method of chewing back the respective DNA fragments for a precisely defined amount of base pairs again was carried out with exonucleases being different from those mentioned in column 8. This again indicates that an amount of skill being beyond that of the average graduate scientist is necessary to choose a mixture of exonucleases which reduces the amount of random experiments for producing exactly the desired DNA fragments to a reasonable level which

ponibles sur le marché. En outre, on connaissait des exonucleases qui grignotent l'ADN, une fois celui-ci coupé par une enzyme de restriction. Toutefois, la Chambre souscrit aux arguments des intimés selon lesquels, par exemple, le remplacement de l'enzyme de restriction Taq, apparemment inappropriée pour mettre en oeuvre l'invention, par une autre enzyme de restriction plus adaptée, à savoir l'enzyme PvuI que les requérants ont utilisée lors de l'expérience décrite dans leurs conclusions supplémentaires, ne constituait pas une variante que l'homme du métier pouvait tirer des connaissances générales de base. Les intimés ont précisé, au cours de la procédure orale, que, bien que l'enzyme de restriction PvuI ait été disponible en tant que telle, l'homme du métier ne l'aurait pas utilisée parce que la carte de restriction connue et publiée du plasmide pBR322 n'indiquait pas le site de clivage de cette enzyme de restriction. On ne peut donc pas raisonnablement supposer que l'homme du métier aurait utilisé l'enzyme de restriction susmentionnée, même si l'on est d'accord avec les requérants lorsqu'ils affirment que dans toute expérience de ce genre, les scientifiques utilisent une batterie d'enzymes de restriction pour déterminer quelles sont les plus convenables. Dans ces conditions, il semble qu'il aurait été bien improbable que l'homme du métier choisisse une enzyme de restriction dont les caractéristiques de clivage n'étaient pas connues, qu'il s'agisse du nombre ou de la situation des sites. Le choix de l'enzyme de restriction convenable dans chaque cas nécessite de larges compétences et ne va pas sans tâtonnements. La Chambre est d'avis que l'homme du métier dans le domaine du génie génétique en 1978 ne saurait être défini comme un lauréat du prix Nobel, même si un certain nombre de scientifiques travaillant dans ce domaine à l'époque se sont effectivement vu attribuer le prix Nobel. Il faut plutôt considérer comme homme du métier un scientifique titulaire d'un diplôme universitaire ou une équipe de scientifiques de ce niveau, travaillant dans des laboratoires qui à cette époque ont évolué de la génétique moléculaire aux techniques du génie génétique.

2.2.5 En outre, dans l'expérience présentée par les requérants, le procédé de grignotage des fragments d'ADN respectifs pour une quantité précisément définie de paires de base a là encore été mis en oeuvre avec des exonucleases différentes de celles indiquées à la colonne 8. Ceci montre une fois de plus que des connaissances supérieures à celle d'un scientifique de compétence moyenne sont nécessaires pour choisir un mélange d'exonucleases qui ramène à un niveau raisonnable le nombre d'expériences aléatoires permettant de produire

zieren läßt, daß nach den damaligen Verhältnissen auf diesem Gebiet von einem Routineaufwand gesprochen werden kann.

2.2.6 Im Versuch wird ein weiterer, zur Entstehung einer "idealen Fusion" notwendiger Schritt beschrieben. Es handelt sich um die Herstellung zweier verschiedener Fragmente des Plasmids, von denen das eine die bakterielle hydrophobe Leader-Sequenz, die enzymatisch so vom Ende her abgebaut werden muß, daß genau 348 Basenpaare entfernt werden, und das andere die Proinsulin-leader-Sequenz enthält, bei deren enzymatischem Abbau vom Ende her genau 209 Basenpaare zu entfernen sind. Diese beiden Fragmente müssen dann zur Herstellung des "ideal fusionierten" Plasmids mit dem restlichen Teil des Plasmids religiert werden. Dies ist erforderlich, weil die Länge der vom Anfangspunkt der PvuI-Schnittstelle her abzubauenen Sequenz in beiden Richtungen unterschiedlich ist und der Abbau daher nicht in einem einzigen Schritt erfolgen kann. Was diesen Schritt betrifft, so ist die Beschreibung in Spalte 8 offensichtlich lückenhaft. Nach Auffassung der Kammer war es zum Prioritätszeitpunkt im Jahre 1978 im Rahmen des allgemeinen Fachwissens nicht möglich, diese Lücke zu füllen.

2.2.7 In der Entscheidung T 292/85 (ABI. EPA 1989, 275) war die Kammer zu dem Schluß gekommen, daß es für die ausreichende Offenbarung eines beanspruchten Verfahrens nicht erforderlich ist, daß jede einzelne Variante ausführbar ist, solange im Rahmen des allgemeinen Fachwissens brauchbare Varianten zur Verfügung stehen. Im vorliegenden Falle konnten weder im Rahmen des allgemeinen Fachwissens geeignete Varianten zur Ausführung des in Spalte 8 vorgeschlagenen Verfahrens gefunden werden, noch war es wahrscheinlich, daß ein Fachmann das Verfahren nach Anspruch 2 hätte erfolgreich nachvollziehen können, wenn er sich exakt nach dem Wortlaut von Spalte 8 gerichtet hätte. Anspruch 2 ist daher nach Artikel 83 EPÜ nicht gewährbar

Das Produkt nach Anspruch 7 entspricht dem Verfahren nach Anspruch 2 insofern, als es einen Schritt in diesem Verfahren darstellt. Die Begründung für die Nichtgewährbarkeit von Anspruch 2 im Hinblick auf Artikel 83 EPÜ gilt auch für Anspruch 7.

Der Hauptantrag, der die nicht gewährbaren Ansprüche 2 und 7 enthält, ist daher zurückzuweisen.

### 3. Hilfsantrag

#### 3.1 Neuheit (Art 54 EPÜ)

3.1.1 Bezüglich des von Professor Gilbert im Juni 1978 an der Universität Chicago gehaltenen Vortrags haben

can be estimated as routine experiments in this field at that time.

2.2.6 A further step, necessary for the production of a "perfect fusion", is described in the experiment. This is the preparation of two different fragments of the plasmid, the one containing the bacterial hydrophobic leader sequence which has to be nibbled back to remove exactly 348 base pairs and a second fragment comprising the proinsulin leader sequence which has to be nibbled back to remove exactly 209 base pairs. These fragments then have to be religated with the remaining part of the plasmid to perform the "perfect fusion" plasmid. This is necessary because the distance to be nibbled back from the initial point of the PvuI cleavage site is different in both directions and therefore cannot be done in one single assay. As to this step there is apparently a gap in the description of column 8 and it is the Board's opinion that it was not within common general knowledge to fill in this gap at the time of the priority date in 1978.

2.2.7 In the decision T 292/85 (OJ EPO 1989, 275) the Board had concluded that it is not necessary for a sufficient disclosure of a claimed process that each and every variant can be carried out as long as there are variants available within common general knowledge. In the present case neither was it within common general knowledge to find variants suitable to carry out the method proposed in column 8 nor was it likely that a skilled person would have been successful in reproducing the method of Claim 2 when working exactly according to the wording of column 8. Claim 2 is, therefore, not allowable according to Article 83 EPC.

The product claimed in Claim 7 corresponds to the process of Claim 2 in as much as it represents a step in the process of Claim 2. The reasoning for non-allowability of Claim 2 with regard to Article 83 EPC also applies to Claim 7.

The main request, containing non-allowable Claims 2 and 7, therefore has to be rejected.

### 3. Auxiliary Request

#### 3.1 Novelty (Article 54 EPC)

3.1.1 With regard to the June 1978 lecture held by Professor Gilbert at the University of Chicago the Respondents

exactly les fragments d'ADN désirés, et pouvant être considérées comme des expériences de routine dans ce domaine et à cette époque

2.2.6 Une autre étape, nécessaire à l'obtention d'une "fusion parfaite", est décrite dans l'expérience. Il s'agit de la préparation de deux fragments différents du plasmide, l'un contenant la séquence de tête hydrophobe bactérienne qui doit être grignotée pour éliminer exactement 348 paires de base et le second comprenant la séquence de tête de proinsuline qui doit être grignotée pour éliminer exactement 209 paires de base. Ces fragments doivent ensuite être à nouveau ligaturés au reste du plasmide afin de réaliser le plasmide "de fusion parfaite". Ceci est nécessaire, parce que la distance à grignoter à partir du point initial du site de clivage de PvuI est différente dans chacune des deux directions, et qu'un seul essai ne suffit pas pour y parvenir. Concernant cette étape, il y a apparemment une lacune dans la description de la colonne 8 et la Chambre est d'avis qu'à la date de priorité, en 1978, les connaissances générales de base ne permettaient pas de combler cette lacune.

2.2.7 Dans la décision T 292/85 (JO OEB 1989, 275), la Chambre avait conclu qu'il n'est pas nécessaire, pour qu'un procédé revendiqué soit exposé de manière suffisante, que chaque variante puisse être mise en oeuvre, dès lors que l'homme du métier connaît des variantes appropriées grâce à ses connaissances générales de base. Dans la présente espèce, les connaissances générales de base ne permettaient pas de trouver des variantes convenables pour mettre en oeuvre le procédé proposé à la colonne 8 et il n'était pas probable qu'un homme du métier aurait réussi à reproduire le procédé selon la revendication 2 en se conformant exactement aux indications contenues dans la colonne 8. La revendication 2 n'est donc pas admissible en vertu de l'article 83 CBE.

Le produit revendiqué dans la revendication 7 correspond au procédé selon la revendication 2, dans la mesure où il représente une étape de ce procédé. Le raisonnement concernant l'inadmissibilité de la revendication 2, fondé sur les dispositions de l'article 83 CBE, s'applique également à la revendication 7.

La requête principale, qui contient les revendications non admissibles 2 et 7, doit donc être rejetée.

### 3. Requête subsidiaire

#### 3.1 Nouveauté (Article 54 CBE)

3.1.1 Concernant la conférence donnée en juin 1978 par le professeur Gilbert à l'université de Chicago, les intimés ont

die Beschwerdegegnerinnen nach Berücksichtigung der vom Beschwerdeführer in der mündlichen Verhandlung vorgebrachten Argumente erklärt, daß sie diese Information nicht bezweifeln. Nach Auffassung der Kammer ist indes in der Zeitung das Datum nicht eindeutig angegeben. Die Kammer ist der Auffassung, daß sie in Fällen wie dem hier vorliegenden, wo die umstrittenen Tatsachen zwölf Jahre zurückliegen, das Einspruchsverfahren schon vor sechs Jahren begonnen hat und außerdem die Sache von den Parteien nicht weiterverfolgt wird, nicht mehr verpflichtet ist, den Sachverhalt im Hinblick auf Artikel 114(1) EPÜ von Amts wegen zu ermitteln. Die Kammer geht daher davon aus, daß der genannte Vortrag an der Universität Chicago für das angefochtene Patent nicht neuheitsschädlich ist.

3.1.2 Die gleiche Schlußfolgerung gilt für den Vortrag, den Mr. Sutcliffe vor dem Prioritätszeitpunkt des angefochtenen Patents auf dem Symposium in Cold Spring Harbor gehalten hat. In der mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung reichte der Patentinhaber eine Erklärung Professor Gilberts, eines der Erfinder, ein, wonach es unwahrscheinlich sei, daß in einem Vortrag, der von einem Mitarbeiter seines Laboratoriums an der Harvard Universität, Mr. Sutcliffe, gehalten worden sei, die Arbeit von Professor Gilberts Gruppe über die Expression und Sekretion von Ratten-Proinsulin beschrieben worden sei. Das Thema von Mr. Sutcliffes Vortrag sei vielmehr die vollständige Nucleotidsequenzierung des Plasmids pBR322 gewesen. Für die Annahme, daß Mr. Sutcliffe nicht über den Gegenstand des angefochtenen Patents gesprochen habe, spreche auch die Tatsache, daß er gewußt habe, daß Professor Gilbert sich anschickte, seine Arbeit über Ratten-Proinsulin Anfang Juni in Chicago selbst bekanntzugeben, und er ihm sicher nicht zuvorgekommen wäre. In der mündlichen Verhandlung wurden diese Erklärungen mit dem Zusatz wiederholt, daß Mr. Sutcliffe nicht an Ratten-Proinsulin arbeite.

Obwohl Entgegenhaltung A für sich gesehen ein Hinweis auf das Thema beim Symposium in Cold Spring Harbor gewesen wäre, hält die Kammer unter Berücksichtigung aller Fakten und angesichts des Fehlens weiterer Beweise dieses Symposium nicht für neuheitsschädlich.

Folglich ist Anspruch 1 des Hilfsantrags neu.

### 3.2 Erfindertätigkeit (Art. 56 EPÜ)

3.2.1 Für die Prüfung der dem angefochtenen Patent zugrundeliegenden Aufgabe betrachtet die Kammer die Entgegenhaltung H als nächstliegenden Stand der Technik. Dieses Dokument beschreibt Forschungsarbeiten

have declared, after having taken into account the submissions presented by the Appellants during the oral proceedings, that they do not doubt this information. However, in the Board's view the newspaper failed to clarify definitely the date. In the Board's opinion, in a situation like the present one, where the disputed facts had occurred twelve years ago and the opposition proceedings already started six years ago, and furthermore where the question is not pursued by the parties, the Board no longer has the obligation to investigate this situation *ex officio* with regard to Article 114(1) EPC. Therefore the Board accepts that said lecture before the University of Chicago does not destroy novelty of the patent in suit.

3.1.2 The same conclusion holds true for the lecture held by Mr. Sutcliffe at the Cold Spring Harbor symposium before the priority date of the patent in suit. During oral proceedings before the Opposition Division, the patentee filed a declaration of one of the inventors, Professor Gilbert, stating that it was not likely that the subject-matter of a lecture held by a member of his laboratory at Harvard University, Mr. Sutcliffe, described the work of Professor Gilbert's group on the expression and secretion of rat proinsulin. Rather, the topic of Mr. Sutcliffe's lecture was the complete nucleotide sequencing of the plasmid pBR322. A further strong indication that Mr. Sutcliffe did not speak about the subject-matter of the patent in suit was that Mr. Sutcliffe, knowing that Professor Gilbert was preparing to announce his work on rat proinsulin himself in Chicago in early June, would not have announced this work first. During the oral proceedings, these statements were reiterated with the addition that Mr. Sutcliffe did not work on rat proinsulin.

Although document (A) seen separately would have been an indication of what was the topic at the Cold Spring Harbor symposium, on balance, and in the absence of any further evidence, the Board finds this symposium not novelty destroying.

Thus, Claim 1 of the auxiliary request is novel.

### 3.2 Inventive Step (Article 56 EPC)

3.2.1 To investigate the problem underlying the patent in suit the Board considers document (H) to be the closest prior art. This document describes research work in the same field of technique to which the patent in suit

déclaré, après avoir tenu compte des conclusions présentées par les requérants au cours de la procédure orale qu'ils ne mettaient pas en doute cette information. Cependant, de l'avis de la Chambre, le journal ne clarifiait pas définitivement la question de la date. La Chambre estime que dans une situation comme celle-ci, où les faits en cause se sont produits il y a douze ans, où la procédure d'opposition a été engagée il y a six ans déjà, et où, en outre, la question n'est pas poursuivie par les parties, elle n'est plus tenue d'examiner cette situation d'office, comme le prévoit l'article 114(1) CBE. C'est pourquoi la Chambre considère que ladite conférence faite à l'université de Chicago ne détruit pas la nouveauté du brevet attaqué.

3.1.2 La même conclusion s'applique à la conférence faite par M. Sutcliffe lors du colloque de Cold Spring Harbor avant la date de priorité du brevet litigieux. Au cours de la procédure orale devant la division d'opposition, le titulaire du brevet a produit une déclaration de l'un des inventeurs, le professeur Gilbert, indiquant qu'il était improbable qu'une conférence donnée par un membre de son laboratoire à l'université de Harvard, M. Sutcliffe, ait décrit les travaux du groupe du professeur Gilbert sur l'expression et la sécrétion de la proinsuline du rat. En réalité, le thème de la conférence faite par M. Sutcliffe était le séquençage nucléotidique complet du plasmide pBR322. Ce qui porte également à croire que M. Sutcliffe ne traitait pas de l'objet du brevet litigieux, est le fait que ce dernier, sachant que le professeur Gilbert se préparait à faire connaître lui-même ses travaux sur la proinsuline du rat à Chicago au début du mois de juin, n'en aurait pas parlé en premier. Ces déclarations ont été réitérées au cours de la procédure orale, et il a été ajouté que M. Sutcliffe ne travaillait pas sur la proinsuline du rat.

Bien que le document (A), en tant que tel, aurait fourni des indications sur le thème du colloque de Cold Spring Harbor, la Chambre considère, tout bien pesé et en l'absence de toute autre preuve, que ce colloque ne détruit pas la nouveauté de l'invention.

La revendication 1 de la requête subsidiaire est donc nouvelle.

### 3.2 Activité inventive (Article 56 CBE)

3.2.1 Pour examiner le problème à la base du brevet litigieux, la Chambre considère que le document (H) constitue l'état de la technique le plus proche. Ce document décrit des travaux de recherche effectués dans le

aus dem gleichen Fachgebiet, auf das sich auch das Streitpatent bezieht. In dem in der Entgegenhaltung H beschriebenen Fall wurde ein Gen für Somatostatin, ein Säuger-Peptid mit 14 Aminosäuren, durch chemische Verfahren vollständig synthetisiert. Dieses Gen wurde dann mit dem  $\beta$ -Galactosidase-Gen eines Bakteriums, *Escherichia coli*, im Plasmid pBR322 fusioniert. Die Expression dieses fusionierten Gens innerhalb einer Bakterienzelle führte zur Synthese eines Polypeptids, das die dem Somatostatin, entsprechende Aminosäuresequenz enthielt. Nach Rückgewinnung aus der Bakterienzelle wurde das große chimäre Protein geschnitten, um aktives Somatostatin zu gewinnen. Dieses Ergebnis stellte die erste erfolgreiche Expression (d. h. Transkription in eine RNA und Translation dieser RNA in ein Protein einer gewünschten Aminosäuresequenz) eines Gens dar, das durch chemische Synthese entstanden war. Das entstandene Molekül scheint gegen eine endogene proteolytische Wirkung relativ resistent zu sein. Diese Methode schützt offenbar viele Proteine in *E. coli* gegen Zersetzung, und zwar sowohl große Enzyme als auch kleinere Polypeptide, die sonst aus diesem Grunde nicht nachweisbar wären. Das heterologe Protein, das exprimiert und als Fusionsprotein erzeugt wird, muß aus den Bakterienzellen zurückgewonnen werden. Nach der Entgegenhaltung H erfolgt dies durch Zerstörung der Bakterienzellen und Isolierung des gewünschten Proteins aus den Zelltrümmern.

3.2.2 In der mündlichen Verhandlung betonte der Beschwerdeführer die Nachteile des bekannten Verfahrens zur Isolierung heterologer Proteine. Wie von Professor Gilbert überzeugend vorgetragen wurde, liegt bei der Reindarstellung des gewünschten Proteins nach der Zerstörung der Bakterienzellen die Hauptschwierigkeit in der Verunreinigung durch Hunderte anderer in den Bakterienzellen enthaltener Proteine. Ausgehend von der Entgegenhaltung H ist daher die dem angefochtenen Patent zugrundeliegende Aufgabe in der Verbesserung der Isolierung eines in einer Wirtszelle exprimierten Proteins zu sehen.

3.2.3 Diese Aufgabe wird im Patent - wie in Anspruch 1 beschrieben - dadurch gelöst, daß das heterologe Gen mit einem bakteriellen Gen, das für einen Teil eines bakteriellen extrazellulären oder periplasmatischen Trägerproteins codiert, mittels eines Rekombinationsschrittes fusioniert wird, so daß das fusionierte Protein durch eine Membran der Zelle **ausgeschieden** wird, in der es in der Natur hergestellt wird, und das ausgeschiedene selektionierte Fusionsprotein oder Fusionspolypeptid aus dem extrazellulären Medium gewonnen werden kann. Das im angefochtenen Patent beschriebe-

relates. In the case of document (H) a gene for somatostatin, a mammalian peptide with 14 amino acid residues was synthesised in total by chemical methods. This gene was then fused to the  $\beta$ -galactosidase gene of a bacterium, *Escherichia coli* on the plasmid pBR322. Expression within a bacterial cell of this fused gene led to the synthesis of a polypeptide including the sequence of amino acids corresponding to somatostatin. Having been recovered from the bacterial cell, the large chimeric protein was cleaved to produce active somatostatin. These results represented the first success in achieving expression (that is, transcription into RNA and translation of that RNA into a protein of a desired amino acid sequence) of a gene of chemically synthesised origin. The molecule prepared appears to be relatively resistant to endogenous proteolytic activity. This method apparently protects many proteins in *E. coli*, whether large enzymes or smaller polypeptides, from degradation which otherwise would be undetectable for this reason. The heterologous protein, expressed and produced as a fusion protein has to be recovered from the bacterial cells. This is done in document (H) by destroying the bacterial cells and isolating the desired protein from the cellular debris.

3.2.2 During the proceedings the Appellants emphasised the drawbacks of the known process to isolate heterologous proteins. As convincingly submitted by Professor Gilbert, after destruction of the bacterial cell the main difficulty arising with purification of the desired protein is the contamination by hundreds of other proteins contained in the bacterial cell. Starting from document (H) the problem underlying the patent in suit thus can be seen in improving the isolation of heterologous protein expressed in a host cell.

3.2.3 This problem is solved in the patent as described in Claim 1 by fusing the heterologous gene to a bacterial gene, coding for a portion of a bacterial extracellular or periplasmatic carrier protein by a recombinant step so that the fused protein is **excreted** through a membrane of the cell within which it is made in nature so that the excreted selected fusion protein or fusion polypeptide can be recovered from the extracellular medium. The example described in the patent in suit provides evidence that the problem was actually solved by the patentees. Sufficiency of disclosure of

même domaine technique que celui dont traite le brevet litigieux. Dans le document (H), un gène de somatostatine, un peptide de mammifère avec 14 restes d'acides aminés, a été entièrement synthétisé par des procédés chimiques. Ce gène a ensuite été fusionné avec un gène  $\beta$ -galactosidase d'une bactérie, *Escherichia coli*, dans le plasmide pBR322. L'expression à l'intérieur d'une cellule bactérienne de ce gène fusionné a conduit à la synthèse d'un polypeptide contenant la séquence d'acides aminés correspondant à la somatostatine. Après avoir été séparée de la cellule bactérienne, la protéine chimère de grande taille a été clivée afin de produire de la somatostatine active. Ces résultats ont représenté le premier succès dans la réalisation de l'expression (c'est-à-dire la transcription en ARN et la traduction de cet ARN en une protéine d'une séquence d'acide aminé désirée) d'un gène obtenu par synthèse chimique. La molécule produite semble être relativement résistante à une activité protéolytique endogène. Ce procédé protège apparemment de la dégradation de nombreuses protéines dans *E. coli*. qu'il s'agisse d'enzymes de grande taille ou de polypeptides de plus petite taille, qui seraient sinon indétectables pour cette raison. La protéine hétérologue, exprimée et produite comme protéine de fusion, doit être séparée des cellules bactériennes. D'après le document (H), ceci est effectué en détruisant les cellules bactériennes et en isolant la protéine désirée des débris cellulaires.

3.2.2 Au cours de la procédure, les requérants ont souligné les inconvénients du procédé connu d'isolation des protéines hétérologues. Comme l'a exposé de manière convaincante le professeur Gilbert, la principale difficulté que soulève la purification de la protéine désirée après la destruction de la cellule bactérienne, est la contamination par des centaines d'autres protéines contenues dans la cellule bactérienne. Partant du document (H), on peut donc considérer que le problème que le brevet litigieux se propose de résoudre consiste à améliorer l'isolation de protéines hétérologues exprimées dans une cellule hôte.

3.2.3 Ce problème est résolu par le brevet de la façon décrite dans la revendication 1, à savoir en fusionnant par recombinaison le gène hétérologue et un gène bactérien codant une portion d'une protéine porteuse extracellulaire ou périplasmatique bactérienne, de manière à ce que la protéine fusionnée soit **sécrétée** à travers une membrane de la cellule à l'intérieur de laquelle elle est produite naturellement, et de telle sorte que la protéine ou le polypeptide de fusion déterminé secrété puisse être séparé du milieu extracellulaire. L'exemple décrit dans le brevet litigieux fournit la preuve que

ne Beispiel stellt sicher, daß die Aufgabe vom Patentinhaber tatsächlich gelöst worden ist. Die ausreichende Offenbarung des Anspruchs 1 und des entsprechenden Teils der Patentbeschreibung war von den Beschwerdegegnerinnen auch nie bestritten worden.

3.2.4 Das beanspruchte Verfahren besitzt Vorzüge gegenüber dem in der Entgegenhaltung H beschriebenen nächstliegenden Stand der Technik, da es die Stabilität des gewünschten heterologen Proteins innerhalb der Zelle wie bei dem in Entgegenhaltung H beschriebenen Verfahren gewährleistet und außerdem das gewünschte Protein zur Zellmembran und durch diese hindurch transportiert, wodurch zum einen die Leader-Sequenz des bakteriellen Proteins schon durch in den Bakterienmembranen vorhandene Enzyme von dem Fusionsprotein abgespalten und die weitere Gewinnung des gewünschten Proteins erleichtert wird, da im Vergleich zur Gesamtheit der in einer Bakterienzelle vorhandenen Proteine wesentlich weniger Proteine in das umgebende Medium der Zelle ausgeschieden werden. Das Verfahren nach Anspruch 1 stellt daher eine elegante Weiterentwicklung des in der Entgegenhaltung H beschriebenen Verfahrens dar.

3.2.5 Es stellt sich die Frage, ob dieses Verfahren ausgehend von der Entgegenhaltung H im Hinblick auf das in den Entgegenhaltungen C, D bzw. F offenbarte Wissen für den Fachmann naheliegend war. Offenbar liefert die Kenntnis der erwähnten Dokumente das Rüstzeug für das beanspruchte Verfahren. Dies heißt nach Auffassung der Kammer jedoch noch nicht zwangsläufig, daß bei Anwendung dieses Rüstzeugs in einem anderweitig beschriebenen Verfahren der gesamte Prozeß naheliegend wird.

Die Kammer vertritt die Auffassung, daß der gleiche Wissenstand zugrunde zu legen ist, wenn bei ein und derselben Erfindung sowohl die ausreichende Offenbarung als auch die erfinderische Tätigkeit zu beurteilen sind. Wie unter Nummer 2.2.4 dargelegt, ist für die Ermittlung des Durchschnittsfachmanns und damit des damaligen allgemeinen Wissensstandes nicht die Qualifikation eines Nobelpreisträgers maßgebend. Es ist anzunehmen, daß ein Fachmann nach der obigen Definition (siehe Nummer 2.2.4), der sich mit diesem Problem konfrontiert sieht, von der Existenz der Leader-Sequenzen in eukaryontischen Zellsystemen und von der Signalthypothese bei bakteriellen Systemen wußte. Möglicherweise waren ihm auch die Entgegenhaltungen C, D und F bekannt, aus denen ersichtlich war, daß die Signalthypothese auch für bakterielle Proteine gelten könnte. Hier muß erwähnt werden, daß die genannten Unterlagen zwar Proteine beschreiben, die offenbar

Claim 1 and the corresponding part in the description was in any event never contested by the Respondents.

3.2.4 The claimed method has advantages over the closest prior art method described in document (H) as it ensures stability of the desired heterologous protein within the cell likewise to the method described in document (H) and in addition transports the desired protein to the cell membrane and through the cell membrane, whereby firstly the leader sequence of the bacterial protein is cleaved already from the fused protein by bacterial enzymes located in the bacterial membranes and further recovery of the desired protein is facilitated because, compared to the totality of proteins within a bacterial cell, the number of proteins secreted into the cell surrounding medium is remarkably decreased. The method of Claim 1, thus, provides an elegant development of the method described in document (H).

3.2.5 The question is whether, starting from document (H), this method was obvious to a skilled person with regard to the knowledge disclosed by documents (C), (D) or (F). Apparently the knowledge of the mentioned documents provides a tool for the claimed method. This does not, however, in the Board's opinion, necessarily mean that using this tool in a method described elsewhere renders the whole process obvious.

The Board adopts the view that the same level of skill has to be applied when, for the same invention, the two questions of sufficient disclosure and inventive step have to be considered. As has been pointed out above under point 2.2.4, it was not the Nobel Prize laureate's level of skill which determines the person skilled in the art and hence what must be considered as falling within common general knowledge at that time. One may assume that a skilled person, as defined above (see point 2.2.4), being confronted with this problem, knew about the existence of the leader sequences in eukaryotic cell systems and the signal hypothesis in bacterial systems. They may equally have been aware of documents (C), (D) and (F) which showed that the signal hypothesis might be true for bacterial proteins as well. It has to be mentioned here that, although the said documents describe proteins which are carried to the membrane, apparently by leader

le problème a été effectivement résolu par les titulaires du brevet. En tout état de cause, le caractère suffisant de la divulgation de la revendication 1 et de la partie correspondante de la description n'a jamais été contesté par les intimés.

3.2.4 Le procédé revendiqué présente des avantages par rapport à l'état de la technique le plus proche décrit dans le document (H), car non seulement il assure la stabilité de la protéine hétérologue désirée à l'intérieur de la cellule, comme le procédé décrit dans le document (H), mais il transporte en outre la protéine désirée jusqu'à la membrane de la cellule et à travers celle-ci, la séquence de tête de la protéine bactérienne étant tout d'abord séparée de la protéine de fusion par des enzymes bactériennes présentes dans les membranes bactériennes et la récupération de la protéine désirée étant ensuite facilitée par le fait que le nombre de protéines sécrétées dans le milieu entourant la cellule a considérablement diminué par rapport à la totalité des protéines rencontrées dans une cellule bactérienne. Le procédé selon la revendication 1 constitue donc un développement ingénieux du procédé décrit dans le document (H).

3.2.5 La question est de savoir si, à partir du document (H), ce procédé était évident pour l'homme du métier eu égard aux connaissances divulguées par les documents (C), (D) ou (F). Il semble que les connaissances divulguées par ces documents fournissent un outil pour mettre en oeuvre le procédé revendiqué. Toutefois, de l'avis de la Chambre, cela ne signifie pas nécessairement que l'utilisation de cet outil dans un procédé décrit ailleurs rend évident l'ensemble du procédé.

La Chambre estime qu'il convient de se fonder sur le même niveau de connaissances lorsque, pour la même invention, on doit apprécier à la fois la question du caractère suffisant de l'exposé et celle de l'activité inventive. Comme cela a été souligné plus haut au point 2.2.4, ce n'est pas le niveau de connaissances d'un lauréat du prix Nobel qui définit l'homme du métier, et, par là-même, ce qui doit être considéré comme faisant partie des connaissances générales de base à cette époque. On peut supposer que l'homme du métier, tel que défini plus haut (cf. point 2.2.4), confronté à ce problème, connaissait l'existence des séquences de tête dans les systèmes de cellules eucaryotes et l'hypothèse signal dans les systèmes bactériens. Il se peut également qu'il ait eu connaissance des documents (C), (D) et (F) d'où il ressortait que l'hypothèse signal pouvait aussi valoir pour les protéines bactériennes. Il convient de mentionner ici que, bien que lesdits docu-

durch Leader-Sequenzen zur Membran transportiert werden, daß diese Proteine aber nicht durch die Membran hindurch in die äußere Umgebung der Membran ausgeschieden werden, sondern vielmehr Bestandteile der Membran selbst sind, auch wenn sie mit ihren funktionellen Teilen an der Außenseite der Membran angeordnet sind. Um auf der Grundlage aller erwähnten Kenntnisse zu dem Verfahren nach Anspruch 1 zu gelangen, mußte man zum einen auf die Idee kommen, daß die Fusion des heterologen Proteins mit den Leader-Sequenzen eines Bakterienproteins die erwähnten Vorteile haben würde - dies wird in keinem der Dokumente zum Stand der Technik auch nur angedeutet. Zum anderen mußte ein geeignetes bakterielles Protein mit einer Leader-Sequenz ausgewählt werden. Die Schlüsselfrage ist daher, ob es für einen Fachmann naheliegend gewesen wäre, die oben dargelegte Idee mit einer angemessenen Erfolgserwartung auszuprobieren.

3.2.6 Wie oben unter Nummer 2.2 dargelegt, gehörte nach Ansicht der Kammer die Kenntnis der notwendigen Einzelschritte und Varianten zur Ausführung des Verfahrens nach Anspruch 2 anhand der in Spalte 8 gegebenen Informationen zum Prioritätszeitpunkt nicht zum allgemeinen Fachwissen. Wenn dasselbe Prinzip hier angewendet werden sollte, bedurfte es eines über den allgemeinen Wissensstand hinausgehenden Könnens; der Fachmann hätte damals in einer über das allgemeine Fachwissen weit hinausgehenden Weise Versuche anstellen müssen, um das in der Entgegenhaltung H beschriebene Verfahren mit einem der Dokumente zu kombinieren, in denen die Existenz und die Funktion bakterieller Leader-Sequenzen beschrieben waren. Ein neues Verfahren wird nicht zwangsläufig dadurch naheliegend, daß zu seiner Ausführung bekannte Werkzeuge in geeigneter Kombination verwendet werden.

3.2.7 Diese Auffassung wird durch die Tatsache gestützt, daß keine der Unterlagen zum Stand der Technik irgendeinen Hinweis darauf enthält, wie heterologe Proteine anders als durch Zerstörung ihrer Wirtszellen isoliert werden können. Wie von Professor Gilbert in der mündlichen Verhandlung betont wurde, gibt es bis heute nur zwei Möglichkeiten, nämlich entweder die Zellen zu zerstören bzw. zu lysieren und das gewünschte Protein aus den Zelltrümmern zu gewinnen oder das heterologe Protein mit einem bakteriellen Leader-Sequenz-Protein zu fusionieren und das gewünschte Protein aktiv durch die Zellmembran hindurch in die Umgebung der Bakterienzelle auszuscheiden - mit allen oben erwähnten Vorteilen.

sequences, these proteins are not secreted through the membrane into the area surrounding the membrane but rather are components of the membrane itself, although localised with their functional parts at the outer surface of the membrane. The necessary steps to be taken to arrive at the method of Claim 1, based on all knowledge mentioned, were firstly to come upon the idea that the fusion of the heterologous protein to the leader sequences of a bacteria protein will have the mentioned advantages; there is no proposal whatsoever in this respect in any of the prior art documents; secondly, to choose a suitable bacterial protein having a leader sequence. The key question therefore is whether it was obvious for a skilled person to try the idea outlined above with a reasonable expectation of success.

3.2.6 As pointed out above under paragraph 2.2, in the Board's opinion it was not within common general knowledge at the time of the priority date to be aware of the necessary detailed steps and variants to carry out the process of Claim 2 according to the information given in column 8. Applying the same principle here would require skills beyond common general knowledge and the amount of trial and error which could be expected to have to be used by a skilled person at that time to combine the method described in document (H) with one of the documents describing the existence and function of bacterial leader sequences would have been excessive. To use known tools in a suitable combination to carry out a new method does not necessarily render this method obvious.

3.2.7 This opinion is supported by the fact that none of the documents of the prior art gives any advice how to isolate heterologous proteins from host cells other than by destroying the cells. As emphasised by Professor Gilbert during the oral proceedings, to date there are still only two alternatives: to disrupt or lyse the cells and recover the desired protein from the cell debris; or to fuse the heterologous protein to a bacterial leader sequence protein and actively secrete the desired protein through the membrane into the space surrounding the bacterial cell with all the advantages mentioned above.

ments décrivent des protéines qui sont transportées vers la membrane, apparemment par des séquences de tête. ces protéines ne sont pas sécrétées à travers la membrane vers la zone entourant celle-ci, mais sont plutôt des composants de la membrane elle-même, même si elles sont localisées avec leurs éléments fonctionnels à la surface extérieure de la membrane. Pour parvenir au procédé selon la revendication 1, en se fondant sur toutes les connaissances mentionnées, il a fallu tout d'abord imaginer que la fusion de la protéine hétérologue avec les séquences de tête d'une protéine bactérienne présenterait les avantages mentionnés; on ne trouve aucune proposition à ce sujet dans aucun des documents de l'état de la technique; en second lieu, il a fallu choisir une protéine bactérienne convenable ayant une séquence de tête. La question clé est donc de savoir s'il était évident pour l'homme du métier d'essayer de mettre en oeuvre l'idée exposée ci-dessus avec une espérance de réussite raisonnable.

3.2.6 Comme il a été indiqué plus haut au paragraphe 2.2, la Chambre est d'avis que les connaissances générales de base à la date de priorité ne permettaient pas de savoir dans le détail quelles étaient les étapes et les variantes nécessaires pour mettre en oeuvre le procédé selon la revendication 2, conformément aux informations données à la colonne 8. Si l'on appliquait ici les mêmes principes, il faudrait disposer de compétences dépassant les connaissances générales de base; le nombre d'essais qu'aurait dû effectuer l'homme du métier à l'époque pour combiner le procédé décrit dans le document (H) avec l'un des documents décrivant l'existence et la fonction de séquences de tête bactériennes aurait été excessif. L'utilisation d'outils connus dans une combinaison appropriée en vue de mettre en oeuvre un nouveau procédé ne rend pas nécessairement ce procédé évident.

3.2.7 Cette opinion est confirmée par le fait qu'aucun des documents de l'état de la technique ne donne d'informations quant à la manière d'isoler des protéines hétérologues de cellules hôtes autrement que par destruction des cellules. Comme l'a souligné le professeur Gilbert au cours de la procédure orale, il n'existe actuellement que deux variantes: soit lyser ou rompre les cellules et séparer la protéine désirée des débris cellulaires; soit fusionner la protéine hétérologue avec une protéine bactérienne ayant une séquence de tête, la protéine désirée étant sécrétée activement à travers la membrane dans l'espace entourant la cellule bactérienne, avec tous les avantages mentionnés plus haut.

Aus den oben angeführten Gründen erfordert das Verfahren nach Anspruch 1 eine erfinderische Tätigkeit.

Die Ansprüche 2 bis 8 des Hilfsantrags beziehen sich auf bestimmte bevorzugte Ausführungsformen, so daß gegen sie keine Einwände bestehen

#### Entscheidungsformel

**Aus diesen Gründen wird entschieden:**

- 1 Die Entscheidung der Einspruchsabteilung wird aufgehoben
- 2 Das Patent wird einschließlich eines am 18. Juni 1990 eingereichten separaten Anspruchssatzes für Österreich auf der Grundlage des Hilfsantrags aufrechterhalten

For the reasons cited above the method of Claim 1 involves an inventive step.

Claims 2 to 8 of the auxiliary request relate to certain preferred embodiments and there are no objections to these claims

#### Order

**For these reasons it is decided that:**

- 1 The decision of the Opposition Division is set aside
- 2 The patent is maintained on the basis of the auxiliary request, including a separate set of claims for Austria, submitted on 18 June 1990

Pour les raisons susindiquées le procédé selon la revendication 1 implique une activité inventive

Les revendications 2 à 8 de la requête subsidiaire se rapportent à certains modes de réalisation préférés et ne soulèvent aucune objection

#### Dispositif

**Par ces motifs, il est statué comme suit:**

1. La décision de la division d'opposition est annulée
2. Le brevet est maintenu sur la base de la requête subsidiaire, incluant un jeu de revendications séparé pour l'Autriche, déposé le 18 juin 1990

### Entscheidung der Technischen Beschwerdekammer 3.2.1 vom 9. Juli 1990 T 79/89 - 3.2.1 (Übersetzung)

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: F. Gumbel  
Mitglieder: G.D. Paterson  
C. Wilson

**Anmelder: Xerox Corporation**

**Stichwort: Endgültigkeit einer Entscheidung/XEROX**

**Artikel: 96 (2), 110 (2), 111, 112, 113 EPU**

**Regel: 51 (2), 66 (1), 86 (3) EPÜ**

**Schlagwort: "Zurückweisung eines bestimmten beanspruchten Gegenstands im Beschwerdeverfahren" - "Zurückverweisung an die Prüfungsabteilung zur weiteren Entscheidung auf der Grundlage eines Hilfsantrags" - "Nichteinverständnis mit der nach Regel 51 (4) EPU mitgeteilten Fassung und Antrag auf weitere Prüfung des zurückgewiesenen Gegenstands" - "Antrag auf Befassung der Großen Beschwerdekammer zurückgewiesen"**

*Leitsätze*

*I. Hat eine Beschwerdekammer in einer Entscheidung einen bestimmten beanspruchten Gegenstand als nicht gewährbar zurückgewiesen und die Sache zur weiteren Entscheidung auf der Grundlage eines Hilfsantrags zurückverwiesen, so besteht die Rechtswirkung des Artikels 111 EPU darin, daß die Prüfung der Gewährbarkeit des zurückgewiesenen Gegenstands anschließend weder von der Prüfungsabteilung bei der weiteren Behandlung der Sache noch von der Beschwerdekammer bei einem etwaigen späteren Beschwerdeverfahren wiederaufgenommen werden kann.*

### Decision of Technical Board of Appeal 3.2.1 dated 9 July 1990 T 79/89 - 3.2.1 (Official Text)

Composition of the Board:

Chairman: F. Gumbel  
Members: G.D. Paterson  
C. Wilson

**Applicant: Xerox Corporation**

**Headword: Finality of decision/XEROX**

**Article: 96(2), 110(2), 111, 112, 113 EPC**

**Rule: 51(2), 66(1), 86(3) EPC**

**Keyword: "Rejection of certain claimed subject-matter in appeal proceedings" - "Remittal to Examining Division for further prosecution on basis of auxiliary request" - "Disapproval of text in accordance with Rule 51(4) communication and request for further examination in respect of rejected subject-matter" - "Request for referral of questions to Enlarged Board rejected"**

*Headnote*

*I. If a Board of Appeal has issued a decision rejecting certain claimed subject-matter as not allowable and has remitted the case for further prosecution in accordance with an auxiliary request, the legal effect of Article 111 EPC is that examination of the allowability of the rejected claimed subject-matter cannot thereafter be re-opened, either by the Examining Division during its further prosecution of the case, or by the Board of Appeal in any subsequent appeal proceedings.*

### Décision de la Chambre de recours technique 3.2.1, en date du 9 juillet 1990 T 79/89 - 3.2.1 (Traduction)

Composition de la Chambre:

Président: F. Gumbel  
Membres: G.D. Paterson  
C. Wilson

**Demandeur: Xerox Corporation**

**Référence: Caractère final d'une décision rendue/XEROX**

**Article: 96(2), 110(2), 111, 112, 113 CBE**

**Règle: 51(2), 66(1), 86(3) CBE**

**Mot-clé: "Rejet lors de la procédure de recours d'un élément revendiqué" - "Renvoi à la division d'examen pour poursuite de la procédure sur la base de la requête subsidiaire" - "Désaccord sur le texte notifié en application de la règle 51(4) CBE et requête en vue d'obtenir la poursuite de l'examen relatif à l'élément rejeté" - "Rejet de la requête en saisine de la Grande Chambre de recours"**

*Sommaire*

*I. Si une chambre de recours a rendu une décision rejetant comme non admissible un élément revendiqué donné et renvoyé la demande à la première instance pour poursuite de la procédure sur la base d'une requête subsidiaire, l'article 111 CBE a pour effet sur le plan juridique d'interdire que l'examen de l'admissibilité dudit élément soit repris par la suite, que ce soit par la division d'examen lorsqu'elle poursuivra l'examen de la demande, ou par la chambre de recours à l'occasion d'une procédure de recours qui pourrait être engagée ultérieurement.*