

ENTSCHEIDUNGEN DER BESCHWERDEKAMMERN

Entscheidung der Techni-
schen Beschwerdekammer
3.3.4 vom 8. November 1995
T 923/92 - 3.3.4*
(Übersetzung)

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: U. M. Kinkeldey
Mitglieder: L. Galligani
S. C. Perryman

Patentinhaber/Beschwerdegegner:
GENENTECH, INC.

Einsprechender 2/Beschwerdeführer
II: The Wellcome Foundation Limited

Einsprechender 3/Beschwerdeführer
III: Celltech Limited

Einsprechender 7/Beschwerdeführer
VII: Boehringer Mannheim GmbH

Einsprechender 1/weiterer Verfah-
rensbeteiligter: KabiVitrum AB

Einsprechender 4/weiterer Verfah-
rensbeteiligter: Toyo Boseki
Kabushiki Kaisha

Einsprechender 6/weiterer Verfah-
rensbeteiligter: Behringwerke
Aktiengesellschaft

Aktiengesellschaft

Stichwort: menschlicher tPA/
GENENTECH

Artikel: 123, 87, 88, 54, 56, 83, 84 EPÜ

Schlagwort: "Hauptantrag - Beste-
hen des Prioritätsrechts (verneint) -
Sequenzunterschiede" - "Neuheit
(verneint)" - "Hilfsanträge 1 und 2 -
mangelnde Klarheit (bejaht)" -
"unzureichende Offenbarung
(bejaht)" - "Hilfsantrag 3 - formale
Zulässigkeit (bejaht)" - "Reformatio
in peius (verneint)" - "Bestehen des
Prioritätsrechts (bejaht)" - "ausrei-
chende Offenbarung (bejaht)" -
"Neuheit (bejaht)" - "erfinderische
Tätigkeit (bejaht) - keine guten
Erfolgsaussichten"

Leitsätze

1. Für den Fachmann ist ein Verweis
auf eine bestimmte Aminosäurese-
quenz in einem Anspruch ein echtes
technisches Merkmal, das die Erfin-
dung kennzeichnet. Einem solchen
Anspruch steht nach Artikel 87 EPÜ
nicht die Priorität einer früheren
Anmeldung zu, in der die betreffende
Aminosäuresequenz nicht offenbart
war (s.Nrn. 8 und 16 der Entschei-
dungsgründe).

* Die Entscheidung ist hier nur auszugsweise abge-
druckt. Eine Kopie der ungekürzten Entscheidung in
der Verfahrenssprache ist bei der Informationsstelle
des EPA in München gegen Zahlung einer
Fotokopiergebühr von 1,30 DEM pro Seite erhältlich.

DECISIONS OF THE BOARDS OF APPEAL

Decision of Technical Board of
Appeal 3.3.4 dated
8 November 1995
T 923/92 - 3.3.4*
(Official text)

Composition of the board:

Chairman: U. M. Kinkeldey
Members: L. Galligani
S. C. Perryman

Patent proprietor/Respondent:
GENENTECH, INC.

Opponent 2/Appellant II: The
Wellcome Foundation Limited

Opponent 3/Appellant III: Celltech
Limited

Opponent 7/Appellant VII:
Boehringer Mannheim GmbH

Opponent 1/Other party: KabiVitrum
AB

Opponent 4/Other party:
Toyo Boseki Kabushiki Kaisha

Opponent 6/Other party:
Behringwerke Aktiengesellschaft

Aktiengesellschaft

Headword: Human t-PA/
GENENTECH

Article: 123, 87, 88, 54, 56, 83, 84 EPC

Keyword: "Main request - entitle-
ment to priority (no) - differences in
sequences" - "Novelty (no)" - "Sub-
sidiary requests 1 and 2 - lack of clar-
ity (yes)" - "Lack of sufficient disclo-
sure (yes)" - "Formal admissibility
(yes)" - "Subsidiary request 3 - refor-
matio in peius (no)" - "Entitlement
to priority (yes)" - "Sufficiency of dis-
closure (yes)" - "Novelty (yes)" -
"Inventive step (yes) - no reasonable
expectation of success"

Headnote

1. The skilled person considers a ref-
erence to a particular amino acid
sequence in a claim as a true techni-
cal feature characterising the inven-
tion. Such a claim is not under Arti-
cle 87 EPC entitled to priority from
an earlier application in which that
amino acid sequence was not dis-
closed (see Reasons, 8 and 16).

* This is an abridged version of the decision. A copy of
the full text in the language of proceedings may be
obtained from the EPO Information Office in Munich
on payment of a photocopying fee of DEM 1.30 per
page.

DECISIONS DES CHAMBRES DE RECOURS

Décision de la Chambre de
recours technique 3.3.4, en
date du 8 novembre 1995
T 923/92 - 3.3.4*
(Traduction)

Composition de la Chambre :

Président : U.M. Kinkeldey
Membres : L. Galligani
S. C. Perryman

Titulaire du brevet/intimé:
GENENTECH, INC.

Opposant 2/requérant II : The
Wellcome Foundation Limited

Opposant 3/requérant III : Celltech
Limited

Opposant 7/requérant VII :
Boehringer Mannheim GmbH

Opposant 1/autre partie :
KabiVitrum AB

Opposant 4/autre partie: Toyo
Boseki Kabushiki Kaisha

Opposant 6/autre partie :
Behringwerke Aktiengesellschaft

Aktiengesellschaft

Référence: t-PA humain/
GENENTECH

Article : 123, 87, 88, 54, 56, 83, 84 CBE

Mot-clé: "Requête principale - droit
de priorité (non) - différences dans
les séquences - nouveauté (non)" -
"Requêtes subsidiaires 1 et 2 - man-
que de clarté (oui)" - "exposé insuffi-
sant de l'invention (oui)" - "Requête
subsidiaire 3 - recevabilité (oui)" -
"reformatio in peius (non)" - "droit
de priorité (oui)" - "exposé suffisant
de l'invention (oui)" - "nouveauté
(oui)" - "activité inventive (oui) - pas
de chances raisonnables de succès"

Sommaire

1. Pour l'homme du métier, un réfé-
rence à une séquence donnée d'aci-
des aminés dans une revendication
constitue une véritable caractéristi-
que technique de l'invention. En
vertu de l'article 87 CBE, une deman-
de comportant une telle revendica-
tion ne peut revendiquer la priorité
d'une demande antérieure qui ne
divulgue pas cette séquence d'acides
aminés (cf. points 8 à 16 des motifs).

* Seul un extrait de la décision est publié. Une copie
de la décision complète dans la langue de la procé-
dure peut être obtenue auprès du Bureau d'informa-
tion à Munich moyennant versement d'une taxe de
photocopie de 1,30 DEM par page.

II. Ein Anspruch für ein Verfahren, das die Herstellung eines Proteins umfaßt, das die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogen-aktivators (tPA) besitzt, ist ohne nähere Angaben darüber, welche der zahlreichen Funktionen von menschlichem tPA gemeint sind, nach den Artikeln 83 und 84 EPÜ nicht gewährbar. Der Fachmann wüßte nämlich sonst nicht, ob ein Derivat, das nur eine der für dieses Molekül typischen Funktionen besitzt, unter den Schutzbereich des Anspruchs fällt. Zudem ist das Erfordernis des Artikels 83 EPÜ nicht erfüllt, wenn sich der Anspruch - ausgehend von der breitestmöglichen Bedeutung der darin enthaltenen funktionellen Definition - auf eine Erfindung bezieht, die ein Fachmann mit seinem allgemeinen Fachwissen anhand der Beispiele und Angaben in der Patentschrift nicht ohne unzumutbaren Aufwand im gesamten beanspruchten Bereich ausführen kann (s. Nr. 27 der Entscheidungsgründe).

III. Liegen eine Beschreibung mit ausreichenden Angaben zur Herstellung von menschlichem tPA und ein Anspruch vor, der auf Derivate von menschlichem tPA gerichtet ist und einen Hinweis darauf enthält, auf welche Funktionen diese getestet werden sollen, so kann vom Fachmann erwartet werden, daß er ohne erfinderisches Zutun oder unzumutbaren Aufwand in der Lage ist, durch Aminosäuredeletion, -substitution, -insertion, -addition oder -austausch Derivate von menschlichem tPA herzustellen und zu testen, welche dieser Derivate den funktionellen Anforderungen entsprechen, so daß die beanspruchte Erfindung im Sinne des Artikels 83 EPÜ ausreichend offenbart ist (s. Nrn. 44 und 45 der Entscheidungsgründe).

Sachverhalt und Anträge

I. Das europäische Patent Nr. 93 619 (Anmeldnr. 83 302 501.8), das auf einen "menschlichen Gewebeplasminogenaktivator, diesen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, Verfahren zu seiner Herstellung sowie die für ihn codierende DNA und transformierte Zellzwischenprodukte" gerichtet ist, wurde am 13. September 1989 für zehn Vertragsstaaten mit 18 Ansprüchen und für Österreich mit 17 Ansprüchen erteilt. Für die Anmeldung wurde die Priorität dreier Voranmeldungen vom 5. Mai 1982 (P1), 14. Juli 1982 (P2) und 7. April 1983 (P3) in Anspruch genommen.

II. A claim to a process which comprises the preparation of a protein which has human tissue plasminogen activator (t-PA) function, without further indication which of the many functions of human t-PA are meant, is not allowable under Articles 83 and 84 EPC. This is firstly because the skilled addressee would be left guessing whether or not a derivative which fulfils only one of the functions typical of this molecule falls under the scope of the claim. Moreover, the requirement of Article 83 EPC is not fulfilled if the claim, on the basis of the broadest possible meaning of the functional definition contained in it, relates to an invention which, having regard to the examples and the information given in the patent specification, cannot be performed in the whole area claimed by a person skilled in the art, using common general knowledge, without undue burden (see Reason, 27).

III. Given a description that contains adequate information how to produce human t-PA, and a claim directed to derivatives of human t-PA with an indication of the functions to test for, the skilled person can be expected to be able to prepare without application of inventive skill or undue burden, derivatives of human t-PA by way of amino acid deletion, substitution, insertion, addition or replacement and test which of the derivatives satisfy the functional requirements, so that the claimed invention is adequately described for the purpose of Article 83 EPC (see Reasons, 44 and 45).

Summary of facts and submissions

I. European patent No. 93 619 (application No. 83 302 501.8) relating to "human tissue plasminogen activator, pharmaceutical compositions containing it, processes for making it, and DNA and transformed cell intermediates therefor" was granted on 13 September 1989 for ten contracting states with eighteen claims and for Austria with seventeen claims. The priority of three earlier applications was claimed, namely of 5 May 1982 (P1), 14 July 1982 (P2), 7 April 1983 (P3).

II. Une revendication relative à un procédé qui comprend la préparation d'une protéine ayant une fonction d'activateur de plasminogène de tissu humain (t-PA), sans que soient précisées, parmi les multiples fonctions du t-PA humain, lesquelles sont visées, n'est pas admissible au regard des articles 83 et 84 CBE, du fait notamment que l'homme du métier ne saurait pas si un dérivé possédant seulement une des fonctions caractéristiques de cette molécule est couvert par la revendication. En outre, il n'est pas satisfait aux conditions requises à l'article 83 CBE si les exemples et informations fournis dans le fascicule du brevet sont insuffisants pour qu'un homme du métier puisse, en interprétant au sens le plus large possible la définition fonctionnelle contenue dans la revendication, réaliser dans l'ensemble du domaine revendiqué l'invention à laquelle se rapporte cette revendication, et cela en faisant appel simplement à ses connaissances générales, sans avoir à déployer d'efforts déraisonnables (cf. point 27 des motifs).

III. Si la description contient des informations suffisantes sur la manière d'obtenir du t-PA humain et que la revendication relative aux dérivés de t-PA humain indique les fonctions à tester, il doit être considéré que l'homme du métier peut, sans avoir à faire preuve d'activité inventive ni avoir à déployer d'efforts déraisonnables, préparer des dérivés de t-PA humain, par délétion, substitution, insertion, addition ou remplacement d'acides aminés, et qu'il peut tester quels sont les dérivés qui possèdent les fonctions requises, si bien que l'exposé de l'invention revendiquée doit être jugé suffisant au regard de l'article 83 CBE (cf. points 44 et 45 des motifs).

Exposé des faits et conclusions

I. Le brevet européen n° 93 619 (demande n° 83 302 501.8), relatif à un activateur de plasminogène de tissu humain, à des compositions pharmaceutiques le contenant, à des procédés pour sa préparation ainsi qu'à de l'ADN et à des intermédiaires cellulaires transformés pour la mise en oeuvre de ces procédés, a été délivré le 13 septembre 1989 pour dix Etats contractants sur la base de dix-huit revendications, et pour l'Autriche sur la base de dix-sept revendications. Le demandeur avait revendiqué la priorité de trois demandes antérieures : P1 en date du 5 mai 1982, P2 en date du 14 juillet 1982 et P3 en date du

II. Die Ansprüche 1, 2, 3, 4, 16 und 18 lauteten in der für alle benannten Staaten außer Österreich gültigen erteilten Fassung wie folgt:

"1. Verfahren, bei dem von mRNA, die aus der Bowes-Melanomzelllinie extrahiert ist, cDNA hergestellt und daraus eine DNA-Sequenz isoliert wird, die das in Abb. 4 dargestellte Restriktionsmuster für die mutmaßliche reife Gewebeplasminogenaktivator-Sequenz besitzt und für ein Polypeptid aus 527 Aminosäuren codiert, das die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators besitzt."

"2. Verfahren, bei dem von mRNA, die aus Zellen extrahiert ist, die menschlichen Gewebeplasminogenaktivator produzieren, eine oder mehrere cDNA-Bibliotheken hergestellt und mit einer oder mehreren Hybridisierungssonden sondiert werden, die ausgewählt werden aus den Sequenzen

(i) 5'-TCACAGTACTCCCA-3'
 (ii) 5'-TTCTGAGCACAGGGCG-3'
 (iii) einem 4,2-kb-PvuII-Fragment genomischer menschlicher DNA, das unter den für eine exakte Paarung notwendigen Bedingungen mit dem stromabwärts von Aminosäure Nr. 30 in Abb. 5 gelegenen HpaII-RsaI-DNA-Fragment hybridisiert,

und die cDNA aus stark hybridisierenden Kolonien sequenziert und zur Gewinnung einer DNA-Sequenz verwendet wird, die für ein Polypeptid aus 527 Aminosäuren von N-terminalem Serin bis C-terminalem Prolin codiert, das die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators besitzt."

"3. Verfahren umfassend die Herstellung eines Proteins, das die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators besitzt und die vom DNA-Produkt gemäß Anspruch 1 oder 2 codierte Sequenz von 527 Aminosäuren umfaßt, wobei das Protein durch Expression der für das Protein codierenden, transformierten DNA in einem rekombinanten Wirtorganismus hergestellt wird."

"4. Verfahren umfassend die Herstellung eines Proteins, das ein durch Aminosäuredeletion, -substitution, -insertion, -inversion, -addition oder -austausch entstandenes Allel oder Derivat der vom DNA-Produkt gemäß Anspruch 1 oder 2 codierten Sequenz von 527 Aminosäuren umfaßt und die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogen-

II. Claims 1, 2, 3, 4, 16 and 18 as granted for all designated states except Austria read:

"1. A process which comprises preparing cDNA from mRNA extracted from the Bowes melanoma cell line and isolating from it a DNA sequence having the restriction pattern shown in Fig. 4 hereof for the putative mature tissue plasminogen activator sequence and which encodes a 527 amino acid polypeptide having human tissue plasminogen activator function."

"2. A process which comprises preparing one or more cDNA libraries from mRNA extracted from cells producing human tissue plasminogen activator, probing the library or libraries with one or more hybridisation probes selected from the sequences:

(i) 5'-TCACAGTACTCCCA-3'
 (ii) 5'-TTCTGAGCACAGGGCG-3'
 (iii) a 4.2kb Pvu II fragment of human genomic DNA which hybridises under high stringency with the HpaII-RsaI DNA fragment located downstream from amino acid No. 30 in Fig. 5 hereof;

sequencing the cDNA from strongly hybridising colonies, and using said cDNA to obtain a DNA sequence encoding a polypeptide of 527 amino acids from N-terminal serine to C-terminal proline which has human tissue plasminogen activator function."

"3. A process which comprises the preparation of a protein which has human tissue plasminogen activator function and which comprises the 527 amino acid sequence as encoded by the DNA product of claim 1 or claim 2, wherein the protein is prepared by expression in a recombinant host organism of transforming DNA encoding the protein."

"4. A process which comprises the preparation of a protein which comprises an allele or derivative, by way of amino acid deletion, substitution, insertion, inversion, addition or replacement, of the 527 amino acid sequence as encoded by the DNA product of claim 1 or claim 2, and which has human tissue plasminogen activator function, wherein the

II. Les revendications 1, 2, 3, 4, 16 et 18 du brevet tel que délivré pour tous les Etats désignés à l'exception de l'Autriche s'énonçaient comme suit :

"1. Procédé qui comprend la préparation d'ADNc à partir d'ARNm extrait de la lignée de cellules de mélanome de Bowes et l'isolement d'une séquence d'ADN ayant le schéma de restriction montré à la figure 4, pour la séquence putative d'activateur de plasminogène de tissu mûr et qui code un polypeptide de 527 acides aminés ayant une fonction d'activateur de plasminogène de tissu humain.

2. Procédé qui comprend la préparation d'une ou plusieurs bibliothèques d'ADNc à partir d'ARNm extrait de cellules produisant l'activateur de plasminogène de tissu humain, le sondage de la bibliothèque ou des bibliothèques par une ou plusieurs sondes d'hybridation choisies parmi les séquences :

(i) 5'-TCACAGTACTCCCA-3'
 (ii) 5'-TTCTGAGCACAGGGCG-3'
 (iii) un fragment Pvu II de 4,2kb de l'ADN génomique humain qui s'hybride à une haute rigueur avec le fragment d'ADN HpaII-RsaI qui est placé en aval de l'acide aminé n° 30 de la figure 5 ;

Le séquençage de l'ADNc des colonies s'hybridant fortement, et l'utilisation dudit ADNc pour obtenir une séquence d'ADN codant un polypeptide de 527 acides aminés de la séri- ne N terminale à la proline C terminale, qui a une fonction d'activateur de plasminogène de tissu humain.

3. Procédé qui comprend la préparation d'une protéine qui a une fonction d'activateur de plasminogène de tissu humain et qui comprend la séquence de 527 acides aminés telle que codée par l'ADN produit selon la revendication 1 ou la revendication 2, où la protéine est préparée par expression, dans un organisme hôte recombinant, de l'ADN transformant codant la protéine.

4. Procédé qui comprend la préparation d'une protéine qui comprend un allèle ou son dérivé, par délétion, substitution, insertion, inversion, addition ou remplacement d'acides aminés, de la séquence de 527 acides aminés telle que codée par l'ADN produit selon la revendication 1 ou la revendication 2, et qui a une fonction d'activateur de plasminogène-

aktivators besitzt, wobei das Protein durch Expression der für das Protein codierenden, transformierten DNA in einem rekombinanten Wirtsorganismus hergestellt wird."

"16. Protein, das die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators besitzt und ein durch Aminosäuredeletion, -substitution, -insertion, -inversion, -addition oder -austausch entstandenes Derivat der vom DNA-Produkt gemäß Anspruch 1 oder 2 codierten Sequenz von 527 Aminosäuren umfaßt."

"18. Nach dem Verfahren gemäß Anspruch 3 oder 4 hergestelltes Protein, das nicht mit der nativen Glykosylierung des menschlichen Gewebeplasminogenaktivators einhergeht."

III. Gegen das europäische Patent legten sieben Parteien (Einsprechende 1 bis 7) Einspruch ein. Der Einsprechende 05 nahm seinen Einspruch später zurück.

Die Parteien beantragten unter Berufung auf die in Artikel 100 a), b) und c) EPÜ vorgesehenen Einspruchsgründe den Widerruf des Patents. Im Verfahren vor der Einspruchsabteilung stützten sie sich auf 35 Entgegenhaltungen. Die Kammer hat in der vorliegenden Entscheidung die nachstehend aufgeführten Schriften (unter Beibehaltung der von der Einspruchsabteilung vergebenen Nummerierung) angezogen:

- (4) Wallace et al., Nucl. Ac. Res., 1981, Band 9 (4), Seiten 879 - 894
- (7) Rijken et al., J. Biol. Chem., 10. Juli 1981, Band 256, Nr. 13, Seiten 7035 - 7041
- (9) Weimar et al., The Lancet, 7. November 1981, Seiten 1018 - 1020
- (11) Suggs et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, November 1981, Band 78, Nr. 11, Seiten 6613 - 6617
- (12) EP-B1-0 041 766
- (13) Opdenakker et al., Eur. J. Biochem., 1982, Band 121, Seiten 269 - 274
- (17) Edlund et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Januar 1983, Band 80, Seiten 349 - 352
- (18) Pennica et al., Nature, 20. Januar 1983, Band 301, Seiten 214 - 221
- (33) Noda et al., Nature, 21. Januar 1982, Band 295, Seiten 202 - 206

IV. Am 1. September 1992 erließ die Einspruchsabteilung eine Zwischenentscheidung im Sinne des Artikels 106(3) EPÜ, mit der das Patent in geänderter Umfang aufrechterhalten wurde; dem geänderten Patent lagen 15 Ansprüche zugrunde, die in einer mündlichen Verhandlung am

protein is prepared by expression in a recombinant host organism of transforming DNA encoding the protein."

"16. A protein having human tissue plasminogen activator function and which comprises a derivative by way of amino acid deletion, substitution, insertion, inversion, addition or replacement of the 527 amino acid sequence as encoded by the DNA product of claim 1 or claim 2."

"18. A protein as prepared by the process of claim 3 or claim 4 which is unaccompanied by glycosylation native to human tissue plasminogen activator."

III. Notices of opposition were filed against the European patent by seven parties (opponents 1 to 7). Opponent 5 later withdrew the opposition.

Revocation of the patent was requested on the grounds of Article 100(a), (b) and (c) EPC. During the procedure before the opposition division thirty-five documents were relied upon by the parties. Of these, the following are referred to in the present decision (the numbering used by the opposition division is adhered to):

- (4) Wallace et al., Nucl. Ac. Res., 1981, Vol. 9(4), pages 879 to 894;
- (7) Rijken et al., J. Biol. Chem., 10 July 1981, Vol. 256, No. 13, pages 7035 to 7041;
- (9) Weimar et al., The Lancet, 7 November 1981, pages 1018 to 1020;
- (11) Suggs et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, November 1981, Vol. 78, No. 11, pages 6613 to 6617;
- (12) EP-B1-0 041 766;
- (13) Opdenakker et al., Eur. J. Biochem., 1982, Vol. 121, pages 269 to 274;
- (17) Edlund et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, January 1983, Vol. 80, pages 349 to 352;
- (18) Pennica et al., Nature, 20 January 1983, Vol. 301, pages 214 to 221;
- (33) Noda et al., Nature, 21 January 1982, Vol. 295, pages 202 to 206.

IV. The opposition division issued on 1 September 1992 an interlocutory decision within the meaning of Article 106(3) EPC whereby the patent was maintained in amended form on the basis of fifteen claims filed during oral proceedings held on 2 and 3 June 1992 in the two ver-

ne de tissu humain, où la protéine est préparée par expression, dans un organisme hôte recombinant, d'ADN transformant codant la protéine.

16. Protéine ayant une fonction d'activateur de plasminogène de tissu humain et qui comprend un dérivé, par délétion, substitution, insertion, inversion, addition ou remplacement d'acides aminés de la séquence de 527 acides aminés telle que codée par l'ADN produit selon la revendication 1 ou la revendication 2.

18. Protéine telle que préparée par le procédé selon la revendication 3 ou 4 qui n'est pas accompagnée d'une glycosylation originaire de l'activateur de plasminogène de tissu humain."

III. Sept parties (opposants 1 à 7) ont formé une opposition contre le brevet européen. L'opposant 5 a retiré par la suite son opposition.

La révocation du brevet était requise pour les motifs prévus à l'article 100 a), b) et c) CBE. Au cours de la procédure devant la division d'opposition, les parties se sont référées à trente-cinq documents, dont les documents suivants, cités dans la présente décision (la numérotation utilisée par la division d'opposition a été reprise):

- (4) Wallace et al., Nucl. Ac. Res., 1981, vol. 9(4), pages 879 à 894 ;
- (7) Rijken et al., J. Biol. Chem., 10 juillet 1981, vol. 256, n° 13, pages 7035 à 7041;
- (9) Weimar et al., The Lancet, 7 novembre 1981, pages 1018 à 1020 ;
- (11) Suggs et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, novembre 1981, vol. 78, n° 11, pages 6613 à 6617 ;
- (12) EP-B1-0 041 766 ;
- (13) Opdenakker et al., Eur. J. Biochem., 1982, vol. 121, pages 269 à 274;
- (17) Edlund et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, janvier 1983, vol. 80, pages 349 à 352 ;
- (18) Pennica et al., Nature, 20 janvier 1983, vol. 301, pages 214 à 221.
- (33) Noda et al., Nature, 21 janvier 1982, vol. 295, pages 202 à 206.

IV. La division d'opposition a rendu le 1^{er} septembre 1992 une décision intermédiaire au sens de l'article 106(3) CBE, par laquelle elle maintenait le brevet sous une forme modifiée, sur la base de quinze revendications produites au cours de la procédure orale tenue les 2 et 3 juin 1992.

2. und 3. Juni 1992 in zwei Fassungen (für Österreich einerseits und alle anderen benannten Staaten andererseits) eingereicht worden waren. Die für alle Staaten außer Österreich gültigen Ansprüche 1, 2 und 9 lauteten wie folgt:

"1. Verfahren umfassend die Herstellung eines Proteins, das die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators besitzt und die in Abb. 5 dargestellte Aminosäuresequenz 1 - 527 umfaßt, wobei das Protein durch Expression der für das Protein codierenden, transformierten DNA in einem rekombinanten Wirtsorganismus hergestellt wird."

"2. Verfahren umfassend die Herstellung eines Proteins, das ein durch Aminosäuredeletion, -substitution, -insertion, -addition oder -austausch entstandenes Allel oder Derivat der in Abb. 5 dargestellten Aminosäuresequenz 1 - 527 umfaßt und die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators besitzt, wobei das Protein durch Expression der für das Protein codierenden, transformierten DNA in einem rekombinanten Wirtsorganismus hergestellt wird."

"9. DNA-Isolat, das für ein nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2 hergestelltes Protein codiert."

V. Nach Auffassung der Einspruchsabteilung waren diese Ansprüche nach den Artikeln 123 (2) und (3) EPÜ gewährbar und entsprachen auch Artikel 84 EPÜ. In der Prioritätsfrage sprach die Einspruchsabteilung der Nucleotid- und der Aminosäuresequenz gemäß Abbildung 5 trotz unbestrittener Unterschiede gegenüber der in der ersten Prioritätsunterlage (P1) dokumentierten Sequenz (bei 3 Nucleotiden ---> Aminosäuren) die erste Priorität zu. Sie führte aus, daß zwar nur die in der dritten Prioritätsunterlage (P3) genannte Sequenz völlig deckungsgleich mit derjenigen gemäß Abbildung 5 sei, drei Abweichungen aber als statistische Ungenauigkeiten toleriert werden könnten, zumal die Sequenz (mit etwa 2415 Nucleotiden) recht lang sei und sich nichts an Art und Wesen des Produkts ändere (in Anlehnung an die Entscheidungen T 212/88, ABI.

sions for all non-AT states and Austria. Claims 1, 2 and 9 for the non-AT states therein were as follows:

"1. A process which comprises the preparation of a protein which has human tissue plasminogen activator function and which comprises amino acid sequence 1-527 as depicted in Fig. 5 hereof, wherein the protein is prepared by expression in a recombinant host organism of transforming DNA encoding the protein."

"2. A process which comprises the preparation of a protein which comprises an allele or derivative, by way of amino acid deletion, substitution, insertion, addition or replacement, of the amino acid sequence 1-527 as depicted in Fig. 5 hereof, and which has human tissue plasminogen activator function, wherein the protein is prepared by expression in a recombinant host organism of transforming DNA encoding the protein."

"9. A DNA isolate encoding a said protein as prepared by the process of claim 1 or claim 2."

V. The opposition division considered the said claims to be allowable under Article 123(2) and (3) EPC and to comply with Article 84 EPC. As regards the priority right, the opposition division held that the nucleotide and amino acid sequences of Figure 5 were entitled to the first priority date in spite of the admitted differences (3 nucleotides ---> 3 amino acids) with respect to the sequences as reported in the first priority document (P1). In their opinion, although it was true that a sequence identical to that of Figure 5 was reported only in the third priority document (P3), three discrepancies could be considered as tolerable errors within the statistical imprecision, especially in view of the length of the sequence (about 2415 nucleotides) and of the fact that the nature and/or character of the obtained product was not affected (citing decisions T 212/88, OJ EPO

Ces revendications avaient été déposées dans deux versions, l'une destinée à tous les Etats contractants autres que AT et l'autre destinée à l'Autriche. Les revendications 1, 2 et 9, dans la version destinée aux Etats contractants autres que AT, s'énonçaient comme suit:

"1. Procédé qui comprend la préparation d'une protéine ayant une fonction d'activateur du plasminogène du tissu humain et comprenant la séquence d'acides aminés 1-527 telle que représentée à la figure 5, où la protéine est préparée par expression dans un organisme hôte recombinant d'ADN transformant codant la protéine.

2. Procédé qui comprend la préparation d'une protéine comprenant un allèle ou son dérivé, par délétion, substitution, insertion, addition ou remplacement d'acides aminés, de la séquence d'acides aminés 1-527 telle que représentée à la figure 5, et ayant la fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain, où la protéine est préparée par expression dans un organisme hôte recombinant d'ADN transformant codant la protéine.

9. Isolat d'ADN codant une telle protéine telle que préparée par le procédé selon la revendication 1 ou 2."

V. La division d'opposition a estimé que ces revendications étaient admissibles au regard de l'article 123(2) et (3) CBE et qu'elles satisfaisaient aux conditions requises à l'article 84 CBE. En ce qui concerne le droit de priorité, elle a considéré qu'il était possible de revendiquer la première date de priorité pour les séquences de nucléotides et d'acides aminés selon la figure 5, tout en reconnaissant que ces séquences présentaient des différences (3 nucléotides ---> acides aminés) par rapport aux séquences selon le premier document de priorité (P1). Certes ce n'était que dans le troisième document de priorité (P3) qu'était exposée une séquence identique à la séquence selon la figure 5, mais, selon la division d'opposition, on pouvait considérer ces trois différences comme des erreurs tolérables, restant dans le cadre des imprécisions

EPA 1992, 28 und T 73/88, ABI. EPA 1992, 557).

Im Hinblick auf die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ stellte die Einspruchsabteilung fest, daß der Beschwerdegegner die Nucleotid- und die Aminosäuresequenz von tPA als erster offenbart habe und die Offenbarung des Streitpatents auch ausführbar sei, da sie dem Fachmann alle Angaben liefere, die für die Expression eines als menschlicher Gewebeplasminogenaktivator (tPA) fungierenden Proteins, seine Reinigung und die Herstellung seiner "Derivate" erforderlich seien. Auch wenn tPA mehrere Funktionen habe, hätte der Fachmann unter dem Begriff "Funktion" im weiteren Sinne auch die bereits bekannte immunologische Funktion von tPA subsumiert.

Darüber hinaus befand die Einspruchsabteilung den beanspruchten Gegenstand für neu und erfindarisch. Als nächstliegenden Stand der Technik für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit wertete sie *Opdenakker et al. (13)*, wo die teilweise Reinigung für menschlichen tPA codierender mRNA aus der Bowes-Melanomzelllinie und deren Translation mittels Eizellen von *Xenopus laevis* offenbart waren. Die technische Aufgabe sah sie darin, durch DNA-Rekombinationstechniken menschlichen tPA in großen Mengen herzustellen. Die beanspruchte Lösung ergebe sich aus der Summe mehrerer Zwischenschritte, die am Prioritätstag nicht zur gängigen Praxis gehört hätten oder deren Ergebnis ungewiß gewesen sei, so daß der Fachmann nicht davon ausgehen könne, daß gute Aussichten auf eine erfolgreiche Klonierung und Expression von tPA bestünden.

VI. Gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung legten die Einsprechenden 2, 3 und 7 (im folgenden Beschwerdeführer II, III und VII genannt) Beschwerde ein.

VII. Der Beschwerdegegner reichte eine Stellungnahme zur Beschwerdebegründung der Beschwerdeführer ein, der die Ansprüche des von der Einspruchsabteilung aufrechterhalte-

1992, 28, and T 73/88, OJ EPO 1992, 557).

As regards the compliance with the requirements of Article 83 EPC, the opposition division observed that the respondents had been the first to disclose the nucleotide and amino acid sequences of t-PA and decided that the disclosure of the impugned patent was enabling since it provided the skilled person with all the information which was necessary for the expression of a protein with human tissue plasminogen activator (t-PA) function, for its purification and for the preparation of its "derivatives". Although t-PA had several functions, the skilled person would have taken the notion of "function" in a large sense and would have included therein the already known immunologic function of t-PA.

Furthermore, the opposition division acknowledged both novelty and inventive step in respect of the claimed subject-matter. As for inventive step, the opposition division considered that the closest prior art was represented by *Opdenakker et al. (13)* which disclosed the partial purification of mRNA coding for human t-PA from the Bowes melanoma cell line and its translation using oocytes from *Xenopus laevis*. The technical problem was seen in the preparation of large amounts of human t-PA by recombinant DNA technology. The solution proposed in the claims resulted from the sum of several intermediary steps which were not common practice at the priority date and/or were uncertain in their outcome so that the skilled person could not have assumed that success in cloning and expressing t-PA could have been reasonably expected.

VI. Appeals were lodged by three appellants (opponents 2, 3 and 7 referred to as appellants II, III and VII) against the decision of the opposition division.

VII. The respondents filed a response to the statements of grounds of the appellants on the basis of the claims as maintained by the opposition division.

sions statistiques inévitables, vu notamment la longueur de la séquence (environ 2415 nucléotides) et le fait que la nature et/ou le caractère du produit obtenu n'en étaient pas affectés (la division d'opposition citait à ce propos les décisions T 212/88, JO OEB 1992, 28 et T 73/88, JO OEB 1992, 557).

S'agissant du respect des conditions énoncées à l'article 83 CBE, la division d'opposition a fait observer que l'intimé avait été le premier à divulguer les séquences de nucléotides et d'acides aminés du t-PA, et a estimé que l'exposé fait de l'invention dans le brevet en litige était suffisant pour permettre à un homme du métier de reproduire l'invention, vu que le brevet fournissait à cet homme du métier toutes les informations nécessaires pour l'expression d'une protéine ayant une fonction d'activateur du plasminogène du tissu humain (t-PA), aux fins de sa purification et de la préparation de ses "dérivés". Bien que le t-PA ait plusieurs fonctions, l'homme du métier aurait compris la notion de "fonction" au sens large et y aurait inclus la fonction immunologique du t-PA qui était connue.

En outre, la division d'opposition a reconnu la nouveauté de l'objet revendiqué et a jugé qu'il impliquait une activité inventive. En ce qui concerne l'activité inventive, elle a considéré que l'état de la technique le plus proche était constitué par le document 13, *Opdenakker et al.*, qui divulguait la purification partielle d'ARNm codant pour du t-PA humain extrait de la lignée de cellules de mélanome de Bowes, ainsi que sa traduction au moyen d'ovocytes de *Xenopus laevis*. Selon la division d'opposition, le problème technique posé était celui de la préparation de grandes quantités de t-PA humain par la technologie de l'ADN recombinant. La solution proposée dans les revendications avait fait intervenir plusieurs étapes intermédiaires qui n'étaient pas de pratique courante à la date de priorité et/ou dont le résultat était incertain, si bien que l'homme du métier ne pouvait raisonnablement s'attendre à réussir le clonage et l'expression du t-PA.

VI. Trois requérants (à savoir les opposants 2, 3 et 7, ci-après dénommés requérants II, III et VII) ont formé un recours contre la décision de la division d'opposition.

VII. Dans sa réponse aux mémoires exposant les motifs des requérants, l'intimé s'est fondé sur les revendications telles que maintenues par la division d'opposition.

VIII. In einer ersten Mitteilung nach Artikel 110 (2) EPÜ ging die Kammer im Rahmen einer vorläufigen Analyse des Falls vor allem auf die formale Zulässigkeit der in den Akten befindlichen Ansprüche im Hinblick auf Artikel 123 (2) und (3) EPÜ und auf die Prioritätsfrage ein.

Der Beschwerdegegner und die Beschwerdeführer reichten Erwidierungen auf diese Mitteilung der Kammer ein.

IX. Die Kammer erließ dann eine Mitteilung nach Artikel 11 (2) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern mit einem kurzen Abriss der Punkte, die in der mündlichen Verhandlung erörtert werden sollten.

X. Daraufhin reichte der Beschwerdegegner 6 Hilfsanträge mit Ansprüchen ein, die die bis dahin vorliegenden Hilfsanträge ersetzen sollten.

XI. In einer weiteren Mitteilung nach Artikel 11 (2) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern gab die Kammer einen Überblick über die nunmehr vorliegenden Anträge und legte dar, daß nach ihrer vorläufigen Einschätzung nur der Hauptantrag, also die Ansprüche des von der Einspruchsabteilung aufrechterhaltenen Patents, zum Verfahren zugelassen werden könnten.

XII. Der Beschwerdegegner legte der Kammer in seiner Antwort auf diese Mitteilung "mögliche" Hilfsanträge A und B mit weiteren Ansprüchen zur Vorprüfung vor.

XIII. In der mündlichen Verhandlung am 2. und 3. August 1995 kündigte die Kammer an, daß die abschließende Entscheidung schriftlich ergehen werde.

Nach Vorlage der 9 Anträge, die nicht völlig deckungsgleich mit den zuvor eingereichten waren und alle alten Hilfsanträge ersetzen sollten, wurde zunächst der Hauptantrag erörtert. Nachdem die Kammer verkündet hatte, daß der Hauptantrag nicht gewährt sei und etliche Hilfsanträge voraussichtlich aus denselben Gründen zurückgewiesen werden müßten, wurde der Beschwerdegegner vor die Wahl gestellt, entweder die 9 bereits eingereichten Anträge weiterzuverfolgen oder anstelle aller früheren Hilfsanträge höchstens 3 neue Hilfsanträge zu stellen. Nach einer Unterbrechung der Verhandlung reichte der Beschwerdegegner

VIII. The board sent a first communication pursuant to Article 110(2) EPC with a preliminary analysis of the case, in particular of the issues of the formal admissibility of the claims on file under Article 123(2) and (3) EPC and of the entitlement to priority.

The respondents and the appellants sent responses to this communication from the board.

IX. The board issued then a communication pursuant to Article 11(2) of the Rules of procedure of the boards of appeal with a brief outline of the points to be discussed at oral proceedings.

X. In reply thereto, the respondents filed six subsidiary claim requests in replacement of the then existing subsidiary claim requests.

XI. In a further communication pursuant to Article 11(2) of the Rules of procedure of the boards of appeal, the board made a review of the requests on file and expressed the preliminary opinion that of them only the main request, namely the claims as maintained by the opposition division, could be admitted into the proceedings.

XII. The respondents replied to the board's communication and submitted "possible" subsidiary claim requests A and B for advance consideration by the board.

XIII. Oral proceedings were held on 2 and 3 August 1995 and it was announced by the board the final decision would be issued in writing.

After the initial submission of nine subsidiary requests, not wholly identical to the previously filed requests in substitution for all previously filed subsidiary requests, the main request was discussed. After the board had announced the decision that the main request was not allowable, and had indicated that several of the subsidiary requests were likely to be refused for the same reasons, the respondents were given a choice of either proceeding on the basis of the already submitted nine subsidiary requests, or submitting not more than three new subsidiary requests in substitution of all previous subsidiary requests. After a

VIIU. Conformément à l'article 110(2) CBE, la Chambre a adressé aux parties une première notification qui contenait une première analyse de l'affaire, avec examen notamment de la question du droit de priorité et de la question de la recevabilité au regard de l'article 123(2) et (3) CBE des revendications figurant au dossier.

L'intimé et les requérants ont répondu à cette notification de la Chambre.

IX. La Chambre leur a alors envoyé une notification établie en vertu de l'article 11(2) du règlement de procédure des chambres de recours, dans laquelle elle exposait brièvement les points à discuter lors de la procédure orale.

X. L'intimé a présenté en réponse six requêtes subsidiaires en remplacement des requêtes subsidiaires figurant au dossier.

XI. Dans une nouvelle notification établie en vertu de l'article 11(2) du règlement de procédure des chambres de recours, la Chambre, passant en revue les requêtes versées au dossier, déclarait qu'elle considérait à titre préliminaire que de toutes ces requêtes, seule la requête principale, qui portait sur les revendications telles que maintenues par la division d'opposition, pouvait être prise en considération durant la procédure.

XII. L'intimé a répondu à la notification de la Chambre en produisant des requêtes subsidiaires "possibles" A et B, pour que la Chambre les examine à l'avance.

XIII. La procédure orale s'est tenue les 2 et 3 août 1995 et la Chambre a annoncé qu'elle rendrait sa décision finale par écrit.

L'intimé a d'abord déposé neuf requêtes subsidiaires, pas tout à fait identiques aux précédentes, en remplacement de toutes ses requêtes subsidiaires antérieures, et la requête principale a alors été examinée. Après avoir annoncé à l'intimé qu'elle ne pouvait faire droit à sa requête principale, et déclaré que plusieurs requêtes subsidiaires risquaient d'être rejetées pour les mêmes motifs, la Chambre a proposé à l'intimé, au choix, soit de maintenir les neuf requêtes subsidiaires qu'il avait déjà présentées, soit de déposer trois nouvelles requêtes subsidiaires au maximum, en remplacement de toutes les requêtes

dann als Ersatz für alle früheren Hilfsanträge 3 neue Hilfsanträge ein.

recess, the respondents then submitted three new subsidiary claim requests in substitution of all previous subsidiary requests.

subsidiaries qu'il avait formulées auparavant. Après une suspension de la procédure, l'intimé a produit trois nouvelles requêtes subsidiaires en remplacement de toutes ses requêtes subsidiaires précédentes.

Die für alle Staaten außer Österreich geltenden Ansprüche 1 und 2 im **neuen Hilfsantrag 1** lauten wie folgt:

Claims 1 and 2 for the non-AT states in **new subsidiary claim request 1** read as follows:

Dans la **nouvelle requête subsidiaire 1**, les revendications 1 et 2 de la version destinée à tous les Etats contractants autres que AT s'énoncent comme suit :

"1. Verfahren umfassend die Herstellung eines Proteins, das die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators besitzt, durch Expression der für das Protein codierenden, transformierten DNA in einem rekombinanten Wirtsorganismus, wobei das Protein eine Sequenz von 527 Aminosäuren von N-terminalem Serin bis C-terminalem Prolin umfaßt, die durch cDNA codierbar ist, die von mRNA aus der Bowes-Melanomzelllinie gewonnen wird und

"1. A process which comprises the preparation of a protein which has human tissue plasminogen activator function by expression in a recombinant host organism of transforming DNA encoding the protein; wherein said protein comprises a sequence of 527 amino acids from N-terminal serine to C-terminal proline encodable by cDNA derived from mRNA extracted from the Bowes melanoma cell line, and which

"1. Procédé qui comprend la préparation d'une protéine ayant une fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain, par expression, dans un organisme hôte recombinant, d'ADN transformant codant la protéine, dans lequel ladite protéine comprend une séquence de 527 acides aminés à partir de la sérine N-terminale jusqu'à la proline C-terminale pouvant être codée par un ADNc dérivé de l'ARNm extrait de la lignée de cellules de mélanome de Bowes, et qui

a) das in Abb. 4 dargestellte Restriktionsmuster für die mutmaßliche reife Gewebeplasminogenaktivator-Sequenz besitzt und

(a) has the restriction pattern shown in Fig 4 hereof for the putative mature tissue plasminogen activator sequence, and

a) comporte le schéma de restriction représenté sur la figure 4 pour la séquence putative d'activateur du plasminogène de tissu mature, et

b) stark hybridisiert mit den Sequenzen

(b) hybridises strongly with the sequences:

b) qui s'hybride fortement avec les séquences :

i) 5'-TCACAGTACTCCCA-3'
ii) 5'-TTCTGAGCACAGGGCG-3'
iii) einem 4,2-kb-PvuII-Fragment genomischer menschlicher DNA, die stark hybridisiert mit der Sequenz
CGG GTG GAA TAT TGC TGG TGC
AAC AGT GGC AGG GCA CAG TGC
CAC TCA GTG CCT GTC AAA AGT
TGC AGC GAG CCA AGG TGT TTC
AAC GGG GGC ACC TGC CAG CAG
GCC CTG T."

(i) 5'-TCACAGTACTCCCA-3'
(ii) 5'-TTCTGAGCACAGGGCG-3'
(iii) a 4.2kb Pvu II fragment of human genomic DNA which hybridises strongly with the sequence:
CGG GTG GAA TAT TGC TGG TGC
AAC AGT GGC AGG GCA CAG TGC
CAC TCA GTG CCT GTC AAA AGT
TGC AGC GAG CCA AGG TGT TTC
AAC GGG GGC ACC TGC CAG CAG
GCC CTG T."

(i) 5'-TCACAGTACTCCCA-3'
(ii) 5'-TTCTGAGCACAGGGCG-3'
(iii) un fragment Pvu II de 4,2 kb d'ADN génomique humain qui s'hybride fortement avec la séquence :
CGG GTG GAA TAT TGC TGG TGC
AAC AGT GGC AGG GCA CAG TGC
CAC TCA GTG CCT GTC AAA AGT
TGC AGC GAG CCA AGG TGT TTC
AAC GGG GGC ACC TGC CAG CAG
GCC CTG T."

"2. Verfahren umfassend die Herstellung eines Proteins, das die Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators besitzt, durch Expression der für das Protein codierenden, transformierten DNA in einem rekombinanten Wirtsorganismus, wobei das Protein ein durch Aminosäuredeletion, -substitution, -insertion, -addition oder -austausch entstandenes Allel oder Derivat der in Anspruch 1 definierten Sequenz von 527 Aminosäuren umfaßt."

"2. A process which comprises the preparation of a protein which has human tissue plasminogen activator function by expression in a recombinant host organism of transforming DNA encoding the protein, wherein the protein comprises an allele or derivative, by way of amino acid deletion, substitution, insertion, addition or replacement, of said 527 amino acid sequence as defined in claim 1."

"2. Procédé qui comprend la préparation d'une protéine qui présente la fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain par expression, dans un organisme hôte recombinant, d'ADN transformant codant la protéine, dans lequel la protéine comprend un allèle ou dérivé, par déletion, substitution, insertion, addition ou remplacement d'acides aminés de ladite séquence de 527 acides aminés telle que définie dans la revendication 1."

Die für alle Staaten außer Österreich geltenden Ansprüche 1 und 2 im **neuen Hilfsantrag 2** lauten wie folgt:

Claims 1 and 2 for the non-AT states in **new subsidiary claim request 2** read as follows:

Dans la **nouvelle requête subsidiaire 2**, les revendications 1 et 2 destinées aux Etats contractants autres que AT s'énoncent comme suit :

"1. DNA-Isolat, das dadurch gewonnen werden kann, daß von mRNA aus der Bowes-Melanomzelllinie eine oder mehrere cDNA-Bibliotheken hergestellt und mit einer oder meh-

"1. A DNA isolate as obtainable by preparing one or more cDNA libraries from mRNA extracted from the Bowes melanoma cell line, probing the library or libraries with one

"1. Isolat d'ADN tel que pouvant être obtenu en préparant une ou plusieurs bibliothèques d'ADNc à partir d'ARNm extrait de la lignée de cellules de mélanome de Bowes, en son-

renen Hybridisierungs sonden son-
diert werden, die ausgewählt werden
aus den Sequenzen

i) 5'-TCACAGTACTCCCA-3'
ii) 5'-TTCTGAGCACAGGGCG-3'
iii) einem 4,2-kb-PvuII-Fragment
genomischer menschlicher DNA, das
unter den für eine exakte Paarung
notwendigen Bedingungen hybridisiert
mit der cDNA-Sequenz für einen
menschlichen Gewebefibrinogen-
aktivator
CGG GTG GAA TAT TGC TGG TGC
AAC AGT GGC AGG GCA CAG TGC
CAC TCA GTG CCT GTC AAA AGT
TGC AGC GAG CCA AGG TGT TTC
AAC GGG GGC ACC TGC CAG CAG
GCC CTG T,

und aus stark hybridisierenden Klonen
cDNA isoliert und sequenziert und zur
Herstellung eines DNA-Sequenz-Isolats
verwendet wird, das in Abb. 4 dargestellte
Restriktionsmuster für die mutmaßliche
reife Gewebefibrinogenaktivator-
Sequenz hat und für ein Polypeptid aus
527 Aminosäuren von N-terminalen
Serin bis C-terminalen Prolin codiert,
das die Funktion eines menschlichen
Gewebefibrinogenaktivators besitzt."

"2. Verfahren umfassend die Expression
rekombinanter, transformierter DNA
in einem Wirtsorganismus zur
Herstellung des durch das DNA-
Sequenz-Isolat gemäß Anspruch 1
codierbaren Polypeptids aus 527
Aminosäuren oder eines durch Amino-
säuredeletion, -substitution,
-insertion, -addition oder -austausch
entstandenen Allels oder Derivats,
das die Funktion eines menschlichen
Gewebefibrinogenaktivators
besitzt."

Die Ansprüche 1 und 2 im **neuen
Hilfsantrag 3** haben denselben Wort-
laut wie die Ansprüche 1 und 2 des
neuen Hilfsantrags 1, führen aber zur
Funktion eines menschlichen Gewe-
befibrinogenaktivators zusätzlich
aus, daß dieser "insbesondere die
Umwandlung von Plasminogen in
Plasmin zu katalysieren vermag, an
Fibrin bindet und auf der Basis
immunologischer Eigenschaften als
tPA eingestuft wird".

XIV. Die Beschwerdeführer waren
der Auffassung, daß sämtliche
Anträge im Hinblick auf Artikel
123 (2) oder (3) EPÜ formal unzuläs-
sig seien. Auf ihre diesbezüglichen
Argumente wird im folgenden unter
den Entscheidungsgründen einge-
gangen. Dem Gegenstand des
Hauptantrags sprachen sie den
Anspruch auf den ersten Prioritäts-

or more hybridisation probes select-
ed from the following sequences:

(i) 5'-TCACAGTACTCCCA-3'
(ii) 5'-TTCTGAGCACAGGGCG-3'
(iii) a 4.2kb Pvu II fragment of human
genomic DNA which hybridises
under high stringency with the
human tissue plasminogen activator
cDNA sequence:
CGG GTG GAA TAT TGC TGG TGC
AAC AGT GGC AGG GCA CAG TGC
CAC TCA GTG CCT GTC AAA AGT
TGC AGC GAG CCA AGG TGT TTC
AAC GGG GGC ACC TGC CAG CAG
GCC CTG T

and isolating and sequencing cDNA
from strongly hybridising clones,
and using said cDNA to produce a
DNA sequence isolate which has the
restriction pattern shown in Fig 4
hereof for the putative mature tissue
plasminogen activator sequence,
and which encodes a polypeptide of
527 amino acids from N-terminal serine
to C-terminal proline which has
human tissue plasminogen activator
function."

"2. A process which comprises
expressing in a host organism
recombinant transforming DNA to
produce the 527 amino acid polypep-
tide as encodable by said DNA
sequence isolate of claim 1, or an
allele or derivative of said polypep-
tide by way of amino acid deletion,
substitution, insertion, addition or
replacement and which has human
tissue plasminogen activator func-
tion."

Claims 1 and 2 in **new subsidiary
claim request 3** read like claims 1
and 2, respectively, of new sub-
sidiary request 1 except for the fact
that the human tissue plasminogen
activator function was specified as
follows: "in particular, it is capable of
catalyzing the conversion of plas-
minogen to plasmin, it binds to fib-
rin, and is classified as a t-PA based
on immunological properties".

XIV. The appellants objected to the
formal admissibility of all requests
under Article 123(2) EPC or under
Article 123(3) EPC or both. The rele-
vant arguments in this respect are
given in the Reasons for the deci-
sion, infra. In respect of the main
request, the appellants insisted that
the subject-matter therein was not
entitled to the first priority date

dant la ou les librairie(s) par une ou
plusieurs sondes d'hybridation choi-
sies parmi les séquences suivantes :

(i) 5'-TCACAGTACTCCCA-3'
(ii) 5'-TTCTGAGCACAGGGCG-3'
(iii) un fragment Pvu II de 4,2 kb
d'ADN génomique humain qui
s'hybride à une haute rigueur avec la
séquence d'ADNc de l'activateur du
plasminogène de tissu humain :
CGG GTG GAA TAT TGC TGG TGC
AAC AGT GGC AGG GCA CAG TGC
CAC TCA GTG CCT GTC AAA AGT
TGC AGC GAG CCA AGG TGT TTC
AAC GGG GGC ACC TGC CAG CAG
GCC CTG T

et en isolant et en séquençant de
l'ADNc à partir de clones s'hybridant
fortement, et en utilisant ledit ADNc
pour obtenir un isolat de la séquence
d'ADN ayant le schéma de restriction
montré à la figure 4 pour la séquen-
ce putative d'activateur du plasmino-
gène de tissu mature, et codant un
polypeptide de 527 acides aminés à
partir de la sérine N-terminale
jusqu'à la proline C terminale, qui a
une fonction d'activateur du plasmio-
nogène de tissu humain.

2. Procédé qui comprend l'expres-
sion dans un organisme hôte recom-
binant d'ADN transformant pour
obtenir le polypeptide de 527 acides
aminés tel que pouvant être codé par
ledit isolat de la séquence d'ADN
selon la revendication 1, ou un allèle
ou un dérivé dudit polypeptide, par
délétion, substitution, insertion,
addition ou remplacement d'acides
aminés, et ayant une fonction d'acti-
vateur du plasminogène de tissu
humain".

Les revendications 1 et 2 selon la
nouvelle requête subsidiaire 3 cor-
respondent respectivement aux
revendications 1 et 2 selon la nouvel-
le requête subsidiaire 1, à ceci près
que la fonction d'activateur du plas-
minogène de tissu humain est spéci-
fiée comme suit: "en particulier, est
capable de catalyser la transforma-
tion du plasminogène en plasmine,
se lie à la fibrine et est classé en tant
que t-PA sur la base de propriétés
immunologiques".

XIV. Les requérants ont soulevé une
objection en ce qui concerne la rece-
vabilité de toutes les requêtes de
l'intimé au regard de l'article 123(2)
et/ou (3) CBE. Les arguments perti-
nents qu'ils ont avancés à cet égard
sont exposés ci-après dans les
motifs de la décision. En ce qui
concerne la requête principale, les
requérants ont souligné que l'on ne

tag ab und brachten als Begründung vor, daß die im Streitpatent enthaltenen Daten der Nucleotid- und der Aminosäuresequenz deutlich von denen der ersten Prioritätsunterlage abwichen. Daher sei der Gegenstand gegenüber Pennica et al. (18) nicht neu. Die Beschwerdeführer beriefen sich insbesondere auf die Entscheidungen T 81/87 (ABI. EPA 1990, 250), T 269/87 vom 24. Januar 1989 (nicht im ABI. EPA veröffentlicht), T 301/87 (ABI. EPA 1990, 335), T 161/86 vom 25. Juni 1987 (nicht im ABI. EPA veröffentlicht) und T 184/91 vom 4. April 1986 (nicht im ABI. EPA veröffentlicht), die sie für maßgeblich hielten, weil in allen der Prioritätsanspruch bei Nucleotid- und Aminosäuresequenzen behandelt wurde. Sie legten der Kammer nahe, gegebenenfalls die Große Beschwerdekammer zu befassen, um die richtige Vorgehensweise bei der Ermittlung des Prioritätstags eines Patentanspruchs zu klären.

Die Beschwerdeführer sahen bei keinem der Anträge die Erfordernisse des Artikels 84 EPÜ erfüllt und beanstandeten insbesondere die Ausdrücke "Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators" und "Derivat" als unklar und nicht durch die Beschreibung gestützt. Sie machten ferner geltend, daß das Streitpatent wegen unzureichender Offenbarung der Beschreibung auch Artikel 83 EPÜ nicht genüge. Angezweifelt wurden insbesondere die die tPA-Derivate betreffenden Ausführungsbeispiele und die Expression von menschlichem tPA in *E. coli*. Hierzu reichten die Beschwerdeführer gutachtlich die zusätzlichen Druckschriften

(36) Sarmientos et al., Bio/Technology, Band 7, Mai 1989, Seiten 495 - 501

(37) Krause J., Fibrinolysis, Band 2, 1988, Seiten 133 - 142

(38) Rothstein et al., Gene, Band 61, 1987, Seiten 41 - 50

ein, die ihres Erachtens bewiesen, daß es auch später noch nicht möglich war, menschlichen tPA in *E. coli* herzustellen.

In bezug auf die erfinderische Tätigkeit brachten die Beschwerdeführer vor, daß **potentielle** Schwierigkeiten den Fachmann nicht davon abgehalten hätten, die Aufgabe in Angriff zu nehmen, routinemäßige cDNA-Klonierungstechniken bei tPA anzuwen-

because of the substantial differences in the nucleotide and amino acid sequence data between the first priority and the patent in suit. They submitted that, consequently, the said subject-matter lacked novelty having regard to Pennica et al. (18). They made reference in particular to decisions T 81/87 (OJ EPO 1990, 250), T 269/87 of 24 January 1989 (not published in the OJ EPO), T 301/87 (OJ EPO 1990, 335), T 161/86 of 25 June 1987 (not published in the OJ EPO) and T 184/91 of 4 April 1986 (not published in the OJ EPO), which in their opinion were of relevance as they all dealt with the problem of the entitlement to priority for nucleotide or amino acid sequences. It was suggested that, if necessary, the board could refer to the Enlarged Board of Appeal the question of what was the correct approach to be taken in determining the priority date of a claim.

The appellants considered that none of the requests complied with the requirements of Article 84 EPC, especially in view of the expressions "human plasminogen activator function" and "derivative" which lacked clarity and support by the description and argued also that the patent in suit did not satisfy the requirements of Article 83 EPC because the disclosure in the specification was insufficient. In particular, the embodiments related to the t-PA derivatives and the expression of human t-PA in *E. coli* were disputed. With respect to this latter, the appellants submitted as expert's opinions the following additional documents:

(36) Sarmientos et al., Bio/Technology, Vol. 7, May 1989, pages 495 to 501;

(37) Krause J., Fibrinolysis, Vol. 2, 1988, pages 133 to 142;

(38) Rothstein et al., Gene, Vol. 61, 1987, pages 41 to 50,

which, in their opinion, demonstrated that even at a later date the production of human t-PA in *E. coli* was still not feasible.

As regards inventive step, the appellants observed that possible **potential** difficulties would not have prevented the skilled person from starting on the task of applying routine cDNA cloning techniques on t-PA. In practice actual difficulties were not

pouvait revendiquer pour son objet la première date de priorité, vu que les données du premier document de priorité relatives à la séquence de nucléotides et à la séquence d'acides aminés différaient considérablement de celles du brevet en litige. Ils ont allégué qu'en conséquence, ledit objet était dénué de nouveauté par rapport au document 18, Pennica et al. Ils se sont référés en particulier aux décisions T 81/87 (JO OEB 1990, 250), T 269/87 en date du 24 janvier 1989 (non publiée au JO OEB), T 301/87 (JO OEB 1990, 335), T 161/86 en date du 25 juin 1987 (non publiée au JO OEB) et T 184/91, en date du 4 avril 1986 (non publiée au JO OEB), qui étaient pertinentes selon eux, vu qu'elles portaient toutes sur le problème du droit de priorité pour des séquences de nucléotides ou d'acides aminés. Ils ont suggéré de soumettre le cas échéant à la Grande Chambre de recours la question de savoir quelle était l'approche qu'il convenait d'adopter pour déterminer la date de priorité d'une revendication.

Les requérants ont estimé qu'aucune des requêtes ne satisfaisait aux conditions requises à l'article 84 CBE, estimant notamment que les expressions "fonction d'activateur du plasminogène humain" et "dérivé" manquaient de clarté et ne se fondaient pas sur la description. Ils ont également allégué que le brevet en litige ne satisfaisait pas aux conditions requises à l'article 83 CBE, l'invention n'étant pas suffisamment exposée dans la description. Ils ont contesté en particulier les modes de réalisation faisant intervenir les dérivés de t-PA, ainsi que l'expression de t-PA humain dans *E. coli*. En ce qui concerne ce dernier point, les requérants ont notamment produit en plus les documents suivants, dans lesquels figuraient des avis d'experts :

(36) Sarmientos et al., Bio/Technology, vol. 7, mai 1989, pages 495 à 501;

(37) Krause J., Fibrinolysis, vol. 2,

1988, pages 133 à 142;

(38) Rothstein et al., Gene, vol. 61,

1987, pages 41 à 50.

Ces documents montraient selon eux qu'il n'était pas encore possible, même à une date ultérieure, d'obtenir du t-PA humain dans *E. coli*.

S'agissant de l'activité inventive, les requérants ont fait observer que la crainte des difficultés qui **pourraient** surgir n'aurait pas dissuadé l'homme du métier d'appliquer au t-PA les techniques habituelles de clonage d'ADNc. En pratique, il

den. Wirkliche Schwierigkeiten seien in der Praxis nicht aufgetreten. Sie hoben insbesondere darauf ab, daß es für den Fachmann nahegelegen habe, die Lehre von Opdenakker et al. (13), in der es um die Herstellung von tPA-mRNA aus Bowes-Melanomzellen gehe, mit der Lehre von Noda et al. (33) zu kombinieren, wo im wesentlichen dieselbe Klonierungsstrategie beschrieben werde, die auch der Beschwerdegegner verfolge. Die Beschwerdeführer waren der Auffassung, der Fachmann hätte anhand dieser und anderer Entgegenhaltungen wie etwa der Druckschriften 7, 9 und 17 gute Erfolgsaussichten gehabt, eine tPA-cDNA zu klonieren. Sobald man die für tPA codierende cDNA gewonnen habe, erfordere deren Expression in Bakterien, Hefen und Säugerzellen keinerlei erfinderisches Zutun, wie der Beschwerdegegner selbst eingeräumt habe.

XV. In seiner Erwiderung auf diese Einwände brachte der Beschwerdegegner im wesentlichen Argumente für die formale Zulässigkeit der Ansprüche im Hinblick auf Artikel 123 (2) und (3) EPÜ vor. Der Kürze wegen werden die Ausführungen zu diesem Punkt und den anderen strittigen Fragen nachstehend unter den Entscheidungsgründen aufgegriffen.

In bezug auf den Einwand mangelnder Klarheit machte der Beschwerdegegner geltend, daß die "Funktion" von tPA in der Fachwelt bekannt sei und der Fachmann darunter im weiteren Sinne auch die bekannte immunologische Funktion verstanden hätte. Der Begriff "Derivat" werde durch die Funktion und auch durch die Art des Derivats gekennzeichnet und sei somit in seinem Kontext klar genug abgegrenzt.

Zur Ausführbarkeit der Erfindung legte der Beschwerdegegner dar, daß nach Artikel 83 EPÜ nicht die **Beispiele**, sondern die **Erfindung** ausführbar sein müsse und die erstmalige Klonierung und Expression von menschlichem tPA in *E. coli* und seine Herstellung in Säugerzellen in der Patentschrift in jedem Fall hinreichend glaubhaft gemacht würden. Das Streitpatent enthalte genaue Angaben über Struktur und Eigenschaften des Moleküls. Die darin beschriebenen Arbeiten seien weltweit bestätigt worden.

In der Prioritätsfrage vertrat der Beschwerdegegner die Ansicht, daß auf den vorliegenden Fall die rechtliche Konstruktion der Entscheidungen T 73/88 (s. o.) und T 65/92 vom

found. The appellants emphasized in particular that it was obvious for the skilled person to combine the teaching of Opdenakker et al. (13), which related to the preparation of t-PA mRNA from Bowes melanoma cells, with that of Noda et al. (33), which described a cloning strategy essentially identical to the one followed by the respondents. The appellants held that, in the light of said references and of other prior art references such as documents (7), (9), (17), the person skilled in the art would have had a reasonable expectation of success in cloning a t-PA cDNA. They observed that the respondents themselves had admitted that once the cDNA encoding t-PA was obtained, its expression in bacteria, yeast and mammalian cells involved no inventive effort.

XV. In reply to the above objections, the respondents essentially argued in favour of the formal admissibility of the claims both under paragraphs (2) and (3) of Article 123 EPC. For the sake of conciseness, the relevant arguments in respect of this issue as well as of the other issues are reported in the Reasons for the decision, infra.

In respect of the objections of lack of clarity, the respondents maintained that the "function" of t-PA was known in the art and the skilled person would have taken it in a large sense to include the known immunological function. As for the term "derivative", this was qualified in relation to the function and also as to the nature of the derivative, so it was clear enough in the context.

Concerning the reproducibility of the invention, the respondents observed that Article 83 required the reproducibility of the **invention**, not of the **examples** and argued that, in any case, the specification sufficiently demonstrated the first cloning and expression of human t-PA in *E. coli* and its production in mammalian cells. The patent in suit provided detailed information about the structure and properties of the molecule. The work described therein had found confirmation worldwide.

With respect to the priority issue, the respondents submitted that the rationale of decisions T 73/88 (supra) and T 65/92 of 13 June 1993 (not published in OJ EPO) applied to the pres-

n'avait pas été rencontré de difficulté réelle. Les requérants ont notamment souligné qu'il était évident pour un homme du métier de combiner l'enseignement d'Opdenakker et al. (document 13), qui portait sur la préparation de l'ARNm du t-PA à partir de cellules de mélanome de Bowes, avec celui de Noda et al. (document 33), qui décrivait une stratégie de clonage pratiquement identique à celle suivie par l'intimé. Ils ont estimé que vu ces documents et d'autres documents appartenant à l'état de la technique, tels que les documents 7, 9 et 17, l'homme du métier pouvait raisonnablement s'attendre à cloner avec succès l'ADNc du t-PA. Ils ont fait observer que de l'aveu même de l'intimé, une fois obtenu l'ADNc codant le t-PA, son expression dans des bactéries, la levure et des cellules de mammifère n'impliquait aucun effort d'invention.

XV. En réponse à ces objections, l'intimé s'est efforcé essentiellement de prouver la recevabilité des revendications au regard de l'article 123 (2) et (3) CBE. Par souci de concision, la Chambre exposera ci-après dans les motifs de la décision les arguments pertinents qui ont été développés à cet égard ainsi qu'à propos des autres questions.

S'agissant de l'objection de manque de clarté, l'intimé a soutenu que la "fonction" du t-PA était connue et que l'homme du métier l'aurait comprise au sens large, comme incluant la fonction immunologique connue. Le terme "dérivé" était défini par référence à la fonction et à la nature du dérivé, si bien qu'il était suffisamment clair dans ce contexte.

En ce qui concerne la reproductibilité de l'invention, l'intimé a fait observer qu'en vertu de l'article 83 CBE, c'est l'invention qui doit pouvoir être reproduite, et non **les exemples**. Il a allégué qu'en tout état de cause, la description exposait suffisamment le premier clonage et l'expression du t-PA humain dans *E. coli*, ainsi que son obtention dans des cellules de mammifère. Le brevet en litige fournissait des informations détaillées sur la structure et les propriétés de la molécule. La valeur des travaux qui y étaient décrits était reconnue dans le monde entier.

Quant à la question de la priorité, l'intimé a allégué que le raisonnement sur lequel se fondaient les décisions T 73/88 (citée supra) et T 65/92, en date du 13 juin 1993 (non

13. Juni 1993 (nicht im ABl. EPA veröffentlicht) zutreffe, da die Unterschiede zwischen der in Abbildung 5 des Streitpatents dokumentierten Sequenz und derjenigen der ersten Prioritätsunterlage nicht wesentlich seien. Im Kern werde in beiden Dokumenten dasselbe Molekül ausführbar offenbart. Daher stehe dem Hauptantrag der erste Prioritätstag zu, so daß Pennica et al. (18) nicht zum Stand der Technik gehöre.

Im Hinblick auf die erfinderische Tätigkeit führte der Beschwerdegegner aus, daß die vorliegende Erfindung das Ergebnis langwieriger und mühsamer, mit zahlreichen Unwägbarkeiten behafteter Arbeiten sei, bei denen technische Verfahren zum Einsatz gekommen und zweckgerecht angepaßt worden seien, die am Prioritätstag nicht zum Standardinstrumentarium gehört hätten. Die Kombination von *Opdenakker et al. (13)* mit *Noda et al. (33)* biete sich nicht an. *Opdenakker et al. (13)* lasse keine Rückschlüsse auf Qualität und Reinheit der tPA-mRNA und keine Prognose über die mögliche Verwendung der betreffenden mRNA zur Isolierung von Klonen der tPA-DNA zu. Bei *Noda et al. (33)* sei eine wesentlich einfachere Klonierungsaufgabe beschrieben. Es sei nicht vorhersehbar gewesen, daß das betreffende Konzept erfolgreich zur Klonierung von tPA-DNA eingesetzt werden konnte.

XVI. Die Beschwerdeführer beantragen die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des Patents.

Der Beschwerdegegner beantragt die Zurückweisung der Beschwerde (Hauptantrag). Hilfsweise beantragt er, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und das Patent auf der Grundlage eines der drei Anspruchsätze aufrechtzuerhalten, die am Ende des ersten Tags der mündlichen Verhandlung als neue Hilfsanträge 1 bis 3 eingereicht worden waren.

ent case as the differences between the sequence reported in Figure 5 of the patent in suit and that of the first priority document were not substantive. The molecule disclosed and enabled in the two documents was in substance the same. Thus, in their opinion, the main request was entitled to the first priority date and, consequently, Pennica et al. (18) was not prior art.

As for inventive step, the respondents observed that the present invention was the result of a long and arduous enterprise full of uncertainties which involved the use and the adaptation of techniques which were not routinely available at the priority date. The combination of *Opdenakker et al. (13)* with *Noda et al. (33)* was inappropriate. From *Opdenakker et al. (13)* one could not derive information on the quality and purity of the t-PA mRNA or make predictions on the possibility of using the said mRNA to isolate clones of t-PA DNA. As for *Noda et al. (33)*, the cloning task described therein was much easier. In the respondents' submissions, no predictions could be made about the possibility of successfully using the said approach for cloning t-PA DNA.

XVI. The appellants requested that the decision under appeal be set aside and the patent be revoked.

The respondents requested as a main request that the appeal be dismissed and, as auxiliary requests 1 to 3, that the decision under appeal be set aside and the patent be maintained on the basis of one of the new subsidiary claim requests 1 to 3 submitted at the end of the first day of oral proceedings.

publiée au JO OEB) valait également pour la présente espèce, les différences relevées entre la séquence exposée à la figure 5 du brevet en litige et la séquence selon le premier document de priorité n'étant pas des différences substantielles. La molécule divulguée et rendue accessible par la description dans les deux documents était pour l'essentiel la même. L'intimé en concluait que dans le cadre de sa requête principale il devait pouvoir bénéficier de la première date de priorité. Par conséquent, le document Pennica et al (18) n'était pas compris dans l'état de la technique.

En ce qui concerne l'activité inventive, l'intimé a fait observer que la présente invention constituait l'aboutissement de longues et difficiles recherches qui avaient été entreprises alors que l'issue était incertaine, et qui impliquaient l'utilisation et l'adaptation de techniques qui n'étaient pas d'usage courant à la date de priorité. Il ne convenait pas de combiner l'enseignement du document 13 (*Opdenakker et al.*) avec celui du document 33 (*Noda et al.*). Le document 13 (*Opdenakker et al.*) ne permettait pas de tirer des conclusions sur la qualité et la pureté de l'ARNm du t-PA ni de prévoir dans quelle mesure ledit ARNm pouvait être utilisé pour isoler des clones d'ADN du t-PA. Quant au document 33 (*Noda et al.*), il décrivait une procédure de clonage beaucoup plus facile. De l'avis de l'intimé, il était impossible de prévoir dans quelle mesure cette approche permettrait de cloner avec succès l'ADN du t-PA.

XVI. Les requérants ont demandé l'annulation de la décision attaquée et la révocation du brevet.

L'intimé a demandé à titre principal le rejet du recours et, dans ses requêtes subsidiaires 1 à 3, l'annulation de la décision attaquée ainsi que le maintien du brevet sur la base de l'une des nouvelles requêtes subsidiaires 1 à 3 présentées à la fin de la première journée de la procédure orale.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerden sind zulässig.

Hauptantrag: Anspruch 1

Formale Zulässigkeit nach Artikel 123 (2) und (3) EPÜ

2. Anspruch 1 wird durch die Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung formal gestützt, so daß kein Einwand nach Artikel 123 (2) EPÜ zu erheben ist.

Nach Einschätzung der Kammer geht Anspruch 1 dieses Antrags auch nicht über den Schutzbereich der erteilten Ansprüche 3 und 4 hinaus. De facto wird Anspruch 1 durch den Verweis auf die "in Abb. 5 dargestellte Aminosäuresequenz 1 - 527" auf eine genau definierte Ausführungsform beschränkt, nämlich auf das Verfahren zur Herstellung eines menschlichen tPA-Proteins mit der angegebenen Aminosäuresequenz durch Expression der für das Protein codierenden, transformierten DNA in einem rekombinanten Wirtsorganismus. Die fragliche transformierte DNA, die für das Protein codiert, fällt unter die in den erteilten Ansprüchen 3 und 4 umrissene große Gruppe der DNA-Sequenzen, die für "ein Polypeptid mit 527 Aminosäuren, das die Funktion eines menschlichen Gewebelplasminogenaktivators besitzt", codieren. Somit sind auch die Erfordernisse des Artikels 123 (3) EPÜ erfüllt.

Bestehen des Prioritätsrechts (Art. 87 und 88 EPÜ)

3. Das Prioritätsrecht ist in Artikel 87 EPÜ geregelt. Danach müssen sich die Anmeldung zum europäischen Patent und die Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, auf **die- selbe Erfindung** beziehen. Werden eine oder mehrere Prioritäten für die europäische Patentanmeldung in Anspruch genommen, so umfaßt das Prioritätsrecht nach Artikel 88 (3) EPÜ nur die Merkmale der Anmeldung, die in den prioritätsbegründenden Anmeldungen enthalten sind.

4. Der Gegenstand des Anspruchs 1 wird durch Verweis auf die Aminosäuresequenz in Abbildung 5 definiert. Die in Abbildung 5 des Streitpatents dargestellte Sequenz unterscheidet sich von derjenigen in Abbildung 5 der ersten (P1) und zweiten (P2) Prioritätsunterlage durch drei Aminosäuren in Position 175, 178 und 191 und ist gleichlaufend erst in der dritten Prioritätsun-

Reasons for the decision

1. The appeals are admissible.

The main request: Claim 1

Formal admissibility under Article 123(2) and (3) EPC

2. Claim 1 finds formal support in the application as originally filed so that no objection under Article 123(2) EPC arises.

In the board's judgment, claim 1 of this request does not have a broader scope than the scope of claims 3 and 4 as granted. In fact, the reference to the "amino acid sequence 1-527 as depicted in Fig. 5 thereof" confines this claim 1 to a precisely defined embodiment, namely the process of preparation of a human t-PA protein with the recited amino acid sequence by expression in a recombinant host organism of transforming DNA encoding it. The candidate transforming DNA encoding said protein falls within the large group of DNA sequences encoding "a 527 amino acid polypeptide having human tissue plasminogen activator function" of claims 3 and 4 as granted. Thus, the requirements of Article 123(3) EPC are met.

Entitlement to priority (Articles 87 and 88 EPC)

3. The right to priority is governed by Article 87 EPC, which requires that the European patent (application) and the application whose priority is claimed relate to the **same invention**. Article 88(3) EPC further specifies that, if one or more priorities are claimed in respect of a European patent application, the right of priority shall cover only those elements of the application which are included in the respective priority application(s).

4. The subject-matter of claim 1 is defined by means of a reference to the amino acid sequence of Figure 5. The sequence reported in Figure 5 of the patent in suit differs from that reported in Figure 5 of the first (P1) and second (P2) priority documents in respect of three amino acids in positions 175, 178 and 191. The former sequence is disclosed for the first time in the third priority docu-

Motifs de la décision

1. Les recours sont recevables.

Requête principale : revendication 1

Recevabilité au regard de l'article 123(2) et (3) CBE

2. Du point de vue de la forme, la revendication 1 se fonde sur la demande telle qu'elle a été déposée initialement, si bien qu'elle n'appelle aucune objection au titre de l'article 123(2) CBE.

De l'avis de la Chambre, la portée de la revendication 1 selon cette requête n'est pas plus large que celle des revendications 3 et 4 du brevet tel que délivré. En effet, la référence qui est faite à "la séquence d'acides aminés 1-527 telle que décrite à la figure 5" limite cette revendication 1 à un mode de réalisation bien précis, à savoir le procédé de préparation d'une protéine de t-PA humain, avec la séquence d'acides aminés qui a été exposée, par expression dans un organisme hôte recombinant de l'ADN transformant codant la protéine. Cet ADN fait partie du vaste groupe des séquences d'ADN codant "un polypeptide de 527 acides aminés ayant une fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain" selon les revendications 3 et 4 du brevet tel que délivré. Il est donc satisfait aux exigences de l'article 123(3) CBE.

Droit de priorité (articles 87 et 88 CBE)

3. Le droit de priorité est régi par l'article 87 CBE, qui prévoit que la demande de brevet (ou le brevet) européen et la demande dont la priorité est revendiquée doivent porter sur **la même invention**. L'article 88(3) CBE spécifie en outre que lorsqu'une ou plusieurs priorités sont revendiquées pour une demande de brevet européen, le droit de priorité ne couvre que les éléments de la demande qui sont contenus dans la demande ou dans les demandes dont la priorité est revendiquée.

4. L'objet de la revendication 1 est défini par référence à la séquence d'acides aminés de la figure 5. La séquence dont il est question à la figure 5 du brevet en litige diffère de celle représentée à la figure 5 aussi bien du premier que du deuxième document de priorité (respectivement P1 et P2), pour ce qui est des trois acides aminés situés aux positions 175, 178 et 191. La séquence

terlage (P3) erstmals offenbart worden. Die entsprechenden Nucleotid-Triplets weichen ebenfalls voneinander ab.

Standpunkt der Beschwerdeführer

5. Die Beschwerdeführer bringen vor, Anspruch 1 stehe weder der erste noch der zweite, sondern nur der dritte Prioritätstag zu, weil die Sequenz in Abbildung 5, auf die Bezug genommen werde, erst in der dritten Prioritätsunterlage offenbart sei. Die Aminosäuresequenz sei ein wesentliches Element der Erfindung, da Unterschiede in einer oder mehreren Aminosäuren (hier: drei) zu einer anderen Faltung oder Aktivität des Proteins führen könnten. Die Entscheidung T 73/88 (s. o.), auf die sich der Beschwerdegegner berufe, betreffe einen anderen Sachverhalt auf einem anderen technischen Gebiet und sei daher hier nicht anwendbar. Relevant seien im vorliegenden Fall vielmehr die Entscheidungen T 81/87, T 269/87, T 301/87, T 161/86 und T 184/91 (s. o.), in denen es jeweils um den Prioritätsanspruch bei Nucleotid- oder Aminosäuresequenzen gehe, bzw. die Entscheidung G 11/91 (ABl. EPA 1993, 125), die die Berichtigung von Mängeln betreffe. Die Beschwerdeführer beanstanden insbesondere, daß die betreffende DNA-Sequenz nicht hinterlegt worden ist, und sie bestreiten, daß man ausgehend von Bowes-Melanomzellen unweigerlich zu der DNA-Sequenz gemäß Abbildung 5 des Streitpatents gelangt wäre.

Standpunkt des Beschwerdegegners

6. Der Beschwerdegegner vertritt die Auffassung, daß die Unterschiede zwischen der in Abbildung 5 der Anmeldung dokumentierten Sequenz und derjenigen der ersten Prioritätsunterlage rein informativ und nicht sachlicher Natur seien. Die fragliche Sequenz sei nur für die Bestimmung des Schutzbereichs maßgebend. Das in den beiden Dokumenten genannte Molekül sei im wesentlichen dasselbe. Es sei bereits anhand der Beschreibung in der ersten Prioritätsunterlage ausführbar, da der Fachmann bei Nacharbeitung des darin enthaltenen Protokolls über die Isolierung der DNA zu der richtigen, d. h. der in Abbildung 5 des Streitpatents dokumentierten Sequenz gelangen würde. Die drei strittigen Fehler betreffen keine kritischen Merkmale der Erfindung, weil sie - wie die vorgelegten Ver-

ment (P3). The corresponding nucleotide triplets are also different.

The appellants' position

5. Claim 1 is not entitled to the first or second priority date, but only to the third date because the sequence of Figure 5 to which reference is made is only disclosed in the third priority document. The amino acid sequence is an essential part of the invention as differences in one or more amino acids (here: three) could bring about differences in folding or activity of the protein. Decision T 73/88 (supra) referred to by the respondents is concerned with a different situation and with a different technical field and thus is not applicable here. Rather decisions T 81/87, T 269/87, T 301/87, T 161/86 and T 184/91 (supra), which all deal with the problem of the entitlement to priority for nucleotide or amino acid sequences, or decision G 11/91 (OJ EPO 1993, 125), which relates to the problem of the correction of errors, are of relevance to the present case. In particular, it was observed that this was not a case where a specific DNA sequence had been deposited or where one inevitably would have arrived at the specific DNA sequence of Figure 5 of the patent in suit from Bowes melanoma cells.

The respondents' position

6. The differences between the sequence reported in Figure 5 of the present application and that of the first priority document are informational, not substantive. The sequence in question is essential only for determining the scope of protection. The molecule referred to in the two documents is in substance the same. The said molecule is enabled already by the description in the first priority document because a skilled person by following the DNA isolation protocol given therein would arrive at the identification of the correct sequence, i.e. at the sequence reported in Figure 5 of the patent in suit. The three errors in question do not relate to critical features of the invention because - as shown by the experimental reports submitted - they have no effect whatsoever on the activity of the molecule and,

selon le brevet en litige est divulguée pour la première fois dans le troisième document de priorité (P3). Les triplets correspondants de nucléotides sont également différents.

La position des requérants

5. Selon les requérants, la revendication 1 ne peut bénéficier ni de la première ni de la deuxième date de priorité, mais uniquement de la troisième, étant donné que la séquence selon la figure 5 à laquelle il est fait référence n'est divulguée que dans le troisième document de priorité. La séquence d'acides aminés est un élément essentiel de l'invention, car si un ou plusieurs acides aminés (en l'occurrence trois) sont différents, il peut être enregistré des différences au niveau de la conformation ou de l'activité de la protéine. Dans le cas de la décision T 73/88 (cf. supra) citée par l'intimé la situation et le domaine technique étaient différents; cette décision ne peut donc être suivie en l'espèce. En revanche, les décisions T 81/87, T 269/87, T 301/87, T 161/86 et T 184/91 (mentionnées supra), qui portent toutes sur le problème du droit de priorité pour des séquences de nucléotides ou d'acides aminés, ou la décision G 11/91 (JO OEB 1993, 125), qui a trait à la rectification d'erreurs, peuvent être invoquées dans la présente espèce. Il a notamment été observé qu'il ne s'agissait pas en l'occurrence d'un cas où il a été déposé une séquence spécifique d'ADN ou dans lequel, partant de cellules de mélanome de Bowes, l'homme de métier parviendrait nécessairement à la séquence spécifique d'ADN exposée à la figure 5 du brevet en litige.

La position de l'intimé

6. Les différences relevées entre la séquence selon la figure 5 de la présente demande et la séquence selon le premier document de priorité ne sont pas essentielles, mais ont été signalées à titre d'information. La séquence en question n'est essentielle que pour la détermination de l'étendue de la protection. La molécule citée dans les deux documents est fondamentalement la même. Elle peut déjà être préparée sur la base de la description contenue dans le premier document de priorité, puisqu'un homme du métier qui suivrait le protocole d'isolement de l'ADN indiqué dans ce document parviendrait à identifier la bonne séquence, c'est-à-dire la séquence exposée à la figure 5 du brevet en litige. Les trois erreurs qui ont été signalées ne portent pas sur des caractéristiques cruciales de l'inven-

suchsberichte zeigten - keinerlei Auswirkungen auf die Aktivität des Moleküls hätten und daher nichts am Wesen der Erfindung änderten. Die Entscheidungen T 81/87, T 269/87 und T 301/87 (s. o.) seien hier nicht anwendbar, da sie ausnahmslos Fälle beträfen, in denen entweder ein wesentliches Merkmal gefehlt habe oder keine ausreichenden Angaben zur Sequenz gemacht worden seien, während die DNA-Sequenz, die für menschlichen tPA codiere, im vorliegenden Fall vollständig ausgewiesen worden sei. Maßgebend seien vielmehr die beiden Entscheidungen T 73/88 und T 65/92 (s. o.). Der ersten Entscheidung zufolge sei die strenge Anwendung des Artikels 123 (2) EPÜ nicht der richtige oder zumindest nicht der einzig richtige Weg zur Beurteilung des Prioritätsanspruchs. In der zweiten Entscheidung sei der Sachverhalt ähnlich gelagert gewesen wie im vorliegenden Fall. Dort sei entschieden worden, daß eine in der europäischen Patentanmeldung und der prioritätsbegründenden Anmeldung unterschiedlich angegebene Obergrenze des Molekulargewichtsbereichs eines Polypeptids nichts am Wesen der Erfindung geändert habe, weil beide Anmeldungen - analog zum vorliegenden Fall - dieselben Versuchsprotokolle über die Isolierung und Charakterisierung des Produkts enthalten hätten.

Schlußfolgerungen der Kammer

7. Daß die Aminosäure- und die Nucleotidsequenz in Abbildung 5 des Streitpatents von den entsprechenden Sequenzen in Abbildung 5 der ersten und der zweiten Prioritätsunterlage abweichen und gleichlautend erstmals in der dritten Prioritätsunterlage auftauchen, ist unbestritten. Strittig ist dagegen, ob nicht doch dieselbe Erfindung wie in der ersten oder zweiten Prioritätsunterlage vorliegt.

8. Nach Auffassung der Kammer ist die primäre Aminosäurestruktur für den Fachmann ein wesentliches Merkmal des Proteins, da es seine chemische Formel darstellt. Der Fachmann weiß, daß Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur eines Proteins durch die Aminosäurestruktur der primären Polypeptidkette bestimmt werden und ihrerseits wiederum die physikalisch-chemischen

therefore, they do not change the essential nature of the invention. Decisions T 81/87, T 269/87 and T 301/87 (supra) do not apply here because they all relate to cases in which either an essential feature was missing or no sufficient information on the sequence had been given. In the present case the DNA sequence encoding human t-PA is fully identified. One has rather to rely on decisions T 73/88 (supra) and T 65/92 (supra). The first decision indicates that the strict application of Article 123(2) EPC is not the proper, or at least not the ultimate, test for the determination of priority. As for decision T 65/92 (supra), the situation was analogous to that of the present case because a difference in the reported upper limit of the molecular weight range of a polypeptide between the European patent application and the priority application was not considered to change the substance of the invention because - just like in the present case - the experimental protocols given in the two documents for the isolation and characterisation of the product were identical.

The board's conclusions

7. The board observes that it is undisputed that there are differences between the amino acid and nucleotide sequences reported in Figure 5 of the first or second priority document and those of Figure 5 of the patent in suit and that the sequences of Figure 5 of the patent in suit are found for the first time in the third priority document. The controversial point here is whether this is the same invention as disclosed in the first or second priority document.

8. In the board's judgment, the skilled person considers the primary amino acid structure of a protein as an essential feature thereof because it represents its chemical formula. The skilled person knows that the secondary, tertiary and quaternary structures of a protein are determined by the amino acid structure of the primary polypeptide chain and that these structural features in turn

tion, étant donné que - comme le montrent les comptes rendus d'expériences qui ont été produits - elles n'ont aucune incidence sur l'activité de la molécule et ne modifient donc pas l'essence même de l'invention. Les décisions T 81/87, T 269/87 et T 301/87 (citées supra) ne peuvent être suivies en l'espèce, car elles portent toutes sur des cas dans lesquels ou bien il manquait une caractéristique essentielle, ou bien les informations fournies au sujet de la séquence étaient insuffisantes. Dans la présente affaire, la séquence d'ADN codant le t-PA humain est entièrement identifiée. Il convient de se fonder de préférence sur les décisions T 73/88 (citée supra) et T 65/92 (citée supra). D'après la première décision, le respect des conditions (au sens strict) énoncées à l'article 123(2) CBE n'est pas le critère approprié, ou tout du moins pas le critère absolu pour la détermination de l'existence d'un droit de priorité. La décision T 65/92 (citée supra) portait quant à elle sur une situation analogue à celle dont il est question dans la présente affaire, puisque la Chambre avait considéré que la différence relevée entre la demande de brevet européen et le document de priorité pour ce qui est de la limite supérieure fixée pour le poids moléculaire d'un polypeptide n'affectait en rien l'essence de l'invention. En effet, comme dans la présente espèce, les protocoles d'expérimentation relatifs à l'isolement et à la caractérisation du produit étaient identiques dans les deux documents.

Les conclusions de la Chambre

7. La Chambre constate que les séquences d'acides aminés et de nucléotides selon la figure 5 du premier ou du deuxième document de priorité présentent incontestablement des différences par rapport aux séquences selon la figure 5 du brevet en litige, lesquelles ont été exposées pour la première fois dans le troisième document de priorité. La question qui se pose est celle de savoir s'il s'agit de la même invention que celle qui a été divulguée dans le premier ou dans le deuxième document de priorité.

8. De l'avis de la Chambre, la structure primaire en acides aminés d'une protéine constitue, pour l'homme du métier, une caractéristique essentielle de cette protéine, puisqu'elle représente sa formule chimique. L'homme du métier sait que les structures secondaire, tertiaire et quaternaire d'une protéine sont fonction de la structure en acides aminés de la chaîne polypeptidique primaire

und biologischen Eigenschaften des Moleküls bestimmen wie etwa seine Aktivität, seine immunologischen Eigenschaften, die Glykosylierung, die Spaltung durch Proteasen oder die In-vivo-Halbwertszeit. Dabei ist dem Fachmann einerseits bewußt, daß Allel-Variationen oder andere Modifikationen einer bestimmten Primärstruktur eines Proteins die wesentlichen physikalischen und biologischen Merkmale der daraus resultierenden Moleküle vielleicht gar nicht tangieren. Andererseits ist ihm aber auch bekannt, daß schon kleine Strukturveränderungen (wie die Substitution oder Deletion einer einzigen Aminosäure) einschneidende funktionelle Veränderungen mit sich bringen können. Deshalb würde er in dem Verweis auf die chemische Formel eines Proteins, d. h. auf seine Aminosäuresequenz, keine bloße informatorische Angabe, sondern ein echtes technisches Primärmerkmal sehen, das mit Wesen und Art des Produkts zusammenhängt.

9. Im vorliegenden Fall heißt es sowohl im Streitpatent als auch in der ersten (und zweiten) Prioritätsunterlage, daß die in Abbildung 5 dargestellte vollständige Nucleotidsequenz, die für menschlichen tPA codiert, (und damit auch die daraus abgeleitete Aminosäuresequenz von menschlichem tPA) anhand der beiden Klone pPA25E10 und pPA17 bestimmt worden ist. Die beiden Dokumente stimmen hier im Wortlaut überein. Bei einem Vergleich der jeweils in Abbildung 5 dargestellten Sequenzen stößt der fachkundige Leser jedoch bei drei abgeleiteten Aminosäuren (und den entsprechenden Triplets) auf folgende Abweichungen:

- In Position 175 findet sich anstelle der in Abbildung 5 von P1 genannten **basischen** Aminosäure (Lys) eine **saure** Aminosäure (Glu).

- In Position 178 findet sich anstelle der in Abbildung 5 von P1 genannten **aliphatischen** Aminosäure (Gly) eine **Hydroxyaminosäure** (Ser).

- In Position 191 findet sich anstelle der in Abbildung 5 von P1 genannten **aliphatischen** Aminosäure (Ala) eine **Hydroxyaminosäure** (Thr).

Der fachkundige Leser würde beim Vergleich der technische Aussage von P1 (oder P2) mit derjenigen des Streitpatents zwar bemerken, daß sich bei der Angabe der Sequenzen möglicherweise einige Fehler eingeschlichen haben, könnte aber nicht feststellen, welche der beiden

determine the physico-chemical and biological properties of the molecule, for example, its activity, immunological properties, glycosylation, cleavage by proteases, in vivo half-life, etc. The skilled person, while being aware on the one hand of the fact that allelic variations or other modifications of a given primary structure of a protein can result in molecules whose essential physical and biological characteristics remain unaffected, knows on the other hand that even a small structural modification (eg the substitution or deletion of one amino acid) can produce dramatic functional changes. For these reasons, the skilled person would consider the reference to the chemical formula, i.e. to the amino acid sequence, of a protein as having not merely an informational character, but as being a primary technical feature linked to the character and nature of the product.

9. In the present case, both in the patent in suit and in the first (or second) priority document, the reported full nucleotide sequence encoding human t-PA (and, consequently, the deduced amino acid sequence of human t-PA) of Figure 5 is said to be that determined from the two clones pPA25E10 and pPA17. The language of the documents in this respect is identical. However, when comparing the sequences reported in the respective Figures 5, the skilled reader observes the following differences at the level of three deduced amino acids (and of the corresponding triplets), namely:

- in position 175 the **basic** amino acid (Lys) reported in Figure 5 of P1 is replaced by an **acidic** amino acid (Glu),

- in position 178 the **aliphatic** amino acid (Gly) reported in Figure 5 of P1 is replaced by a **hydroxylic** amino acid (Ser),

- in position 191 the **aliphatic** amino acid (Ala) reported in Figure 5 of P1 is replaced by a **hydroxylic** amino acid (Thr).

When comparing the technical content of the P1 (or P2) document with that of the patent in suit, the skilled reader, while realising that possibly some errors were made in reporting the sequences, is not in a position to establish which one of the two reported sequences of human t-PA is

et que ces caractéristiques structurelles déterminent à leur tour les propriétés physico-chimiques et biologiques de la molécule, telles que son activité, ses propriétés immunologiques, la glycosylation, la coupure par des protéases, la demi-vie in vivo, etc.. S'il sait que des variations alléliques ou d'autres modifications de la structure primaire d'une protéine peuvent donner des molécules dont les caractéristiques physiques et biologiques essentielles demeurent inchangées, l'homme du métier sait aussi qu'une modification structurelle même mineure (par ex. la substitution ou la déletion d'un seul acide aminé) peut entraîner des modifications fonctionnelles considérables. Il considérerait par conséquent que la formule chimique d'une protéine, c'est-à-dire sa séquence d'acides aminés, n'est pas citée à titre simple d'information, mais jugerait qu'elle constitue au contraire une caractéristique technique primaire portant sur le caractère et la nature du produit.

9. Dans la présente espèce, aussi bien le brevet en litige que le premier (ou le deuxième) document de priorité enseignent que dans leur figure 5, la séquence nucléotidique complète codant le t-PA humain (et, par conséquent, la séquence d'acides aminés de t-PA humain qui en est déduite) est une séquence qui a été déterminée à partir des deux clones pPA25E10 et pPA17. Le texte des documents est à cet égard identique. Toutefois, lorsque l'homme du métier compare les séquences selon la figure 5 dans ces différents documents, il relève les différences suivantes au niveau de trois acides aminés qui en sont déduits (et des triplets correspondants) :

- à la position 175, l'acide aminé **basique** (Lys) selon la figure 5 du document P1 est remplacé par un acide aminé **dicarboxylique** (Glu),

- à la position 178, l'acide aminé **aliphatique** (Gly) selon la figure 5 du document P1 est remplacé par un acide aminé **hydroxylé** (Ser),

- à la position 191, l'acide aminé **aliphatique** (Ala) selon la figure 5 du document P1 est remplacé par un acide aminé **hydroxylé** (Thr).

L'homme du métier qui comparerait l'enseignement technique du document P1 (ou P2) avec celui du brevet en litige se rendrait compte que des erreurs ont pu être commises dans l'indication des séquences, mais il ne serait pas en mesure d'établir laquelle des deux séquences de t-PA

Sequenzen von menschlichem tPA die richtige ist. Ebensovienig wäre für ihn ersichtlich, ob die beiden Polypeptide trotz ihrer unterschiedlichen Primärstruktur dieselben physikalischen und biologischen Merkmale besitzen. Zumindest auf dem Papier ist die Tatsache, daß bestimmte Aminosäuren durch Aminosäuren anderer Art ersetzt worden sind, nicht ohne Belang und könnte daher Struktur und Funktion maßgeblich verändern. Der Fachmann würde deshalb in den beiden Polypeptiden der Abbildungen 5 zwei ganz spezifische, **unterschiedliche** Varianten von menschlichem tPA sehen, die möglicherweise ähnliche, aber nicht unbedingt identische Merkmale aufweisen.

10. Der Beschwerdegegner hat Beweismittel eingereicht (s. eidesstattliche Versicherung D. V. Goeddel vom 4. April 1988), die belegen sollen, daß die Sequenzfehler auf eine falsche Zuordnung dreier einzelner Nucleotide bei der DNA-Sequenzierung zurückzuführen waren und bei der experimentellen Nacharbeitung keinen wesentlichen Einfluß auf die Herstellung oder Aktivität von menschlichem tPA hatten. De facto produzierten die entsprechenden transfizierten Zellen in etwa dieselbe Menge an immunologisch erkennbarem tPA wie die Wildtyp-Transfektanten, wobei sich die spezifische Aktivität nur wenig verringerte. Die Kammer weist diesbezüglich jedoch darauf hin, daß die angezogenen Beweismittel, die sich verständlicherweise auf die Austestung einer begrenzten Zahl von Parametern, nämlich die Immunerkennung und die fibrinolytische Aktivität, beschränken, allenfalls eine Ähnlichkeit, nicht aber die Identität der beiden Polypeptide belegen. Selbst wenn sie eine ähnliche biologische oder immunologische Aktivität aufwiesen, könnten sie sich in einer oder mehreren der insgesamt mehreren hundert Eigenschaften des Proteins wie Stabilität, Faltung, Empfindlichkeit gegenüber Proteasen, Glykosylierung, In-vivo-Halbwertszeit usw. unterscheiden. In einem wesentlichen Merkmal - der primären Aminosäuresequenz - unterscheiden sie sich ohnehin.

11. Im Hinblick auf die von den Beteiligten angezogene Rechtsprechung ist die Kammer der Auffassung, daß die in den Entscheidungen T 73/88 und T 65/92 (s. o.) behandelten Rechtsfragen nicht auf den vorliegenden Fall zutreffen. Die Kammer

the correct one. Nor can the skilled reader know therefrom whether the two polypeptides, in spite of the differences in their primary structure, are identical in their physical and biological characteristics. At least on paper the quoted replacements of amino acids, due to their nature, are not irrelevant and could, therefore, imply important structural and functional differences. Thus, the skilled person would regard the two respective polypeptides of Figures 5 as being two specific, distinct variants of human t-PA possibly with similar, but not necessarily identical characteristics.

10. The respondents filed evidence (cf. affidavit of D. V. Goeddel dated 4 April 1988) to show that the sequence errors were the result of errors in the assignment of three individual nucleotides during DNA sequencing and that at any rate, when reproduced experimentally, they did not have a substantial effect on the production or activity of human t-PA. In fact, the corresponding transfected cells produced about the same amount of immunorecognisable t-PA as the wild-type transfectants, with only a small reduction in specific activity. However, in this respect, the board observes that the quoted evidence, which is understandably restricted to the testing of a limited number of parameters, namely immunorecognition and activity in a clot lysis assay, constitutes at most a proof of similarity, not of identity of the two polypeptides. Even if displaying similar biological and/or immunological activity, the two polypeptides could differ in one or more of the hundreds of properties of the protein, eg stability, folding, susceptibility to proteases, glycosylation, in vivo half-life etc. In any case, they differ in one essential characteristic, ie the primary amino acid sequence.

11. As regards the case law referred to by the parties, in the board's judgment, the points of law with which decisions T 73/88 (supra) and T 65/92 (supra) were concerned are not relevant to the present case. Nor does the board see any need to refer the

humain est la bonne. Il ne pourrait pas non plus en déduire si les deux polypeptides présentent, en dépit des différences relevées au niveau de leur structure primaire, des caractéristiques physiques et biologiques identiques. De par leur nature, les remplacements d'acides aminés qui viennent d'être indiqués ne sont pas sans importance, en théorie tout au moins, et ils pourraient donc entraîner de considérables différences structurelles et fonctionnelles. Aussi l'homme du métier considérerait-il les deux polypeptides exposés l'un à la figure 5 du brevet en litige, l'autre à la figure 5 du document P1 (ou P2) comme deux variants spécifiques **distincts** de t-PA humain, possédant éventuellement des caractéristiques similaires, mais pas nécessairement identiques.

10. L'intimé a produit des preuves (cf. la déclaration sous serment de D. V. Goeddel en date du 4 avril 1988), aux fins de démontrer que les erreurs dans l'indication des séquences étaient dues à l'attribution erronée de trois nucléotides particuliers durant le séquençage de l'ADN et qu'en tout cas, lors des expériences, ces erreurs n'avaient pas d'incidences substantielles sur l'obtention ou l'activité du t-PA humain. En effet, les cellules transfectées correspondantes produisaient à peu près la même quantité de t-PA reconnaissable de façon immunologique que les transfectants sauvages, la seule différence étant que l'activité spécifique était légèrement réduite. A cet égard toutefois, la Chambre a fait observer que l'essai produit à titre de preuve, qui, bien entendu, était limité à un nombre restreint de paramètres, à savoir la reconnaissance immunologique et l'activité dans un essai de lyse du caillot, prouve tout au plus que les polypeptides sont similaires, mais non qu'ils sont identiques. Même s'ils ont une activité biologique et/ou immunologique similaire, les deux polypeptides pourraient présenter une ou plusieurs propriétés différentes, parmi les centaines de propriétés de la protéine, telles que la stabilité, la conformation, la susceptibilité aux protéases, la glycosylation, la demi-vie in vivo, etc. Quoiqu'il en soit, ces deux polypeptides diffèrent par une seule caractéristique essentielle: la séquence primaire d'acides aminés.

11. Quant à la jurisprudence citée par les parties, la Chambre estime que les questions de droit sur lesquelles portent les décisions T 73/88 (citée supra) et T 65/92 (citée supra) n'ont rien à voir avec le problème qui se pose dans la présente espèce. La

sieht wegen der technischen Natur der strittigen Frage auch keine Veranlassung, die Große Beschwerdekammer zu befassen.

12. In der Entscheidung T 73/88 (s. o.) ging es um die Priorität eines Anspruchs für ein Snack-Produkt, dessen Oberbegriff ein in der Prioritätsunterlage nicht enthaltenes technisches Merkmal ("mindestens 5 Gew.-% Öl oder Fett") aufwies. Da dieses Merkmal nach Ansicht der Kammer zwar für die Einschränkung des Schutzbereichs notwendig war, mit dem Wesen und der Art der Erfindung als solcher aber nichts zu tun hatte, gelangte sie damals zu dem Schluß, daß dieselbe Erfindung beansprucht wurde, die schon in der Prioritätsunterlage offenbart worden war. Demgegenüber steht die primäre Aminosäuresequenz des Polypeptids im vorliegenden Fall, wie bereits dargelegt, sehr wohl im Zusammenhang mit dem Wesen und der Art der Erfindung.

13. In der Sache T 65/92 (s. o.) entschied die Kammer, daß ein zwischen der Prioritätsunterlage und der europäischen Patentanmeldung bestehender Unterschied in der dokumentierten Obergrenze des Molekulargewichts der glykosylierten Form eines Polypeptids (bei Gleichheit aller anderen gemessenen Parameter) nicht für einen echten Strukturunterschied zwischen den Produkten der beiden Anmeldungen spreche, zumal sich das Molekulargewicht nur näherungsweise ermitteln lasse. Anders verhält es sich im vorliegenden Fall, da die Primärstruktur von menschlichem tPA kein nur näherungsweise ermittelter Parameter ist, sofern nicht auf eine allgemeine Formel zurückgegriffen wird.

14. Von größerem Interesse für den vorliegenden Fall ist nach Auffassung der Kammer die Sache T 301/87 (s. o.). Dort wurde entschieden, daß der bloße Verweis auf eine bestimmte, in einem hinterlegten Plasmid vollständig enthaltene DNA-Sequenz nicht implizit als Priorität für einen Bestandteil der Sequenz anerkannt werden könne, da dieser nicht unmittelbar und eindeutig als solcher erkennbar sei und es erheblicher Nachforschungen bedürfe, um seine Identität festzustellen. Aus ähnlichen Gründen gelangt die Kammer auch im vorliegenden Fall zu dem Schluß, daß die Offenbarung der beiden Klone pPA25E10 und pPA17 in P1 (oder P2) entgegen der Argumenta-

question, which is of technical nature, to the Enlarged Board of Appeal.

12. In decision T 73/88 (supra), at issue was the entitlement to priority of a claim to a snack food product, said claim including in the pre-characterising portion a technical feature ("at least 5% by weight of oil or fat") which was not included in the priority document. Since, in the view of the board, this feature, although necessary for limiting the extent of protection, had nothing to do with the essential character and nature of the invention as such, the claimed invention was considered to be the same as disclosed in the priority document. Contrary to that, in the present case the primary amino acid sequence of the polypeptide - for the reasons given above - is considered to have to do with the essential character and nature of the invention.

13. In decision T 65/92 (supra), the board decided that a difference in the reported upper limit of the molecular weight of the glycosylated form of a polypeptide between the priority document and the European patent application (all other measured parameters being identical) did not reflect a true structural difference between the products of the two applications, especially in view of the fact that the molecular weight is able to be determined only approximately. Contrary to that, in the present case, the primary structure of human t-PA is not a parameter which is determined approximately, unless one relies on a general formula, which is not the case here.

14. In the board's view, more relevant to the present case is decision T 301/87 (supra). In this decision, it was not accepted that the mere reference to a specific DNA sequence fully contained in a deposited plasmid could establish by implication priority for a component part of the sequence, because this could not be envisaged directly and unambiguously as such, and required considerable investigation to reveal its identity. For similar reasons, in the present case it is considered that, contrary to the respondents' view, the disclosure of the two clones pPA25E10 and pPA17 in P1 (or P2) document does not establish - by implication - priority for the "correct"

Chambrejuge également inutile de soumettre cette question, qui est de nature technique, à la Grande Chambre de recours.

12. Dans la décision T 73/88 (citée supra), il s'agissait de savoir si la revendication relative à un aliment à croquer, dont le préambule comportait une caractéristique technique ("renfermant au moins 5% en poids d'huile ou de matière grasse") non mentionnée dans le document de priorité, pouvait bénéficier de la priorité de ce document. La chambre avait estimé que l'invention revendiquée était la même que celle qui était divulguée dans le document de priorité, étant donné que la caractéristique en question, quoique nécessaire pour limiter l'étendue de la protection, n'avait rien à voir avec le caractère essentiel et la nature de l'invention en tant que telle. Dans la présente affaire au contraire, il est considéré, pour les raisons énoncées plus haut, que la séquence primaire d'acides aminés du polypeptide influe sur le caractère essentiel et la nature de l'invention.

13. Dans la décision T 65/92 (citée supra), la chambre a estimé que la différence relevée entre le document de priorité et la demande de brevet européen pour ce qui est de la limite supérieure fixée pour le poids moléculaire de la forme glycosylée d'un polypeptide (tous les autres paramètres étant sinon identiques) ne traduisait pas une véritable différence de structure entre les produits selon les deux demandes, vu notamment que le poids moléculaire ne pouvait être déterminé que de manière approximative. En revanche, dans la présente espèce, la structure primaire du t-PA humain ne constitue pas un paramètre déterminé approximativement, à moins que l'on ne se fonde sur une formule générale, ce qui n'est pas le cas ici.

14. De l'avis de la Chambre, ce serait plutôt la décision T 301/87 (citée supra) qui pourrait être invoquée dans la présente espèce. Dans cette décision, la chambre compétente avait jugé qu'il ne suffisait pas d'avoir fait mention d'une séquence spécifique d'ADN, intégralement contenue dans un plasmide déposé, pour pouvoir revendiquer la priorité d'un élément entrant dans la composition de cette séquence, dans la mesure où cet élément n'avait pas été directement envisagé en tant que tel, sans la moindre ambiguïté, et où des recherches considérables étaient nécessaires afin de l'identifier. Pour des raisons similaires, la Chambre estime dans la présente espèce que,

tion des Beschwerdegegners keinerlei - implizites - Prioritätsrecht für die "richtigen" Sequenzen in Abbildung 5 des Streitpatents begründet. Diese Sequenzen lassen sich nämlich nicht unmittelbar und eindeutig aus P1 (oder P2) ableiten, deren Abbildung 5 andere Sequenzen darstellt, sondern in ihrer wahren Identität nur durch größere Nachforschungen ermitteln.

15. Die übrigen von den Beteiligten angezogenen Entscheidungen betreffen nach Einschätzung der Kammer andere Sachverhalte oder aber Fragen (z. B. die Berichtigung von Mängeln), die sich im vorliegenden Fall nicht stellen. Sie brauchen deshalb hier nicht näher erörtert zu werden.

16. Die primäre Aminosäuresequenz eines Proteins (oder die Nucleotidsequenz einer DNA) stellt demnach ein echtes technisches Merkmal dar, so daß es sehr wohl darauf ankommt, ob der Erfindungsgegenstand in einem Anspruch durch keine andere als eine ganz bestimmte Sequenz definiert wird. Anspruch 1 kann somit weder der erste noch der zweite Prioritätstag zuerkannt werden, da er sich nicht auf dieselbe Erfindung bezieht, die in den betreffenden Prioritätsunterlagen offenbart worden ist. Ihm steht nur der Prioritätstag von P3, d. h. der 7. April 1983, zu.

Neuheit (Art. 54 EPÜ)

17. Aufgrund der unter Nummer 16 getroffenen Feststellung gilt die Druckschrift Pennica et al. (18), die am 20. Januar 1983 veröffentlicht wurde, als Stand der Technik im Sinne des Artikels 54 (2) EPÜ. In dieser Entgegnung wird die Klonierung und Expression von cDNA für menschlichen tPA in E. coli offenbart, und in Abbildung 3 werden die Nucleotid- und die abgeleitete Aminosäuresequenz der vollständigen cDNA-Insertion für menschlichen tPA im Expressionsplasmid pt-PATrp12 dargestellt, die den Sequenzen in Abbildung 5 des Streitpatents entsprechen. Das exprimierte Polypeptid hat die für menschlichen tPA charakteristischen fibrinolytischen Eigenschaften. Somit ist der in Anspruch 1 des Streitpatents definierte Gegenstand gegenüber der Entgegnung 18 nicht neu. Dem Hauptantrag, zu dem Anspruch 1 gehört, kann daher nach Artikel 54 (1) und (2) EPÜ nicht stattgegeben werden.

sequences of Figure 5 of the patent in suit. In fact, the latter cannot be derived directly and unambiguously from the P1 (or P2) document, in which different sequences are reported in Figure 5, and a large amount of investigation is required in order to reveal their true identity.

15. The other decisions relied upon by the parties are considered to concern quite different situations to that here or to deal with issues (eg correction of errors) not arising here and so do not need to be dealt with in detail here.

16. Thus, the primary amino acid sequence of a protein (or the nucleotide sequence of a DNA) constitutes a true technical feature and relying on a given sequence rather than on another one for the definition of the subject-matter of an invention in a claim makes a critical difference. Thus, claim 1 is not entitled to the first or to the second priority date because it does not relate to the same invention as disclosed in the respective priority documents. It is only entitled to the priority date of P3, ie 7 April 1983.

Novelty (Article 54 EPC)

17. In view of the conclusion in point 16 supra, Pennica et al. (18), published on 20 January 1983, constitutes prior art under the meaning of Article 54(2) EPC. This document discloses the cloning and expression of human t-PA cDNA in E. coli and reports in Figure 3 the nucleotide sequence and the deduced amino acid sequence of the full-length human t-PA cDNA insert of the expression plasmid pt-PATrp12 which corresponds to that of Figure 5 of the patent in suit. The expressed polypeptide has the fibrinolytic properties characteristic of human t-PA. Thus, the subject-matter of claim 1 of the patent in suit is not novel having regard to document 18 and the main request of which claim 1 is part is not allowable under Article 54(1) and (2) EPC.

contrairement à ce que prétend l'intérimé, la divulgation des deux clones pPA25E10 et pPA17 dans le document P1 (ou P2) ne permet pas pour autant de revendiquer la priorité de ces documents pour les "bonnes" séquences exposées à la figure 5 du brevet en litige. En effet, celles-ci ne peuvent être déduites directement et sans ambiguïté du document P1 (ou P2), lequel divulguait à la figure 5 des séquences différentes, et des recherches considérables étaient nécessaires pour pouvoir véritablement les identifier.

15. Les autres décisions citées par les parties ont trait à des situations tout à fait différentes de celle dont il s'agit dans la présente affaire ou portent sur des questions (par ex. la rectification d'erreurs) qui ne se posent pas en l'espèce et qui n'appellent donc pas un examen détaillé.

16. En conséquence, la séquence primaire d'acides aminés d'une protéine (ou la séquence nucléotidique d'un ADN) constitue une véritable caractéristique technique, et se fonder sur telle séquence de préférence à telle autre pour définir l'objet d'une invention dans une revendication entraîne des différences cruciales. La revendication 1 ne peut donc pas bénéficier de la première ou de la deuxième date de priorité, car elle ne porte pas sur la même invention que celle qui est divulguée dans les documents de priorité correspondants. Elle ne peut bénéficier que de la date de priorité du document P3, à savoir le 7 avril 1983.

Nouveauté (article 54 CBE)

17. Vu la conclusion énoncée au point 16 supra, le document 18, Pennica et al, publié le 20 janvier 1983, est compris dans l'état de la technique au sens de l'article 54(2) CBE. Ce document divulgue le clonage et l'expression de t-PA humain à partir de l'ADNc du t-PA humain dans E. coli et expose à la figure 3 la séquence nucléotidique ainsi que la séquence d'acides aminés (qui en est déduite) de l'insert d'ADNc complet du t-PA humain du plasmide d'expression pt-PATrp 12, qui correspond à la séquence selon la figure 5 du brevet en litige. Le polypeptide exprimé possède les propriétés fibrinolytiques caractéristiques du t-PA humain. L'objet de la revendication 1 du brevet en litige n'est donc pas nouveau par rapport au document 18, et la revendication 1 selon la requête principale n'est pas admissible au regard de l'article 54(1) et (2) CBE.

Hilfsanträge 1 und 2

18. Die Kammer muß zunächst klären, ob diese Anträge den Erfordernissen der Artikel 84 EPÜ (Klarheit und Stützung durch die Beschreibung) sowie 83 EPÜ (ausreichende Offenbarung) genügen; sie berücksichtigt dabei insbesondere die Begründung der Entscheidungen T 409/91 (ABI. EPA 1994, 653), T 435/91 (ABI. EPA 1995, 188) und T 626/91 vom 5. April 1995 (nicht im ABI. EPA veröffentlicht). Da sich die obigen Fragen für beide Anträge stellen, werden diese gemeinsam behandelt.

Standpunkt der Beschwerdeführer

19. Die Beschwerdeführer machen vor allem geltend, daß der Umfang des in Anspruch 2 beantragten Monopolrechts für Derivate von menschlichem tPA viel zu weit abgesteckt sei, wenn man den begrenzten Beispielen und Angaben der Beschreibung einerseits und der vagen und unklaren Definition des Parameters "Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators" andererseits Rechnung trage.

Standpunkt des Beschwerdegegners

20. Der Beschwerdegegner bringt vor, daß Artikel 84 EPÜ keine Rechtsgrundlage für die Zurückweisung der Anträge biete, da sich die auf diesen Artikel gestützten Einwände nicht aus vermeintlich vagen oder unbestimmten Änderungen ergäben, sondern aus Definitionen, die bereits in den erteilten Ansprüchen enthalten gewesen seien.

Schlußfolgerungen der Kammer

21. Nach Auffassung der Kammer bietet Artikel 84 EPÜ durchaus eine geeignete Handhabe für die Zurückweisung eines Antrags, wenn sich die Beanstandung aus Änderungen an den erteilten Ansprüchen ergibt. Fragen der Klarheit können zudem auch bei der Entscheidung über die Erfordernisse des Artikels 100 EPÜ wie Neuheit, erfinderische Tätigkeit oder ausreichende Offenbarung eine Rolle spielen. In der Entscheidung T 626/91 (s. o.), die in einem mehrseitigen Verfahren erging, befaßte sich die Kammer bei der Prüfung auf Neuheit und ausreichende Offenbarung auch mit der Klarheit eines der Merkmale, durch die der beanspruchte Gegenstand definiert wurde. Das betreffende Merkmal war nicht auf eine Änderung zurückzuführen. Die Kammer gelangte zu dem Schluß, daß das Streitpatent

Subsidiary claim requests 1 and 2

18. The board examines here first the compliance of these requests with the requirements of Articles 84 (clarity and support by the description) and 83 EPC (sufficiency of disclosure), in particular in the light of the rationale laid down in decisions T 409/91 (OJ EPO 1994, 653), T 435/91 (OJ EPO 1995, 188) and T 626/91 of 5 April 1995 (not published in the OJ EPO). The two requests are examined in conjunction as the question at issue is the same for both.

The appellants' position

19. The appellants object in particular that the extent of patent monopoly demanded by claim 2 in respect of human t-PA derivatives is by far too large in consideration, firstly, of the limited amount of examples and information provided by the description and, secondly, in view of the vague and unclear definition of the parameter "has human tissue plasminogen activator function".

The respondents' position

20. The respondents contend that Article 84 EPC cannot be relied upon as a legal basis for refusing the requests because the objections based upon this article do not arise out of amendments deemed to be vague or indefinite, but out of definitions which were already present in the claims as granted.

The board's conclusions

21. The board observes that Article 84 EPC is a proper basis for rejecting a claim request if this objection arises out of amendments made to the granted claims. Further questions of clarity may affect the decision on issues under Article 100 EPC, for example novelty, inventive step or sufficiency of disclosure. In decision T 626/91 (supra), which concerned a case inter partes, the clarity of one of the features used for defining the claimed subject-matter was taken into consideration within the framework of the examination of novelty and sufficiency of disclosure. This feature had not arisen out of amendment. It was decided that, since the patent in suit did not provide any relevant information as to the determination of the said feature, the disclosure was to be considered insufficient for the corresponding subject-

Requêtes subsidiaires 1 et 2

18. La Chambre va d'abord examiner si ces requêtes satisfont aux conditions requises aux articles 84 (clarté et fondement sur la description) et 83 CBE (exposé suffisant de l'invention), eu égard notamment au raisonnement développé dans les décisions T 409/91 (JO OEB 1994, 653), T 435/91 (JO OEB 1995, 188) et T 626/91, en date du 5 avril 1995 (non publiée au JO OEB). Cette question se posant pour les deux requêtes, celles-ci ont été examinées conjointement.

La position des requérants

19. Les requérants ont objecté en particulier que l'étendue de la protection demandée dans la revendication 2 pour les dérivés de t-PA humain est beaucoup trop large, étant donné d'une part le nombre limité d'exemples et d'informations fournis par la description et d'autre part, la définition vague et obscure du paramètre "ayant une fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain".

La position de l'intimé

20. L'intimé a allégué que du point de vue juridique, le rejet des requêtes ne pouvait se fonder sur l'article 84 CBE, car les objections soulevées au titre de cet article ne visent pas des modifications jugées vagues ou indéfinies, mais des définitions figurant déjà dans les revendications du brevet tel que délivré.

Les conclusions de la Chambre

21. La Chambre fait observer que le rejet d'une requête peut se fonder sur l'article 84 CBE, si cette objection a été soulevée à l'encontre de modifications apportées aux revendications du brevet tel que délivré. Les problèmes de clarté peuvent également jouer un rôle lorsqu'il s'agit de statuer sur des objections formulées au titre de l'article 100 CBE, concernant par ex. l'absence de nouveauté, d'activité inventive, ou le caractère insuffisant de l'exposé. Dans la décision T 626/91 (citée supra), rendue dans le cadre d'une procédure inter partes, la question de la clarté de l'une des caractéristiques utilisées pour définir l'objet revendiqué a été abordée dans le cadre de l'examen de la nouveauté et du caractère suffisant de l'exposé. Cette caractéristique ne provenait pas d'une modification. La chambre avait décidé que

keine sachlich relevanten Angaben zur Abgrenzung dieses Merkmals enthalte und der entsprechende Gegenstand daher als unzureichend offenbart gelten müsse.

22. Die Entscheidung T 409/91 (s. o.) betraf ein einseitiges Verfahren, in dem Einwänden nach Artikel 84 EPÜ somit nichts im Wege stand. In dieser Entscheidung verwies die Kammer auf den allgemeinen Rechtsgrundsatz, wonach der durch die Ansprüche festgelegte Umfang des durch ein Patent verliehenen Monopolrechts nur dann als gestützt bzw. begründet anzusehen ist, wenn er dem Beitrag zum Stand der Technik entspricht, und stellte auf dieser Grundlage eine Verknüpfung zwischen den Erfordernissen der Artikel 83 und 84 EPÜ her. Die Kammer befand, damit das Erfordernis des Artikels 83 EPÜ erfüllt sei, müsse die Anmeldung in der eingereichten Fassung ausreichende Angaben enthalten, anhand deren ein Fachmann die Erfindung mit Hilfe seines allgemeinen Fachwissens innerhalb des gesamten beanspruchten Bereichs ausführen könne. Ansprüche, in denen ein wesentliches Merkmal keinen Niederschlag finde und die sich mithin auf einen Gegenstand erstreckten, der einem Fachmann auch nach dem Lesen der Beschreibung noch nicht zugänglich wäre, seien sowohl nach Artikel 83 als auch nach Artikel 84 EPÜ zu beanstanden.

23. In der in einem zweiseitigen Verfahren ergangenen Entscheidung T 435/91 (s. o.) befand die Kammer einen Anspruch für eine Reinigungs- und Waschmittelzusammensetzung mit einem funktionell definierten "Additiv" nach Artikel 83 EPÜ für nicht gewährbar, weil das Patent keine in sich geschlossene technische Lehre offenbarte, die der betreffenden funktionellen Definition des "Additivs" gerecht geworden wäre. Sie sah in dieser Definition nicht mehr als eine Aufforderung zur Durchführung eines Forschungsprogramms zur Ermittlung weiterer "Additive", die das im Anspruch enthaltene "funktionelle" Erfordernis erfüllen (s. Nr. 2.2.1 der Entscheidungsgründe).

24. Im vorliegenden Fall bezieht sich Anspruch 2 der beiden Hilfsanträge unter anderem auf die Herstellung von Derivaten der "in Anspruch 1 definierten" (Hilfsantrag 1) bzw. "durch das DNA-Sequenz-Isolat gemäß Anspruch 1 codierbaren" (Hilfsantrag 2) Sequenz von 527 Ami-

matter.

22. Decision T 409/91 (supra) concerned an ex-parte case which was thus open to objections under Article 84 EPC. In this decision, the board, with reference to the general legal principle that the extent of the patent monopoly, as defined by the claims, should correspond to the technical contribution to the art in order for it to be supported or justified, established a link between the requirements of Articles 83 and 84 EPC. In the board's view, in order to fulfil the requirement of Article 83 EPC, the application as filed must contain sufficient information to allow a person skilled in the art, using common general knowledge, to carry out the invention within the whole area that is claimed. Claims which by omission of an essential feature extend to subject-matter which, after reading of the description, would still not be at the disposal of the person skilled in the art, are objectionable under both Article 83 and Article 84 EPC.

23. In decision T 435/91 (supra), which concerned an inter-partes case, it was considered that a claim directed to a detergent composition in which an "additive" was defined in functional terms could not be allowed under Article 83 EPC because the patent did not disclose a self-sufficient technical concept which adequately corresponded to the said functional definition of the "additive". This definition was considered to be not more than an invitation to perform a research programme in order to find other "additives" which met the "functional" requirement set out in the claim (cf. point 2.2.1 of the Reasons).

24. In the present case, claim 2 of both requests is concerned inter alia with the preparation in a recombinant system of derivatives of the 527 amino acid sequence "as defined in claim 1" (subsidiary request 1) or "as encodable by said DNA sequence isolate of claim 1" (subsidiary claim

puisque le brevet en litige ne fournissait aucune information pertinente pour la détermination de la caractéristique en question, il devait être considéré que l'objet correspondant n'avait pas été exposé de façon suffisamment claire et complète.

22. La décision T 409/91 (citée supra) a été rendue dans le cadre d'une procédure ex parte, au cours de laquelle il était donc possible de soulever des objections au titre de l'article 84 CBE. Dans cette décision, la chambre, se référant au principe général du droit qui veut que l'étendue de la protection conférée par le brevet, telle que définie dans les revendications, ne soit fondée ou justifiée que si elle correspond à un apport technique, a établi un lien entre les conditions requises à l'article 83 CBE et celles requises à l'article 84 CBE. Elle a estimé que pour pouvoir satisfaire aux conditions énoncées à l'article 83 CBE, la demande telle que déposée doit contenir suffisamment d'informations pour que l'homme du métier puisse, en s'aidant de ses connaissances générales, réaliser l'invention dans l'intégralité du domaine revendiqué. Les revendications qui, à la suite de l'omission d'une caractéristique essentielle, s'étendent à des éléments qui ne seraient pas encore accessibles à l'homme du métier une fois qu'il aurait lu la description peuvent appeler des objections au titre des articles 83 et 84 CBE.

23. Dans la décision T 435/91 (citée supra), rendue dans une procédure inter partes, la chambre a estimé qu'une des revendications, relative à une composition détergente comprenant un "additif" défini en termes fonctionnels, ne pouvait être admise au regard de l'article 83 CBE, le brevet ne divulguant pas de concept technique se suffisant à lui-même, correspondant vraiment à cette définition en termes fonctionnels de l'"additif". Elle a considéré que cette définition constituait simplement une invitation à mettre en oeuvre un programme de recherche en vue de trouver d'autres "additifs" satisfaisant à la condition "fonctionnelle" posée dans la revendication (cf. point 2.2.1 des motifs).

24. Dans la présente affaire, la revendication 2 selon la requête subsidiaire 1 et selon la requête subsidiaire 2 porte entre autres sur la préparation dans un système recombinant de dérivés de la séquence de 527 acides aminés "telle que définie à la revendication 1" (requête subsidiaire 1) ou

nosäuren in einem rekombinanten System, wobei die Derivate die "Funktion eines menschlichen Gewebepasminogenaktivators" besitzen. Im Gegensatz zum bereits behandelten Hauptantrag wird in diesen Hilfsanträgen weder die Sequenz von 527 Aminosäuren noch die für sie codierende Nucleotidsequenz durch Verweis auf bestimmte Sequenzen definiert. Zur Definition werden vielmehr andere Parameter wie das Restriktionsmuster und die Hybridisierungseigenschaften der codierenden cDNA herangezogen. In den Ansprüchen für die Derivate ist also, anders als beim Hauptantrag, keine Referenzstruktur für menschlichen tPA (in Form einer Aminosäure- oder einer Nucleotidsequenz) angegeben.

25. Das Merkmal der "Funktion eines menschlichen Gewebepasminogenaktivators" erscheint der Kammer recht vage und vieldeutig. Obwohl es im Einspruchsverfahren nicht geändert worden ist, müssen seine Bedeutung und damit auch seine Klarheit im Rahmen der übrigen Anspruchsänderungen nochmals geprüft werden, da sie die Entscheidung über die Frage der ausreichenden Offenbarung beeinflussen (s. vorstehend T 621/91).

26. Menschlicher tPA ist ein Molekül mit vielerlei Funktionen, die es zum Teil mit anderen Molekülen wie z. B. Urokinase gemeinsam hat (s. Beschreibung des Streitpatents, S. 1, Zeilen 42 - 58). Ein Verweis, der keinerlei Aufschluß über die genauen Funktionen gibt, hilft dem Fachmann deshalb nicht weiter. Das Streitpatent enthält mindestens vier diesbezügliche Definitionen:

a) Auf Seite 5, Zeilen 24 - 27 bezeichnet menschlicher tPA einen von mikrobiellen oder Zellkultursystemen hergestellten Plasminogenaktivator vom Gewebetyp in biologisch aktiver Form, der eine Proteasedomäne umfaßt und den nativen Gewebepasminogenaktivatoren in menschlichem Gewebe entspricht.

b) Auf Seite 5, Zeilen 59 - 61 wird die Serinprotease-Funktion und die Fibrinbindung angesprochen.

c) Auf Seite 5, Zeilen 62 - 65 wird auf Produkte Bezug genommen, die nur die Serinproteasedomäne umfassen.

request 2), said derivatives having "human tissue plasminogen activator function". It is observed that in these requests, differently than in the main request discussed above, neither the 527 amino acid sequence nor the nucleotide sequence encoding it are defined by reference to specific sequences. They are rather defined by means of other parameters such as the restriction pattern and the hybridisation properties of the encoding cDNA. Thus, no reference structure of human t-PA (neither in terms of an amino acid sequence nor of a nucleotide sequence) is provided in the claims for the derivatives, as it was in the case of the main request.

25. Furthermore, it is observed that the feature "has human tissue plasminogen activator function" is quite vague and ambiguous. Although this feature was not amended during opposition proceedings, its significance and thus its clarity have to be reconsidered within the framework of the amendments to the claims in view of its influence on the decision on the issue of the sufficiency of disclosure (cf. T 626/91 supra).

26. Human t-PA is a molecule with multiple functions, some of which are in common with other molecules like, for example, urokinase (cf. description of the patent in suit, page 1, lines 42 to 58). Therefore, a reference which fails to characterise the precise function(s) meant is of no assistance to the skilled addressee. The patent in suit contains at least four definitions in this respect:

(a) on page 5, lines 24 to 27, human t-PA denotes human extrinsic (tissue type) plasminogen activator, produced by microbial or cell culture systems, in bioactive forms comprising a protease portion and corresponding to those tissue plasminogen activators otherwise native to human tissue;

(b) on page 5, lines 59 to 61, reference is made to the serine protease function plus the fibrin binding;

(c) on page 5, lines 62 to 65, reference is made to products comprising only the serine protease portion;

"telle que pouvant être codée par ledit isolat de la séquence d'ADN selon la revendication 1" (requête subsidiaire 2), ces dérivés ayant une "fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain". La Chambre note que dans ces requêtes, contrairement à la requête principale examinée ci-dessus, la séquence de 527 acides aminés, et la séquence nucléotidique la codant ne sont pas définies par référence à des séquences spécifiques, mais par d'autres paramètres, tels que le schéma de restriction et les propriétés d'hybridation de l'ADNc codant. Ces revendications n'indiquent donc pas, pour les dérivés, de structure de référence du t-PA humain (que ce soit sous forme de séquence d'acides aminés ou de séquence de nucléotides), comme c'était le cas dans les revendications selon la requête principale.

25. La Chambre observe en outre que la caractéristique "ayant une fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain" est tout à fait vague et ambiguë. Bien qu'elle n'ait pas été modifiée au cours de la procédure d'opposition, sa signification, et donc sa clarté, doivent être réexaminées dans le cadre des modifications apportées aux revendications, étant donné l'importance que revêt cette caractéristique lorsqu'il s'agit de décider si l'exposé de l'invention est suffisamment clair et complet (cf. décision T 626/91 citée supra).

26. Le t-PA humain est une molécule aux fonctions multiples, dont certaines sont communes à d'autres molécules, comme par ex. l'urokinase (cf. description du brevet en litige, page 1, lignes 42 à 58). Par conséquent, une indication qui ne permet pas de caractériser la/les fonction(s) précise(s) dont il est question n'est d'aucune utilité pour l'homme du métier. Le brevet en litige contient au moins quatre définitions à cet égard :

a) à la page 5, lignes 24 à 27, il est précisé que le t-PA humain est un activateur extrinsèque (tissulaire) du plasminogène humain produit par des systèmes de culture microbiologique ou cellulaire, sous forme bioactive comprenant une partie protéase et correspondant aux activateurs naturels du plasminogène du tissu humain ;

b) à la page 5, lignes 59 à 61, il est fait référence à la fonction de la sérine protéase et à la liaison à la fibrine;

c) à la page 5, lignes 62 à 65, il est question de produits comprenant uniquement la partie sérine protéase;

d) Auf Seite 6, Zeilen 1 - 3 wird auf ein Produkt verwiesen, das die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin zu katalysieren vermag, an Fibrin bindet und auf der Basis immunologischer Eigenschaften als tPA eingestuft wird.

Der Fachmann bleibt also im unklaren, was mit dem Hinweis auf die "Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators" genau gemeint ist.

27. Unter diesen Umständen interpretiert die Kammer das Merkmal der "Funktion eines menschlichen Gewebeplasminogenaktivators" im breitestmöglichen Sinne und versteht darunter jedwede Funktion von menschlichem tPA. Bei dieser Definition bezieht sich der Gegenstand des Anspruchs 2 auf eine unüberschaubare Menge menschlicher tPA-Derivate unbestimmter Struktur, die eine beliebige Funktion von menschlichem tPA aufweisen. Daß die vorliegende Beschreibung die Herstellung von menschlichem tPA in einem rekombinanten System offenbart, wird nicht bestritten. Nach Auffassung der Kammer enthält sie jedoch nicht genügend Beispiele und Angaben, anhand deren ein Fachmann die Erfindung mit Hilfe seines allgemeinen Fachwissens ohne unzumutbaren Aufwand im gesamten beanspruchten Bereich ausführen könnte, zumal dem genannten Parameter eine äußerst breite funktionelle Bedeutung zukommt. Der Fachmann kann nur raten, ob ein Derivat von menschlichem tPA, das lediglich eine der für dieses Molekül typischen Funktionen erfüllt, unter Anspruch 2 fällt. Hier gelangt die Kammer in Übereinstimmung mit der bereits erwähnten Rechtsprechung zu dem Schluß, daß das Streitpatent keine ausreichende Offenbarung enthält und deshalb den Erfordernissen des Artikels 83 EPÜ nicht genügt. Zudem ist der Schutzbereich des Anspruchs nicht klar definiert, so daß ein Verstoß gegen Artikel 84 EPÜ vorliegt.

28. Aus diesen Gründen sind die Hilfsanträge 1 und 2 nach den Artikeln 83 und 84 EPÜ zurückzuweisen.

Hilfsantrag 3

29. Wie bereits unter Nummer XIII, letzter Absatz erwähnt, unterscheidet sich dieser Hilfsantrag vom Hilfsantrag 1 nur dadurch, daß in den Ansprüchen 1 und 2 zur "Funktion von menschlichem tPA" zusätzlich ausgeführt wird, daß er "insbesondere die Umwandlung von Plasmino-

(d) on page 6, lines 1 to 3, reference is made to a product which is capable of catalyzing the conversion of plasminogen to plasmin, binds to fibrin and is classified as a t-PA based on immunological properties.

Thus, the skilled addressee is left in doubt as to the exact meaning of the expression "which has human tissue plasminogen activator function".

27. In view of the above, the board attributes to the feature "has human tissue plasminogen activator function" the broadest possible meaning, i.e. any of the functions of human t-PA. This definition shows that the subject-matter of claim 2 relates to a vast catalogue of derivatives of human t-PA of unspecified structure having any unspecified function of human t-PA. There is no dispute that the present description provides a disclosure of the production of human t-PA in a recombinant system. However, in the board's judgment, the examples and the information given are not sufficient to allow a person skilled in the art, using common general knowledge, to perform the invention without undue burden in the whole area claimed, especially in consideration of the broad functional meaning attributed to the quoted parameter. Claim 2 leaves the skilled addressee guessing as to whether any derivative of human t-PA which fulfils only one of the functions typical of this molecule is a derivative meant by the claim. In this respect the board, in line with the quoted case law, considers the patent in suit to be insufficient and thus to contravene the requirements of Article 83 EPC. Furthermore, the area covered by the claim is not clearly defined, which is contrary to the provisions of Article 84 EPC.

28. For these reasons, subsidiary requests 1 and 2 must be refused under the provisions of Articles 83 and 84 EPC.

Subsidiary claim request 3

29. As stated in Section XIII, last paragraph, supra, this subsidiary claim request differs from subsidiary claim request 1 merely in that in claims 1 and 2 the "human t-PA function" is specified by means of the expression "in particular, it is capable of catalyzing the conversion

d) à la page 6, lignes 1 à 3, mention est faite d'un produit capable de catalyser la conversion du plasminogène en plasmine, se liant à la fibrine et classé en tant que t-PA sur la base de propriétés immunologiques.

En conséquence, l'homme du métier ne sait pas avec certitude quelle est la signification exacte de l'expression "ayant une fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain".

27. Compte tenu de ce qui précède, la Chambre attribue à la caractéristique "ayant une fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain" la signification la plus large possible, à savoir n'importe quelle fonction (non spécifiée) du t-PA humain. Cette définition montre que l'objet de la revendication 2 porte sur un vaste catalogue de dérivés de t-PA humain de structure non spécifiée, ayant n'importe quelle fonction du t-PA humain. Il est incontestable que la présente description divulgue l'obtention de t-PA humain dans un système recombinant. Toutefois, de l'avis de la Chambre, vu notamment l'interprétation très large donnée des fonctions du paramètre cité, les exemples et informations fournis ne sont pas suffisants pour qu'un homme du métier, se fondant sur ses connaissances générales, puisse réaliser l'invention dans l'ensemble du domaine revendiqué sans avoir à déployer d'efforts déraisonnables. Le texte de la revendication 2 ne permet pas à l'homme du métier de savoir si la revendication couvre n'importe quel dérivé de t-PA humain possédant seulement une des fonctions caractéristiques de cette molécule. A cet égard, la Chambre estime, en accord sur ce point avec les décisions qui ont été citées, que le brevet en litige n'expose pas suffisamment l'invention, de sorte qu'il ne satisfait pas aux conditions requises à l'article 83 CBE. En outre, le domaine couvert par la revendication n'est pas clairement défini, ce qui est contraire aux dispositions de l'article 84 CBE.

28. En conséquence, les requêtes subsidiaires 1 et 2 doivent être rejetées en vertu des dispositions des articles 83 et 84 CBE.

Requête subsidiaire 3

29. Comme indiqué supra au point XIII, dernier paragraphe, cette requête subsidiaire ne diffère de la requête subsidiaire 1 qu'en ce que les revendications 1 et 2 définissent en ces termes la "fonction de t-PA humain" : "est en particulier capable de catalyser la conversion du plasminogène

gen in Plasmin zu katalysieren vermag, an Fibrin bindet und auf der Basis immunologischer Eigenschaften als tPA eingestuft wird". Im Kontext der strittigen Ansprüche bedeutet diese Ergänzung, daß sich die vorliegenden Ansprüche 1 und 2 auf das Verfahren zur Herstellung eines Proteins beziehen, das zumindest die angegebenen Funktionen von menschlichem tPA besitzt. Nach Auffassung der Kammer wird durch diese Änderung das bei den Hilfsanträgen 1 und 2 beanstandete Merkmal der "Funktion eines menschlichen Gewebepasminogenaktivators" (s. Nrn. 25 - 28) nunmehr so klar abgegrenzt, daß die Gründe für die Zurückweisung der beiden ersten Hilfsanträge auf den vorliegenden Hilfsantrag nicht mehr zutreffen. Zwar wird auch bei diesem Hilfsantrag in den Ansprüchen für die menschlichen tPA-Derivate keine Referenzstruktur für menschlichen tPA genannt (s. Nr. 24); es wird aber zumindest angegeben, auf welche biologischen Aktivitäten die Derivate zu testen sind, wenn das gemäß Anspruch 1 hergestellte Protein modifiziert wird. Dadurch verringert sich der Aufwand, der dem Fachmann bei Ausführung der Erfindung im gesamten beanspruchten Bereich abverlangt wird, auf ein zumutbares Maß. Außerdem ist der Schutzbereich des Anspruchs nun hinreichend genau definiert, so daß die Erfordernisse des Artikels 84 EPÜ erfüllt sind.

Zulässigkeit des Antrags

...

37. Zusammenfassend gelangt die Kammer zu dem Schluß, daß durch die Änderungen gemäß Hilfsantrag 3 der Schutzbereich gegenüber den erteilten Ansprüchen nicht erweitert und dem Patentbegehren auch nichts hinzugefügt wird, was über den Inhalt der Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht. Somit bestehen gegen diesen Antrag keine Einwände nach Artikel 123(2) und (3) EPÜ.

Reformatio in peius

Standpunkt der Beschwerdeführer

38. Die Beschwerdeführer machen ... im wesentlichen geltend, daß die Ansprüche gemäß Hilfsantrag 3 nicht mehr auf die in Abbildung 5 enthaltene Sequenz verweisen und dadurch einen wesentlich breiteren Schutzbereich haben als die Ansprüche des von der Einspruchsabteilung aufrechterhaltenen Patents (Hauptantrag), in denen dieser Verweis ein Schlüsselmerkmal darstellte. In die-

of plasminogen to plasmin, it binds to fibrin, and is classified as a t-PA based on immunological properties". In the context of the claims at issue this amendment means that present claims 1 and 2 concern the process of preparation of a protein which displays at least the functions of human t-PA that are indicated. In the board's judgment, this amendment clarifies the feature "has human tissue plasminogen activator function" objected to in subsidiary requests 1 and 2 (cf. points 25 to 28 supra) so that the reasons which brought to their rejection do not apply to the present request. In fact, although also in this request no reference structure of human t-PA (cf. point 24 supra) is given in the claims for the derivatives of human t-PA, at least an indication is given as to the biological activities which have to be tested for when carrying out the modifications on the protein produced according to claim 1. This reduces to an acceptable level the amount of burden which the skilled person has in performing the invention in the whole area claimed. Furthermore, the area covered by the claim is now sufficiently precisely defined to meet the requirements of Article 84 EPC.

Admissibility of the request

...

37. In summary, the board does not consider that the amendments in subsidiary claim request 3 are such as to extend the protection conferred in comparison with the claims as granted or that they result in the addition of subject-matter extending beyond the content of the application as filed. Thus, there are no objections under Article 123(2) and (3) EPC to this request.

The question of "reformatio in peius"

The appellants' position

38. As regards objection ... , the appellants argue essentially that subsidiary request 3, by omitting a reference to the specific sequence of Figure 5, has now a much broader scope than the claims as maintained by the opposition division (main request) wherein the said reference constituted a key feature. In this respect, appellants VII put forward a calculation showing that this omis-

en plasmine, se lie à la fibrine et est classé en tant que t-PA sur la base de propriétés immunologiques". Dans le contexte des revendications en litige, cette modification signifie que le texte actuel des revendications 1 et 2 porte sur un procédé de préparation d'une protéine présentant au minimum les fonctions du t-PA humain qui sont indiquées. De l'avis de la Chambre, cette modification clarifie la caractéristique contestée : "ayant une fonction d'activateur du plasminogène de tissu humain" selon les requêtes subsidiaires 1 et 2 (cf. points 25 à 28 supra), de sorte que les motifs de rejet de ces requêtes ne peuvent être invoqués pour rejeter la présente requête. En effet, bien que les revendications selon cette requête ne mentionnent elles non plus aucune structure de référence du t-PA humain (cf. point 24 supra) pour les dérivés de t-PA humain, elles indiquent au moins les activités biologiques qui doivent être testées lorsque l'on apporte des modifications à la protéine obtenue conformément à la revendication 1, ce qui ramène à un niveau acceptable la somme de travail nécessaire pour que l'homme du métier puisse mettre en oeuvre l'invention dans l'ensemble du domaine revendiqué. En outre, le domaine couvert par la revendication est désormais défini de façon suffisamment précise pour pouvoir satisfaire aux conditions requises à l'article 84 CBE.

Recevabilité de la requête

...

37. En résumé, la Chambre estime que les modifications apportées selon la requête subsidiaire 3 n'étendent pas la protection par rapport aux revendications du brevet tel que délivré et qu'elles n'ajoutent pas d'éléments s'étendant au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée. Cette requête n'appelle donc pas d'objection au titre de l'article 123(2) et (3) CBE.

La question de la reformatio in peius

La position des requérants

38. Les requérants ont allégué pour l'essentiel que la requête subsidiaire 3, qui ne fait plus référence à la séquence spécifique exposée à la figure 5, a désormais une portée beaucoup plus large que les revendications telles que maintenues par la division d'opposition (requête principale), dans lesquelles cette référence constituait une caractéristique d'une importance capitale. A cet égard, le

sem Zusammenhang hat der Beschwerdeführer VII eine Berechnung vorgelegt, wonach sich durch den Wegfall dieses Verweises die Zahl der Referenznucleotide (Sonden, Restriktionsstellen) auf 214 verringert und nur noch 13,5 % der 1581 Nucleotide ausmacht, auf die sich der Hauptantrag erstreckte. Dies veranschaulicht nach Auffassung der Beschwerdeführer den enormen Schutzbereichsunterschied zwischen den beiden Anträgen. Sie fordern daher unter Berufung auf die Entscheidung G 4/93 (s. G 9/92, ABl. EPA 1994, 875), diesen Antrag nicht zum Verfahren zuzulassen, da die Beschwerdeführer, wenn ihm stattgegeben würde, schlechter gestellt würden, als wenn sie von vornherein auf die Beschwerde verzichtet hätten (*Reformatio in peius*).

Standpunkt des Beschwerdegegners

39. Der Beschwerdegegner hält dem entgegen, daß der hier zur Diskussion stehende Antrag, der Hauptantrag und die erteilten Ansprüche zwar unterschiedlich formuliert seien, aber doch alle denselben breiten Schutzbereich hätten, der sich auf die Herstellung von beliebigem menschlichem tPA und funktionellen tPA-Derivaten in einem rekombinanten Wirtsorganismus erstreckte. Die unterschiedlichen Anspruchsfassungen der verschiedenen Anträge seien also vom Schutzbereich her dekongungsgleich. Unter diesen Umständen komme das in G 4/93 (s. o.) ausgesprochene Verschlechterungsverbot nicht zum Tragen.

Schlußfolgerungen der Kammer

40. In der Sache G 4/93 (s. o.) stellte die Große Beschwerdekammer (unter Nr. 2 der Entscheidungsformel) folgendes fest: "Ist der Einsprechende der alleinige Beschwerdeführer gegen eine Zwischenentscheidung über die Aufrechterhaltung des Patents in geändertem Umfang, so ist der Patentinhaber primär darauf beschränkt, das Patent in der Fassung zu verteidigen, die die Einspruchsabteilung ihrer Zwischenentscheidung zugrunde gelegt hat. Änderungen, die der Patentinhaber als Beteiligter nach Artikel 107 Satz 2 EPÜ vorschlägt, können von der Beschwerdekammer abgelehnt werden, wenn sie weder sachdienlich noch erforderlich sind." Im vorliegenden Fall war der Beschwerdegegner, dessen Hauptantrag ja stattgegeben wurde, durch die Entscheidung der Einspruchsabteilung nicht beschwert und damit nicht beschwerdeberechtigt (s. Art. 107 EPÜ). Da dieser Hauptantrag von den Beschwerde-

sion results in a reduction of the number of reference nucleotides in the present request (probes, restriction sites) to only 13.5% of the total number of nucleotides referred to in the main request by way of Figure 5 (214 out of 1581). In their submission, this demonstrates the enormous difference in the extent of protection conferred between the two requests. Thus, in the light of decision G 4/93 (supra; cf. G 9/92, OJ EPO 1994, 875), this request should not be admitted into the proceedings because, if accepted, the appellants would be put in a worse position than if they had not appealed ("*reformatio in peius*").

The respondents' position

39. In response thereto, the respondents argue that the request at issue, the main request and the claims as granted, although using different language, all have the same broad scope, this being the preparation of any human t-PA and functional derivatives thereof in a recombinant host organism. Thus, the different versions of the claim requests have the same scope. Under these circumstances, the prohibition enunciated in G 4/93 (supra) has no relevance.

The board's conclusions

40. In decision G 4/93 (supra), the Enlarged Board of Appeal held that "if the opponent is the sole appellant against an interlocutory decision maintaining a patent in amended form, the patent proprietor is primarily restricted during appeal proceedings to defending the patent in the form in which it was maintained by the opposition division in its interlocutory decision. Amendments proposed by the patent proprietor as a party to the proceedings as of right under Article 107, second sentence, EPC, may be rejected as inadmissible by the board of appeal if they are neither appropriate nor necessary" (cf. Order, point 2). In the present case, the respondents, having had their main request accepted, were not adversely affected by the decision of the opposition division and thus could not lodge an appeal (cf. Article 107 EPC). However, as the said main request is now successfully challenged by the appellants (cf.

requérant VII a présenté un calcul montrant que cette omission dans la requête subsidiaire 3 entraîne une diminution du nombre de nucléotides de référence (sondes, sites de restriction), qui n'atteint plus que 13,5% du nombre total de nucléotides indiqué dans la figure 5 selon la requête principale (214 sur 1581), ce qui, d'après ce requérant, montre bien la différence considérable qui existe entre les deux requêtes au niveau de l'étendue de la protection conférée. Aussi, compte tenu de la décision G 4/93 (citée supra; cf. aussi G 9/92, JO OEB 1994, 875), la présente requête ne devrait-elle pas être admise dans la procédure, car si la Chambre y faisait droit, les requérants seraient dans une situation pire que s'ils n'avaient pas formé de recours ("*reformatio in peius*").

La position de l'intimé

39. L'intimé a répliqué que bien qu'elles utilisent des termes différents, les revendications selon la requête subsidiaire 3, les revendications selon la requête principale et les revendications du brevet tel que délivré ont toutes la même vaste portée, à savoir qu'elles couvrent la préparation de n'importe quel t-PA humain et de dérivés fonctionnels dans un organisme hôte recombinant. Bien que différents, les textes des revendications selon ces requêtes ont donc la même étendue. Dans ces conditions, l'interdiction énoncée dans la décision G 4/93 (citée supra) ne peut pas s'appliquer.

Les conclusions de la Chambre

40. Dans la décision G 4/93 (citée supra), la Grande Chambre de recours a déclaré que "si l'opposant est l'unique requérant contre une décision intermédiaire maintenant le brevet dans sa forme modifiée, le titulaire du brevet ne peut en principe dans le cadre de la procédure de recours que défendre le brevet tel qu'approuvé par la division d'opposition dans sa décision intermédiaire. La chambre de recours peut rejeter toutes les modifications proposées par le titulaire du brevet en sa qualité de partie à la procédure conformément à l'article 107, deuxième phrase CBE, si ces modifications ne sont ni utiles ni nécessaires" (cf. dispositif, point 2). Dans la présente affaire, l'intimé ne pouvait faire valoir que la décision de la division d'opposition n'avait pas fait droit à ses prétentions, vu que celle-ci avait fait droit à sa requête principale. Il ne pouvait donc pas former de recours (cf. article 107 CBE). Toutefois, comme cette

führen aber nun erfolgreich angefochten worden ist (s. vorstehende Schlußfolgerungen der Kammer), liegt es auf der Hand, daß der Beschwerdegegner die gegen den Hauptantrag erhobenen Einwände durch Vorlage von Änderungen zu entkräften sucht, um sein Patentbegehren zu verteidigen. Seine entsprechenden Anträge wären nach der Entscheidung G 4/93 (s. o.) allerdings zurückzuweisen, wenn die Beschwerdeführer bei Zulassung der geänderten Ansprüche durch die Beschwerdekammer schlechter gestellt würden als ohne ihre Beschwerde.

41. Daher gilt es nun zu klären, ob der durch den strittigen Hilfsantrag abgesteckte Schutzbereich größer ist als derjenige nach dem Hauptantrag (Ansprüche des von der Einspruchsabteilung aufrechterhaltenen Patents, s. Nr. IV). Dreh- und Angelpunkt des Hauptantrags waren "die in Abb. 5 dargestellte Aminosäuresequenz 1 - 527" und deren Allele und Derivate. Da die Kammer der Anmeldung den ersten Prioritätstag abgesprochen hat und der Hauptantrag am daraus resultierenden Neuheitsmangel scheiterte (s. Nrn. 3 - 17), bemüht sich der Beschwerdegegner im jetzt vorliegenden Antrag mit Fug und Recht, bei der Definition des Proteins einen Verweis auf Abbildung 5 zu vermeiden. Das Protein wird nun durch die für das Protein codierende DNA und seine Funktion definiert. Die für das Protein codierende DNA wiederum wird nicht durch eine Sequenz definiert, sondern durch ihre Herkunft ("cDNA ..., die von mRNA aus der Bowes-Melanomzelllinie gewonnen wird"), das ("in Abb. 4 dargestellte") Restriktionsmuster und ihre starke Hybridisierung mit den Sequenzen i bis iii. Der Beschreibung der Patentschrift ist zu entnehmen, daß eine solche DNA tatsächlich für die in Abbildung 5 dargestellte Aminosäuresequenz 1 - 527 codiert.

42. Die Kammer räumt ein, daß die in Anspruch 1 des vorliegenden Antrags enthaltene Definition, wonach "das Protein eine Sequenz von 527 Aminosäuren von N-terminalem Serin bis C-terminalem Prolin umfaßt, die durch cDNA codierbar ist", breiter gefaßt ist als der Verweis auf ein "Protein, das ... die in **Abb. 5 dargestellte** Aminosäuresequenz 1 - 527 umfaßt" (Hervorhebung durch die Kammer). Andererseits war auch in Anspruch 2 des Hauptantrags (s. Nr. IV) schon von Allelen und Derivaten "der in Abb. 5 dargestellten Aminosäuresequenz 1 - 527" die Rede. Die Beschwerdeführer wurden von

the board's conclusions supra), the respondents can be expected to put forward amendments in order to defend their case by trying to overcome the objections raised in respect of the main request. However, in accordance with decision G 4/93 (supra), amended claim requests which, if accepted by the board, would put the appellants in a worse position than if they had not appealed must be rejected.

41. It must therefore be examined whether the extent of protection conferred by the subsidiary claim request at issue is larger than that conferred by the main request (claims as maintained by the opposition division; cf. Section IV supra). This main request was constructed around "the amino acid sequence 1-527 as depicted in Figure 5" and its alleles and derivatives. As the latter request failed for lack of novelty in consequence of the board's negative finding in respect of the question of the entitlement to the first priority date (cf. points 3 to 17 supra), the respondents legitimately attempt in the present request a definition of the protein which avoids a reference to Figure 5. The protein is now defined in terms of the DNA encoding it as well as of its function. The DNA encoding the protein is not defined in terms of a sequence, but in terms of its origin ("cDNA derived from mRNA extracted from Bowes melanoma cell line"), its restriction pattern ("shown in Fig 4") and its capability to hybridise strongly with sequences (i) to (iii). The description in the patent specification demonstrates that such a DNA indeed encodes the amino acid sequence 1-527 as depicted in Figure 5.

42. The board observes that, although it is true that the definition "said protein comprises a sequence of 527 amino acids from N-terminal serine to C-terminal proline encodable by cDNA..." referred to in claim 1 of the present request is broader in scope than "a protein... which comprises amino acid sequence 1-527 as depicted in Fig. 5" (emphasis added), it is also true that claim 2 of the main request (cf. Section IV supra) already referred to alleles and derivatives "of the amino acid sequence 1-527 depicted in Fig. 5". The appellants, though during oral proceedings asked by the board to do so, were

requête principale est désormais attaquée avec succès par les requérants (cf. les conclusions de la Chambre exposées supra), on peut s'attendre à ce que l'intimé présente des modifications afin de défendre son brevet, en tentant de riposter aux objections soulevées au sujet de sa requête principale. Cependant, comme dans l'affaire G 4/93 (citée supra), il y a lieu de rejeter les requêtes modifiées qui, si la Chambre y faisait droit, placeraient le requérant dans une situation pire que s'il n'avait pas formé de recours.

41. Il y a donc lieu d'examiner si les revendications selon la requête subsidiaire en question ont une portée plus large que les revendications selon la requête principale (revendications telles que maintenues par la division d'opposition; cf. point IV supra). Cette requête principale était centrée sur la "séquence d'acides aminés 1-527 telle que représentée à la figure 5", ainsi que sur ses allèles et dérivés. Comme elle a été rejetée pour défaut de nouveauté, la Chambre ayant conclu qu'elle ne pouvait pas revendiquer la première date de priorité (cf. points 3 à 17 supra), l'intimé a tenté avec juste raison dans la requête subsidiaire 3 de définir la protéine sans faire référence à la figure 5. La protéine est désormais définie par l'ADN la codant et par sa fonction. L'ADN codant la protéine n'est pas défini par une séquence, mais par son origine ("ADNc dérivé d'ARNm extrait de la lignée de cellules de mélanome de Bowes"), son schéma de restriction ("montré à la figure 4") et sa capacité à s'hybrider fortement avec les séquences (i) à (iii). La description figurant dans le fascicule du brevet montre que cet ADN code effectivement la séquence d'acides aminés 1-527 représentée à la figure 5.

42. La Chambre fait observer que s'il est vrai que la définition donnée dans la revendication 1 selon la requête subsidiaire 3, à savoir "ladite protéine comprend une séquence de 527 acides aminés à partir de la sérine N terminale jusqu'à la proline C terminale pouvant être codée par un ADNc ...", a une portée plus large qu'"une protéine ... qui comprend la séquence d'acides aminés 1-527 telle que représentée à la figure 5" (c'est la Chambre qui souligne), il n'en demeure pas moins que la revendication 2 selon la requête principale (cf. point IV supra) mentionnait déjà les allèles et les dérivés "de la

der Kammer in der mündlichen Verhandlung aufgefordert, ein Beispiel zu nennen, das unter die nun vorliegenden, nicht aber unter die von der Einspruchsabteilung für zulässig befundenen Ansprüche fällt, waren hierzu aber nicht in der Lage. Die Kammer folgert daraus, daß die Anträge insgesamt letztlich denselben Schutzzumfang haben. Zudem wird der im Hauptantrag enthaltene vage Ausdruck "Funktion von menschlichem tPA" im nun vorliegenden Antrag klar umrissen (s. Nr. 29). Wenn diesem stattgegeben würde, wären die Beschwerdeführer nach Auffassung der Kammer somit nicht schlechter gestellt, als wenn sie keine Beschwerde eingelegt hätten. Daher kann der Antrag zugelassen werden.

Ausreichende Offenbarung (Art. 83 EPÜ)

Standpunkt der Beschwerdeführer

43. Die Beschwerdeführer wenden ein, die vorliegende Erfindung sei nicht so klar und vollständig offenbart, daß ein Fachmann sie danach ausführen könne. Im einzelnen machen sie folgendes geltend:

i) Die Bowes-Melanomzelllinie sei zwar in einigen Labors verfügbar, der Öffentlichkeit aber nicht (als Hinterlegung bei einer anerkannten Hinterlegungsstelle) in einer Form allgemein zugänglich gewesen, die während der gesamten Laufzeit des Streitpatents einen ungehinderten Zugang gewährleistet hätte. In diesem Zusammenhang wurde auf das europäische Patent EP-B1-0 041 766 (Druckschrift 12) verwiesen, das nach einem Einspruch Dritter widerrufen worden sei, weil die Bowes-Melanomzelllinie nicht zugänglich gewesen sei und damit keine ausreichende Offenbarung vorgelegen hätte.

ii) Die Ausführungsbeispiele für die Expression in *E. coli* seien nicht nacharbeitbar, wie die vom Beschwerdeführer VII im Einspruchs- und Beschwerdeverfahren vorgelegten Versuchsberichte zeigten. Dies werde auch durch spätere Beweismittel (Druckschriften 36 - 38) belegt, aus denen hervorgehe, daß die Herstellung von menschlichem tPA in *E. coli* auch lange nach dem Prioritätstag noch problematisch gewesen sei. Deshalb dürfe der Beschwerdegegner zumindest diese spezifische Ausführungsart nicht beanspruchen.

unable to give any example that was within the claims now put forward, but not within the claims accepted by the opposition division. For this reason, in the board's view, the total scope of each request is the same. Moreover, it should be remarked that the vague expression "human t-PA function" of the main request has been clarified in the present request (cf. point 29 supra). Thus, in the board's judgment, should the present claim request be allowed, the appellants would not be in a worse position than if they had not appealed. Therefore, the said request can be admitted.

Sufficiency of disclosure (Article 83 EPC)

The appellants' position

43. The appellants object that the disclosure of the present invention is not sufficiently clear and complete for it to be carried out by the skilled person. In particular, they submit that:

(i) The Bowes melanoma cell line, although available in some laboratories, was not generally available to the public in a form (deposition with a recognised institution) which could ensure unlimited access thereto throughout the life-time of the patent in suit. In this respect, reference was made to the European patent EP-B1-0 041 766 (document (12)) which, following opposition by third parties, was revoked for lack of sufficient disclosure due to the non-availability of the Bowes melanoma cell line.

(ii) As shown by experimental reports submitted by appellants VII during the opposition and appeal proceedings, the examples concerned with the expression in *E. coli* are not workable. This is also supported by later evidence (cf. documents (36) to (38)) which shows that long after the priority date the production of human t-PA in *E. coli* was still problematic. Thus, the respondents are not entitled at least to claims directed to this specific embodiment.

séquence d'acides aminés 1-527 telle que représentée à la figure 5". Les requérants n'ont pas été en mesure de fournir, comme les y a invités la Chambre au cours de la procédure orale, un exemple qui soit couvert par les nouvelles revendications proposées, mais non par les revendications approuvées par la division d'opposition. Pour cette raison, la Chambre estime que la portée globale des revendications dans les différentes requêtes est la même. Il convient en outre de noter que l'expression vague "fonction de t-PA humain" selon la requête principale a été clarifiée dans la requête subsidiaire 3 (cf. point 29 supra). De l'avis de la Chambre, s'il était fait droit à cette requête, les requérants ne se trouveraient pas dans une situation pire que s'ils n'avaient pas formé de recours. Cette requête est donc admissible.

Caractère suffisant ou non de l'exposé (article 83 CBE)

La position des requérants

43. Les requérants objectent que la présente invention n'est pas exposée de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter. Ils ont en particulier allégué que:

i) Bien que disponible dans certains laboratoires, la lignée de cellules de mélanome de Bowes n'était pas en général accessible au public sous une forme (dépôt auprès d'une institution reconnue) assurant un accès illimité pendant toute la durée de vie du brevet en litige. Les requérants se référaient à cet égard au brevet européen EP-B1-0 041 766 (document 12), qui avait été révoqué à la suite d'une opposition formée par des tiers, l'exposé de l'invention ayant été jugé insuffisant du fait que la lignée de cellules de mélanome de Bowes n'était pas disponible.

ii) Comme le montrent les comptes rendus d'expériences produits par le requérant VII au cours des procédures d'opposition et de recours, les exemples portant sur l'expression dans *E. coli* ne peuvent pas être mis en oeuvre. Cette constatation est également étayée par des preuves produites ultérieurement (cf. documents 36 à 38), qui montrent que longtemps après la date de priorité, l'obtention de t-PA humain dans *E. coli* posait encore des problèmes. Par conséquent, l'intimé ne pouvait pour le moins revendiquer ce mode de réalisation particulier.

iii) Die Beschreibung der Patentschrift enthalte nicht genügend Angaben zu den die Fibrinbindung betreffenden und den immunologischen Tests, die für die Unterscheidung zwischen menschlichem tPA und Urokinase wichtig seien (s. Beschreibung, S. 3, Zeilen 44 - 52).

iv) Die Angaben zu der in Anspruch 1 genannten Sonde iii seien irreführend, da bekanntlich nicht das HpaII-RsaI-Fragment, sondern das RsaI-PstI-Fragment zu ihrer Isolierung verwendet werde (s. Pennica et al. (18)).

v) Die Beschreibung des Streitpatents enthalte kein einziges Beispiel eines funktionellen Derivats. Dennoch werde eine Vielzahl möglicher Derivate beansprucht. Dies sei nichts anderes als eine Aufforderung zur Durchführung eines Forschungsprogramms zur Ermittlung geeigneter Derivate von menschlichem tPA (s. vorstehend T 435/91).

Schlußfolgerungen der Kammer

44. Die Kammer beurteilt die vorstehenden Einwände wie folgt:

i) Es liegen viele Beweise dafür vor, daß Bowes-Melanomzellen allgemein zugänglich waren, daß sie die wissenschaftlichen Mitarbeiter von tPA-Forschungsprojekten frei untereinander austauschten (s. beispielsweise Druckschriften 7, 13 und 17) und daß ihre Verwendung oder Weitergabe weder durch Geheimhaltungsvereinbarungen noch durch sonstige vertragliche Verpflichtungen zwischen den Forschern eingeschränkt war. Nicht nachgewiesen wurde dagegen, daß nur einige ausgewählte Labors befristeten Zugang zu den Zellen gehabt hätten. Somit gehörten die Bowes-Melanomzellen nach Einschätzung der Kammer schon am Prioritätstag zum Stand der Technik. Unter diesen Umständen kann sich die Kammer der Auffassung der Beschwerdeführer nicht anschließen, daß der Beschwerdegegner verpflichtet gewesen wäre, durch eine Hinterlegung nach Regel 28 EPÜ sicherzustellen, daß diese Zellen während der gesamten Laufzeit des Patents zugänglich sind.

ii) Nach ständiger Rechtsprechung (s. beispielsweise T 281/86, ABI. EPA 1989, 202, T 301/87 (s. o.) und T 292/85, ABI. EPA 1989, 275) ist im Rahmen des Artikels 83 EPÜ nicht zu prüfen, ob ein konkret beschriebenes Ausführungsbeispiel genau wiederholbar ist, sondern vielmehr, ob die gesamte patentgemäße Lehre zu

(iii) The description of the patent specification does not contain enough information with respect to the fibrin-binding and immunological assays which are important for distinguishing human t-PA from urokinase (cf. description, page 3, lines 44 to 52).

(iv) The information in respect of probe (iii) of claim 1 is misleading as it is known that not the HpaII-RsaI fragment, but the RsaI-PstI fragment was used for its isolation (cf. Pennica et al. (18)).

(v) Not a single example of a functional derivative is provided in the description of the patent in suit. Though, a wealth of possible derivatives are claimed. This is nothing more than an invitation to carry out a research programme in order to find suitable derivatives of human t-PA (cf. decision T 435/91 supra).

The board's conclusions

44. In respect of the above objections, the board's view is as follows:

(i) a large body of evidence shows that Bowes melanoma cells were generally available and freely exchanged in the scientific community among all those engaged in a research programme on t-PA (cf., for example, documents (7), (13), (17)) and that neither secrecy agreements nor contractual obligations among the research workers restricted the use or dissemination of the cells. Further, no evidence was produced that the cells would be available only to some selected laboratories for a limited time period. Thus, in the board's judgment, the Bowes melanoma cells were part of the state of the art already at the priority date. Under these circumstances the board cannot agree to the appellants' position that it would have been the respondents' obligation to ensure their availability for the lifetime of the patent in suit by means of a deposition under Rule 28 EPC.

(ii) According to the established case law (cf., for example, T 281/86, OJ EPO 1989, 202; T 301/87, supra, and T 292/85, OJ EPO 1989, 275), the question under Article 83 EPC is not whether or not a specifically described example is exactly repeatable, but whether the overall teaching of a patent in respect of a

iii) La description figurant dans le fascicule du brevet ne contient pas suffisamment d'informations sur la liaison à la fibrine et sur les essais immunologiques, qui sont importants pour permettre de distinguer le t-PA humain de l'urokinase (cf. description, page 3, lignes 44 à 52).

iv) L'information donnée au sujet de la sonde (iii) selon la revendication 1 risque d'induire en erreur, puisque l'on sait que c'est le fragment RsaI-PstI, et non le fragment HpaII-RsaI, qui a été utilisé pour l'isoler (cf. document 18, Pennica et al.).

v) La description du brevet en litige ne contient pas un seul exemple de dérivé fonctionnel, alors qu'il est revendiqué une foule de dérivés possibles, si bien qu'il ne s'agit là que d'une invitation à mettre en oeuvre un programme de recherche afin de trouver des dérivés appropriés de t-PA humain (cf. décision T 435/91 citée supra).

Les conclusions de la Chambre

44. En ce qui concerne les objections ci-dessus, la Chambre estime que:

i) Il ressort d'un grand nombre de preuves que les cellules de mélanome de Bowes étaient d'une manière générale disponibles et librement échangées dans la communauté scientifique composée de l'ensemble des personnes engagées dans un programme de recherche sur le t-PA (cf. par ex. les documents 7, 13 et 17), et que les chercheurs n'étaient pas liés par des accords de confidentialité ou des obligations contractuelles limitant l'utilisation ou la dissémination des cellules. En outre, il n'avait pas été fourni la preuve que les cellules n'étaient accessibles qu'à quelques laboratoires sélectionnés, pour une période de temps limitée. Aussi, de l'avis de la Chambre, les cellules de mélanome de Bowes étaient déjà comprises dans l'état de la technique à la date de priorité. Dans ces conditions, la Chambre, à la différence des requérants, ne peut considérer que l'intimé aurait dû faire en sorte que ces cellules soient accessibles pendant toute la durée du brevet en litige, en procédant à un dépôt au sens de la règle 28 CBE.

ii) Selon la jurisprudence constante les chambres de recours (cf. par ex. T 281/86, JO OEB 1989, 202; T 301/87, citée supra, et T 292/85, JO OEB 1989, 275), la question que soulève en l'occurrence l'application de l'article 83 CBE n'est pas de savoir si un exemple particulier qui a été décrit est exactement reproductible,

einer beanspruchten Ausführungsart dem Fachmann zuverlässig deren Ausführung ermöglicht. Die Lehre des Streitpatents zur Expression von menschlichem tPA in Säugerzellen (s. Ansprüche 5 und 6) wird von den Beschwerdeführern im vorliegenden Fall nicht beanstandet. Ihr Einwand der unzureichenden Offenbarung gilt der Expression in *E. coli*, die Gegenstand des Anspruchs 4 ist. Nach Auffassung der Kammer belegen die von den Beschwerdeführern hierzu nachgereichten Beweismittel jedoch nicht, daß die Expression eines menschlichen tPA-Moleküls in *E. coli* unmöglich war, sondern lediglich, daß keine "signifikante" Expression von aktivem tPA nachweisbar war (s. *Sarmientos et al.* (36)), daß sich "der Großteil des Proteins im Cytoplasma in inaktiver Form ansammelt" (s. *Krause* (37)) oder daß "die Expression dürftig ist" (s. *Rothstein et al.* (38)). An dieser Stelle sei nochmals daran erinnert, daß es hier um die Frage geht, ob die Lehre des Streitpatents überhaupt eine Expression von menschlichem tPA in *E. coli* ermöglicht. Dies wird durch die genannten späteren Beweismittel eher bestätigt, da sie belegen, daß eine DNA-Sequenz, die für menschlichen tPA codiert, tatsächlich in einem rekombinanten *E. coli*-System exprimiert werden kann. Selbst wenn das konkret beschriebene Ausführungsbeispiel nicht genau wiederholbar ist, wie die vom Beschwerdeführer VII eingereichten Versuchsberichte zeigen sollen, wird dadurch die Lehre des Streitpatents als Ganzes nicht in Frage gestellt. Das Augenmerk ist hier auf die gesamte Offenbarung (vollständige Nucleotidsequenz, die für menschlichen tPA codiert, und dessen Aminosäuresequenz) zu richten und nicht auf ein einzelnes Beispiel einzuzwängen, das schließlich nur umreißt, wie der Beschwerdegegner zum Endergebnis gelangt ist. Nach Überzeugung der Kammer kann der Fachmann anhand der Angaben zur Sequenz und der Ergebnisse ihrer Expression in einem Säuger als Wirtsorganismus ohne eigenes erfinderisches Zutun oder unzumutbaren experimentellen Aufwand die Expression im *E. coli*-System bewerkstelligen.

iii) Immunologische und die Fibrinbindung betreffende Tests für menschlichen tPA waren am Prioritätstag Stand der Technik (s. beispielsweise *Rijken et al.* (7)), insbe-

claimed embodiment can reliably lead the skilled person to put it into practice. In the present case, the appellants do not dispute that the teaching of the patent in suit as regards expression of human t-PA in mammalian cells (cf. claims 5 and 6) is sufficient. They dispute sufficiency of disclosure in respect of the expression in *E. coli* which is the subject of claim 4. In this respect, the board observes that the later evidence submitted by the appellants does not prove that it was impossible to obtain expression of a human t-PA molecule in *E. coli*, but that expression of active t-PA "at a significant level" (cf. *Sarmientos et al.* (36)) was not shown, or that "most of the protein accumulates in the cytoplasm in an inactive form" (cf. *Krause* (37)), or that "expression is poor" (*Rothstein et al.* (38)). It should be remembered that at issue here is whether the teaching of the patent in suit is sufficient in order to achieve expression of human t-PA in *E. coli* at any level. In this respect, the quoted later evidence is rather confirmatory because it demonstrates that a DNA sequence encoding human t-PA can indeed be expressed in an *E. coli* recombinant system. Even if the specifically described example is not exactly repeatable as allegedly shown by the experimental reports submitted by appellants VII, it does not invalidate the teaching of the patent in suit as a whole. This must be seen from the wider perspective of the overall disclosure (full nucleotide sequence encoding human t-PA and amino acid sequence of the latter), not from the narrow angle of a single example which after all outlines only how the respondents arrived at the final result. In the board's view, the skilled person, given the stated sequence information and the results of its expression in a mammalian host, does not have to apply inventive skill or undue experimentation in order to achieve expression in the *E. coli* system.

(iii) Immunological and fibrin-binding assays of human t-PA were part of the state of the art at the priority date (cf., for example, *Rijken et al.* (7)), in particular "Experimental

mais si, considéré dans son ensemble, l'enseignement d'un brevet au sujet d'un mode de réalisation revendiqué permet à coup sûr à l'homme du métier de le mettre en pratique. En l'espèce, les requérants ne jugent pas insuffisant l'enseignement fourni par le brevet en litige au sujet de l'expression de t-PA humain dans des cellules de mammifère (cf. revendications 5 et 6). Ils contestent par contre comme insuffisant l'exposé de l'expression dans *E. coli* qui constitue l'objet de la revendication 4. A cet égard, la Chambre note qu'il ressort des preuves fournies ultérieurement par les requérants non pas qu'il était impossible d'exprimer une molécule de t-PA humain dans *E. coli*, mais que l'expression de t-PA actif "à un niveau significatif" (cf. document 36, *Sarmientos et al.*) n'était pas démontrée, ou que "la majeure partie de la protéine s'accumule dans le cytoplasme sous une forme inactive" (cf. document 37, *Krause*), ou encore que "l'expression est pauvre" (document 38, *Rothstein et al.*). Rappelons qu'il s'agit ici de savoir si l'enseignement du brevet en litige est suffisant pour permettre d'obtenir l'expression du t-PA humain dans *E. coli* à n'importe quel niveau. A cet égard, la dernière preuve citée tendrait plutôt à confirmer l'existence de cette possibilité puisque elle montre qu'une séquence d'ADN codant du t-PA humain peut effectivement être exprimée dans un système recombinant d'*E. coli*. Même si l'exemple particulier décrit ne peut pas être reproduit à l'identique, comme le montreraient selon le requérant VII les compte rendus d'expériences qu'il a produits, il ne permet pas de rejeter en bloc l'enseignement du brevet en litige. Il convient de se placer dans la perspective plus large de l'exposé considéré dans son ensemble (la séquence nucléotidique complète codant le t-PA humain et sa séquence d'acides aminés), et non de se cantonner dans un seul exemple, qui ne fait après tout que montrer de quelle manière l'intimé est parvenu au résultat final. De l'avis de la Chambre, l'homme du métier qui connaît les informations relatives à la séquence et les résultats de l'expression de cette séquence dans un hôte mammifère n'aurait pas besoin de faire preuve d'esprit inventif ni de réaliser un nombre excessif d'expériences pour pouvoir réussir l'expression dans le système *E. coli*.

iii) Les essais immunologiques et ceux portant sur la liaison à la fibrine du t-PA humain étaient compris dans l'état de la technique à la date de priorité (cf. par ex. document 7

sondere "Experimental Procedures") und bedurften in der Beschreibung der Patentschrift keiner näheren Ausführungen, da ihre Durchführung für den Fachmann nichts Ungewöhnliches war.

iv) Daß die Isolierung der in Anspruch 1 genannten Sonde iii tatsächlich nicht über das angegebene HpaII-RsaI-Fragment von pPA25E10, sondern über das benachbarte RsaI-PstI-Fragment erfolgte, spielt für die Frage der ausreichenden Offenbarung keine Rolle, weil auch das erstgenannte Fragment aufgrund seiner Struktur mit einem 4,2-kb-PvuII-Fragment genomischer menschlicher DNA zu hybridisieren vermag ... Dies bestätigen auch die Aufzeichnungen von Pennica (s. Notebook 6, S. 90- 95, das der Beschwerdegegner mit Schreiben vom 7. Mai 1991 eingereicht hat). Ihnen ist zu entnehmen, daß die 110 bp umfassende HpaII-RsaI-Sonde tatsächlich zum nochmaligen Screening positiver Klone benutzt wurde, die man bereits durch Screening mit dem 230 bp umfassenden RsaI-PstI-Fragment gefunden hatte.

v) Bei Vorgabe einer molekularen Grundstruktur (hier: Nucleotidsequenz und daraus abgeleitete Aminosäuresequenz von menschlichem tPA) und einer zu testenden Aktivität (hier: Fähigkeit zur Katalysierung der Umwandlung von Plasminogen in Plasmin, Bindung an Fibrin und immunologische Eigenschaften von tPA) kann vom Fachmann erwartet werden, daß er in der Lage ist, ohne erfinderisches Zutun oder unzumutbaren experimentellen Aufwand durch Aminosäuredeletion, -substitution, -insertion, -addition oder -austausch im Rahmen von Routineversuchen die festgelegten funktionellen Derivate des Moleküls herzustellen.

45. Alles in allem rechtfertigt nach Ansicht der Kammer keiner der von den Beschwerdeführern erhobenen Einwände den Schluß, daß die Offenbarung des beanspruchten Gegenstands nicht so klar und vollständig ist, daß ein Fachmann die Erfindung danach ausführen kann. Damit entspricht das Streitpatent den Erfordernissen des Artikels 83 EPÜ.

Bestehen des Prioritätsrechts (Art. 87 und 88 EPÜ)

46. Nach Auffassung der Kammer kann dem im vorliegenden Hilfsantrag beanspruchten Gegenstand der Prioritätstag von P1 zuerkannt wer-

procedures") and needed not to be addressed in detail in the description of the patent specification as their performance involved nothing out of the ordinary for a skilled person.

(iv) The fact that the isolation of probe (iii) referred to in claim 1 historically involved not the stated HpaII-RsaI fragment of pPA25E10, but the adjacent fragment RsaI-PstI is irrelevant with respect to the question of sufficiency of disclosure because the former fragment, due to its structure, is equally capable of hybridisation with a 4.2kb PvuII fragment of human genomic DNA ... This is also confirmed by the Pennica's notebooks - see Notebook 6, pages 90 to 95, filed by the respondents with letter dated 7 May 1991 - in which it is indicated that the 110bp HpaII-RsaI probe was in fact used for rescreening positive clones obtained by screening with the 230bp RsaI-PstI fragment.

(v) When given a basic molecular structure (here: the nucleotide sequence and deduced amino acid sequence of human t-PA) and an activity to be tested (here: capability of catalyzing the conversion of plasminogen to plasmin, binding to fibrin, and t-PA's immunological properties), the average skilled person can be expected to be able to prepare without application of inventive skill or undue experimentation generic functional derivatives of the molecule by way of amino acid deletion, substitution, insertion, addition or replacement within the framework of routine trials.

45. In summary, in the board's judgment, none of the objections put forward by the appellants can lead to the conclusion that the disclosure of the claimed subject-matter is not sufficiently clear and complete for it to be carried out by a person skilled in the art. Consequently, the requirements of Article 83 EPC are met by the patent in suit.

Entitlement to priority (Articles 87 and 88 EPC)

46. In the board's opinion, the claimed subject-matter of this request is entitled to the priority date of P1 because all elements which

(Rijken et al.), en particulier les "procédures expérimentales"), et il n'était pas nécessaire de les présenter en détail dans la description du fascicule du brevet, leur réalisation ne posant pas de problèmes extraordinaires pour l'homme du métier.

iv) Le fait que l'isolement de la sonde (iii) selon la revendication 1 fasse intervenir au départ non pas le fragment HpaII-RsaI de pPA25E10 qui avait été indiqué, mais le fragment adjacent RsaI-PstI ne peut être invoqué pour dénoncer l'insuffisance de l'exposé, car le premier fragment peut également, de par sa structure, s'hybrider avec un fragment PvuII de 4,2 kb d'ADN génomique humain ..., comme le confirment également les carnets de Pennica - cf. Notebook 6, pages 90 à 95, produits par l'intimé avec sa lettre du 7 mai 1991, dans lesquels il était indiqué que la sonde HpaII-RsaI de 110 bp avait été en fait utilisée pour cribler des clones positifs obtenus par criblage avec le fragment RsaI-PstI de 230 bp.

v) Lorsqu'il s'agit de tester une structure moléculaire de base donnée (en l'occurrence la séquence nucléotidique et la séquence d'acides aminés de t-PA humain qui est déduite) et une activité (en l'occurrence la capacité à catalyser la conversion du plasminogène en plasmine, la liaison à la fibrine et les propriétés immunologiques du t-PA), il est considéré que l'homme du métier peut préparer des dérivés fonctionnels génériques de la molécule, par délétion, substitution, insertion, addition ou remplacement d'acides aminés, en n'effectuant que des essais de routine ne nécessitant de sa part ni esprit inventif, ni efforts extraordinaires d'expérimentation.

45. Bref, la Chambre est d'avis qu'aucune des objections soulevées par les requérants ne permet de conclure que l'objet revendiqué n'est pas exposé de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter. En conséquence, le brevet en litige satisfait aux conditions requises à l'article 83 CBE.

Droit de priorité (articles 87 et 88 CBE)

46. De l'avis de la Chambre, l'objet revendiqué selon la présente requête peut bénéficier de la date de priorité du document P1, car tous les élé-

den, da alle ihn kennzeichnenden Elemente bereits in P1 zu finden sind und damit **dieselbe** Erfindung vorliegt. So bezieht sich P1 auf ein Verfahren zur Herstellung von menschlichem tPA-Protein durch Expression einer transformierten DNA in einem rekombinanten Wirtsorganismus wie E. coli oder Säugerzellen (s. S. 1- 8), wobei das Protein eine Sequenz von 527 Aminosäuren von N-terminalem Serin bis C-terminalem Prolin (s. Abb. 5) umfaßt, die durch cDNA codiert wird, die von mRNA aus Bowes-Melanomzellen gewonnen werden kann (s. S. 21), das in Abbildung 4 dargestellte Restriktionsmuster besitzt und stark mit den auch in Anspruch 1 des vorliegenden Antrags genannten Sonden i bis iii hybridisiert (s. S. 27, Zeile 3; S. 29, drittletzte Zeile; S. 30- 32 in Verbindung mit Abb. 5 und insbesondere den Nucleotiden zu den Aminosäureresten Nrn. 30 - 67, die mit den entsprechenden Nucleotiden in Abb. 5 des Streitpatents übereinstimmen). In P1 ist ferner die Herstellung von Varianten dieses Proteins erwähnt, bei denen es sich entweder um natürliche Allele oder um Varianten handelt, die durch Aminosäuredeletion, -substitution, -insertion, -inversion oder -addition gewonnen werden (s. S. 38). Damit steht dem Hilfsantrag 3 als Prioritätstag der 5. Mai 1982 (P1) zu.

characterise it are found in the P1 document and thus is the same invention. In particular, P1 relates to a process for the preparation of human t-PA protein by expression in a recombinant host organism, such as E.coli or mammalian cells, of a transforming DNA (cf. pages 1 to 8), said protein comprising a sequence of 527 amino acids from N-terminal serine to C-terminal proline (cf. Figure 5) as encoded by cDNA derivable from mRNA extracted from Bowes melanoma cells (cf. page 21) which has the restriction pattern shown in Figure 4 and hybridises strongly with the same probes (i) to (iii) referred to in claim 1 of the present request (cf. page 27, line 3; page 29, third line from the bottom; pages 30 to 32 in connection with Figure 5, in particular the nucleotides corresponding to the amino acid residues Nos. 30 to 67 which are identical with the corresponding ones of Figure 5 of the patent in suit). Document P1 also makes reference to the preparation of variants of the said protein, these being either natural allelic variants or variants derived from amino acid deletions, substitutions, insertions, inversions or additions (cf. page 38). Thus, subsidiary request 3 is entitled to the priority date of 5 May 1982 (P1).

ments le caractérisant sont déjà exposés dans ce document : il s'agit donc de la même invention. En particulier, le document P1 porte sur un procédé de préparation d'une protéine de t-PA humain par expression d'un ADN transformant (cf. p. 1 à 8) dans un organisme hôte recombinant, tel que E.coli ou des cellules de mammifère, ladite protéine comprenant une séquence de 527 acides aminés à partir de la sérine N-terminale jusqu'à la proline C terminale (cf. figure 5), telle que codée par de l'ADNc pouvant être dérivé d'ARNm extrait de cellules de mélanome de Bowes (cf. page 21), qui a le schéma de restriction représenté à la figure 4 et qui s'hybride fortement avec les mêmes sondes (i) à (iii) selon la revendication 1 de la requête subsidiaire 3 (cf. page 27, ligne 3; page 29, troisième ligne à partir de la fin ; pages 30 à 32 en liaison avec la figure 5, en particulier les nucléotides correspondant aux résidus d'acides aminés nos 30 à 67 qui sont identiques à ceux selon la figure 5 du brevet en litige). Le document P1 fait également référence à la préparation de variants de ladite protéine, qui sont soit des variants alléliques naturels, soit des variants obtenus par délétion, substitution, insertion, inversion ou addition d'acides aminés (cf. page 38). La requête subsidiaire 3 peut donc revendiquer la date de priorité du 5 mai 1982 (document P1).

Neuheit (Art. 54 EPÜ)

...

Erfinderische Tätigkeit (Art. 56 EPÜ)

...

59. Gegen die abhängigen Ansprüche und den Wortlaut der Ansprüche für Österreich bestehen keine Einwände. Aus diesen Gründen gelangt die Kammer zu dem Schluß, daß der Gegenstand des vorliegenden Antrags erfinderisch ist. Damit kann dem Hilfsantrag 3 (mit Ansprüchen 1 - 15 für alle Staaten außer Österreich und Ansprüchen 1 - 15 für Österreich) stattgegeben werden.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Die Sache wird mit der Anordnung an die erste Instanz zurückverwiesen, das Patent auf der Grundlage der Ansprüche 1 - 15 für alle Staaten

Novelty (Article 54 EPC)

...

Inventive step (Article 56 EPC)

...

59. No objections arise on the other dependent claims or on the formulation of the claims for AT. For these reasons, the board concludes that the subject-matter of the request at issue involves an inventive step. Thus, the subsidiary claim request 3 (claims 1 to 15 for non-AT states and claims 1 to 15 for AT) is allowable.

Order

For these reasons it is decided that:

1. The decision under appeal is set aside.
2. The case is remitted to the first instance with the order to maintain the patent on the basis of claims 1 to 15 (non-AT states) and claims 1 to 15

Nouveauté (article 54 CBE)

...

Activité inventive (article 56 CBE)

....

59. Les autres revendications dépendantes ainsi que la formulation des revendications pour AT n'appellent aucune objection. En conséquence, la Chambre conclut que l'objet de la requête subsidiaire 3 implique une activité inventive. Il peut donc être fait droit à cette requête (revendications 1 à 15 pour les Etats désignés autres que AT et revendications 1 à 15 pour AT).

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision contestée est annulée.
2. L'affaire est renvoyée à la première instance, à charge pour celle-ci de maintenir le brevet sur la base des revendications 1 à 15 (Etats désignés

außer Österreich und der gesonderten Ansprüche 1 - 15 für Österreich gemäß dem in der mündlichen Verhandlung eingereichten neuen Hilfsantrag 3 aufrechtzuerhalten.

(AT) of new subsidiary request 3 as filed in the oral proceedings.

autres que AT) et 1 à 15 (AT) selon la nouvelle requête subsidiaire 3, telle que déposée lors de la procédure orale.