

ENTSCHEIDUNGEN DER BESCHWERDEKAMMERN

**Entscheidung der Techni-
schen Beschwerdekammer
3.3.4 vom 11. Januar 1996
T 386/94 - 3.3.4
(Übersetzung)**

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: U. M. Kinkeldey
Mitglieder: F. L. Davison-Brunel
J.-C. Saisset
L. Galligani
W. Moser

**Patentinhaber/Beschwerdeführer:
Unilever N.V. et al.**

**Einsprechender/Beschwerdeführer:
Celltech Limited**

**Einsprechender/Beschwerdeführer:
Chr. Hansens Laboratorium A/S**

Stichwort: Chymosin/UNILEVER

**Artikel: 123 (2) und (3), 84, 83, 54 (3)
und (4), 56, 87, 88 EPÜ**

**Schlagwort: "ausreichende Offenba-
rung (bejaht)" - "Neuheit (bejaht)" -
"erfinderische Tätigkeit (verneint)"**

Leitsatz

Auf dem Gebiet der Gentechnik kann auf erfinderische Tätigkeit erkannt werden, wenn nicht mit guter Aussicht auf Erfolg davon auszugehen ist, daß sich ein bestimmtes Gen klonieren und exprimieren läßt. Kann der Fachmann aber am Prioritätstag davon ausgehen, daß die Klonierung und die Expression eines Gens relativ einfach zu bewerkstelligen sind, und werfen sie, auch wenn sie sehr arbeitsaufwendig sind, keine Probleme auf, die die Erfolgsaussichten fraglich erscheinen lassen, so liegt keine erfinderische Tätigkeit vor.

Sachverhalt und Anträge

I. Das europäische Patent Nr. 0 077 109 (Anmeldnr. 82 201 272.0) betreffend "DNA-Moleküle, die die Gene für Präprochymosin und seine Reifungsformen enthalten, und dadurch transformierte Mikroorganismen" wurde mit 18 Ansprüchen für zehn Vertragsstaaten erteilt. Es wurde die Priorität der Voranmeldung GB 8131004 (14. Oktober 1981) in Anspruch genommen.

II. Die Ansprüche 1, 14 und 18 des für alle benannten Staaten mit Ausnahme Österreichs erteilten Patents lauten wie folgt:

DECISIONS OF THE BOARDS OF APPEAL

**Decision of Technical Board of
Appeal 3.3.4 dated
11 January 1996
T 386/94 - 3.3.4
(Official text)**

Composition of the board:

Chairman: U. M. Kinkeldey
Members: F. L. Davison-Brunel
J.-C. Saisset
L. Galligani
W. Moser

**Patent proprietor/Appellant:
Unilever N.V., et al**

**Opponent/Appellant:
Celltech Limited**

**Opponent/Appellant: Chr. Hansens
Laboratorium A/S**

Headword: Chymosin/UNILEVER

**Article: 123(2) and (3), 84, 83, 54(3)
and (4), 56, 87, 88 EPC**

**Keyword: "Sufficiency of disclosure
(yes)" - "Novelty (yes)" - "Inventive
step (no)"**

Headnote

Inventive step may be acknowledged in the field of gene technology if there is no reasonable expectation of success that the cloning and expression of a given gene can be carried out. However, in a case where, at the priority date, a skilled person can expect to perform the cloning and expression of a gene in a fairly straightforward manner, and the cloning and expression, although requiring much work, does not pose such problems as to prove that the expectation of success was ill-founded, inventive step cannot be acknowledged.

Summary of facts and submissions

I. European patent No. 0 077 109 (application No. 82 201 272.0) relating to "DNA molecules comprising the genes for preprochymosin and its maturation forms and microorganisms transformed thereby" was granted for ten contracting states with eighteen claims. The priority of the earlier application GB 8131004 (14 October 1981) was claimed.

II. Claims 1, 14 and 18 of the patent as granted for all designated states except Austria read:

DECISIONS DES CHAMBRES DE RECOURS

**Décision de la chambre de
recours technique 3.3.4, en
date du 11 janvier 1996
T 386/94 - 3.3.4
(Traduction)**

Composition de la Chambre:

Président: U. M. Kinkeldey
Membres: F. L. Davison-Brunel
J.-C. Saisset
L. Galligani
W. Moser

**Titulaire du brevet: Requérant:
Unilever N.V. et al**

**Opposant/Requérant:
Celltech Limited**

**Opposant/Requérant: Chr. Hansens
Laboratorium A/S**

Référence: Chymosine/UNILEVER

**Article: 123(2) et (3), 84, 83, 54(3) et
(4), 56, 87, 88 CBE**

**Mot-Clé: "Divulgation suffisante
(oui)" - "Nouveauté (oui)" - "Activité
inventive (non)"**

Sommaire

Une activité inventive peut être reconnue dans le domaine du génie génétique si on ne peut pas entreprendre le clonage et l'expression d'un gène donné avec des chances raisonnables de réussite. Cependant, au cas où, à la date de priorité, l'homme du métier peut espérer réaliser le clonage et l'expression dudit gène de façon relativement simple, et que le clonage et l'expression, bien qu'exigeant beaucoup de travail, ne présente pas des difficultés telles que les espoirs de réussite se révèlent illusoire, l'activité inventive ne peut pas être reconnue.

Exposé des faits et conclusions

I. Le brevet européen n° 0 077 109 (demande n° 82 201 272.0) portant sur des "molécules d'ADN contenant les gènes pour la préprochymosine et ses formes de maturation et microorganismes ainsi transformés" a été délivré pour dix Etats contractants avec dix-huit revendications. La priorité de la demande GB antérieure n° 8131004 (14 octobre 1981) a été revendiquée.

II. Les revendications 1, 14 et 18 du brevet délivré pour tous les Etats désignés à l'exception de l'Autriche s'énoncent comme suit:

"1. Rekombinantes Plasmid, umfassend folgende Elemente in der angegebenen Reihenfolge:

(1) eine ds-rDNA, die für Präprochymosin, Prochymosin, Pseudochymosin oder Chymosin codiert,

(2) ein Translations-Stopcodon, das an das 3'-Ende des Plusstranges der ds-rDNA aus (1) gebunden ist,

(3) sowohl eine **E.coli**-Replikationsstelle als auch einen selektiven Marker,

(4) ein **E.coli**-Expressionsregulon stromaufwärts vom Plusstrang der ds-rDNA aus (1) und,

(5) wenn die ds-rDNA für Prochymosin, Pseudochymosin oder Chymosin codiert, ein Translations-ATG-Starttriplett, das an das 5'-Ende des Plusstranges der ds-rDNA aus (1) gebunden ist."

"14. Mikroorganismen, die transformiert sind durch Einbau

(a) einer ds-rDNA, die für Präprochymosin, Prochymosin, Pseudochymosin oder Chymosin codiert,

(b) eines Translations-Stopcodons, das an das 3'-Ende des Plusstranges der ds-rDNA aus (a) gebunden ist,

(c) eines selektiven Markers und vorzugsweise einer an diese Mikroorganismen angepaßten Replikationsstelle,

(d) eines für diese Mikroorganismen geeigneten Expressionsregulons stromaufwärts vom Plusstrang der ds-rDNA aus (a) und,

(e) wenn die ds-rDNA für Prochymosin, Pseudochymosin oder Chymosin codiert, eines Translations-ATG-Starttriplets, das an das 5'-Ende des Plusstranges der ds-rDNA aus (a) gebunden ist, wobei die Elemente a, b, d und wahlweise e in der Reihenfolge d-(e)-a-b vorliegen."

"18. Verfahren zur Herstellung von Präprochymosin oder einer seiner Reifungsformen Prochymosin, Pseudochymosin oder Chymosin, das die Züchtung eines Mikroorganismus gemäß einem der Ansprüche 14 bis 17, gegebenenfalls unter Selektionsdruck, und das Gewinnen von Präprochymosin oder einer Reifungsform desselben umfaßt."

Die Ansprüche 2 bis 11 sind direkt oder indirekt von Anspruch 1 abhän-

"1. A recombinant plasmid comprising the following elements in the order given:

(1) a ds-rDNA coding for preprochymosin, prochymosin, pseudochymosin or chymosin,

(2) a translational stop codon bound to the 3'-end of the plus strand of the ds-rDNA of (1),

(3) both an **E.coli** replication site and a selective marker,

(4) an **E.coli** expression regulon upstream of the plus strand of the ds-rDNA of (1) and

(5) when the ds-rDNA codes for prochymosin, pseudochymosin or chymosin, a translational initiation ATG-triplet bound to the 5'-end of the plus strand of the ds-rDNA of (1)."

"14. Micro-organisms, which are transformed by incorporation of

(a) a ds-rDNA coding for preprochymosin, prochymosin, pseudochymosin or chymosin,

(b) a translational stop codon bound to the 3'-end of the plus strand of the ds-rDNA of (a),

(c) a selective marker and preferably a replication site adapted to said micro-organisms,

(d) an expression regulon suitable for said micro-organisms upstream of the plus strand of the ds-rDNA of (a), and

(e) when the ds-rDNA codes for prochymosin, pseudochymosin or chymosin, a translational initiation ATG-triplet bound to the 5'-end of the plus strand of the ds-rDNA of (a), whereby the elements a, b, d and optionally e are present in the order d-(e)-a-b."

"18. A process for producing preprochymosin or any of its maturation forms prochymosin, pseudochymosin or chymosin, which comprises culturing a micro-organism according to any one of claims 14-17, optionally under selection pressure, and collecting the preprochymosin or a maturation form thereof."

Claims 2 to 11 are directly or indirectly dependent on claim 1 and

"1. Plasmide rekombinant comprenant les éléments suivants dans l'ordre indiqué

(1) ADN-rs codant pour la préprochymosine, la prochymosine, la pseudochymosine ou la chymosine,

(2) codon de terminaison de traduction lié à l'extrémité 3' du brin plus de l'ADNr-ds de (1),

(3) à la fois un site de répllication d'**E. coli** et un marqueur sélectif,

(4) régulon d'expression d'**E. coli** en amont du brin plus de l'ADNr-ds de (1), et

(5) lorsque l'ADNr-ds code pour la prochymosine, la pseudochymosine ou la chymosine, un triplet ATG d'initiation de traduction lié à l'extrémité 5' du brin plus de l'ADNr-ds de (1)."

"14. Micro-organismes qui sont transformés par l'incorporation

(a) d'un ADN-rs codant pour la préprochymosine, la prochymosine, la pseudochymosine de la chymosine,

(b) d'un codon de terminaison de traduction lié à l'extrémité 3' du brin plus de l'ADNr-ds de (a),

(c) d'un marqueur sélectif et de préférence d'un site de répllication adapté auxdits micro-organismes,

(d) d'un régulon d'expression approprié pour lesdits micro-organismes en amont du brin plus de l'ADNr-ds de (a) et

(e) lorsque l'ADNr-ds code pour la prochymosine, la pseudochymosine ou la chymosine, d'un triplet ATG d'initiation de traduction lié à l'extrémité 5' du brin plus de l'ADNr-ds de (a), les éléments a, b, d et éventuellement e étant présents dans l'ordre d-(e)-a-b."

"18. Procédé de production de la préprochymosine ou de l'une quelconque de ses formes de maturation prochymosine, pseudochymosine ou chymosine, qui comprend la culture d'un micro-organisme selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, éventuellement sous une pression de sélection et le recueil de la préprochymosine ou d'une forme de maturation de cette dernière."

Les revendications 2 à 11 dépendent directement ou indirectement de la

gig und beziehen sich auf besondere Ausführungsarten des Plasmids. Anspruch 12 ist auf eine Bakterienkultur gerichtet, die ein Plasmid gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 enthält; Anspruch 13 betrifft ein Verfahren zur Herstellung des Proteins unter Verwendung der Bakterienkultur gemäß Anspruch 12. Die Ansprüche 15 bis 17 betreffen bestimmte Ausführungsarten des Mikroorganismus gemäß Anspruch 14. Die Ansprüche für Österreich sind als Verfahrensansprüche formuliert und entsprechen denen für die übrigen Vertragsstaaten.

III. Gegen das europäische Patent wurde von zwei Parteien (Einsprechende 01 und 02) Einspruch eingelegt. Der Einsprechende 02 zog seinen Einspruch später zurück. Ferner wurde eine Beitrittserklärung nach Artikel 105 EPÜ eingereicht.

Unter Berufung auf die in Artikel 100 a) bis c) EPÜ enthaltenen Gründe wurde der Widerruf des Patents beantragt.

Im Verfahren vor der Einspruchsabteilung stützten sich die Beteiligten auf 87 Entgegenhaltungen. In der vorliegenden Entscheidung werden die nachstehend aufgeführten Schriften (unter Beibehaltung der von der Einspruchsabteilung vergebenen Numerierung) angezogen.

- (1): EP-A-0 068 691 (Celltech)
- (2): EP-A-0 057 350 (Coll.Res.)
- (3): EP-A-0 073 029 (Beppu)
- (15): "Principles of Gene Manipulations" von R. W. Old und S. B. Primrose, Blackwell Scientific Publications, 1980, Seiten 59 - 88
- (17): "Molecular Cloning, A laboratory Manual" von T. Maniatis et al., Cold Spring Harbor Laboratory, 1982, Seiten iii, v, 211 - 246, 309 - 361, 403 - 433
- (63): *Blobel et al.*, Symp.Soc.Exp.Res., 1979, Band 33, Seiten 9 - 36
- (68): *Williams, J. G.*, The preparation and screening of a cDNA clone bank, in "Genetic Engineering", Herausgeber: R. Williamson, Academic Press, 1981, Seiten 2 - 49
- (87): *Nishimori et al.*, J. Biochem., 1981, Band 90 (3), Seiten 901 - 904

IV. Am 21. Februar 1994 erließ die Einspruchsabteilung eine Zwischenentscheidung im Sinne des Artikels 106 (3) EPÜ, in der sie den Beitritt (Einsprechender 3) für zulässig erklärte und das Patent in geändertem Umfang mit 17 Ansprüchen auf der Grundlage des Hilfsantrags E aufrechterhielt. In den Ansprüchen 1 und 14 wurde die ds-rDNA aus (1)

relate to particular embodiments of the plasmid. Claim 12 relates to a bacterial culture containing a plasmid according to claims 1 to 11 and claim 13 relates to a process to produce the protein using the bacterial culture of claim 12. Claims 15 to 17 concern specific embodiments of the micro-organisms of claim 14. The claims for Austria are in the process form and correspond to the claims for the other contracting states.

III. Notices of opposition were filed against the European patent by two parties (opponents 01 and 02). Opponent 02 then withdrew the opposition. A notice of intervention under Article 105 EPC was also filed.

Revocation of the patent was requested on the grounds of Article 100(a) to 100(c) EPC.

During the procedure before the opposition division, eighty-seven documents were relied upon by the parties. Of these documents, the following are referred to in the present decision (the numbering used by the opposition division is adhered to).

- (1): EP-A-0 068 691 (Celltech)
- (2): EP-A-0 057 350 (Coll.Res.)
- (3): EP-A-0 073 029 (Beppu)
- (15): "Principles of Gene Manipulations" by R. W. Old and S. B. Primrose, Blackwell Scientific Publications, 1980, pages 59 to 88.
- (17): "Molecular Cloning, A laboratory Manual" by T. Maniatis et al., Cold Spring Harbor Laboratory, 1982, pages iii, v, 211 to 246, 309 to 361 and 403 to 433.
- (63): *Blobel et al.*, Symp.Soc.Exp.Res., 1979, vol. 33, pages 9 to 36.
- (68): *Williams J. G.*, The preparation and screening of a cDNA clone bank, in "Genetic Engineering", ed. by R. Williamson, Academic Press, 1981, pages 2 to 49.
- (87): *Nishimori et al.*, J. Biochem., 1981, vol. 90(3), pages 901 to 904.

IV. On 21 February 1994, the opposition division issued an interlocutory decision within the meaning of Article 106(3) EPC whereby the admissibility of the intervention was acknowledged (opponent 3) and the patent was maintained in an amended form on the basis of auxiliary request E with seventeen claims. In claims 1 and 14, the ds-rDNA of (1)

revendication 1 et portent sur des réalisations particulières du plasmide. La revendication 12 porte sur une culture bactérienne contenant un plasmide selon les revendications 1 à 11 et la revendication 13 porte sur un procédé pour produire la protéine au moyen de la culture bactérienne de la revendication 12. Les revendications 15 à 17 portent sur des réalisations spécifiques des micro-organismes de la revendication 14. Les revendications pour l'Autriche se présentent sous la forme de revendications de procédé et correspondent aux revendications pour les autres Etats contractants.

III. Deux parties (l'opposant 1 et l'opposant 2) ont fait opposition au brevet européen. L'opposant 2 a ensuite retiré son opposition. Une déclaration d'intervention a également été produite en vertu de l'article 105 CBE.

La révocation du brevet a été demandée sur la base des articles 100 a) à 100 c) CBE.

Pendant la procédure devant la Division d'opposition, les parties se sont appuyées sur quatre-vingt-sept documents, dont les documents suivants auxquels il est fait référence dans la présente décision (la numérotation utilisée par la Division d'opposition est conservée).

- (1): EP-A-0 068 691 (Celltech)
- (2): EP-A-0 057 350 (Coll. Res.)
- (3): EP-A-0 073 029 (Beppu)
- (15): "Principles of Gene Manipulations", R. W. Old and S. B. Primrose, Blackwell Scientific Publications, 1980, pages 59 à 88.
- (17): "Molecular Cloning, A laboratory Manual", T. Maniatis et al., Cold Spring Harbor Laboratory, 1982, pages. iii, v, 211 à 246, 309 à 361 et 403 à 433.
- (63): *Blobel et al.*, Symp.Soc.Exp.Res., 1979, vol. 33, pages 9 à 36.
- (68): *Williams J. G.*, The preparation and screening of a cDNA clone bank, in "Genetic Engineering", ed. R. Williamson, Academic Press, 1981, pages 2 à 49.
- (87): *Nishimori et al.*, J. Biochem., 1981, vol. 90(3), pages 901 à 904.

IV. Le 21 février 1994, la Division d'opposition a rendu une décision intermédiaire au sens de l'article 106 (3) CBE selon laquelle l'admissibilité de l'intervention était reconnue (opposant 3) et le brevet était maintenu sous une forme modifiée sur la base de la requête subsidiaire E comportant dix-sept revendications. Aux revendications 1 à 14,

bzw. (a) auf diejenige beschränkt, die für Präprochymosin und Pseudochymosin codiert. Die Ansprüche 2 bis 13 und 15 bis 17 stimmten mit den Ansprüchen 2 bis 13, 15, 16 und 18 in der erteilten Fassung überein, wobei der erteilte Anspruch 17 gestrichen wurde. Die Ansprüche für Österreich wurden entsprechend geändert.

V. Die Einspruchsabteilung hielt diese Ansprüche nach den Artikeln 123 (2) und (3) sowie 84 EPÜ für gewährbar.

Sie stellte fest, daß die Erfindung in der Beschreibung ausführbar offenbart sei und daß damit die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ erfüllt seien.

Da die prioritätsbegründende britische Patentanmeldung im wesentlichen mit der europäischen Anmeldung identisch war, befand die Einspruchsabteilung, daß die Priorität zu Recht in Anspruch genommen wurde.

Der Erfindung wurde Neuheit gemäß Artikel 54 (2) EPÜ zuerkannt. In Zusammenhang mit Artikel 54 (3) und (4) EPÜ wurden die Entgegenhaltungen 1, 2 und 3 erörtert. In Anlehnung an die Beschwerdekammerentscheidungen T 269/87 vom 24. Januar 1989 (nicht im ABI. EPA veröffentlicht) und T 81/87 (ABI. EPA 1990, 250), in denen den Entgegenhaltungen 1 und 2 ein Prioritätsrecht vor dem 11. Juni 1982 bzw. dem 1. Dezember 1981 abgesprochen wurde, hielt die Einspruchsabteilung die Druckschriften 1 und 2 für nicht neuheitsschädlich. Dasselbe gelte auch für die Entgegenhaltung 3, da die am 24. August 1981 eingereichte Prioritätsunterlage einen anderen Gegenstand offenbare als den im Streitpatent beanspruchten.

Als nächstliegender Stand der Technik wurde die Entgegenhaltung 87 ermittelt. Alle Ansprüche, die Präpro- oder Pseudochymosin speziell oder als Gattung offenbaren, wurden für erfinderisch befunden. Alle Ansprüche, denen zufolge die DNA durch ihre spezifische Sequenz gekennzeichnet oder an spezifische Sequenzen angefügt war, wurden in Anbetracht der Spezifität der Sequenzen als nach Artikel 56 EPÜ gewährbar betrachtet.

VI. Gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung legten der Patent-

or (a) was restricted to that coding for preprochymosin and pseudochymosin. Claims 2 to 13, 15 to 17 remained alike to the claims 2 to 13, 15, 16 and 18 as granted, claim 17 as granted being deleted. The claims for Austria were similarly amended.

V. The opposition division considered said claims to be allowable under Articles 123(2)(3) and 84 EPC.

It was determined that the specification disclosed the invention in an enabling manner so that the requirements of Article 83 EPC were seen as fulfilled.

The British priority application being essentially identical to the European patent application, the opposition division also held that the latter was entitled to priority rights.

Novelty was acknowledged under Article 54(2) EPC. The three documents which were discussed under Article 54(3)(4) EPC were documents (1), (2) and (3). Following the decisions of the board of appeal T 269/87 of 24 January 1989 (not published in OJ EPO) and T 81/87 (OJ EPO 1990, 250) which denied documents (1) and (2) priority rights earlier than from 11 June 1982 and 1 December 1981 respectively, the opposition division found that neither document (1) nor document (2) were detrimental to novelty. The same conclusion was reached with document (3) as the priority document filed on 24 August 1981 disclosed subject-matter different from that claimed in the patent in suit.

The closest prior art document was identified as document (87). All claims disclosing prepro- and pseudochymosin whether it be in a generic or specific way were acknowledged inventive. All claims where the DNAs were characterized by their specific sequence or said to be attached to specific sequences were also considered allowable under Article 56 EPC in view of the very specificity of the sequences.

VI. Appeals were lodged against the decision of the opposition division

l'ADNr-ds de (1) ou (a) a été limité à celui codant la préprochymosine et la pseudochymosine. Les revendications 2, 13 et 15 à 17 restaient identiques aux revendications 2 à 13, 15, 16 et 18 tels que délivrées, la revendication 17 telle que délivrée étant supprimée. Les revendications pour l'Autriche ont été modifiées de la même façon.

V. La Division d'opposition a jugé que lesdites revendications étaient recevables eu égard aux articles 123 (2)(3) et 84 CBE.

Il a été établi que la description divulgue l'invention d'une façon suffisamment claire et complète, de sorte qu'il a été considéré qu'il était satisfait aux exigences de l'article 83 CBE.

La demande britannique fondant la priorité étant essentiellement identique à la demande de brevet européen, la Division d'opposition a également estimé que cette dernière jouissait de droits de priorité.

La nouveauté a été reconnue en vertu de l'article 54(2) CBE. Trois documents, les documents (1), (2) et (3), ont été examinés en rapport avec l'article 54(3)(4) CBE. Suivant les décisions de la Chambre de recours T 269/87 en date du 24 janvier 1989 (non publiée au JO OEB) et T 81/87 (JO OEB 1990, 250) refusant d'accorder aux documents (1) et (2) des droits de priorité antérieurs au 11 juin 1982 et au 1^{er} décembre 1981 respectivement, la Division d'opposition a estimé qu'aucun de ces deux documents ne portait atteinte à la nouveauté. La Chambre est arrivée à la même conclusion au sujet du document (3), le document de priorité déposé le 24 août 1981 divulguant un objet différent de celui qui est revendiqué dans le brevet litigieux.

Le document (87) a été identifié comme étant le document le plus proche de l'état de la technique. Toutes les revendications divulguant la préprochymosine et la pseudochymosine, que ce soit de façon spécifique ou générique, ont été reconnues comme impliquant une activité inventive. Toutes les revendications où les ADN étaient caractérisés par leur séquence spécifique ou déclarés être attachés à des séquences spécifiques ont aussi été jugées recevables au titre de l'article 56 CBE compte tenu de la spécificité même des séquences.

VI. Des recours ont été formés contre la décision de la Division d'opposi-

inhaber und die Einsprechenden 1 und 3 (hier als Beschwerdeführer I, II und III bezeichnet) Beschwerde ein. Der Beschwerdeführer I reichte zusammen mit der Beschwerdebeurteilung einen Hauptantrag und drei Hilfsanträge ein.

VII. Die Beschwerdeführer III und I reichten gegenseitige Erwidierungen auf ihre Vorbringen ein.

VIII. Die Kammer erließ eine Mitteilung gemäß Artikel 11 (2) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern, in der sie eine vorläufige Stellungnahme abgab.

IX. Der Beschwerdeführer II gab an, daß er nicht an der mündlichen Verhandlung teilnehmen werde.

X. Am 11. Januar 1996 fand eine mündliche Verhandlung statt. Dabei wurden zwei neue Hilfsanträge I und II eingereicht, die alle früheren Hilfsanträge ersetzten.

Der Hauptantrag enthält drei Ansprüche. Anspruch 1 lautet wie folgt:

"1. Verfahren zur Herstellung von **Präprochymosin** oder einer seiner Reifungsformen **Prochymosin, Pseudochymosin oder Chymosin**, das die Züchtung eines transformierten Mikroorganismus, gegebenenfalls unter Selektionsdruck, und das Gewinnen von **Präprochymosin** oder einer seiner Reifungsformen umfaßt, wobei der Mikroorganismus transformiert wird durch den Einbau

(a) einer ds-rDNA, die für **Präprochymosin, Prochymosin, Pseudochymosin oder Chymosin** codiert,

(b) eines Translations-Stopcodons, das an das 3'-Ende des Plusstranges der ds-rDNA aus (a) gebunden ist,

(c) eines selektiven Markers und vorzugsweise einer an diesen Mikroorganismus angepaßten Replikationsstelle,

(d) eines für diesen Mikroorganismus geeigneten Expressionsregulons stromaufwärts vom Plusstrang der ds-rDNA aus (a) und,

(e) wenn die ds-rDNA für **Prochymosin, Pseudochymosin oder Chymosin** codiert, eines Translations-ATG-Starttripletts, das an das 5'-Ende des Plusstranges der ds-rDNA aus (a)

by the patentee and opponents 1 and 3 (respectively named appellants I, II and III for the purpose of this decision). Appellant I filed one main and three auxiliary requests together with the grounds of appeal.

VII. Appellants III and I filed answers to their respective submissions.

VIII. The board issued a communication pursuant to Article 11(2) of the rules of procedure of the boards of appeal, setting out the board's preliminary position.

IX. Appellant II indicated that he would not be present at the oral proceedings.

X. Oral proceedings were held on 11 January 1996. At these proceedings, new first and second auxiliary requests were introduced in replacement of all auxiliary requests filed so far.

The main request contains three claims. Claim 1 reads as follows:

"1. A process for producing **preprochymosin** or any of its maturation forms **prochymosin, pseudochymosin or chymosin**, which comprises culturing a transformed microorganism, optionally under a selection pressure, and collecting the **preprochymosin** or a maturation form thereof, whereby said microorganism is transformed by the incorporation of

(a) a ds-rDNA coding for **preprochymosin, prochymosin, pseudochymosin or chymosin**,

(b) a translational stop codon bound to the 3'-end of the plus strand of the ds-rDNA of (a),

(c) a selective marker and preferably a replication site adapted to said micro-organisms,

(d) an expression regulon suitable for said micro-organism upstream of the plus strand of the ds-rDNA of (a), and

(e) when the ds-rDNA codes for **prochymosin, pseudochymosin or chymosin**, a translational initiation ATG-triplet bound to the 5'-end of the plus strand of the ds-rDNA of (a),

tion par le titulaire du brevet et les opposants 1 et 3 (dénommés respectivement requérant I, II et III aux fins de la présente décision). Le requérant I a formulé une requête principale et trois requêtes subsidiaires conjointement au mémoire exposant les motifs du recours.

VII. Les requérants III et I ont produit des réponses à leurs arguments respectifs.

VIII. En application de l'article 11(2) du règlement de procédure des chambres de recours, la Chambre a envoyé une notification pour donner son avis provisoire.

IX. Le requérant II a fait savoir qu'il n'assisterait pas à la procédure orale.

X. Une procédure orale a eu lieu le 11 janvier 1996. Au cours de cette procédure, de nouvelles première et deuxième requêtes subsidiaires ont été formulées en remplacement de toutes les requêtes subsidiaires déposées jusqu'alors.

La requête principale contient trois revendications. La revendication 1 s'énonce comme suit:

"1. Procédé de production de la **préprochymosine** ou de l'une quelconque de ses formes de maturation, **prochymosine, pseudochymosine ou chymosine**, qui comprend la culture d'un micro-organisme transformé, éventuellement sous une pression de sélection, et la récupération de la **préprochymosine** ou d'une forme de maturation de cette dernière, ledit micro-organisme étant transformé par l'incorporation

(a) d'un ADN-rs codant la **préprochymosine, la prochymosine, la pseudochymosine ou la chymosine**,

(b) d'un codon de terminaison de traduction lié à l'extrémité 3' du brin plus de l'ADN-rs de (a),

(c) d'un marqueur sélectif et de préférence d'un site de réplication auxdits micro-organismes,

(d) d'un régulon d'expression approprié pour lesdits micro-organismes en amont du brin plus de l'ADN-rs de (a),

(e) lorsque l'ADN-rs code la **prochymosine, la pseudochymosine ou la chymosine**, d'un triplet ATG d'initiation de traduction lié à l'extrémité 5' du brin plus de l'ADN-rs de (a), les

gebunden ist, wobei die Elemente a, b, d und wahlweise e in der Reihenfolge d-(e)-a-b vorliegen."

Anspruch 2 betrifft ein Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem die ds-rDNA für Präprochymosin codiert. Anspruch 3 bezieht sich auf das Verfahren des Anspruchs 1, bei dem die ds-rDNA für Präprochymosin codiert und durch eine Reihe spezifischer Sequenzen definiert wird.

Der Hilfsantrag I unterscheidet sich vom Hauptantrag dadurch, daß vor dem Wort "**Präprochymosin**" in der ersten Zeile von Anspruch 1 die Worte "natürlich vorkommendem" eingefügt werden.

Der Hilfsantrag II mit zwei Ansprüchen unterscheidet sich vom Hauptantrag dadurch, daß in Anspruch 1 die ds-rDNA aus (a) auf Präprochymosin beschränkt ist. Anspruch 2 entspricht den Abschnitten (i) (a) - (d) in Anspruch 3 des Hauptantrags.

XI. Der Beschwerdeführer I trug vor, daß die Ansprüche angesichts der Beschreibung klar seien und die Beschreibung im Hinblick auf die Herstellung von Präprochymosin und seinen Reifungsformen ausführbar sei, wenn man auf das vorhandene Fachwissen zurückgreife.

Der in den Ansprüchen enthaltene Gegenstand sei gegenüber den Entgegenhaltungen 1 und 2 neu, da die Beschwerdekammern bereits in T 269/87 (s. o.) und T 81/87 (s. o.) entschieden hätten, daß diesen Dokumenten keinerlei Priorität aus ihren frühesten Voranmeldungen zustehe. Neuheit liege ferner im Vergleich zur Entgegenhaltung 3 vor, weil deren früheste Voranmeldung keine rekombinante DNA offenbare, die für Chymosin in voller Länge codiere.

Als Hauptargument für das Vorliegen erfinderischer Tätigkeit wurde geltend gemacht, daß der Fachmann die in der Patentschrift beschriebene Kombination von Schritten nicht mit guter Aussicht auf Erfolg ausprobiert hätte. Der Beweis dafür sei die Tatsache, daß drei andere Gruppen zunächst gescheitert seien und es erst nach weiteren zwei Jahren geschafft hätten, die Erfindung auszuführen. Somit lehre das Patent erstmals, wie die bis dahin unbekannte und unerwartete vollständige Präprochymosin-Sequenz bereitge-

whereby the elements a,b,d and optionally e are present in the order d-(e)-a-b."

Claim 2 concerns a process according to claim 1, wherein the ds-rDNA codes for preprochymosin. Claim 3 concerns the process of claim 1, where the ds-rDNA encodes preprochymosin and is defined by a number of specific sequences.

Auxiliary request I differs from the main request in that the expression "naturally occurring" is inserted in the first line of claim 1 before the word "**preprochymosin**".

Auxiliary request II containing two claims differs from the main request in that in claim 1, the ds-rDNA of (a) is limited to preprochymosin. Claim 2 corresponds to parts (i)(a)-(d) of claim 3 of the main request.

XI. Appellant I argued that the claims were clear in light of the description, and the description enabling with regard to producing preprochymosin and its maturation forms in microorganisms when account was taken of the existing knowledge.

The claims contained novel subject-matter over documents (1) and (2) as it had already been decided by the boards of appeal in T 269/87 (supra) and T 81/87 (supra) that these documents did not enjoy any priority rights from their earliest priority applications. It was also novel over document (3) since the earliest priority application of document (3) did not disclose any recombinant DNA encoding full size chymosin.

The main argument presented in favour of inventive step was that the skilled person would not have tried with a reasonable expectation of success the combination of steps described in the patent specification. This was proven by the fact that three other groups failed to succeed, and that it took them two further years before reducing the invention to practice. The patent was, thus, the first teaching to provide the hitherto unknown and unexpected complete preprochymosin sequence. The patent filled a gap in the knowledge

éléments a, b, d et éventuellement e étant présents dans l'ordre de-(e)-a-b."

La revendication 2 porte sur un procédé selon la revendication 1 où l'ADNr-ds code la préprochymosine. La revendication 3 porte sur le procédé de la revendication 1, où l'ADNr-ds encode la préprochymosine et est défini par un certain nombre de séquences spécifiques.

La requête subsidiaire I se distingue de la requête principale en ce que le qualificatif "naturel" est ajouté à la première ligne de la revendication 1 avant le mot "**préprochymosine**".

La requête subsidiaire II contenant deux revendications diffère de la requête principale en ce que, à la revendication 1, l'ADNr-ds de (a) est limité à la préprochymosine. La revendication 2 correspond aux parties (i)(a) à (d) de la revendication 3 de la requête principale.

XI. Le requérant I a fait valoir que les revendications étaient claires à la lumière de la description, et que la description permettait de produire la préprochymosine et ses formes de maturation dans des microorganismes en tenant compte des connaissances existantes.

Les revendications contenaient des éléments nouveaux par rapport aux documents (1) et (2), vu que les chambres de recours, dans les décisions T 269/87 (supra) et T 81/87 (supra), avaient déjà décidé que lesdits documents ne jouissaient d'aucun droit de priorité issu des demandes antérieures établissant une priorité. Il y avait également nouveauté par rapport au document (3) au motif que la demande donnant naissance à un droit de priorité la plus ancienne pour le document (3) ne divulguait aucun ADN recombinant codant la chymosine de façon complète.

L'argument principal avancé à l'appui de l'activité inventive était que l'homme du métier n'aurait pas entrepris les étapes exposées dans la description du brevet avec des chances de réussite raisonnables. Ceci était prouvé par le fait que trois autres équipes l'avaient tentée en vain, et qu'elles ne sont parvenues à mettre en oeuvre l'invention que deux ans plus tard. Le brevet était donc le premier enseignement à divulguer de façon complète la séquence jusqu'alors inconnue et insoupçonnée de la préprochymo-

stellt werden könne. Das Patent schließe eine Lücke im Wissen über das Chymosin-Gen.

Ferner wurden die Rechtsprechung zur erfinderischen Tätigkeit bei Patentanmeldungen aus dieser Zeit und die Frage abgehandelt, wie der Stand der Klonierungstechnik nach allgemeiner Auffassung im Jahre 1982 war.

XII. Der Beschwerdeführer II machte in seinem Schriftsatz geltend, daß die Prüfungsabteilung einen Fehler gemacht habe, als sie die europäische Patentanmeldung 82 303 035.8 (Entgegenhaltung 1; Celltech) wegen mangelnder Neuheit gegenüber dem Streitpatent zurückwies, nachdem die Beschwerdekammer in T 269/87 (s. o.) der Entgegenhaltung 1 ein Prioritätsrecht wegen mangelnder Ausführbarkeit der Prioritätsunterlage abgesprochen hatte. Man solle die Entscheidung T 269/87 (s. o.) außer acht lassen und der Entgegenhaltung 1 bei der Beurteilung der Neuheit eine frühere Priorität zuerkennen als dem Streitpatent.

XIII. Der Beschwerdeführer III beanstandete, daß die Patentschrift nicht genügend Informationen zur Ausführung der Erfindung gemäß Anspruch 1 enthalte und Anspruch 1 gegenüber der Entgegenhaltung 2 insofern nicht neu sei, als darin ein Verfahren zur Expression von Chymosin aus einer DNA offenbart werde, die für reifes Chymosin codiere.

Zur erfinderischen Tätigkeit wurde vorgebracht, daß es angesichts der Entgegenhaltung 87 naheliegend gewesen sei, die Klonierung von DNA, die für Chymosin oder seine Vorstufen codiere, zum Abschluß zu bringen. In *E. coli* ließen sich Fremd-gene problemlos exprimieren. Die Tatsache, daß vier Gruppen zur selben Zeit mit diesem Projekt begonnen hätten, mache deutlich, daß gute Erfolgsaussichten bestanden hätten. Alle vier hätten diese Aufgabe mit wenigen Monaten Abstand bewältigt. Dabei sage der zeitliche Abstand weniger etwas über die erfinderische Tätigkeit aus als über die Patentstrategie der einzelnen Gruppen.

Im übrigen sei Präprochymosin am Prioritätstag zwar noch nicht entdeckt gewesen, doch habe man von seiner Existenz ausgehen können, da bekannt gewesen sei, daß sekretorische Säugerproteine (wie Chymosin) zunächst mit einer Leader-Sequenz synthetisiert würden. Da das Klonieren von Prochymosin-DNA einfach

of the chymosin gene.

The case law in relation to inventive step concerning patent applications of the same time period was also discussed as well as the general perception of the state of the art in cloning, in 1982.

XII. In his written submission, appellant II addressed the argument that a mistake had been made by the examining division in refusing European patent application No. 82 303 035.8 (document (1); Celltech) for lack of novelty over the present patent in suit, after the board of appeal in T 269/87 (supra) had denied document (1) any priority rights for lack of enablement of the priority documents. Decision T 269/87 (supra) should be disregarded and document (1) be acknowledged an earlier priority than that of the patent in suit when assessing novelty.

XIII. Appellant III objected that the patent specification did not provide enough information to reproduce the invention as described in claim 1 and that claim 1 lacked novelty over document (2) in so far as it disclosed a process for expressing chymosin from a DNA encoding mature chymosin.

With regard to inventive step, it was argued that in view of document (87), it was obvious to complete the task of cloning the DNA encoding chymosin or its precursors. Expression of foreign genes in *E. coli* did not pose a problem. The fact that four groups had started the project at the same time was clearly indicative of a reasonable expectation of success. All had achieved the task within a few months of each other. These few months were not even meaningful in terms of inventive step but rather reflected the patenting strategies of the different groups.

Furthermore, it was argued that, although preprochymosin had not yet been discovered at the priority date, its existence would have been expected since secreted mammalian proteins (such as chymosin) were known to be initially synthesized with a leader sequence. Since the cloning of prochymosin DNA was

sine. Le brevet comblait une lacune dans la connaissance de gène de la chymosine.

La jurisprudence en matière d'activité inventive concernant des demandes de brevet de la même période a aussi été discutée, ainsi que la façon dont était perçu en 1982 l'état de la technique en matière de clonage.

XII. Dans ses arguments écrits, le requérant II a avancé que la Division d'examen avait commis une erreur en rejetant la demande de brevet européen 82 303 035.8 (document (1); Celltech) pour défaut de nouveauté par rapport au brevet litigieux suite à la décision de la Chambre de recours T 269/87 (supra) de ne pas reconnaître de droits de priorité au document (1) au motif que les documents de priorité ne divulguent pas suffisamment l'invention. Il conviendrait de ne pas tenir compte de la décision T 269/87 (supra) et de reconnaître au document (1) une priorité antérieure à celle du brevet litigieux lors de l'appréciation de la nouveauté.

XIII. Le requérant III a objecté que le fascicule du brevet fournissait trop peu d'informations pour reproduire l'invention selon la revendication 1 et que la revendication 1 manquait de nouveauté par rapport au document (2) dans la mesure où elle divulguait un procédé d'expression de la chymosine à partir d'un ADN codant la chymosine mature.

En ce qui concerne l'activité inventive, il a été avancé qu'au vu du document (87), la façon de mener à terme le clonage de l'ADN codant la chymosine ou ses précurseurs était évidente. L'expression de gènes étrangers dans *E. coli* ne posait pas de problème. Le fait que quatre équipes se soient attelées à ce projet en même temps suggérait clairement qu'il existait des chances raisonnables de réussir. Elles sont toutes les quatre parvenues à leurs fins à quelques mois d'intervalle l'une de l'autre. Ces quelques mois n'étaient même pas significatifs du point de vue de l'activité inventive; ils reflétaient plutôt la stratégie suivie par les différents groupes eu égard à la prise de brevets.

En outre, il a été argué que, bien que la préprochymosine n'avait pas encore été découverte à la date de priorité, son existence était prévisible, puisqu'on savait que les protéines sécrétées chez les mammifères (tel que la chymosine) sont synthétisées initialement au moyen d'une séquence signal. Le clonage de

sei, müsse man die Entdeckung und Aufklärung der Präsequenz als eine naheliegende, fast unvermeidliche Folge des Klonierens betrachten, weswegen sie nicht erfinderisch sei.

XIV. Der Beschwerdeführer I beantragte die Zurückweisung der Beschwerde und die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage des am 1. Juli 1994 eingereichten Hauptantrags bzw. des in der mündlichen Verhandlung vorgelegten ersten oder zweiten Hilfsantrags.

Der Beschwerdeführer II beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung, soweit sie das Prioritätsrecht der Celltech-Anmeldung betraf.

Der Beschwerdeführer III beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung, den Widerruf des Patents in vollem Umfang und die Erstattung der Beschwerdegebühr.

XV. Zu Beginn der mündlichen Verhandlung gab die Vorsitzende der Kammer bekannt, daß in der Sache T 690/91 (Celltech, nicht im ABl. EPA veröffentlicht) am 10. Januar 1996 die Entscheidung ergangen sei, die Beschwerde zurückzuweisen.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

Hauptantrag

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

2. Die Ansprüche werden durch die Anmeldung in der eingereichten Fassung formal gestützt, so daß kein Einwand nach Artikel 123(2) EPÜ erhoben werden kann.

3. Die Ansprüche 1 - 3 entsprechen dem erteilten Anspruch 18, soweit abhängig von den erteilten Ansprüchen 14, 16 und 15, wobei der Gegenstand dieser Ansprüche vollständig in Anspruch 18 aufgenommen wurde. Abgesehen davon werden die ursprünglich in Anspruch 15 durch Rückbeziehung auf die erteilten Ansprüche 2 - 5 erwähnten DNA-Sequenzen in Anspruch 3 **ausdrücklich** genannt. Keine dieser Änderungen läuft auf eine Erweiterung des gewährten Schutzzumfangs hinaus. Die Erfordernisse des Artikels 123(3) EPÜ sind somit erfüllt.

straightforward, the discovery and elucidation of the presequence should be regarded as an obvious, almost inevitable consequence of the cloning work and, therefore, lacked inventive step.

XIV. Appellant I requested that the appeal be dismissed and the patent be maintained on the basis of the main request filed on 1 July 1994 or on the basis of auxiliary requests I or II as filed during oral proceedings.

Appellant II requested that the decision under appeal be set aside in so far as it related to priority entitlement of the Celltech application.

Appellant III requested that the decision under appeal be set aside, that the patent be revoked in its entirety and that the appeal fee be refunded.

XV. At the beginning of the oral proceedings, the chairwoman of the board announced that in the case T 690/91 (Celltech, not to be published in OJ EPO) the decision was taken on 10 January 1996 to dismiss the appeal.

Reasons for the decision

1. The appeals are admissible.

The main request

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

2. The claims find formal support in the application as filed so that no objection under Article 123(2) EPC arises.

3. Claims 1 to 3 correspond to granted claim 18 when dependent upon granted claims 14, 16 and 15 respectively, the subject-matter of these latter claims being incorporated in full into claim 18. Moreover, the DNA sequences originally referred to in claim 15 by reference to granted claims 2 to 5 are cited **expressis verbis** in claim 3. None of these amendments amounts to an extension of the protection conferred. The requirements of Article 123(3) are, thus, fulfilled.

l'ADN de la prochymosine étant simple, la découverte et l'éluclidation de la préséquence devrait être considérée comme une conséquence évidente et presque inévitable du clonage et, à ce titre, comme dépourvue d'activité inventive.

XIV. Le requérant I a demandé que le recours soit rejeté et que le brevet soit maintenu sur la base de la requête principale déposée le 1^{er} juillet 1994 ou sur la base des requêtes subsidiaires I ou II telles que déposées pendant la procédure orale.

Le requérant II a demandé que la décision attaquée soit annulée pour ce qui est de la priorité afférente à la demande Celltech.

Le requérant III a demandé que la décision attaquée soit annulée, que le brevet soit révoqué intégralement et que la taxe de recours soit remboursée.

XV. Au début de la procédure orale, la présidente de la Chambre a annoncé que dans l'affaire T 690/91 (Celltech, qui ne sera pas publiée au JO OEB), la décision a été prise le 10 janvier 1996 de ne pas faire droit au recours.

Motifs de la décision

1. Les recours sont recevables.

La requête principale

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

2. Les revendications s'appuient sur la demande telle que déposée, de sorte qu'aucune objection n'est soulevée au titre de l'article 123(2) CBE.

3. Les revendications 1 à 3 correspondent à la revendication 18 du brevet tel que délivré, laquelle dépend des revendications 14, 16 et 15 du brevet tel que délivré, l'objet de ces dernières étant pleinement intégré à la revendication 18. Au surplus, les séquences d'ADN mentionnées à la revendication 15 par référence aux revendications 2 à 5 telles que délivrées sont citées **expressis verbis** à la revendication 3. Aucune de ces modifications n'étend la portée de la protection conférée. Il est donc satisfait aux exigences de l'article 123(3).

Klarheit und Stützung (Artikel 84 EPÜ)

4. Die Ansprüche des vorliegenden Hauptantrags sind zwar inhaltlich mit den erteilten Ansprüchen identisch, weichen in der Formulierung jedoch von diesen ab (s. o. Nr. 3). Daher ist zu prüfen, ob die Erfordernisse des Artikels 84 EPÜ erfüllt sind.

5. Nach Darstellung des Beschwerdeführers I sind die Ansprüche klar, wenn man sie vor dem Hintergrund der Beschreibung betrachtet, die die Sequenzen der beanspruchten Proteine durch Rückbeziehung (Pro- und Pseudochymosin bzw. Chymosin) und, soweit es das bis dahin unbekannte Protein Präprochymosin betrifft, durch Abbildung 1 vermittelt; der Beschwerdeführer III hält dagegen, daß ohne technische Charakterisierung des Präprochymosin-Moleküls ein auf dessen Herstellung gerichteter Anspruch wohl nur Ausdruck einer Wunschvorstellung sei.

6. Nach Ansicht der Kammer würde es die Ansprüche 1 und 2 sehr lang und unübersichtlich machen, wenn die Präprochymosin-Sequenz darin aufgenommen würde. Sie läßt gelten, daß der Gegenstand dieser Ansprüche klar ist, wenn sie im Lichte der Beschreibung gelesen werden, die auch die notwendige technische Lehre zur Stützung der Ansprüche in ihrem gesamten Umfang vermittelt (s. unten Nrn. 8 - 16).

7. Somit sind die Erfordernisse des Artikels 84 EPÜ erfüllt.

Ausreichende Offenbarung (Artikel 83 EPÜ)

8. Die Patentschrift stellt ein technisch ausführliches Beispiel für die Expression von Präprochymosin und seinen Reifungsformen in *E.coli* dar. Die Beteiligten stimmen darin überein, daß die vorliegenden Informationen ausreichen, um die Erfindung in diesem Organismus nachzuarbeiten. Fraglich bleibt jedoch, ob die Offenbarung auch in bezug auf ein Verfahren zur Expression in beliebigen Mikroorganismen ausreichend ist.

9. Dem Beschwerdeführer I zufolge war die Expression in Mikroorganismen bereits am Anmeldetag der prioritätsbegründenden Anmeldung definitiv beabsichtigt. Die darin und in der europäischen Patentschrift (S. 3, Zeilen 33 - 36) enthaltenen Hinweise auf die Expression genügten, um die Ausführbarkeit zu belegen, weil es im Stand der Technik Beispiele für die Expression von Fremd-

Clarity and support (Article 84 EPC)

4. Although identical in substance to granted claims, the claims of the main request on appeal are different in their wording (see point 3, supra). It must, thus, be assessed whether they fulfil the requirements of Article 84 EPC.

5. While appellant I argues that the claims are clear when read in the light of the specification which provides the sequences of the claimed proteins either by way of references (pro-, pseudo-chymosin and chymosin) or, for the hitherto unknown protein, preprochymosin, in Figure 1, appellant III is of the opinion that, in the absence of any technical characterization of the preprochymosin molecule, a claim to its production can only be read as the statement of an obvious wish.

6. The board considers that introducing the sequence of preprochymosin in claims 1 and 2 would make them more lengthy and confusing. It is accepted that the subject-matter of these claims is clear when read in the light of the specification which also provides the necessary technical teaching to support the claims over their entire width (see points 8 to 16, infra)

7. The requirements of Article 84 EPC are, thus, fulfilled.

Sufficiency of disclosure (Article 83 EPC)

8. The patent specification provides a technically detailed example for the expression of preprochymosin and its maturation forms in *E.coli*. The parties agree that sufficient information is thereby given to reproduce the invention in this organism. The problem, however, remains whether sufficiency of disclosure is achieved in relation with a process for expression in any micro-organisms.

9. Appellant's I position is that expression in micro-organisms was definitely intended as early as the filing date of the priority application. The references to expression contained therein and in the European patent specification (page 3, lines 33 to 36) sufficed to establish enablement, as the state of the art provided examples of foreign gene expression in eucaryots (such as yeasts) and

Clarté et fondement (article 84 CBE)

4. Bien qu'identiques en substance aux revendications délivrées, les revendications de la requête principale litigieuse sont rédigées différemment (cf. point 3 supra). Il faut donc vérifier si elle répondent aux exigences de l'article 84 CBE.

5. Alors que le requérant I affirme que les revendications sont claires à la lumière de la description qui donne les séquences des protéines revendiquées, soit via des références (prochymosine, pseudo-chymosine et chymosine) ou à la figure 1 pour ce qui est de la préprochymosine, protéine jusque là inconnue, le requérant III estime qu'en l'absence de caractérisation technique de la molécule de préprochymosine, une revendication relative à sa production revient ni plus ni moins à formuler un voeu évident.

6. La Chambre considère que les revendications 1 et 2 deviendraient longues et confuses si on y faisait figurer la séquence de la préprochymosine. Il est admis que l'objet de ces revendications est clair à la lumière de la description, laquelle dispense également l'enseignement technique nécessaire pour soutenir les revendications sur toute leur portée (cf. point 8 à 16 infra).

7. Il est donc satisfait aux exigences de l'article 84 CBE.

Suffisance de l'exposé (article 83 CBE)

8. La description comporte un exemple techniquement détaillé de l'expression de la préprochymosine et de ses formes de maturation *E. coli*. Les parties s'accordent à reconnaître que les informations données sont suffisantes pour permettre de reproduire l'invention dans ce micro-organisme. Il reste toutefois à savoir si l'exposé est suffisant pour ce qui est d'un procédé en vue de l'expression dans n'importe quel micro-organisme.

9. Le requérant I estime que l'expression dans divers micro-organismes était indéniablement envisagée dès la date de dépôt de la demande établissant la priorité. Les références à l'expression contenues dans cette dernière et dans le fascicule de brevet européen (page 3, lignes 33 à 36) suffisent à rendre la divulgation suffisamment claire et complète puisque l'état de la technique renferme des

genen in Eukaryonten (wie etwa Hefen) und Prokaryonten gegeben habe. Da es sich bei Chymosin um ein eukaryontisches Gen handle, sei seine Expression in Eukaryonten sogar wahrscheinlicher gewesen als in **E.coli**.

Im übrigen sei nach der ständigen Rechtsprechung des EPA eine Erfindung hinreichend offenbart, wenn mindestens ein Weg deutlich aufgezeigt werde, wie der Fachmann sie ausführen könne (T 292/85, ABI. EPA 1989, 275).

10. Dem hält der Beschwerdeführer III entgegen, daß Fremdgene vor dem Anmeldetag der Patentanmeldung eher zufällig in eukaryontischen Wirten exprimiert worden und Erkenntnisse über die gezielte Genexpression dabei kaum zu erwarten gewesen seien. **E.coli** sei der am gründlichsten erforschte Mikroorganismus überhaupt; selbst wenn man auf erfinderische Tätigkeit erkennen wolle, weil die erfolgreiche Expression in diesem Organismus dennoch unerwartet gewesen sei, könne man nicht von ausreichender Offenbarung der Expression in anderen Mikroorganismen sprechen, solange es keine genauen Anweisungen über die Ausführung der erforderlichen Schritte gebe. Die Entscheidung T 292/85 (s. o.) könne den Standpunkt des Beschwerdeführers I in der Frage der Ausführbarkeit nicht stützen. Erstens gehe es darin nicht um die Expression eines bestimmten Gens, sondern vielmehr um eine allgemeine Methodik der Expression in Bakterien, so daß die Kriterien für die Ausführbarkeit nicht dieselben seien. Zweitens habe das in der Sache T 292/85 (s. o.) beanspruchte Verfahren eindeutig einen viel kleineren Umfang, da es sich nur auf die Expression in Bakterien und nicht in Mikroorganismen im weitesten Sinne beziehe.

11. Nach Ansicht der Kammer offenbart die Patentschrift das Klonieren der cDNA, die für ein Präprochymosin-Gen in nahezu voller Länge codiert, mit Bezug auf Standardprotokolle. Ein konkreter Versuch wird nicht beschrieben, doch wird ausreichend auf alle einschlägigen Techniken verwiesen. Ferner wird, beginnend mit der ursprünglich klonierten cDNA, ausführlich dargelegt, wie die zur Herstellung von Chymosin oder seinen Vorstufen in **E.coli** erforderlichen Vektoren zu konstruieren sind, wodurch sich eine Hinterlegung der rekombinanten Klone erübrigt. Das Protokoll über die Gewinnung des rekombinanten Proteins wird ebenfalls beschrieben.

procaryots. Chymosin being a eucaryotic gene should be more likely to express in eucaryots than in **E.coli**.

Moreover, it was established EPO case law that an invention is sufficiently disclosed if at least one way is clearly indicated enabling the skilled person to carry out the invention (T 292/85, OJ EPO 1989, 275).

10. Contrary to this, appellant's III position is that, before the filing date of the application, foreign genes had only been expressed in eucaryotic hosts in a fortuitous manner, not likely to provide useful information on directed gene expression. **E.coli** was the most explored organism; if inventive step was to be acknowledged for the reason that successful expression was still unexpected in this organism, then sufficiency of disclosure could not be acknowledged for expression in other microorganisms, without specific instructions on how to perform the relevant manipulations. Decision T 292/85 (supra) could not support appellant's I position on enablement. Firstly, it was not concerned with the expression of a specific gene but rather with a general methodology for expression in bacteria so that criteria for enablement could not be the same. Secondly, the process claimed in the case dealt with in T 292/85 (supra) was clearly of a much narrower scope than the present process, since it only covered expression in bacteria and not in micro-organisms in the largest sense.

11. The board considers that the patent specification discloses the cloning of the cDNA encoding an almost full-length preprochymosin gene with the help of standard protocols. No specific experimentation is described, but adequate reference is given to all pertinent techniques. Detailed information on how to construct the vectors necessary to produce chymosin or its precursors in **E.coli**, starting from the originally cloned cDNA is also provided, alleviating the need for a deposition of the recombinant clones. The protocol for recovery of the recombinant proteins is described.

exemples d'expression de gènes étrangers dans des eucaryotes (telles que les levures) et les procaryotes. Gène eucaryotique, la chymosine aurait plus de chance de s'exprimer dans des eucaryotes que dans **E. coli**.

En outre, la jurisprudence de l'OEB a établi qu'une invention est exposée de manière suffisante s'il est indiqué clairement au moins un mode de réalisation permettant à l'homme du métier d'exécuter l'invention (T 292/85, JO OEB 1989, 275).

10. Le requérant III estime par contre qu'avant la date de dépôt de la demande, des gènes étrangers n'avaient été exprimés dans des hôtes eucaryotiques que de façon fortuite, peu susceptibles de fournir des enseignements utiles sur l'expression dirigée des gènes. **E. coli** était l'organisme le plus étudié; si l'activité inventive devait être reconnue au motif qu'une expression réussie dans **E. coli** reste inattendue, la suffisance de la divulgation ne peut pas être reconnue pour l'expression dans d'autres microorganismes en l'absence d'instructions précises sur la manière de procéder aux manipulations nécessaires. La décision T 292/85 (supra) ne peut servir à appuyer la position du requérant I au sujet de l'exposé suffisant. D'une part, elle ne portait pas sur l'expression d'un gène bien précis, mais sur une méthode générale en vue de l'expression au sein d'hôtes bactériens, de sorte que les critères concernant l'exposé suffisant ne pouvaient pas être les mêmes. D'autre part, le procédé revendiqué dans l'affaire concernée par la décision T 292/85 (supra) avait un champ d'application beaucoup plus restreint que le présent procédé, puisqu'il ne couvrait que l'expression au sein d'hôtes bactériens, et non dans des microorganismes au sens le plus large.

11. La Chambre considère que le fascicule du brevet divulgue le clonage d'ADNc codant un gène de la préprochymosine quasiment complet, au moyen de protocoles standards. Aucune expérimentation spécifique n'est décrite, mais il est fait suffisamment référence à toutes les techniques pertinentes. On trouve aussi des informations détaillées sur la manière de construire les vecteurs nécessaires à la production de la chymosine ou de ses précurseurs dans **E. coli**, à commencer par l'ADNc cloné initialement, ce qui rend superflu le dépôt des clones recombinants. Le protocole de récupération des protéines recombinantes est décrit.

12. Die Patentschrift lehrt demnach, daß die für Präprochymosin und seine Reifungsformen codierenden Gene erfolgreich in einer biologischen Umgebung exprimiert werden können, die phylogenetisch extrem weit von der entfernt ist, aus der sie isoliert wurden (**E.coli** gegenüber Kalb). Sie deutet darüber hinaus die Möglichkeit an, die besagten Proteine in Mikroorganismen ganz allgemein zu exprimieren.

13. Andererseits weist der Stand der Technik nicht darauf hin, daß man Fremdgene nicht in anderen Organismen als **E.coli** exprimieren könnte. So räumen die Beschwerdeführer I und III denn auch ein, daß die Expression in alternativen Wirtsorganismen bereits versucht wurde.

14. Die Kammer ist daher der Auffassung, daß ein Weg zur Ausführung der Erfindung deutlich aufgezeigt wurde und keine ernstlichen Zweifel daran bestehen, daß die Erfindung schließlich auch mit anderen Mikroorganismen als **E.coli** ausgeführt werden könnte (T 19/90, ABI. EPA 1990, 476, Nr. 3.3 der Entscheidungsgründe).

15. Die Kammer teilt die Auffassung des Beschwerdeführers III nicht, wonach sich das in T 292/85 (s. o.) über die Ausführbarkeit Gesagte hier nicht anwenden lasse, weil die dort behandelte Erfindung für das Gebiet der Biotechnologie folgenreicher sei als die vorliegende. Die beiden Erfindungen unterscheiden sich zwar in ihrer Art, haben aber einen so ähnlichen technischen Charakter, daß die in der Sache T 292/85 von der Kammer getroffenen Feststellungen hier durchaus anwendbar sind. Aus diesem Grund ist auf ausreichende Offenbarung zu erkennen.

16. Die Kammer gelangt daher zu dem Schluß, daß die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ erfüllt sind.

Prioritätsrecht (Artikel 87 und 88 EPÜ)

17. Die am 14. Oktober 1981 eingereichte, prioritätsbegründende Anmeldung GB 8131004 ist mit der europäischen Patentanmeldung im wesentlichen identisch. Der Unterschied besteht darin, daß die europäische Anmeldung auf Seite 10, Zeilen 13 - 15 angibt, welche Mikroorganismen zur Ausführung des beanspruchten Verfahrens von Nutzen sein könnten, und daß sie die nach

12. The written specification thus, teaches that the genes encoding preprochymosin and its maturation forms may successfully be expressed in a biological environment which is phylogenically extremely far apart from the one they were isolated from (**E.coli** versus calf). Moreover, it suggests the possibility of expressing said proteins in micro-organisms, in general.

13. The state of the art, on the other hand, contains no evidence that foreign genes cannot be expressed in other organisms than **E.coli**. On the contrary, both appellants I and III seem to accept that expression in alternate hosts had already been tried.

14. The board thus believes that one way to carry out the invention is clearly indicated and that there exist no serious doubts that the invention could eventually be carried out with micro-organisms other than **E.coli** (T 19/90, OJ EPO 1990, 476, point 3.3 of the decision).

15. The board does not agree with appellant III that the findings of T 292/85 (supra) on enablement cannot apply in this case because the invention dealt with in T 292/85 (supra) is of further reaching consequences for the field of biotechnology than the present invention. Although it is true that the nature of both inventions is different, the technical character of both is similar in such a way that, nonetheless, the conclusions reached by the board in T 292/85 (supra) apply to the present case as well. Thus, the sufficiency of disclosure is recognized.

16. The above reasoning leads the board to decide that the requirements of Article 83 EPC are fulfilled.

Entitlement to priority (Articles 87 and 88 EPC)

17. The application GB 8131004 filed on 14 October 1981, which constitutes the priority document, is essentially identical to the European patent application. They differ in that the latter specifies on page 10, lines 13 to 15, which micro-organisms might be of use in carrying out the claimed process and provides the information required under Rule 28(1)(a) EPC for the deposition of

12. Le fascicule enseigne donc que l'on peut réussir à exprimer les gènes codant la préprochymosine et ses formes de maturation dans un environnement biologique très éloigné sur le plan phylogénétique de celui dont ils furent isolés (**E. coli**/veau). Elle suggère en outre la possibilité d'exprimer lesdites protéines dans les micro-organismes en général.

13. D'autre part, rien dans l'état de la technique ne prouve qu'il soit impossible d'exprimer des gènes étrangers dans des organismes autres que **E.coli**. Au contraire, les requérants I et II semblent reconnaître que l'expression au sein d'autres hôtes a déjà été tentée.

14. Par conséquent, la Chambre estime qu'une des façons de réaliser l'invention est clairement indiquée et que la possibilité éventuelle d'exécuter l'invention à l'aide d'autres micro-organismes que **E. coli** ne peut pas sérieusement être mise en doute (T 19/90, JO OEB 1990, 476, point 3.3 de la décision).

15. La Chambre conteste l'affirmation du requérant III selon laquelle les conclusions de la décision T 292/85 (supra) ne peuvent s'appliquer dans la présente espèce au motif que l'invention visée dans T 292/85 est plus lourde de conséquences pour le domaine des biotechnologies que l'invention du brevet litigieux. Bien que les deux inventions soient de nature différente, elles revêtent un caractère technique similaire, de sorte que les conclusions auxquelles la Chambre est parvenue dans la décision T 292/85 (supra) sont néanmoins applicables dans la présente affaire. Il est reconnu que l'invention a été exposée de manière suffisamment claire et complète.

16. Etant donné ce qui précède, la Chambre décide qu'il a été satisfait aux conditions de l'article 83 CBE.

Droit de priorité (articles 87 et 88 CBE)

17. La demande britannique 8131004 déposée le 14 octobre 1981, qui constitue le document de priorité, est fondamentalement identique à la demande de brevet européen. La différence réside en ce que cette dernière précise à la page 10, lignes 13 à 15, quels micro-organismes peuvent être utilisés pour mettre en oeuvre le procédé revendiqué, et fournit les informations requises en vertu de la

Regel 28 (1) a) EPÜ erforderlichen Angaben über die Hinterlegung von Mikroorganismen enthält. Allerdings werden diese speziell erwähnten Mikroorganismen im Streitpatent nicht beansprucht, und die hinterlegten Klone sind zur Ausführung der Erfindung nicht wesentlich (s.o. Nr. 11). Entgegen der Behauptung des Beschwerdeführers III, daß die Herstellung von Präprochymosin und seinen Reifungsformen in Mikroorganismen in der Prioritätsunterlage nicht erwähnt werde, findet sich nach Auffassung der Kammer dort eine solche Angabe (Seite 1, Zeilen 8 - 12). Im Streitpatent wird also ungeachtet der oben genannten Unterschiede dieselbe Erfindung beansprucht, die im Sinne des Artikels 87 (1) EPÜ in der Prioritätsunterlage offenbart wird. Die Kammer hält den aus der Voranmeldung hergeleiteten Prioritätsanspruch somit für berechtigt.

Neuheit (Artikel 54 (3) EPÜ)

18. Als neuheitsschädlich im Sinne des Artikels 54 (3) EPÜ werden zwei europäische Patentanmeldungen angeführt: die Entgegenhaltungen 1 und 2, die eine Priorität vom 17. Juni 1981 bzw. 16. Januar 1981 in Anspruch nehmen.

19. In seinem Schriftsatz macht der Beschwerdeführer II geltend, daß der Entscheidung T 269/87 (s. o.) - die der Entgegenhaltung 1 die Priorität abspricht, weil die Voranmeldung die Erfindung nicht so offenbart, daß sie ausgeführt werden kann - nicht gefolgt werden sollte, weil sich die Kammer bei der Beurteilung der Ausführbarkeit geirrt habe. Dem Beschwerdeführer II zufolge ist die Entgegenhaltung 1 also wegen ihres früheren Prioritätstages für die vorliegenden Ansprüche neuheitsschädlich.

20. Der Beschwerdeführer III macht außerdem geltend, daß die Prioritätsunterlage der Entgegenhaltung 2 einen rekombinanten Phagen offenbare, der die für Chymosin codierende DNA tragen sollte. Angesichts der Tatsache, daß es reine Routine sei, ein ATG an der entscheidenden Stelle einzufügen, um die Expression zu bewirken, sei davon auszugehen, daß die Entgegenhaltung 2 den Gegenstand des Anspruchs 1 ((a), Chymosin, b-e) offenbare.

21. Das Ergebnis, zu dem diese Kammer in der Frage der Prioritätsrechte der Entgegenhaltung 1 gelangt ist,

micro-organisms. However, these specifically mentioned micro-organisms are not claimed in the patent in suit and the deposited clones are not essential to reproduce the invention (cf. point 11, supra). Furthermore and contrary to the appellant's III submission that it is not made mention in the priority document of making preprochymosin and its maturation forms in micro-organisms, the board is satisfied that such an indication could be found in the priority application (page 1, lines 8 to 12). From all this it follows that, irrespective of the above-mentioned differences, the patent in suit claims the same invention as the priority document discloses within the meaning of Article 87(1) EPC. Therefore, in the board's judgment, the claim to priority derived from the priority document is valid.

Novelty (Article 54(3)EPC)

18. Two European patent applications are cited as novelty destroying within the meaning of Article 54(3) EPC: document (1) claiming a priority right from 17 June 1981 and document (2) claiming a priority right of 16 January 1981.

19. In his written submission, appellant II argued that the decision T 269/87 (supra) which denies priority rights to document (1) on the count that its priority filing does not disclose the invention in an enabling manner was not to be followed as the board had been mistaken in its assessment of enablement. Thus, according to appellant II, document (1) destroyed the novelty of the present claims in view of its earlier priority date.

20. In addition, appellant III raised the point that the priority document of document (2) disclosed a recombinant phage said to carry the chymosin encoding DNA. Taking into account that it was a matter of routine to fit an ATG at the relevant position to achieve expression, document (2) should be seen as disclosing the subject-matter of claim 1 ((a), chymosin, b-e).

21. The present board's findings with regard to the priority rights of document (1) constitute the subject-

règle 28 (1) a) CBE concernant le dépôt de micro-organismes. Cependant, ces micro-organismes mentionnés spécifiquement ne sont pas revendiqués dans le brevet litigieux et les clones déposés ne sont pas indispensables pour reproduire l'invention (cf. point 11 supra). En outre, et contrairement à l'affirmation du requérant III selon laquelle l'obtention de la préprochymosine et de ses formes de maturation dans des micro-organismes n'est pas mentionnée dans le document de priorité, la Chambre est convaincue qu'on peut en trouver l'indication dans la demande établissant la priorité (page 1, lignes 8 à 12). Il ressort de tout ceci que, indépendamment des différences précitées, le brevet litigieux revendique la même invention que celle divulguée par le document de priorité au sens de l'article 87(1) CBE. Par conséquent, la Chambre estime que le droit de priorité découlant du document de priorité est revendiqué à juste titre.

Nouveauté (article 54(3) CBE)

18. Deux demandes de brevet européen sont citées comme antériorités destructrices de nouveauté au sens de l'article 54(3) CBE : le document (1) revendiquant un droit de priorité du 17 juin 1981 et le document (2) revendiquant un droit de priorité du 16 janvier 1981.

19. Dans ses arguments écrits, le requérant II a fait valoir que la décision T 269/87 (supra) qui refuse de reconnaître des droits de priorité au document (1) au motif que le dépôt fondateur de priorité n'expose pas l'invention d'une façon suffisamment claire et complète, ne doit pas être suivie, car la Chambre a mal évalué en l'occurrence l'exposé de l'invention. Par conséquent, selon le requérant II, le document (1) détruisait la nouveauté des revendications de l'espèce eu égard à sa date de priorité antérieure.

20. Au surplus, le requérant III a fait observer que le document de priorité du document (2) divulguait un phage recombinant présenté comme porteur de l'ADN codant la chymosine. Comme la fixation d'un triplet ATG à la position voulue en vue de provoquer l'expression relève de la routine, il doit être considéré que le document (2) divulgue l'objet de la revendication 1 ((a), chymosine, b à e).

21. Les conclusions de la présente Chambre concernant les droits de priorité afférents au document (1)

war bereits Gegenstand der Entscheidung T 690/91 (unveröffentlicht, s.o. Abschnitt XV). In dieser früheren Entscheidung befand die Kammer, daß die in der Sache T 269/87 (s.o.) im Hinblick auf die Priorität getroffenen Feststellungen **res judicata** und somit einer erneuten Überprüfung nicht zugänglich seien.

22. Der Entgegenhaltung 1 kann also nicht die Priorität vom 17. Juni 1981 zuerkannt werden, so daß sie bei der Beurteilung der Neuheit gemäß Artikel 54 (3) und (4) EPÜ außer acht zu lassen ist.

23. Was das Argument des Beschwerdeführers III betrifft, stellt die Kammer fest, daß die am 16. Januar 1981 eingereichte Prioritätsunterlage der Entgegenhaltung 2 die Isolierung eines einzigen rekombinanten Klons mit einer Chymosin-DNA-Sequenz offenbart, die sich im nachhinein als unvollständig herausgestellt hat. Die Offenbarung dieses unvollständigen Klons kann den Gegenstand des Anspruchs 1 nicht neuheitsschädlich treffen.

24. Nach Ansicht der Kammer gibt es keine weiteren Dokumente, die für die Ansprüche des vorliegenden Antrags nach Artikel 54 (2) oder 54 (3) und (4) EPÜ neuheitsschädlich sein könnten. Infolgedessen wird auf Neuheit erkannt.

Erfindersche Tätigkeit (Artikel 56 EPÜ)

25. Die Beteiligten und die Kammer sind übereinstimmend der Meinung, daß die Entgegenhaltung 87 den nächstliegenden Stand der Technik für die strittigen Ansprüche bildet. Darin wird offenbart, daß Chymosin ein zur Käseherstellung benötigtes Milchgerinnungsprotein ist, das in Form von Prochymosin, einer aus 365 Aminosäuren bestehenden Vorstufe, im 4. Magen neugeborener Kälber produziert wird. Von Prochymosin wird in der sauren Umgebung des Magens das NH₂-terminale Peptid aus 42 Aminosäuren autokatalytisch abgespalten, wodurch das aktive Chymosin mit 323 Aminosäuren entsteht. Die Entgegenhaltung 87 beschreibt ferner, wie in **E.coli** ein rekombinanter Klon isoliert wird, der so viel cDNA enthält, daß er für 80 % des Prochymosin-Moleküls codiert.

26. Angesichts der Entgegenhaltung 87 kann die zu lösende technische Aufgabe darin gesehen werden, die zur Gewinnung von Chymosin oder seinen Vorstufen erforderlichen rekombinanten DNA-Verfahren bereitzustellen.

matter of decision T 690/91 (unpublished, see section XV supra). In this earlier decision, the board reached the conclusion that the findings of T 269/87 (supra) with regard to priority were **res judicata** and, thus, were not amenable to being re-investigated.

22. Thus, priority may not be acknowledged to document (1) from the 17 June 1981 and document (1) may not be taken into account when assessing novelty under Article 54(3)(4) EPC.

23. As regards the argument presented by appellant III, the board observes that the priority document pertaining to document (2) filed on 16 January 1981 discloses the isolation of one recombinant clone containing a chymosin DNA sequence which was later on shown to be partially deleted. The disclosure of this incomplete clone cannot destroy the novelty of the subject-matter of claim 1.

24. In the board's judgment, there are no other documents which could destroy the novelty of the claims of the present request whether it be under Article 54(2) or 54(3)(4) EPC. Accordingly, novelty is acknowledged.

Inventive step (Article 56 EPC)

25. All of the parties and the board are of the same opinion that document (87) represents the closest prior art for the claims at issue. It discloses that chymosin is a milk clotting protein essential for cheese-making which is excreted from the fourth stomach of the newborn calf as a precursor, prochymosin, with a size of 365 amino acids. The NH₂ terminal peptide of 42 amino acids is removed from prochymosin autocatalytically under the acidic conditions in the stomach to form active chymosin of a size of 323 amino acids. Document (87) also describes the isolation in **E.coli** of a recombinant clone containing sufficient cDNA to code for 80% of the prochymosin molecule.

26. In light of document (87), the technical problem to be solved can be seen as devising such recombinant DNA processes as are necessary to produce chymosin or its precursors.

font l'objet de la décision T 609/91 (non publiée, cf. point XV supra). Dans cette décision antérieure, la Chambre avait estimé que les conclusions de la décision T 269/87 (supra) eu égard à la priorité était passées en force de **chose jugée**, et n'étaient pas susceptibles d'être réexaminées.

22. Par conséquent, la priorité ne peut pas être reconnue au document (1) du 17 juin 1981, et le document (1) ne peut pas être pris en considération dans l'appréciation de la nouveauté au titre de l'article 54(3)(4) CBE.

23. Pour ce qui est de l'argument présenté par le requérant III, la Chambre constate que le document de priorité afférent au document (2) déposé le 16 janvier 1981 fait connaître l'isolement d'un clone recombinant renfermant une séquence d'ADN de la chymosine qui s'est révélée ultérieurement avoir fait l'objet d'une délétion partielle. La divulgation de ce clone incomplet ne peut détruire la nouveauté de l'objet de la revendication 1.

24. De l'avis de la Chambre, il n'y a pas d'autres documents susceptibles de détruire la nouveauté des revendications de la présente requête, que ce soit au titre de l'article 54(2) ou 54(3)(4) CBE. Par conséquent, la nouveauté est reconnue.

Activité inventive (article 56 CBE)

25. Toutes les parties s'accordent avec la Chambre à considérer que le document (87) représente l'état de la technique le plus proche des revendications litigieuses. On y apprend que la chymosine est une protéine de coagulation du lait indispensable à la caséification, protéine sécrétée par le quatrième estomac des veaux nouveau-nés à l'état de prochymosine, précurseur long de 365 acides aminés. Le peptide terminal NH₂ long de 42 acides aminés est enlevé de la prochymosine par autocatalyse dans le milieu acide de l'estomac pour former la chymosine active longue de 323 acides aminés. Le document (87) décrit aussi l'obtention dans **E. coli** d'un clone recombinant qui contient suffisamment d'ADNc pour encoder 80% de la molécule de prochymosine.

26. A la lumière du document (87), le problème technique à résoudre peut se ramener à concevoir les processus d'ADN recombinant nécessaires à la production de la chymosine ou de ses précurseurs.

27. Die in Anspruch 1 vorgeschlagene Lösung sieht eine Reihe von unabhängigen Handlungen vor, die jeweils das Klonieren und die Expression einer für Chymosin oder eine seiner Vorstufen codierenden DNA-Sequenz und die Gewinnung des auf diese Weise synthetisierten Proteins umfassen.

28. Bei der Beurteilung der erfinderschen Tätigkeit ist als erstes zu fragen, ob der Fachmann, ausgehend von der Offenbarung der Entgegenhaltung 87, am Anmeldetag mit guter Aussicht auf Erfolg irgendeine dieser Handlungen vorgenommen hätte. Außerdem ist zu berücksichtigen, ob die Ausführung der Erfindung unerwartete Schwierigkeiten bereitete, deren Überwindung erfinderisches Zutun erforderte (T 816/90 vom 7. September 1993, nicht im ABI. EPA veröffentlicht).

29. Der Beschwerdeführer I macht geltend, daß das Streitpatent einen wesentlich größeren Beitrag leiste als die Entgegenhaltung 87, die lediglich ein Fragment der zur Codierung von Prochymosin benötigten DNA offenbare. Mit dem Patent werde eine Lücke im Wissen über das Gen geschlossen und aufgezeigt, daß die Expression in einem alternativen Wirt möglich sei. Die Arbeit setze sorgfältige Versuche voraus und wäre mit keinem anderen Verfahren (z. B. chemische DNA-Synthese) als dem hier gewählten zu bewerkstelligen gewesen.

30. Ferner wurde darauf hingewiesen, daß am Prioritätstag des Streitpatents durchaus Hoffnung darauf bestanden habe, Chymosin durch rekombinante DNA-Techniken herstellen zu können, was sich daraus ersehen lasse, daß drei Gruppen, nämlich Celltech (Entgegenhaltung 1), Collaborative Res. (Entgegenhaltung 2) und Beppu (Entgegenhaltung 3), ungefähr zur selben Zeit wie der Beschwerdeführer I begonnen hätten, daran zu arbeiten. Allerdings habe nur der Beschwerdeführer I die Aufgabe relativ einfach gelöst, während sich die anderen zunächst erfolglos bemüht hätten. Den Prioritätsanmeldungen der Entgegenhaltungen 1 und 2, die am 17. Juni 1981 bzw. am 16. Januar 1981 eingereicht worden seien, hätten die Beschwerdekammern in den Entscheidungen T 269/87 (s. o.) und T 81/87 (s. o.) die Ausführbarkeit abgesprochen. Der in der Prioritätsanmeldung der Entgegenhaltung 3 (24. August 1981) offenbarte Klon sei zu klein, um für das gesamte Prochymosin zu codieren. Der einzige mögliche Schluß sei

27. The solution provided by claim 1 includes a series of independent undertakings, each comprising the cloning and expression of a DNA sequence encoding chymosin or one of its precursors and collecting the protein thus synthesized.

28. The first question to be asked when assessing inventive step is whether, at the date of filing, starting from the disclosure of document (87), the person skilled in the art would attempt any one of these undertakings with a reasonable expectation of success. There should also be carefully taken into account whether unforeseeable difficulties occurred while reducing the invention to practice, which required inventive effort to be solved (T 816/90 dated 7 September 1993, not published in the OJ EPO).

29. Appellant's I position is that the patent in suit represented a much higher achievement than the document (87), which did not provide more than a fragment of the DNA necessary to encode prochymosin. It filled up a gap in the knowledge about the gene and demonstrated the feasibility of expression in an alternate host. The work required careful experimentation and could not have been achieved by any other methods (i.e. chemical DNA synthesis) than the one chosen.

30. It was also pointed out that at the priority date of the patent in suit, there certainly existed a hope to succeed in producing chymosin by recombinant DNA techniques, as evidenced by the fact that three groups: Celltech (document (1)), Collaborative Res. (document (2)) and Beppu (document (3)) started the work at about the same time as appellant I. However, only appellant I came to the solution of the problem in a rather straightforward manner when the others failed in their initial attempts. The priority applications of documents (1) and (2) filed on 17 June 1981 and 16 January 1981 were found non-enabling by the boards of appeal in decisions T 269/87 (supra) and T 81/87 (supra) respectively. The clone disclosed in the priority application of document (3) (24 August 1981) was too small to encode the whole of prochymosin. The only conclusion which could be drawn was, thus, that appellant I must have exercised an inventive activity to succeed at the time he did when it took a period of about two

27. La solution énoncée à la revendication 1 consiste en une série d'actions comprenant chacune le clonage et l'expression d'une séquence d'ADN codant la chymosine ou un de ses précurseurs, suivis de l'isolement de la protéine ainsi synthétisée.

28. La première question qui se pose lors de l'appréciation de l'activité inventive est de savoir si, à la date du dépôt, l'homme du métier, fort des enseignements du document (87), entreprendrait l'une quelconque de ces actions avec des chances raisonnables de parvenir à ses fins. Il faut aussi déterminer soigneusement si la mise en oeuvre de l'invention a été entravée par des difficultés imprévisibles ne pouvant être surmontées qu'au prix d'un effort inventif (T 816/90, en date du 7 septembre 1993, non publiée au JO OEB).

29. D'après le requérant I, le brevet litigieux représentait une avancée bien plus importante que le document (87), lequel permettait seulement d'obtenir un fragment de l'ADN nécessaire au codage de la prochymosine, et comblait une lacune dans la connaissance du gène tout en prouvant que l'expression est possible dans un hôte différent. Le travail exigeait une expérimentation minutieuse et n'aurait pas pu être accompli par une autre méthode (la synthèse chimique de l'ADN) que celle qui a été choisie.

30. L'on a également fait remarquer qu'à la date de priorité du brevet litigieux, on espérait certainement pouvoir produire la chymosine par les techniques de l'ADN recombinant, à preuve le fait que trois équipes, Celltech (document (1)), Collaborative Res. (document (2)) et Beppu (document (3)) ont débuté leurs travaux à peu près en même temps que le requérant I. Toutefois, seul le requérant I est parvenu à résoudre le problème d'une façon relativement simple tandis que les autres échouaient dans leurs tentatives. Dans leurs décisions T 269/87 (supra) et T 81/87 (supra), les chambres de recours ont jugé que les demandes établissant la priorité et figurant dans les documents (1) et (2), déposées le 17 juin 1981 et le 16 janvier 1981, ne divulguaient pas l'invention de façon suffisamment claire. Le clone divulgué dans la demande établissant la priorité, figurant dans le document (3) (24 août 1981) était trop petit pour encoder la totalité de la prochymosine. Force est donc de conclure que le requérant I doit avoir fait preuve

demnach, daß der Beschwerdeführer I erfinderisch tätig gewesen sein müsse, als er so rasch Erfolg hatte, während die übrigen Gruppen die Aufgabe erst rund zwei Jahre später bewältigt hätten.

31. Des weiteren machte der Beschwerdeführer I geltend, daß noch keine EPA-Instanz eine Patentanmeldung, in der die Chymosin-Herstellung durch rekombinante DNA-Techniken offenbart worden sei, für nicht erfinderisch befunden habe. Andere gentechnische Entscheidungen zu damals anhängigen Fällen belegten die Auffassung, daß Klonieren und Expressieren 1981 erfinderisch gewesen seien (z. B. T 158/91 vom 30. Juli 1991, nicht im ABI. EPA veröffentlicht; Entscheidung der Einspruchsabteilung im Fall EP-B 0 148 605). Schließlich werde selbst in einem so zuverlässigen Lehrbuch wie Maniatis (Entgegenhaltung 17, erschienen 1982) eindeutig festgestellt, daß molekulares Klonieren schwer in die Praxis umzusetzen sei, auch wenn es auf dem Papier einfach aussehe.

32. Der Beschwerdeführer III vertritt dagegen den Standpunkt, daß keine der Gruppen, denen die Expression von Chymosin oder seinen Vorstufen gelungen sei, auf Schwierigkeiten gestoßen sei. Ausgehend von der Entgegenhaltung 87 sei es naheliegend gewesen, das Klonieren zum Abschluß zu bringen, da lediglich abgewandelte Techniken hätten angewandt werden müssen, die zum Standardrepertoire zählten. Die Expression von Fremdproteinen - ob in fusionierter Form oder nicht - sei in der Literatur gut belegt.

33. Wenn zu einem bestimmten Zeitpunkt zwei Gruppen dasselbe Projekt in Angriff nähmen, könne es sein, daß sie einfach auf Erfolg hofften. Wenn aber vier Gruppen gleichzeitig dasselbe Projekt angingen, müßten angesichts des vorhandenen Wissensstands gute Erfolgsaussichten bestehen. Im vorliegenden Fall handle es sich bei einer dieser Gruppen sogar um ein Forscherteam einer Hochschule, dem es offenbar möglich erschien, das Projekt mit den einem solchen Institut zur Verfügung stehenden Mitteln zu realisieren. Ein Erfolg sei also alles andere als unwahrscheinlich gewesen.

34. Des weiteren unterstrich der Beschwerdeführer III, daß es ganz und gar nicht angebracht wäre, die am 17. Juni 1981 und am 16. Januar

years before all other groups had achieved the task.

31. Appellant I further argued that none of the instances of the EPO which had to assess patent applications disclosing chymosin production by recombinant DNA techniques came to a conclusion of lack of inventive step. Decisions dealing with other genetic engineering cases filed in the same period supported the view that cloning and expression were inventive in 1981 (e.g. T 158/91 dated 30 July 1991, not published in the OJ EPO; decision of the opposition division in case EP-B 0 148 605). Finally, it was stressed that such a reliable text book as Maniatis (document (17), published in 1982), clearly stated that molecular cloning was difficult to put into practice although it seemed straightforward on paper.

32. In contrast, appellant's III position is that none of the groups which achieved the expression of chymosin or its precursors experienced any difficulties. Starting from document (87), it would have been an obvious step to complete the cloning work which would only require the use of variations of techniques which had become standard. Expression of foreign proteins, whether it be in a fused or unfused state, was well documented.

33. Furthermore, it was argued that if, at a given point in time, two groups started on the same project, it might be that both were driven by the hope to succeed. If, however, as many as four groups simultaneously started on the same project, it must be that, in view of the existing knowledge, there was a reasonable expectation of success. In the present case, moreover, one of the groups was a team of researchers from a university, who must have thought possible to achieve the project with the kind of means at the disposal of such institutions. Success, therefore, could not have been considered as unattainable, all to the contrary.

34. Appellant III also stressed that even if the priority documents of documents (1) and (2) filed on 17 June 1981 and 16 January 1981

d'activité inventive pour que ses travaux aboutissent aussi rapidement alors que les autres équipes ont mis deux ans pour y parvenir.

31. Le requérant I a fait valoir par ailleurs qu'aucune des instances de l'OEB qui se sont penchées sur des demandes de brevet divulguant la production de la chymosine par l'ADN recombinant n'a conclu à une absence d'activité inventive. Les décisions traitant d'autres affaires dans le domaine du génie génétique déposées à la même époque ont suggéré que le clonage et l'expression impliquaient une activité inventive en 1981 (p. ex. T 158/91 en date du 30 juillet 1991, non publiée au JO OEB; décision de la Division d'opposition dans l'affaire EP-B 0 148 605). Enfin, il a été insisté sur le fait que des traités fiables tels que le Maniatis (document (17), publié en 1982) indiquent clairement que le clonage moléculaire est difficile à mettre en pratique même s'il paraît simple sur le papier.

32. En revanche, le requérant III affirme qu'aucune des équipes qui ont mené à bien l'expression de la chymosine ou de ses précurseurs n'a rencontré de difficultés. A partir du document (87), il aurait été facile d'achever le clonage, lequel nécessiterait seulement d'avoir recours à des variantes de techniques devenues courantes. L'expression de protéines étrangères, que ce soit à l'état fusionné ou non fusionné, était bien documentée.

33. En outre, il a été affirmé que si, à un moment donné, deux équipes entamaient des travaux sur le même projet, on pouvait supposer qu'elles ont l'une comme l'autre quelque espoir de réussir. Si toutefois non moins de quatre équipes se sont attelées simultanément au même projet, c'est sans aucun doute qu'elles avaient des chances raisonnables de réussir compte tenu des connaissances existantes. Dans la présente espèce, au surplus, une des équipes était constituée de chercheurs d'une université, lesquels doivent avoir considéré qu'ils pouvaient réussir avec les moyens dont disposent de telles institutions. Par conséquent, la réussite n'était pas considérée comme inaccessible, au contraire.

34. Le requérant III a également fait valoir que, même si les documents de priorité des documents (1) et (2) déposés le 17 juin 1981 et le 16 jan-

1981 eingereichten Prioritätsunterlagen der Entgegenhaltungen 1 und 2 als Fehlschlag zu bezeichnen, auch wenn sie nicht das Klonieren des vollständigen Präprochymosin-DNA-Moleküls offenbarten. Diese frühzeitigen Anmeldungen zeigten ganz einfach die Patentstrategien der betreffenden Unternehmen auf, die schrittweise bereits vor dem endgültigen Erfolg anmeldeten. Der Erfolg habe sich am 11. Juni 1981 und am 8. Januar 1982 auch tatsächlich eingestellt, d. h. einige Monate später als beim Beschwerdeführer I und nicht Jahre danach, wie dieser behauptet habe.

35. Abschließend wurde erwähnt, daß zur Herstellung von Chymosin gar nicht die vollständige Präprochymosin-DNA benötigt werde.

36. Nach Ansicht der Kammer waren 1981 alle Schritte der Synthese und des Klonierens von cDNA potentiell noch problematisch (Entgegenhaltung 68). Die Gewinnung von mRNA in großen Mengen war recht schwierig, wenn sie in der Natur nur in geringen Mengen zur Verfügung stand. Die Polymerisierungseigenschaften der reversen Transkriptase waren nicht so optimiert, daß sich lange mRNAs ohne weiteres vollständig transkribieren ließen. Ob wirksame Methoden für das Screening positiver Klone gefunden werden konnten, hing sehr stark von der cDNA ab, die untersucht werden sollte.

37. Bevor sich der Fachmann an das Klonieren und die Expression der für Chymosin codierenden DNA begibt, würde er also sorgfältig bedenken, ob mit solchen Problemen zu rechnen wäre.

38. Die Antworten darauf gibt der nächstliegende Stand der Technik, d. h. die Entgegenhaltung 87. Darin wird offenbart, daß die Prochymosin-mRNA in 90%iger Reinheit in großen Mengen (30 Mikrogramm sind zur Klonierung verfügbar) aus dem Magen neugeborener Kälber isoliert werden kann. Es wird die Größe der für Prochymosin codierenden mRNA festgestellt (1500 bp) und als mit der Größe von mRNAs, die vollständig in cDNAs transkribiert werden können, vergleichbar bezeichnet. Ferner wird das erfolgreiche Screenen positiver Klone durch differentielle Kolonie-Hybridisierung an zwei mRNA-Populationen beschrieben, von denen eine die Prochymosin-mRNA aufweist und die andere nicht. Darüber hinaus wird ein für 80 % des Prochymosins

did not disclose the cloning of the full length preprochymosin DNA molecule, it would be totally unjustified to describe them as failures. These early filings were simply the reflection of the patenting strategies of the firms involved, who filed applications on their way to success. And success was, in fact, reached on 11 June 1981 and 8 January 1982, that is a few months after appellant I, and not a few years as appellant I has alleged.

35. Finally, it was remarked that in order to produce chymosin, the full length preprochymosin DNA was not required.

36. The board considers that in 1981 each step in the synthesis and cloning of cDNA could still be fraught with difficulties (document (68)). Obtaining large amounts of mRNA was quite difficult when the mRNA was naturally produced in low abundance. The polymerising capacities of reverse transcriptase were not so optimized that mRNAs with big sizes were easily transcribed in full. The feasibility of devising efficient methods for the screening of the positive clones very much depended on the cDNA to be screened.

37. Thus, before embarking on the cloning and expression of the chymosin encoding DNA, the skilled person would carefully consider if any of these problems can be expected to occur.

38. The closest prior art, i.e. document (87) provides the relevant answers. It discloses that the prochymosin mRNA is isolatable from the newborn calf stomach in 90% pure form and in high amounts (30 micrograms are available for the cloning). The size of the prochymosin encoding mRNA is determined (1500bp) and found commensurate with the size of mRNAs which can be fully transcribed into cDNAs. The successful screening of positive clones by differential colony hybridization to two mRNA populations respectively containing and lacking prochymosin mRNA is also described. A DNA molecule encoding 80% of prochymosin is, moreover, isolated, which indicates that the cloning of the full DNA sequences encoding prochymosin, pseudo-chymosin and chymosin

vier 1981 ne divulguaient pas le clonage de la molécule d'ADN codant la préprochymosine dans toute sa longueur, il serait totalement injustifié d'y voir des échecs. Ces dépôts précoces ne font que refléter la stratégie suivie en matière de prise de brevets par les sociétés concernées, qui déposaient des demandes en cours de route avant l'aboutissement final. Et celui-ci a en fait eu lieu le 11 juin 1981 et le 8 janvier 1982, c'est-à-dire quelques mois après le requérant I et non pas quelques années comme ce dernier l'a affirmé.

35. Enfin, l'argument a été avancé selon lequel l'ADN complet de la préprochymosine n'est pas indispensable pour produire la chymosine.

36. De l'avis de la Chambre, chaque étape de la synthèse et du clonage de l'ADNc pouvait encore comporter en 1981 des difficultés considérables (document (68)). L'obtention d'ARNm en grandes quantités était très difficile, alors que l'ARNm était produit naturellement en petites quantités. Les capacités polymérisantes de la transcriptase inverse n'étaient pas assez optimisées pour permettre de transcrire intégralement les séquences d'ARNm de grande dimension. La mise au point de procédés efficaces de criblage des clones positifs dépendait dans une très large mesure de l'ADNc à cribler.

37. Par conséquent, avant de se lancer dans le clonage et l'expression de l'ADN codant la chymosine, l'homme du métier se poserait sérieusement la question de savoir si un de ces problèmes était susceptible de surgir.

38. L'état de la technique le plus proche, à savoir le document (87), apporte les réponses pertinentes. On y apprend que l'ARNm de la prochymosine peut être isolée de l'estomac du veau nouveau-né sous une forme pure à 90% et en grandes quantités (30 microgrammes sont disponibles pour le clonage). La taille de l'ARNm codant la prochymosine est déterminée (1500pb) et jugée compatible avec la taille des séquences d'ARNm pouvant être intégralement transcrites en ADNc. Est également décrit dans le document précité une manière efficace de cribler les clones positifs en les différenciant par hybridation sur colonie en vue d'obtenir deux populations d'ARNm, l'une contenant la prochymosine, l'autre dépourvue de prochymosine. Il est en outre fait état de l'obtention d'une

codierendes DNA-Molekül isoliert, was darauf hindeutet, daß das Klonieren der für Prochymosin, Pseudo-chymosin und Chymosin codierenden vollständigen DNA-Sequenzen machbar sein dürfte, zumal was die beiden letzteren Moleküle betrifft, die kleiner sind als die Prochymosin-DNA.

39. Den Lehren der Entgegenhaltung 87 ist also zu entnehmen, daß keine der Schwierigkeiten auftritt, die nach dem vorhandenen Wissen über cDNA-Klonierung zu erwarten gewesen wären. Demnach würde der Fachmann zu Beginn des Projekts zuversichtlich damit rechnen, daß die Kombination dieser Lehren mit dem Standardwissen über biotechnologische Protokolle, wie es aus den Entgegenhaltungen 15 oder 17 hervorgeht, zur erfolgreichen Klonierung der Gene führen würde, die für Präprochymosin und seine Reifungsformen codieren.

40. Darüber hinaus beschreibt die Entgegenhaltung 15 eine potentiell einfachere Alternative für das Screening der positiven Klone, wenn die Proteinsequenz - wie im vorliegenden Fall - bekannt ist (Entgegenhaltung 7), sowie Methoden zur Expression rekombinanter DNA-Sequenzen.

41. Auf die Frage der Kammer, ob die Ausführung der Erfindung unerwartete Schwierigkeiten bereitet habe, erwiderte der Beschwerdeführer I, sie sei ohne Hindernisse vorstatten gegangen.

42. Wie es scheint, waren also das Klonieren und die Expression der Chymosin-DNA am Prioritätstag als erfolgversprechendes Vorhaben anzusehen, wobei die Bewerksstellung der Klonierung keine Probleme aufwarf, die diese Vermutung widerlegt hätten. Die Kammer muß also schon von daher auf mangelnde erfinderische Tätigkeit des Hauptantrags erkennen.

43. Nach Meinung der Kammer ändern die beiden weiteren Vorbringen des Beschwerdeführers I (s.o. Nrn. 30 und 31) an dieser Schlußfolgerung nichts. Das Argument unter Nr. 30 hält sie aufgrund des zeitlichen Abstands (eineinhalb Monate bei Collaborative Res.) für nicht stichhaltig. Es scheint vielmehr, als hätten alle Gruppen parallel dieselbe Erfindung gemacht und als käme in den engen zeitlichen Abständen der Anmeldungen eher eine Anmeldestrategie zum Ausdruck als die erfin-

should be feasible, especially that of both the latter molecules which are of a smaller size than the pro-chymosin DNA.

39. Thus, the teachings of document (87) lead to the conclusion that none of the difficulties expected from the prevailing knowledge on cDNA cloning would be encountered. Accordingly, the person skilled in the art would be fairly confident at the onset of the project that the combination of these teachings and such standard knowledge on biotechnological protocols as gathered in documents (15) or (17) would lead to the successful cloning of the genes encoding preprochymosin and its maturation forms.

40. Moreover, document (15) also describes an alternative, potentially simpler means for the screening of the positive clones when, as in the present case, the sequence of the protein is known (document (7)), as well as methods for the expression of recombinant DNA sequences.

41. To the question by the board of whether reducing the invention to practice had brought unexpected difficulties, appellant I replied that the invention had been performed in a fairly straightforward manner.

42. It would, thus, appear that, at the date of priority, the cloning and expression of the chymosin DNA would have been perceived as an endeavour likely to succeed and that achieving this cloning did not pose such problems as to prove that this assumption was wrong. Therefore the board must already conclude on this basis that the main request lacks inventive step.

43. In the board's view, the two further considerations submitted by appellant I (see points 30 and 31, supra) have no bearing on this conclusion. The board does not find the argument of point 30 relevant because of the time scale involved (one and a half months for Collaborative Res.). It would rather seem that all groups performed the invention in parallel and that the narrow time differences observed in filing the invention are more representative of a filing strategy than of a level

molécule d'ADN codant 80% de la prochymosine, ce qui laisse à penser que le clonage des séquences intégrales de l'ADN encodant la prochymosine, la pseudo-chymosine et la chymosine était faisable; ceci est particulièrement vrai des deux dernières molécules citées, dont l'ADN est moins long que celui de la prochymosine.

39. Ainsi, on peut conclure des enseignements du document (87) qu'il ne surgirait aucune des difficultés attendues, compte tenu de l'état des connaissances en matière de clonage de l'ADNc. Par conséquent, l'homme du métier serait pratiquement assuré au début du projet qu'en combinant ces enseignements avec les connaissances courantes concernant les protocoles de génie génétique rassemblés dans les documents (15) ou (17), il parviendrait à cloner les gènes codant la préprochymosine et ses formes de maturation.

40. Au surplus, le document (15) décrit aussi une autre solution pouvant se révéler plus simple afin de cribler les clones positifs lorsque, comme c'est le cas dans la présente espèce, la séquence protéique est connue (document (7)) ainsi que les méthodes d'expression des séquences d'ADN recombinant.

41. A la question posée par la Chambre de savoir si la mise en oeuvre de l'invention avait comporté des difficultés inattendues, le requérant I a répondu que l'invention avait été réalisée de façon relativement simple.

42. Il semblerait donc qu'à la date de priorité, le clonage et l'expression de l'ADN de la chymosine apparaissait comme une entreprise ayant toutes les chances de réussir et que l'exécution dudit clonage ne posait pas de problèmes qui auraient pu laisser supposer le contraire. Etant donné ce qui précède, la Chambre se voit d'ores et déjà obligée de conclure que la requête principale fait preuve d'absence d'activité inventive.

43. De l'avis de la Chambre, les deux autres arguments présentés par le requérant I (cf. points 30 et 31 supra) n'ont aucune incidence sur cette conclusion. La Chambre ne trouve pas pertinent l'argument du point 30, vu les laps de temps en jeu (un mois et demi dans le cas de Collaborative Res.). Il semble plutôt que toutes les équipes ont réalisé l'invention parallèlement et que les différences de temps mineures entre les dépôts dénotent plus des stratégies de dépôt différentes que des écarts

derische Tätigkeit. Was das Argument unter Nr. 31 betrifft, so handelt es sich nach Auffassung der Kammer jeweils um Einzelfallentscheidungen, die sich nicht ohne weiteres auf andere Fälle übertragen lassen.

44. Die Kammer weist daher den Hauptantrag zurück, weil er die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ nicht erfüllt.

45. Diese Entscheidung steht nicht im Widerspruch zu Beschwerdeentscheidungen, die zu einigen Fällen aus demselben Zeitraum ergangen sind und in denen das Klonieren anderer spezifischer cDNA-Moleküle als erfinderisch anerkannt wurde (T 923/92 (Gewebeplasminogenaktivator), ABl. EPA 1996, 564, T 412/93 (Erythropoietin) vom 21. November 1994, T 223/92 (IFN-gamma) vom 20. Juli 1993 und T 128/92 vom 30. November 1994 (Interleukin-II), alle nicht im ABl. EPA veröffentlicht).

46. In den genannten Fällen kamen die zuständigen Beschwerdekammern allerdings zu dem Schluß, daß die Isolierung der cDNAs nur gelingen könnte, wenn eine oder mehrere der unter Nr. 36 genannten Schwierigkeiten überwunden würden. Die mRNA war jeweils nur in geringen Mengen verfügbar und die Sequenz des zu exprimierenden Proteins entweder ganz oder teilweise unbekannt. Im Falle des Gewebeplasminogenaktivators war die mRNA außerdem sehr lang. In der Erythropoietin-Sache stand keine zuverlässige Quelle für mRNA zur Verfügung.

47. In der vorliegenden Entscheidung kommt somit der insbesondere in T 158/91 (s. o.) ausgedrückte allgemeine Grundsatz zum Tragen, daß jeweils nach Sachlage des Einzelfalls zu befinden ist.

Hilfsantrag I

48. Der Hilfsantrag I unterscheidet sich vom Hauptantrag dadurch, daß vor dem Wort **Präprochymosin** im ersten Satz des Anspruchs 1 die Worte "natürlich vorkommendem" eingefügt wurden: "1. Verfahren zur Herstellung von natürlich vorkommendem **Präprochymosin** oder einer seiner Reifungsformen ...".

49. Die Kammer bezweifelt, daß die Erfordernisse des Artikels 123 (2) EPÜ durch einen solchen Anspruch erfüllt werden, denn es ist nicht bewiesen, daß das von den Mikroorganismen erzeugte Protein unbedingt dasselbe ist wie natürlich vorkommendes Präprochymosin, zumal

of inventive step. As to the argument of point 31, the board believes that each of these cases has been assessed on its own merits which obviously cannot be decisive for any other cases.

44. For the above reasons, the board decides to reject the main request as not fulfilling the requirements of Article 56 EPC.

45. This decision is not in contradiction with other appeal decisions in some cases of the same time period, which acknowledged the cloning of other specific cDNA molecules as involving an inventive step (T 923/92, (tissue plasminogen activator), OJ EPO 1996, 564, T 412/93 (erythropoietin) dated 21 November 1994, T 223/92 (IFN-gamma) dated 20 July 1993 and T 128/92 dated 30 November 1994, (interleukin-II), all not published in OJ EPO).

46. In all of these earlier cases, however, it was concluded by the competent boards of appeal that the isolation of the cDNAs would only be successful if one or more of the difficulties enumerated in point 36 supra could be solved. In each case, the mRNA was present in low abundance and the sequence of the protein to be expressed was either unknown or ambiguous. In the case of tissue plasminogen activator, the mRNA was, moreover, of a very large size. As for erythropoietin, no reliable source of mRNA was available.

47. Thus, the present decision is an illustration of the general principle expressed in particular in decision T 158/91 (supra) that each case must be assessed on its own merits.

Auxiliary request I

48. Auxiliary request I differs from the main request in that the expression "naturally occurring" has been added in front of the word **preprochymosin** in the first sentence of claim 1: "1. A process for producing naturally occurring **preprochymosin** or any of its maturation forms...".

49. The board remains in doubt whether the requirements of Article 123(2) are fulfilled by such a claim as there is no evidence that the protein made by the microorganisms would necessarily be the same as naturally occurring preprochymosin, especially since it is

entre les niveaux inventifs. Quant à l'argument du point 31, la Chambre estime que chacune des affaires a été appréciée sur le fond, lequel ne peut évidemment pas être transposé d'une affaire à l'autre.

44. Pour les raisons précitées, la Chambre décide de rejeter la requête principale comme ne satisfaisant pas aux exigences de l'article 56 CBE.

45. Cette décision n'est pas en contradiction avec d'autres décisions rendues pendant la même période suite à des recours, celles-ci reconnaissant que le clonage d'autres molécules spécifiques d'ADNc impliquait une activité inventive (T 923/92, (activateur de plasminogène tissulaire), (JO OEB 1996, 564), T 0412/93, (érythropoéitine) en date du 21 novembre 1994, T 223/92 (IFN-gamma) en date du 20 juillet 1993 et T 128/92 en date du 30 novembre 1994 (interleukine-II), non publiées au JO OEB).

46. Dans toutes ces affaires antérieures, la Chambre compétente a cependant conclu que l'obtention des ADNc ne réussirait qu'à condition de surmonter une ou plusieurs des difficultés énumérées au point 36 supra. Dans chaque cas, l'ARNm était présent en petites quantités et la séquence de la protéine à exprimer était soit inconnue, soit ambiguë. Dans le cas de l'activateur de plasminogène tissulaire, l'ARNm était en outre de très grande taille. Quant à l'érythropoéitine, aucune source fiable d'ARNm n'était disponible.

47. Par conséquent, la présente décision illustre le principe général exprimé notamment dans la décision T 158/91 (supra), selon lequel chaque affaire doit être appréciée sur le fond.

Requête subsidiaire I

48. La requête subsidiaire I se distingue de la requête principale en ce que le qualificatif "naturel" a été adjoint au mot **préprochymosine** à la première phrase de la revendication 1: "1. Procédé de production de la **préprochymosine** naturelle ou l'une quelconque de ses formes de maturation ...".

49. La Chambre continue à se demander si une telle revendication satisfait aux exigences de l'article 123(2), car rien ne prouve que la protéine synthétisée par les microorganismes serait forcément identique à la préprochymosine naturelle, d'autant plus qu'il est difficile de sai-

es schwer ist, die genaue Bedeutung von "natürlich vorkommend" zu umreißen. Angesichts dessen, was die Kammer zur erfinderischen Tätigkeit feststellen wird (s. unten Nr. 50), braucht sie hierüber aber keine Entscheidung zu treffen.

50. Der Beschwerdeführer I ist den Beweis dafür schuldig geblieben, daß sich ein Verfahren zur Herstellung **natürlich vorkommenden** Präprochymosins mittels Rekombination in irgendeiner Weise von dem im Hauptantrag offenbarten Verfahren unterscheidet. In der mündlichen Verhandlung räumte er sogar ein, daß die Argumente, die die erfinderische Tätigkeit des letztgenannten Verfahrens belegen sollten, ebenso auf das frühere Verfahren zuträfen. Diese Argumente hatten die Kammer jedoch nicht überzeugt (s.o. Nrn. 36 - 44). Die Hinzufügung der Worte "natürlich vorkommendem" im ersten Anspruch ändern somit den beanspruchten Gegenstand nicht so, daß man in der Frage der erfinderischen Tätigkeit zu einem anderen Ergebnis kommen könnte als beim Hauptantrag. Infolgedessen ist der Hilfsantrag I ebenfalls zurückzuweisen.

Hilfsantrag II

51. Der Hilfsantrag II unterscheidet sich vom Hauptantrag dadurch, daß die ds-rDNA in Anspruch 1 auf diejenige beschränkt ist, die für Präprochymosin codiert, Anspruch 2 entspricht Abschnitt (i) (a) in Anspruch 3 des Hauptantrags. Für seine Zulässigkeit im Hinblick auf die Artikel 123 (2) und (3), 83, 84 und 54 EPÜ gelten dieselben Gründe wie im Falle des Hauptantrags, d. h. sein Gegenstand erfüllt die diesbezüglichen Erfordernisse. Somit bleibt zu prüfen, ob er auch erfinderisch ist.

52. Nächstliegender Stand der Technik ist auch hier die Entgegenhaltung 87. Sie lehrt, daß Chymosin natürlich synthetisiert wird in Form einer Vorstufe, Prochymosin, das aus den Zellen, die es produzieren, ausgeschieden wird. Sie beschreibt das Klonieren einer DNA, die groß genug ist, um für 80 % des Prochymosin-Moleküls zu codieren.

53. In Anbetracht der Entgegenhaltung 87 läßt sich die zu lösende Aufgabe formulieren als Ermittlung eines rekombinanten DNA-Verfahrens zur Herstellung von Chymosin oder einer seiner Vorstufen.

54. Die Lösung besteht in der Klonierung der für das bislang unbekannte

difficult to grasp the precise meaning of "naturally occurring". However, in view of the findings on inventive step (see point 50, *infra*), the board does not need to decide on this issue.

50. No evidence has been provided by appellant I that a process for recombinantly producing **naturally occurring** preprochymosin would be in any way different from the process disclosed in the main request. In fact, during oral proceedings, appellant I agreed that the arguments presented in favour of the inventive step of the latter process equally applied to the earlier. These arguments, however, have not been found convincing by the board (see points 36 to 44, *supra*). Thus, the addition of the expression "naturally occurring" to the first claim does not alter the claimed subject-matter in a way which would justify a different finding on inventive step than given for the main request. Accordingly, auxiliary request I must be rejected.

Auxiliary request II

51. Auxiliary request II differs from the main request in that, in claim 1, the ds-rDNA is restricted to the one encoding preprochymosin claim 2 corresponds to part (i)(a) of claim 3 of the main request. The same reasons given for the allowability of the main request with regard to Articles 123(2)(3), 83, 84 and 54 EPC apply here and, thus, the subject-matter covered by auxiliary request II fulfils the requirements of these articles. There remains to evaluate inventive step.

52. The closest prior art is still document (87). It conveys the information that chymosin is naturally synthesized as a precursor, prochymosin, which is excreted from the cells which produces it. It describes the cloning of a DNA of a sufficient size to encode 80% of the prochymosin molecule.

53. In the light of document (87), the problem to be solved can be seen as devising a recombinant DNA process for producing chymosin or any of its precursors.

54. The solution consists in cloning the DNA encoding the hitherto

sir la signification précise de "naturelle". Toutefois, compte tenu des conclusions auxquelles elle est arrivée au sujet de l'activité inventive (cf. point 50 *infra*), la Chambre n'a pas besoin de se prononcer sur cette question.

50. Le requérant I n'a apporté aucun élément prouvant qu'un procédé de production par recombinaison de la préprochymosine **naturelle** serait d'une façon ou d'une autre différent du procédé selon la requête principale. En fait, pendant la procédure orale, le requérant I a concédé que les arguments présentés à l'appui de l'activité inventive de ce dernier procédé s'appliquaient également au premier. La Chambre n'a cependant pas été convaincue par ces arguments (cf. point 36 à 44 *supra*). Dès lors, l'adjonction du qualificatif "naturel" à la première revendication ne modifie pas l'objet revendiqué au point qu'il soit justifié de donner de l'activité inventive une appréciation différente de celle donnée pour la requête principale. La requête subsidiaire doit donc être rejetée.

Requête subsidiaire II

51. La requête subsidiaire II se distingue de la requête principale en ce que dans la revendication 1 l'ADNrds est limité à celui qui code la préprochymosine, la revendication 2 correspondant à la partie (i)(a) de la revendication 3 de la requête principale. Les mêmes raisons données pour la recevabilité de la requête principale eu égard aux articles 123(2)(3), 83, 84 et 54 CBE sont applicables ici, de sorte que l'objet couvert par la requête subsidiaire II satisfait aux exigences énoncées à ces articles. Il reste à apprécier l'activité inventive.

52. L'état de la technique le plus proche reste le document (87), d'où il ressort que la chymosine est synthétisée naturellement sous forme de précurseur, la prochymosine, sécrétée par les cellules qui la produisent. Le document décrit le clonage d'une séquence d'ADN de taille suffisante pour encoder 80% de la molécule de prochymosine.

53. D'après le document (87), le problème à résoudre peut consister à mettre au point un procédé d'ADN recombinant en vue de produire la chymosine ou n'importe lequel de ses précurseurs.

54. La solution consiste à cloner l'ADN codant la préprochymosine,

Protein Präprochymosin codierenden DNA unter Hinzufügung der für die rekombinante Expression notwendigen Regulationselemente, der Expression und der Durchführung der post-translationalen Modifizierungen, die zur Herstellung von Chymosin oder seinen Vorstufen erforderlich sind.

55. In bezug auf die erfinderische Tätigkeit ist zu fragen, ob der Fachmann zu Beginn des Projekts hätte erwarten können, daß die DNA, die die Prochymosin-Synthese steuert, größer ist als zur Codierung für Prochymosin notwendig, und wenn ja, ob die Klonierung und die Expression eines solchen größeren Moleküls mit guter Aussicht auf Erfolg möglich schienen.

56. Nach Darstellung des Beschwerdeführers I hat keiner der sehr zahlreichen mit dem Chymosin-Molekül beschäftigten Forscher jemals Mutmaßungen über die Existenz von Präprochymosin angestellt. Daß es überhaupt isoliert worden sei, sei daher als unerwartet zu betrachten. Im übrigen trafen alle Argumente, die zuvor für die erfinderische Tätigkeit im Falle von Pro- und Pseudo-chymosin bzw. Chymosin angeführt worden seien, auch hier zu.

57. Der Beschwerdeführer III hält dagegen, die Existenz von Präprochymosin könne nicht unerwartet gewesen sein, weil nachgewiesen sei, daß im wesentlichen alle bis 1981 erforschten sekretorischen Säugerproteine aus präsekretorischen Proteinen synthetisiert worden seien. In der Fachwelt habe kein Vorurteil dagegen bestanden, daß Prochymosin auf dieselbe Art und Weise synthetisierbar sei. Die Klonierung der für Präprochymosin codierenden cDNA sei aus denselben Gründen naheliegend gewesen wie im Falle von Chymosin und seiner anderen Vorstufen. Der Beschwerdeführer habe die Existenz des "Prä"-Anteils der für Prochymosin codierenden DNA zwangsläufig bemerken müssen, weil die cDNA-Synthese nicht an dem Codon aufgehört hätte, das für die erste Aminosäure des Prochymosins codiere.

58. Nach dem Verständnis der Kammer offenbart die Entgegenhaltung 87 eindeutig, daß Prochymosin ein exkretorisches Protein ist. Was am Prioritätstag des Streitpatents über exkretorische Säugerproteine bekannt war, ist in der Entgegenhaltung 63 zusammengefaßt. Darin heißt es, daß sekretorische Proteine am NH₂-terminalen Ende eine Erwei-

unknown protein, preprochymosin, adding such regulatory elements as necessary for recombinant expression, expressing and performing the post-translational modifications necessary to obtain chymosin or its precursors.

55. The question to be asked with regard to inventive step is whether, at the onset of the project, the person skilled in the art might have expected the DNA directing the synthesis of prochymosin to be bigger than that necessary to encode prochymosin and, if so, whether a reasonable expectation of success might have existed for the cloning and expression of such a bigger molecule.

56. Appellant's I position is that none of the very many research workers who studied the chymosin molecule ever hypothesized the existence of preprochymosin. That preprochymosin was ever isolated should, thus, be considered unexpected. Furthermore, all of the arguments raised earlier on in favour of inventive step in the case of pro-, pseudo-chymosin and chymosin also applied.

57. In contrast, appellant's III position is that the existence of preprochymosin could not have been unexpected as essentially all secreted mammalian proteins studied up until 1981 had been shown to be synthesized as pre-secretory proteins. There was no prejudice in the art against the fact that prochymosin might also be synthesized in the same manner. Cloning the cDNA encoding preprochymosin was obvious for the same reasons as presented in the case of chymosin and its other precursors. The appellant was bound to find out the existence of the "pre" portion of the prochymosin encoding DNA because the cDNA synthesis would not have stopped at the codon encoding the first amino acid of prochymosin.

58. The board considers that document (87) unambiguously discloses that prochymosin is an excreted protein. What was known at the priority date of the patent in suit about excreted mammalian proteins is summarized in document (63). This document teaches that secreted proteins carry an NH₂-terminal extension of about 15 to 29 amino acid

protéine jusque là inconnue, en ajoutant les éléments régulateurs indispensables à l'expression recombinante, puis à réaliser et à exprimer les modifications postérieures à la traduction nécessaires à l'obtention de la chymosine ou de ses précurseurs.

55. En ce qui concerne l'activité inventive, il faut répondre à la question de savoir si, au début du projet, l'homme du métier se serait attendu à ce que l'ADN dirigeant la synthèse de la prochymosine soit plus grand que celui nécessaire à l'encodage de la prochymosine et si, dans l'affirmative, on pouvait raisonnablement espérer parvenir à cloner et à exprimer cette molécule plus grande.

56. Selon le requérant I, aucun des très nombreux chercheurs qui ont étudié la molécule de chymosine n'a jamais supposé l'existence de la préprochymosine. L'obtention de la préprochymosine doit donc être considérée comme inattendue. D'autre part, tous les arguments avancés précédemment à l'appui de l'activité inventive pour la prochymosine, la pseudo-chymosine et la chymosine sont également d'application.

57. Le requérant III, en revanche, maintient que l'existence de la préprochymosine ne pouvait pas être inattendue puisqu'il était démontré que la quasi-totalité des protéines mammaliennes étudiées jusqu'en 1981 étaient synthétisées sous forme de protéine pré-sécrétoire. L'état de la technique ne s'opposait pas à ce que la prochymosine soit aussi synthétisée de la même façon. Le clonage de l'ADNc codant la préprochymosine était évident pour les mêmes raisons que celles présentées dans le cas de la chymosine et de ses autres précurseurs. Le requérant était censé découvrir l'existence du fragment "pré" de l'ADN encodant la prochymosine puisque la synthèse de l'ADNc ne se serait pas arrêtée au codon qui code le premier acide aminé de la prochymosine.

58. La Chambre estime qu'il ressort sans ambiguïté du document (87) que la prochymosine est une protéine sécrétée. Les connaissances à la date du brevet litigieux concernant les protéines sécrétoires mammaliennes sont résumées dans le document (63). Ce document indique que les protéines sécrétées portent un segment terminal NH₂ long de quel-

terung von etwa 15 - 29 Aminosäureresten tragen, die der direkten Translokation dienen. Von den 26 in der Entgegenhaltung 63 aufgeführten exkretorischen Säugerproteinen werden 25 als größere prä-sekretorische Proteine synthetisiert. Das sechsundzwanzigste, Hühner-Ovalbumin, wird nicht von einer Vorstufe mit höherem Molekulargewicht abgespalten. Dennoch trägt es an seinem NH₂-terminalen Ende einen Fortsatz, der als nicht abgespaltene Signalsequenz zu erkennen ist.

59. Nach Ansicht der Kammer hätte der Fachmann bei gleichzeitiger Betrachtung der Lehren der Entgegenhaltungen 87 und 63 erwartet, daß Prochymosin als präsekretorisches Protein synthetisiert wird, das höchstwahrscheinlich um 15 - 29 Aminosäuren länger ist als Prochymosin. Mit anderen Worten: Es war zu erwarten, daß die für das exkretorische Prochymosin codierende DNA um rund 45 - 87 Basenpaare länger ist als die Prochymosin-DNA. Die Kammer ist der Auffassung, daß die zu erwartende Differenz von unter 100 Basenpaaren den Fachmann nicht davon abgehalten hätte zu glauben, daß das Klonieren und die Expression mit guten Erfolgsaussichten möglich sind.

60. In der mündlichen Verhandlung erklärte der Beschwerdeführer I, daß das Klonieren und die Expression von Präprochymosin-DNA ohne Hindernisse vonstatten gegangen seien.

61. Die Kammer ist der Auffassung, daß hier dieselbe Sachlage gegeben ist wie bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit in Zusammenhang mit dem Klonieren von Pro- und Pseudochymosin bzw. Chymosin. Die ausführliche Begründung für die mangelnde erfinderische Tätigkeit des Hauptantrags (s.o. Nrn. 36 - 44) gilt somit auch für die in Anspruch 1 des Hilfsantrags II beanspruchte Herstellung von Präprochymosin mit rekombinanter DNA.

62. Der Hilfsantrag II wird daher wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit zurückgewiesen.

Wesentlicher Verfahrensmangel

63. Der Beschwerdeführer III trägt vor, das Einspruchsverfahren sei insofern mit einem wesentlichen Verfahrensmangel behaftet gewesen, als die Einspruchsabteilung ihre Entscheidung, daß erfinderische Tätigkeit vorliege, aufgrund der Annahme einer unbewiesenen Tatsache getroffen habe, nämlich daß die

residues which serves to direct translocation. Of 26 excreted mammalian proteins cited in document (63), 25 are synthesized as larger pre-secretory proteins. The twenty-sixth, chicken ovalbumin is not cleaved off a higher molecular weight precursor. Yet, it still carries what is recognizable as an uncleaved signal sequence at the NH₂ terminal end.

59. In the board's opinion, the person skilled in the art simultaneously considering the teachings of documents (87) and (63) would have expected that prochymosin was synthesized as a pre-secretory protein, most probably larger than prochymosin by 15 to 29 amino acids. Otherwise stated, it would have been expected that the DNA encoding the excreted prochymosin would be some 45 to 87 base pairs longer than the prochymosin DNA. In the board's view, this expected difference of no more than one hundred base pairs would not have deterred the person skilled in the art from believing that the cloning and expression were possible with a reasonable expectation of success.

60. During oral proceedings, appellant I stated that the cloning and expression of preprochymosin DNA proceeded without any hurdles.

61. The board considers that the situation is identical to that encountered when assessing inventive step in relation with the cloning of pro-, pseudochymosin or chymosin. Thus, the detailed reasoning given for lack of inventive step (points 36 to 44 supra) with regard to the main request also applies to the recombinant DNA preparation of preprochymosin as claimed in claim 1 of auxiliary request II.

62. Auxiliary request II is, thus, rejected for lack of inventive step.

Substantial procedural violation

63. Appellant III argues that a substantial procedural violation occurred during opposition proceedings in that the opposition division based its findings in favour of inventive step on an assumption as to fact which has no basis in the evidence, namely that natural allelic or other DNA variation in the chymosin

que 15 à 29 résidus amino-acides servant à diriger la translocation. Sur les 26 protéines sécrétoires mammaiennes citées dans le document (63), 25 sont synthétisées sous forme de grandes protéines pré-sécrétoires. La vingt-sixième, l'ovalbumine de poule, n'est pas produite par clivage d'un précurseur à poids moléculaire plus élevé, mais elle porte de façon reconnaissable une séquence signal non scindée à l'extrémité NH₂.

59. De l'avis de la Chambre, l'homme du métier prenant conjointement en considération les enseignements des documents (87) et (63) se serait attendu à ce que la prochymosine soit synthétisée sous forme de protéine pré-sécrétoire, possédant vraisemblablement 15 à 29 acides aminés en plus. En d'autres termes, on se serait attendu à ce que l'ADN codant la prochymosine sécrétée comporte entre 45 et 87 paires de bases de plus que l'ADN de la prochymosine. La Chambre estime que cette différence ne dépassant pas une centaine de paires de bases n'aurait pas fait perdre à l'homme du métier l'espoir de mener à bien le clonage et l'expression avec des chances raisonnables de réussir.

60. Lors de la procédure orale, le requérant I a affirmé que le clonage et l'expression de l'ADN de la préprochymosine s'effectuait sans problème.

61. La Chambre juge la situation identique à celle rencontrée lors de l'appréciation de l'activité inventive eu égard au clonage de la prochymosine, de la pseudochymosine ou de la chymosine. Par conséquent, l'argumentation détaillée concernant l'absence d'activité inventive (points 36 à 44 supra) au niveau de la requête principale s'applique aussi à la préparation par l'ADN recombinant de la préprochymosine selon la revendication 1 de la requête subsidiaire II.

62. La requête subsidiaire II est donc rejetée pour absence d'activité inventive.

Vice substantiel de procédure

63. Le requérant III invoque un vice substantiel de procédure dans la procédure orale en ce sens que la Division d'opposition a appuyé ses conclusions en faveur de l'activité inventive sur un élément ne reposant pas sur les moyens avancés, à savoir que le génome de la chymosine dans la population bovine présente des

natürlichen Allele oder andere DNA-Abwandlungen im Chymosin-Genom der Rinderpopulation so gängig und vielfältig seien, daß die im Patent offenbarte spezifische DNA-Sequenz praktisch nicht nochmals hergestellt werden könnte. Aus diesem Grund beantragt der Beschwerdeführer III die Rückzahlung der Beschwerdegebühr.

64. Die Kammer ist der Ansicht, daß alle in einer Entscheidungsbegründung der Einspruchsabteilung enthaltenen Annahmen von Tatsachen stets durch die Lehre in der Literatur untermauert werden sollten. Die Argumentation zur Beurteilung der Patentfähigkeit ist jedoch materiellrechtlicher und nicht verfahrensrechtlicher Natur. Daher liegt kein wesentlicher Verfahrensmangel im Sinne des Artikels 67 EPÜ vor; der Antrag auf Rückzahlung der Beschwerdegebühr wird zurückgewiesen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird widerrufen.
3. Der Antrag auf Rückzahlung der Beschwerdegebühr wird zurückgewiesen.

genome in the bovine population is so widespread and varied that it is inherently impossible that the specific DNA sequence disclosed in the patent would be obtained again. For this reason, appellant III requests a refund of the appeal fee.

64. In the board's opinion, all assumptions as to facts in the reasons for a decision by the opposition division should always be backed up by the teachings of some documents. Nonetheless, the reasoning used in the assessment of patentability is of a substantive rather than a procedural nature. Thus, no procedural violation within the meaning of Rule 67 EPC has occurred and the request for reimbursement of the appeal fee is rejected.

Order

For these reasons it is decided that:

1. The decision under appeal is set aside.
2. The patent is revoked.
3. The request for reimbursement of the appeal fee is rejected.

variations naturelles à ce point répandues et diverses au niveau de l'ADN ou des allèles, qu'il est en soi impossible que la séquence d'ADN spécifique exposée dans le brevet soit obtenue à nouveau. Le requérant III demande à ce titre le remboursement de la taxe de recours.

64. La Chambre estime que les éléments participant aux motifs des décisions rendues par la Division d'opposition doivent toujours être sous-tendus par les enseignements tirés de documents. Néanmoins, le raisonnement suivi dans l'appréciation de la brevetabilité porte sur le fond et non pas sur la procédure. Il n'y a donc pas eu de vice de procédure au sens de la règle 67 CBE, et la demande de remboursement de la taxe de recours est rejetée.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision attaquée est annulée.
2. Le brevet est révoqué.
3. La demande de remboursement de la taxe de recours est rejetée.