

## ENTSCHEIDUNGEN DER BESCHWERDEKAMMERN

### Entscheidung der Technischen Beschwerdekammer 3.3.4 vom 8. April 1997 T 207/94 – 3.3.4 (Übersetzung)

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzende: U. M. Kinkeldey  
Mitglieder: F. L. Davison-Brunel  
W. Moser

Patentinhaber/Beschwerdegegner:  
Biogen, Inc.

Einsprechender/Beschwerdeführer:  
Schering AG

Stichwort: humanes Beta-Interferon/  
BIOGEN

Artikel: 87, 88, 54, 56 EPÜ

Schlagwort: "Priorität – (bejaht)" –  
"Neuheit – (bejaht)" – "erfinderische  
Tätigkeit – (verneint)"

Leitsatz

*Hat die Erfindung die Expression einer geklonten DNA in einem ausgewählten fremden Wirt zum Gegenstand, so muß bei der Beurteilung, ob dieser Verfahrensschritt gute Erfolgsaussichten hat, den damit verbundenen tatsächlichen Schwierigkeiten Rechnung getragen werden. Die Behauptung, daß bestimmte Merkmale diesen Erfolgsaussichten entgegenstehen, kann daher nur berücksichtigt werden, wenn sie sich auf technische Fakten gründet.*

#### Sachverhalt und Anträge

I. Das europäische Patent Nr. 0 041 313 (Anmeldungsnummer 81 301 414.9), das "DNA-Sequenzen, rekombinante DNA-Moleküle und Verfahren zur Herstellung humanen Fibroblasten-Interferons" zum Gegenstand hat und die Priorität der britischen Patentanmeldungen GB 8011306 vom 3. April 1980 sowie GB 8018701 vom 6. Juni 1980 in Anspruch nimmt, wurde mit 18 Patentansprüchen für elf Vertragsstaaten (15 Ansprüche für AT) erteilt.

Die für alle Vertragsstaaten außer AT geltenden Ansprüche 1, 17 und 18 lauten wie folgt:

## DECISIONS OF THE BOARDS OF APPEAL

### Decision of Technical Board of Appeal 3.3.4 dated 8 April 1997 T 207/94 – 3.3.4 (Language of the proceedings)

Composition of the board:

Chairman: U. M. Kinkeldey  
Members: F. L. Davison-Brunel  
W. Moser

Patent proprietor/Respondent:  
Biogen, Inc.

Opponent/Appellant: Schering AG

Headword: Human beta-interferon/  
BIOGEN

Article: 87, 88, 54, 56 EPC

Keyword: "Priority – (yes)" –  
"Novelty – (yes)" – "Inventive step –  
(no)"

Headnote

*In case the expression of a cloned DNA in a chosen foreign host constitutes the subject-matter of the claimed invention, reasonable expectation of success may be evaluated only by taking into account real difficulties related to that step. Hence, in order to be considered, any allegation of features putting in jeopardy reasonable expectation of success must be based upon technical facts.*

#### Summary of facts and submissions

I. European patent No. 0 041 313 (application No. 81 301 414.9) relating to "DNA sequences, recombinant DNA molecules and processes for producing human fibroblast interferon" and claiming priority from GB 8011306 of 3 April 1980 and GB 8018701 of 6 June 1980 was granted for eleven contracting states with 18 claims (15 claims for AT).

Claims 1, 17 and 18 for all contracting states other than AT read:

## DECISIONS DES CHAMBRES DE RECOURS

### Décision de la Chambre de recours technique 3.3.4, en date du 8 avril 1997 T 207/94 – 3.3.4 (Traduction)

Composition de la Chambre :

Président : U.M. Kinkeldey  
Membres : F. L. Davison-Brunel  
W. Moser

Titulaire du brevet/intimé :  
Biogen, Inc.

Opposant/requérant : Schering AG

Référence : Interféron bêta humain/  
BIOGEN

Article : 87, 88, 54, 56 CBE

Mot-clé : "Priorité – (oui)" – "Nouveauté – (oui)" – "Activité inventive – (non)"

Sommaire

*Dans le cas où l'expression d'un ADN cloné dans un hôte étranger donné constitue l'objet de l'invention revendiquée, il est indispensable, lorsque l'on évalue s'il existe des chances raisonnables de succès, de tenir compte des difficultés réelles rencontrées à cette étape. Par conséquent, s'il est allégué qu'il existe des caractéristiques qui compromettent les chances raisonnables de succès, cette alléguation ne devra être prise en considération que si elle se fonde sur des faits d'ordre technique.*

#### Exposé des faits et conclusions

I. Le brevet n° 0 041 313 (demande n° 81 301 414.9) portant sur des séquences d'ADN, des molécules d'ADN recombinant et un procédé pour la production d'interféron à partir de fibroblastes humains, et revendiquant la priorité des demandes de brevet GB 8011306 en date du 3 avril 1980 et GB 8018701 en date du 6 juin 1980, a été délivré pour onze Etats contractants, sur la base de 18 revendications (15 revendications pour AT).

Les revendications 1, 17 et 18 valent pour tous les Etats contractants à l'exception de AT s'énonçaient comme suit :

"1. Rekombinantes DNA-Molekül, das in einem einzelligen Wirt die Expression eines Polypeptids induzieren kann, welches die immunologische oder biologische Aktivität von humanem Beta-Interferon aufweist, wobei das Molekül eine DNA-Sequenz enthält, die ausgewählt ist aus:

a) den DNA-Insertionen von G-pPLa-HFIF-67-12 (*HincII-Sau3AI*), G-pPLa-HFIF-67-12- $\Delta$ -19 (*HincII-Sau3AI*) und G-pPLc-HFIF-67-8 (*HincII-Sau3AI*), die von den entsprechenden mit den Eingangsnummern DSM 1851-1854 bezeichneten Mikroorganismen getragen werden,

b) DNA-Sequenzen, die mit einer der vorstehenden DNA-Insertionen hybridisieren, und

c) DNA-Sequenzen, die auf der Basis des genetischen Codes gegenüber den in a) und b) definierten DNA-Insertionen und -Sequenzen degeneriert sind und die bei der Expression ein Polypeptid mit derselben Aminosäure-Sequenz codieren,

wobei die DNA-Sequenz in dem rekombinanten DNA-Molekül funktionell mit einer Expressions-Kontrollsequenz verbunden ist"

"17. Zusammensetzung zur Behandlung menschlicher Viren, zur Behandlung menschlicher Krebserkrankungen und Tumoren oder zur Immunmodulation, die als einziges Beta-IFN ein Polypeptid enthält, das nach einem der Ansprüche 12 bis 16 hergestellt wurde"

"18. Verwendung eines nach einem der Ansprüche 12 bis 16 hergestellten Polypeptids als einziges Beta-IFN zur Herstellung einer Zusammensetzung zur Behandlung menschlicher Viren, zur Behandlung menschlicher Krebserkrankungen und Tumoren oder zur Immunmodulation"

Die Ansprüche 2 bis 7 enthielten weitere Ausführungsarten des rekombinanten DNA-Moleküls nach Anspruch 1. Die Ansprüche 8 bis 10 waren auf einzellige Wirte gerichtet, die mit den beanspruchten rekombinanten DNA-Molekülen transformiert werden. Anspruch 11 war auf ein Verfahren zur Herstellung dieser einzelligen Wirte gerichtet. Die Ansprüche 12 bis 16 bezogen sich auf Verfahren zur Herstellung des Polypeptids, das von dem rekombinanten DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 7 codiert wird.

"1. A recombinant DNA molecule capable of inducing the expression in a unicellular host of a polypeptide displaying the immunological or biological activity of human beta-interferon, said molecule comprising a DNA sequence selected from:

(a) the DNA inserts of G-pPLa-HFIF-67-12 (*HincII-Sau3AI*), G-pPLa-HFIF-67-12- $\Delta$ -19 (*HincII-Sau3AI*), and G-pPLc-HFIF-67-8 (*HincII-Sau3AI*) carried by the microorganisms identified by accession numbers DSM 1851-1954, respectively,

(b) DNA sequences which hybridize to any of the foregoing DNA inserts, and

(c) DNA sequences which are degenerate as a result of the genetic code to the DNA inserts and sequences defined in (a) and (b) and which code on expression for a polypeptide having the same amino acid sequence,

said DNA sequence being operatively linked to an expression control sequence in said recombinant DNA molecule."

"17. A composition for treating human viruses, for treating human cancers or tumors, or for immunomodulation which comprises as a sole IFN-beta a polypeptide produced according to any one of claims 12 to 16."

"18. The use as a sole IFN-beta of a polypeptide produced according to any one of the claims 12 to 16, for the manufacture of a composition for treating human viruses, for treating human cancers or tumors, or for immunomodulation."

Claims 2 to 7 specified further embodiments of the recombinant DNA molecule of claim 1. Claims 8 to 10 were directed to unicellular hosts transformed with the claimed recombinant DNA molecules. Claim 11 was directed to a method for making these unicellular hosts. Claims 12 to 16 were addressed to methods for producing the polypeptide encoded by the recombinant DNA molecule according to any one of claims 1 to 7.

"1. Une molécule d'ADN recombinant capable d'induire l'expression, chez un hôte unicellulaire, d'un polypeptide qui manifeste l'activité immunologique ou biologique de l'interféron bêta humain, ladite molécule contenant une séquence d'ADN choisie parmi :

a) les inserts d'ADN de G-pPLa-HFIF-67-12 [*HincII-Sau3AI*], G-pPLa-HFIF-67-12- $\Delta$ -19 [*HincII-Sau3AI*] et G-pPLc-HFIF-67-8 [*HincII-Sau3AI*] portés par les micro-organismes identifiés par les numéros de collection DSM 1851 à 1854 respectivement,

b) les séquences d'ADN qui hybrident aux inserts d'ADN précédents, et

c) les séquences d'ADN qui sont dégénérées en raison du code génétique par rapport aux inserts d'ADN et aux séquences d'ADN définis en a) et b) et qui codent pour l'expression d'un polypeptide ayant la même séquence d'acides aminés,

cette séquence d'ADN étant liée opérativement à une séquence de contrôle de l'expression dans ladite molécule d'ADN recombinant."

"17. Une composition pour traiter les virus humains, pour traiter les cancers humains ou les tumeurs, ou pour l'immuno-modulation qui comprend en tant que seul interféron-bêta (IFN-bêta), un polypeptide produit selon l'une quelconque des revendications 12 à 16."

"18. L'emploi comme IFN-bêta unique d'un polypeptide produit selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, pour la fabrication d'une composition pour le traitement des virus humains, pour le traitement des cancers humains ou tumeurs, ou pour l'immuno-modulation."

Les revendications 2 à 7 indiquaient d'autres modes de réalisation de la molécule d'ADN recombinant selon la revendication 1. Les revendications 8 à 10 portaient sur des hôtes unicellulaires transformés à l'aide des molécules d'ADN recombinant revendiquées. La revendication 11 portait sur une méthode pour isoler ces hôtes unicellulaires. Les revendications 12 à 16 concernaient des méthodes pour produire le polypeptide codé par la molécule d'ADN recombinant selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

Entsprechende Ansprüche wurden für AT erteilt.	The corresponding claims were granted for AT.	Pour AT, un brevet a été délivré sur la base de revendications correspondantes.
II. Gegen das europäische Patent wurde Einspruch eingelegt und sein Widerruf aufgrund von Artikel 100 a) EPÜ (mangelnde Neuheit und erfinderische Tätigkeit) sowie Artikel 100 b) EPÜ (unzureichende Offenbarung) beantragt.	II. A notice of opposition was filed against the European patent. Revocation of the patent was requested on the grounds of Article 100(a) EPC (lack of novelty and inventive step) and Article 100(b) EPC (insufficiency of disclosure).	II. Une opposition a été formée à l'encontre du brevet européen. Dans l'acte d'opposition, il était demandé la révocation de ce brevet pour les motifs visés à l'article 100 a) CBE (absence de nouveauté et d'activité inventive) et à l'article 100 b) CBE (invention non exposée de façon suffisamment claire et complète).
III. Im Verfahren wurden 143 Druckschriften angezogen. Die Beteiligten beriefen sich insbesondere auf die folgenden, auf die auch in dieser Entscheidung Bezug genommen wird:	III. In the course of the procedure, one hundred and forty-three documents were filed. Of these, the following were in particular relied upon by the parties and are referred to in the present decision:	III. Au cours de la procédure, cent quarante-trois documents ont été déposés, dont les documents suivants, qui sont ceux sur lesquels les parties ont principalement fondé leurs arguments et auxquels il est fait référence dans la présente décision :
(1) EP-B-0 028 033	(1): EP-B-0 028 033,	(1) EP-B-0 028 033,
(2) Taniguchi et al., Gene 10, Seiten 11 bis 15, 1980	(2): Taniguchi et al., Gene 10, pages 11 to 15, 1980,	(2) Taniguchi et al., Gene 10, pages 11 à 15, 1980,
(3) Nagata et al., Nature 284, Seiten 316 bis 320, 1980	(3): Nagata et al, Nature 284, pages 316 to 320, 1980,	(3) Nagata et al., Nature 284, pages 316 à 320, 1980,
(7) Taniguchi et al., Proc. Japan. Acad. Ser. B, Seiten 464 bis 469, 1979	(7): Taniguchi et al., Proc. Japan. Acad. Ser. B, pages 464 to 469, 1979,	(7) Taniguchi et al., Proc. Japan. Acad. Ser. B, pages 464 à 469, 1979,
(9) Itakura et al., Science 198, Seiten 1056 bis 1063, 1977	(9): Itakura et al., Science 198, pages 1056 to 1063, 1977,	(9) Itakura et al., Science 198, pages 1056 à 1063, 1977,
(10) Villa-Komaroff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, Seiten 3727 bis 3731, 1978	(10): Villa-Komaroff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, pages 3727 to 3731, 1978,	(10) Villa-Komaroff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, pages 3727 à 3731, 1978,
(12) Martial et al., Science 205, Seiten 602 bis 606, 1979	(12): Martial et al., Science 205, pages 602 to 606, 1979,	(12) Martial et al., Science 205, pages 602 à 606, 1979,
(14) Taniguchi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, Seiten 5230 bis 5233, 1980	(14): Taniguchi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, pages 5230 to 5233, 1980,	(14) Taniguchi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, pages 5230 à 5233, 1980,
(16) Houghton, M., Nature 285, Seite 536, 1980	(16): Houghton, M., Nature 285, page 536, 1980,	(16) Houghton, M., Nature 285, page 536, 1980,
(17) Stüber und Bujard, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, Seiten 167 bis 171, 1981	(17): Stüber and Bujard, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, pages 167 to 171, 1981,	(17) Stüber et Bujard, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, pages 167 à 171, 1981,
(19) Tabelle: vor dem 6. Juni 1980 geklonte und exprimierte eukaryontische Gene, eingegangen am 2. November 1993	(19): Table: Eucaryotic genes cloned and expressed prior to June 6, 1980, received on 2 November 1993,	(19) Tableau : gènes eucaryotes clonés et exprimés avant le 6 juin 1980, reçu le 2 novembre 1993,
(21) Goeddel et al., Nucl. Acids Res. 8, Seiten 4057 bis 4074, 1980	(21): Goeddel et al., Nucl. Acids Res. 8, pages 4057 to 4074, 1980,	(21) Goeddel et al., Nucl. Acids Res. 8, pages 4057 à 4074, 1980,
(22) Goeddel et al., Nature 281, Seiten 544 bis 548, 1979	(22): Goeddel et al., Nature 281, pages 544 to 548, 1979,	(22) Goeddel et al., Nature 281, pages 544 à 548, 1979,
(23) Roberts et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, Seiten 5596 bis 5600, 1979	(23): Roberts et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, pages 5596 to 5600, 1979,	(23) Roberts et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, pages 5596 à 5600, 1979,
(29) Taniguchi und Weissmann, J. Mol. Biol. 118, Seiten 533 bis 565, 1978	(29): Taniguchi and Weissmann, J. Mol. Biol. 118, pages 533 to 565, 1978,	(29) Taniguchi and Weissmann, J. Mol. Biol. 118, pages 533 à 565, 1978,

(34) Mercereau-Puijalon et al., Nature 275, Seiten 505 bis 510, 1978	(34): Mercereau-Puijalon et al., Nature 275, pages 505 to 510, 1978,	(34) Mercereau-Puijalon et al., Nature 275, pages 505 à 510, 1978,
(41) Holmgren, A., The Journal of Biochemistry 254, Nr. 18, Seiten 9113 bis 9119, 1979	(41): Holmgren, A., The Journal of Bio-chemistry 254, No.18, pages 9113 to 9119, 1979,	(41) Holmgren, A., The Journal of Bio-chemistry 254, N° 18, pages 9113 à 9119, 1979,
(53) Guarente et al., Cell 20, Seiten 543 bis 553, 1980	(53): Guarente et al., Cell 20, pages 543 to 553, 1980	(53) Guarente et al., Cell 20, pages 543 à 553, 1980
(62) Derynck et al., Nature 287, Seiten 193 bis 197, 1980	(62): Derynck et al., Nature 287, pages 193 to 197, 1980,	(62) Derynck et al., Nature 287, pages 193 à 197, 1980,
(63) Havell et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, Seiten 2185 bis 2187, 1975	(63): Havell et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, pages 2185 to 2187, 1975,	(63) Havell et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, pages 2185 à 2187, 1975,
(66) Vilcek et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 284, Seiten 703 bis 710, 1977	(66): Vilcek et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 284, pages 703 to 710, 1977,	(66) Vilcek et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 284, pages 703 à 710, 1977,
(77) Weissenbach et al., Eur. J. Biochem. 98, Seiten 1 bis 8, 1979	(77): Weissenbach et al., Eur. J. Biochem. 98, pages 1 to 8, 1979,	(77) Weissenbach et al., Eur. J. Biochem. 98, pages 1 à 8, 1979,
(81) Sulkowski et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 350, Seiten 339 bis 346, 1980	(81): Sulkowski et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 350, pages 339 to 346, 1980,	(81) Sulkowski et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 350, pages 339 à 346, 1980,
(82) Jankowski et al., Biochemistry 15, Seiten 5182 bis 5187, 1976	(82): Jankowski et al., Biochemistry 15, pages 5182 to 5187, 1976,	(82) Jankowski et al., Biochemistry 15, pages 5182 à 5187, 1976,
(89) EP-B-0 034 306	(89): EP-B-0 034 306	(89) EP-B-0 034 306
(101) Shepard et al., Nature 294, Seiten 563 bis 565, 1981	(101): Shepard et al., Nature 294, pages 563 to 565, 1981,	(101) Shepard et al., Nature 294, pages 563 à 565, 1981,
(122) Versuchsbericht der Patentinhaberin, eingegangen am 10. März 1997	(122): Patentee's experimental report received on 10 March 1997,	(122) Compte rendu d'expériences du titulaire du brevet, reçu le 10 mars 1997,
(132) Erklärung von Dr. M. A. Innis vom 6. März 1997	(132): Declaration of Dr M. A. Innis of 6 March 1997.	(132) Déclaration de M. A. Innis, en date du 6 mars 1997.
IV. Die Einspruchsabteilung beschloß, den Einspruch nach Artikel 102 (2) EPÜ zurückzuweisen und das Patent in der erteilten Fassung aufrechtzuerhalten.	IV. The opposition division issued a decision whereby the opposition was rejected under Article 102(2) EPC and the patent was maintained as granted.	IV. La division d'opposition a rendu une décision par laquelle elle rejetait l'opposition en application de l'article 102(2) CBE, et maintenant le brevet tel que délivré.
V. Sie hielt den Offenbarungsgehalt der Patentschrift zur Prüfung der biologischen und immunologischen Aktivität des Interferons (IFN) und zur Isolierung und Identifizierung der Varianten nach den Ansprüchen 1 b) und c) für ausreichend und damit die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ für erfüllt.	V. The opposition division considered that sufficient information was given in the patent specification on how to test the interferon (IFN) biological and immunological activities and on how to isolate and identify the variants of claims 1(b) and (c) for the requirements of Article 83 EPC to be fulfilled.	V. Elle a estimé en effet que le fascicule du brevet contenait suffisamment d'informations sur la manière de tester l'activité immunologique et biologique de l'interféron (IFN) ainsi que sur la manière d'isoler et d'identifier les variants selon les revendications 1 b) et c), si bien qu'il était satisfait aux conditions requises à l'article 83 CBE.
Als Prioritätsdatum (Artikel 87 bis 89 EPÜ) hat sie dem Anspruch 1 und den davon abhängigen Ansprüchen den 6. Juni 1980 und den Ansprüchen 2 und 3 und den davon abhängigen Ansprüchen den 1. April 1981 zuerkannt.	Priority (Articles 87 to 89 EPC) was seen to be valid from 6 June 1980 for claim 1 and its dependent claims, and from 1 April 1981 for claims 2 and 3 and their dependent claims.	Il a été constaté que la priorité (articles 87 à 89 CBE) était valable à partir du 6 juin 1980 pour la revendication 1 et ses revendications dépendantes, et à partir du 1 <sup>er</sup> avril 1981 pour les revendications 2 et 3 et leurs revendications dépendantes.
Sie erkannte auf Neuheit (Artikel 54 EPÜ) gegenüber den Entgegenhaltungen 1 und 2, weil darin nicht glaubhaft gemacht worden sei, daß mit den offenbaren Plasmiden Beta-IFN von einem der pBR322-Promotoren aus exprimiert werden könnte. Aus den von der Einsprechenden	Novelty (Article 54 EPC) was acknowledged over document (1) or (2) because these documents did not provide convincing evidence that the plasmid they disclosed could have expressed IFN-beta from any of the pBR322 promoters. The experimental data submitted by the opponent did	La nouveauté de l'invention (article 54 CBE) par rapport aux documents (1) et (2) a été reconnue, ces documents ne montrant pas de façon convaincante que le plasmide qu'ils divulguaient aurait pu exprimer l'IFN-bêta à partir d'un des promoteurs de pBR322. Les expériences faites par

eingereichten Versuchsdaten gehe nicht glaubhaft hervor, daß die anti-virale Aktivität, die bei den Wirten festgestellt worden sei, die dieses Plasmid enthielten, auch tatsächlich auf die Expression des humanen Beta-IFN-Gens zurückzuführen sei.

Was die erfinderische Tätigkeit anbelangte, so betrachtete sie die Entgegenhaltung 2 als den nächstliegenden Stand der Technik und sah die zu lösende technische Aufgabe in der rekombinanten Herstellung eines Polypeptids mit der immunologischen oder biologischen Aktivität von humanem Beta-IFN.

Die Einspruchsabteilung stellte ferner fest, daß humanes Beta-IFN mit den damals bekannten Expressionsverfahren nicht direkt hätte hergestellt werden können. Auch sei wegen der physikalischen und chemischen Unterschiede zwischen Beta-IFN und Säugerproteinen, die bereits in rekombinanter Form hergestellt worden seien, eine erfolgreiche Expression nicht vorhersehbar gewesen. Somit sei eine erfinderische Tätigkeit zuzuerkennen.

VI. Die Beschwerdeführerin (Einsprechende) legte gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung unter Entrichtung der entsprechenden Gebühr Beschwerde ein und begründete sie.

VII. Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) nahm zu den Beschwerdegründen schriftlich Stellung; danach reichten beide Beteiligte weitere Schriftsätze ein.

VIII. Die Kammer erließ eine Mitteilung nach Artikel 11 (2) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern, in der sie vorab Stellung nahm.

IX. Auf die Mitteilung der Kammer folgten weitere Schriftsätze beider Beteiligten. Die Beschwerdegegnerin reichte einen neuen Hauptantrag ein, der sich von dem Anspruchssatz in der erteilten Fassung dadurch unterschied, daß die Ansprüche 2, 3, 7 und 10 gestrichen und die übrigen Ansprüche dementsprechend neu nummeriert waren. Somit entsprachen nun die Ansprüche 1, 13 und 14 den Ansprüchen 1, 17 und 18 in der erteilten Fassung (s. Nr. I).

X. Am 8. und 9. April 1997 fand eine mündliche Verhandlung statt, bei der zwei neue Hilfsanträge eingereicht wurden. Der eine davon, der Hilfsantrag I, wurde im Verlauf der münd-

not credibly show that the anti-viral activity seen in hosts containing said plasmid was due to the expression of the human IFN-beta gene.

With regard to inventive step, the closest prior art was identified as document (2) and the technical problem to be solved was defined as the recombinant production of a polypeptide displaying the immunological or biological activity of human IFN-beta.

The opposition division found that human IFN-beta could not have been expressed in a straightforward manner by the then existing methods of expression. Furthermore, in view of the physical and chemical differences between IFN-beta and the mammalian proteins which had already been produced in recombinant form, successful expression could not have been predicted. Inventive step was, thus, acknowledged.

VI. The appellant (opponent) lodged an appeal against the decision of the opposition division, at the same time paying the appeal fee. The statement of grounds of appeal was submitted.

VII. The respondent (patentee) filed a response to the grounds of appeal, followed by further submissions by both parties.

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 provisional position.

IX. The board's communication was followed by further submissions from both parties. The respondent filed one new main request which differed from the granted set of claims in that claims 2, 3, 7 and 10 were deleted and the other claims renumbered accordingly. Claims 1, 13 and 14 thus remained the same as granted claims 1, 17 and 18 respectively (see point I supra).

X. Oral proceedings were held on 8 and 9 April 1997. Two new auxiliary requests were submitted. New auxiliary request I was withdrawn at a later stage in the oral proceedings.

l'opposant ne prouvaient pas de façon crédible que l'activité antivirale observée chez les hôtes renfermant ledit plasmide était due à l'expression du gène de l'IFN-bêta humain.

En ce qui concerne l'activité inventive, il a été établi que le document (2) constituait l'état de la technique le plus proche, et le problème technique à résoudre a été défini comme celui de la production par recombinaison génétique d'un polypeptide manifestant l'activité immunologique ou biologique de l'IFN-bêta humain.

La division d'opposition a estimé que l'IFN-bêta humain n'aurait pas pu être exprimé directement au moyen des méthodes d'expression existant à l'époque. En outre, compte tenu des différences physiques et chimiques existant entre l'IFN-bêta et les protéines de mammifères déjà produites par recombinaison génétique, il n'était pas possible de prévoir que l'expression réussirait. Par conséquent, la division d'opposition a reconnu l'existence d'une activité inventive.

VI. Le requérant (opposant) a formé un recours contre la décision de la division d'opposition, en acquittant en même temps la taxe de recours, et en produisant un mémoire exposant les motifs du recours.

VII. L'intimé (titulaire du brevet) a présenté des observations en réponse au mémoire exposant les motifs du recours, et les deux parties ont encore invoqué par la suite d'autres moyens.

VIII. En application de l'article 11(2) du règlement de procédure des chambres de recours, la Chambre a émis une notification dans laquelle elle exposait quelle était provisoirement sa position.

IX. A la suite de la notification envoyée par la Chambre, les deux parties ont présenté des moyens supplémentaires. L'intimé a formulé une nouvelle requête principale fondée sur un jeu de revendications qui différait de celui du brevet tel que délivré en ce que les revendications 2, 3, 7 et 10 étaient supprimées et les autres revendications renumérotées en conséquence. Les revendications 1, 13 et 14 étaient donc identiques aux revendications 1, 17 et 18 du brevet tel que délivré (cf. point I supra).

X. Une procédure orale a eu lieu les 8 et 9 avril 1997. Deux nouvelles requêtes subsidiaires ont été présentées. La nouvelle requête subsidiaire I a été retirée à un stade ultérieur de la

lichen Verhandlung wieder zurückgezogen. Der neue Hilfsantrag II unterschied sich vom Hauptantrag dadurch, daß das Merkmal "welches die immunologische oder biologische Aktivität von humanem Beta-Interferon aufweist" in allen Ansprüchen, in denen es vorkam, durch das Merkmal "welches die biologische Aktivität von humanem Beta-Interferon aufweist" ersetzt wurde. So lautete insbesondere Anspruch 1 wie folgt:

"1. Rekombinantes DNA-Molekül, das in einem einzelligen Wirt die Expression eines Polypeptids induzieren kann, welches die biologische Aktivität von humanem Beta-Interferon aufweist, wobei das Molekül eine DNA-Sequenz enthält, die ausgewählt ist aus:

a) den DNA-Insertionen von G-pPLa-HFIF-67-12 (*HindIII-Sau3AI*), G-pPLa-HFIF-67-12- $\Delta$ -19 (*HindIII-Sau3AI*) und G-pPLc-HFIF-67-8 (*HindIII-Sau3AI*), die von den entsprechenden mit den Eingangsnummern DSM 1851-1854 bezeichneten Mikroorganismen getragen werden,

b) DNA-Sequenzen, die mit einer der vorstehenden DNA-Insertionen hybridisieren, und

c) DNA-Sequenzen, die auf der Basis des genetischen Codes gegenüber den in a) und b) definierten DNA-Insertionen und -Sequenzen degeneriert sind und die bei der Expression ein Polypeptid mit derselben Aminosäure-Sequenz codieren,

wobei die DNA-Sequenz in dem rekombinanten DNA-Molekül funktionell mit einer Expressions-Kontrollsequenz verbunden ist"

XI. Die Beschwerdeführerin brachte in ihren Schriftsätzen und in der mündlichen Verhandlung sinngemäß folgendes vor:

#### Priorität

Damit ein Prioritätsdokument ein gültiges Prioritätsrecht begründe, müsse es nacharbeitbar sein und alle wesentlichen Merkmale des beanspruchten Gegenstands offenbaren. Nach der Rechtsprechung des EPA (T 409/91, ABI. EPA 1994, 653; T 435/91, ABI. EPA 1995, 188) könne Nacharbeitbarkeit nur zuerkannt werden, wenn das beabsichtigte Ergebnis ohne unzumutbaren Aufwand im gesamten beanspruchten Bereich erzielt werden könne.

Das zweite Prioritätsdokument offenbare zwar formell die drei spezifi-

New auxiliary request II differed from the main request in that the feature "displaying the immunological or biological activity of human beta-interferon" was replaced by the feature "displaying the biological activity of human beta-interferon" in all of the claims containing it. In particular, claim 1 read:

"1. A recombinant DNA molecule capable of inducing the expression in a unicellular host of a polypeptide displaying the biological activity of human beta-interferon, said molecule comprising a DNA sequence selected from:

(a) the DNA inserts of G-pPLa-HFIF-67-12 (*HindIII-Sau3AI*), G-pPLa-HFIF-67-12- $\Delta$ -19 (*HindIII-Sau3AI*), and G-pPLc-HFIF-67-8 (*HindIII-Sau3AI*) carried by the microorganisms identified by accession numbers DSM 1851-1954, respectively,

(b) DNA sequences which hybridize to any of the foregoing DNA inserts, and

(c) DNA sequences which are degenerate as a result of the genetic code to the DNA inserts and sequences defined in (a) and (b) and which code on expression for a polypeptide having the same amino acid sequence,

said DNA sequence being operatively linked to an expression control sequence in said recombinant DNA molecule."

XI. The submissions in writing and during oral proceedings by the appellant were essentially as follows:

#### Priority

For a priority application to establish valid priority rights, it was necessary that it be enabling and disclosed all of the essential features of the claimed subject-matter. According to the case law of the EPO (T 409/91, OJ EPO 1994, 653, T 435/91, OJ EPO 1995, 188) enablement could only be acknowledged if the envisaged result could be achieved without undue burden within the whole ambit of the claim.

The second priority document formally disclosed the three specific

procédure orale. La nouvelle requête subsidiaire II différait de la requête principale en ce que la caractéristique "qui manifeste l'activité immunologique ou biologique de l'interféron bêta humain" était remplacée, dans toutes les revendications où elle apparaissait, par la caractéristique "qui manifeste l'activité biologique de l'interféron bêta humain". La revendication 1 se lisait notamment comme suit :

"1. Une molécule d'ADN recombinant capable d'induire l'expression, chez un hôte unicellulaire, d'un polypeptide qui manifeste l'activité biologique de l'interféron bêta humain, ladite molécule contenant une séquence d'ADN choisie parmi :

a) les inserts d'ADN de de G-pPLa-HFIF-67-12 [*HindIII-Sau3AI*], G-pPLa-HFIF-67-12- $\Delta$ -19 [*HindIII-Sau3AI*] et G-pPLc-HFIF-67-8 [*HindIII-Sau3AI*] portés par les micro-organismes identifiés par les numéros de collection DSM 1851 à 1854 respectivement,

b) les séquences d'ADN qui hybrident aux inserts d'ADN précédents, et

c) les séquences d'ADN qui sont dégénérées en raison du code génétique, par rapport aux inserts d'ADN et aux séquences d'ADN définis en a) et b) et qui codent pour l'expression d'un polypeptide ayant la même séquence d'acides aminés,

cette séquence d'ADN étant liée opérativement à une séquence de contrôle de l'expression dans ladite molécule d'ADN recombinant."

XI. Les arguments que le requérant a fait valoir par écrit et au cours de la procédure orale étaient essentiellement les suivants :

#### Priorité

Pour qu'une demande dont la priorité est revendiquée puisse conférer des droits de priorité valables, il faut qu'elle permette à l'homme du métier d'exécuter l'invention et divulgue toutes les caractéristiques essentielles de l'objet revendiqué. Selon la jurisprudence de l'OEB (décisions T 409/91, JO OEB 1994, 653, T 435/91, JO OEB 1995, 188), il ne peut être considéré que l'homme du métier est en mesure d'exécuter l'invention que s'il peut parvenir sans trop de difficultés au résultat prévu, et ceci pour l'ensemble du domaine couvert par la revendication.

Le deuxième document dont la priorité était revendiquée divulguait

schen Plasmide nach Anspruch 1 a) sowie die Varianten nach Anspruch 1 b) und c), sei jedoch nicht nacharbeitbar. Später habe sich gezeigt, daß eines dieser Plasmide nach Anspruch 1 a) kein Polypeptid mit der biologischen Aktivität von Beta-IFN herstelle (Entgegenhaltung 62), während die beiden anderen die Synthese von Fusionsproteinen steuerten, die zwangsläufig andere Eigenschaften hätten als reifes Beta-IFN. Die proteolytische Spaltung, die nötig wäre, um sie in reifes rekombinantes Interferon zu überführen, sei als Verfahrensschritt nicht erwähnt. Außerdem gehe aus der Entgegenhaltung 16 hervor, daß reifes rekombinantes Beta-IFN nicht dasselbe Molekulargewicht aufweise wie reifes natürliches Beta-IFN. Schließlich habe die Beschwerdeführerin eine eidesstattliche Versicherung (Entgegenhaltung 132) vorgelegt, die ihres Erachtens beweise, daß keines der Plasmide die verlangten Eigenschaften besitze.

Es bedürfe eines unzumutbaren experimentellen Aufwands, wolle man die DNA-Varianten nach Anspruch 1 b) und c) isolieren und prüfen, ob sie Muteine mit den immunologischen oder biologischen Eigenschaften von Beta-IFN exprimierten. Auch sei keineswegs sicher, daß irgendeines der Muteine aktiv sei, da kein aktives natürliches Mutein von Beta-IFN bekannt sei. Die Entgegenhaltung 101 offenbare ein Mutein ohne Beta-IFN-Aktivität.

Im zweiten Prioritätsdokument sei die Herstellung von Beta-IFN nicht in der Menge und Qualität offenbart, die für eine pharmazeutische Zubereitung nach den Ansprüchen 13 und 14 (Ansprüche 17 und 18 in der erteilten Fassung) nötig seien.

Da das zweite Prioritätsdokument nicht nacharbeitbar sei, könne es auch nicht zur Begründung gültiger Prioritätsrechte herangezogen werden.

#### **Ausreichende Offenbarung**

Der Gegenstand der Ansprüche 1, 13 und 14 sämtlicher Anträge sei in der Beschreibung des Streitpatents ebensowenig substantiiert wie im zweiten Prioritätsdokument. Damit seien die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ nicht erfüllt.

plasmids of claim 1(a) as well as the variants of claim 1(b) and (c), but it was not enabling. One of the specific plasmids of claim 1(a) was later shown not to produce a polypeptide with beta-IFN biological activity (document (62)), whereas the other two directed the synthesis of fusion proteins which were bound to have properties different from those of mature beta-IFN. The step of proteolytic cleavage which would be necessary to make them into mature recombinant interferon was not mentioned. Furthermore, document (16) indicated that mature recombinant beta-IFN did not have the same molecular weight as natural mature beta-IFN. Finally, the appellant had submitted an affidavit (document (132)) which, in the appellant's view, provided proof that none of the plasmids had the required properties.

Isolating the DNA variants of claim 1(b) and (c) and testing whether they expressed muteins with beta-IFN immunological or biological properties amounted to an undue burden of experimentation. There could be no certainty that any of the muteins would be active as no natural active mutein of beta-IFN was known. Document (101) disclosed a mutein without beta-IFN activity.

The second priority application did not disclose the production of beta-IFN in such an amount and of such a quality that it could be made into the pharmaceutical preparation of claims 13 and 14 (granted claims 17 and 18).

Because of lack of enablement, the second priority application could not serve to establish valid priority rights.

#### **Sufficiency of disclosure**

The subject-matter of claims 1, 13 and 14 of all requests was no more substantiated in the specification of the patent in suit than in the second priority document. The requirements of Article 83 EPC were not fulfilled.

expressément les trois plasmides spécifiques selon la revendication 1 a) ainsi que les variants selon la revendication 1 b) et c), mais ne permettait pas à l'homme du métier d'exécuter l'invention. Il a été montré par la suite qu'un des plasmides spécifiques selon la revendication 1 a) ne produisait pas un polypeptide manifestant l'activité biologique de l'IFN-bêta (document (62)), tandis que les deux autres dirigeaient la synthèse de protéines hybrides présentant nécessairement des propriétés différentes de celles de l'IFN-bêta mature. La scission protéolytique auquel il faudrait procéder pour les transformer en interféron recombinant mature n'était pas mentionnée. En outre, il était indiqué dans le document (16) que l'IFN-bêta mature recombinant n'avait pas le même poids moléculaire que l'IFN-bêta mature naturel. Finalement, le requérant avait produit une déclaration sous serment (document (132)) qui, selon lui, prouvait qu'aucun des plasmides n'avait les propriétés requises.

Un travail excessif d'expérimentation était nécessaire pour isoler les variants d'ADN selon la revendication 1 b) et c), et tester s'ils exprimaient des muteines possédant des propriétés immunologiques ou biologiques de l'IFN-bêta. Il n'était pas possible d'avoir la certitude que l'une quelconque des muteines serait active puisque l'on ne connaissait aucune muteine naturelle active de l'IFN-bêta. Le document (101) divulguait une muteine ne manifestant pas l'activité de l'IFN-bêta.

La seconde demande dont la priorité était revendiquée ne divulguait pas la production d'IFN-bêta en quantité suffisante et de la qualité voulue pour pouvoir entrer dans la composition de la préparation pharmaceutique selon les revendications 13 et 14 (revendications 17 et 18 du brevet tel que délivré).

Cette seconde demande ne permettant pas à l'homme du métier d'exécuter l'invention, elle ne pouvait conférer valablement des droits de priorité.

#### **Exposé suffisamment clair et complet de l'invention**

L'exposé de l'objet des revendications 1, 13 et 14 sur la base desquelles étaient présentées toutes les requêtes n'étant pas plus étayé par des preuves dans le fascicule du brevet en litige que dans le deuxième document dont la priorité était revendiquée, il n'était pas satisfait aux conditions requises à l'article 83 CBE.

**Neuheit**

Die Entgegenhaltungen 1 und 2 offenbarten das Plasmid TplF319-13, bei dem die Beta-IFN-cDNA an der EcoRI-Stelle von pBR322 inseriert worden sei. An dieser Stelle könne die cDNA vom Promotor P4 des Plasmids pBR322 aus transkribiert werden. Die Beschwerdeführerin habe experimentell nachgewiesen, daß ein Lysat aus E. coli-Zellen, die dieses Plasmid enthielten, antiviral aktiv sei.

Das Verfahren, das zur Isolierung von TplF319-13 führe, bewirke auch, daß die cDNA in umgekehrter Orientierung an der EcoRI-Stelle eingefügt werde. In diesem Fall könne sie vom Promotor P1 des Plasmids pBR322 aus transkribiert werden. Außerdem heiße es in der Entgegenhaltung 1, S. 11, Zeilen 10 bis 15, daß durch die Transformation von Beta-IFN-cDNA in andere Expressionsplasmide ein Wirt wie E.coli in die Lage versetzt werde, Beta-IFN herzustellen. Die Entgegenhaltungen 1 und 2 seien daher aufgrund von Artikel 54 (2) EPÜ für den Anspruch 1 neuheitsschädlich.

Neuheitsschädlich nach Artikel 54 (3) EPÜ sei auch die Entgegenhaltung 89. Sie offenbare ein Verfahren zur Isolierung von Beta-IFN mittels zweier alternativer Screening-Methoden für rekombinante Klone. Dieses Verfahren ermögliche zwangsläufig auch die Isolierung des Beta-IFN-cDNA exprimierenden Klons, da es mit einem analogen Verfahren bereits gelungen sei, aus 5 000 Transformanten 184 Alpha-IFN-cDNA exprimierende rekombinante Klone zu isolieren (Entgegenhaltung 3).

Auch der Gegenstand der Ansprüche 13 und 14 sei gegenüber den Entgegenhaltungen 66 und 77, die reines natürliches Beta-IFN offenbarten, nicht neu, da die beanspruchten rekombinanten Beta-IFN enthaltenen pharmazeutischen Zusammensetzungen nicht von solchen unterscheidbar seien, die reines natürliches Beta-IFN enthielten.

**Erfinderische Tätigkeit**

Nächstliegender Stand der Technik sei die Entgegenhaltung 2, die das Klonieren und die Nucleotid-Sequenz von Beta-IFN-cDNA offenbare.

Die zu lösende Aufgabe lasse sich dahingehend formulieren, daß Beta-IFN in nachweisbaren Mengen aus dieser DNA-Sequenz exprimiert werden solle.

Die Lösung, bei der ein Konstrukt hergestellt werde, in dem die Beta-IFN-cDNA an einen Promotor gebun-

**Novelty**

Document (1) or (2) disclosed the plasmid TplF319-13 in which the beta-IFN cDNA had been inserted into the EcoRI site of pBR322. At this position, the cDNA could be transcribed from the pBR322 P4 promoter. Experimental evidence had been provided by the appellant of antiviral activity in a lysate of E.coli cells containing said plasmid.

The same process which led to the isolation of TplF319-13 would equally result in the cDNA being inserted in the opposite orientation in the EcoRI site. In this case, it could be transcribed from the pBR322 P1 promoter. Furthermore, it was stated in document (1), page 11, lines 10 to 15, that the transformation of beta-IFN cDNA to other expression plasmids would enable a host such as E.coli to produce beta-IFN. Document (1) or (2) was, thus, detrimental to the novelty of claim 1 under Article 54(2) EPC.

Document (89) was also detrimental to novelty under Article 54(3) EPC. This latter document disclosed a process for the isolation of beta-IFN with two alternative screening methods for the recombinant clones. This process would necessarily and inevitably enable the isolation of the clone expressing the beta-IFN cDNA, as an analogous process had previously permitted the recovery of 184 alpha-IFN cDNA recombinant clones out of 5 000 transformants (document (3)).

The subject-matter of claims 13 and 14 also lacked novelty over documents (66) and (77) which disclosed pure natural beta-IFN, as the claimed pharmaceutical preparations containing recombinant beta-IFN could not be distinguished from those containing pure natural beta-IFN.

**Inventive step**

The closest prior art was document (2) which disclosed the cloning and nucleotide sequence of beta-IFN cDNA.

The problem to be solved could be defined as expressing beta-IFN in detectable amounts from this DNA sequence.

The solution, which consisted in making a construct where the beta-IFN cDNA was linked to a promoter

**Nouveauté**

Les documents (1) et (2) divulguaient le plasmide TplF319-13 dans lequel l'ADNc codant pour l'IFN-bêta avait été inséré dans le site EcoRI de pBR322. A cette position, l'ADNc pouvait être transcrit à partir du promoteur P4 de pBR322. Le requérant avait fait valoir des expériences prouvant l'existence d'une activité antivirale dans un lysat de cellules de E. coli renfermant ledit plasmide.

Le procédé qui avait permis d'isoler TplF319-13 conduirait également à insérer dans le site EcoRI l'ADNc dans l'orientation opposée. Dans ce cas, il pourrait être transcrit à partir du promoteur P1 de pBR322. En outre, il était indiqué dans le document (1), page 11, lignes 10 à 15, que la transformation d'ADNc codant pour l'IFN-bêta en d'autres plasmides d'expression permettrait à un hôte tel que E. coli de produire de l'IFN-bêta. Par conséquent, en vertu de l'article 54(2) CBE, les documents (1) et (2) faisaient obstacle à la nouveauté de l'objet de la revendication 1.

Le document (89) faisait lui aussi obstacle à la nouveauté de l'invention, en vertu de l'article 54(3) CBE. Ce document divulguait un procédé pour isoler de l'IFN-bêta au moyen de deux méthodes possibles de criblage des clones recombinants. Ce procédé permettrait nécessairement et inévitablement d'isoler le clone exprimant l'ADNc codant pour l'IFN-bêta, puisqu'auparavant un procédé analogue avait permis de récupérer, sur 5 000 transformants, 184 clones recombinants exprimant l'ADNc codant pour l'IFN-alpha (document (3)).

L'objet des revendications 13 et 14 manquait également de nouveauté par rapport aux documents (66) et (77) qui divulguaient de l'IFN-bêta naturel pur, car il n'était pas possible de distinguer les préparations pharmaceutiques revendiquées contenant de l'IFN-bêta recombinant de celles contenant de l'IFN-bêta naturel pur.

**Activité inventive**

L'état de la technique le plus proche était le document (2) qui divulguait le clonage et la séquence de nucléotides de l'ADNc codant pour l'IFN-bêta.

Le problème à résoudre pouvait être défini comme celui de l'expression d'IFN-bêta en quantités détectables à partir de cette séquence d'ADN.

La solution proposée, qui consistait à isoler une structure dans laquelle l'ADNc codant pour l'IFN-bêta était lié



den sei, der bekanntermaßen in den gewählten Wirtszellen aktiv sei, führe jedoch nur zur Herstellung sehr geringer Mengen von Beta-IFN.

In den Entgegenhaltungen 22 und 23 seien Expressionssysteme offenbart, die sich für die Expression von Beta-IFN eigneten, wie die nachveröffentlichten Entgegenhaltungen 21 und 14 zeigten. In der Entgegenhaltung 3 seien das Klonieren und die Expression von Alpha-IFN-cDNA beschrieben. Für einen Fachmann wäre es naheliegend gewesen, zur Lösung der obengenannten Aufgabe die Lehre der Entgegenhaltung 2 mit der einer der anderen Entgegenhaltungen zu kombinieren.

Die Erfolgsaussichten seien gut gewesen, da bereits bekannt gewesen sei, daß Beta-IFN-mRNA in heterologen Wirtszellen stabil sei, daß das Protein nicht vollständig glykosyliert zu werden brauche, um aktiv zu werden, und daß es sich nach der De- und Renaturierung richtig falte.

Die Eigenschaften von Beta-IFN unterschieden sich von denen vieler bereits in rekombinanter Form exprimierter eukaryontischer Proteine (Entgegenhaltung 19) nicht so sehr, als daß mit Schwierigkeiten zu rechnen gewesen wäre. Beta-IFN gleiche Alpha-IFN, was die Hydrophobizität und die Anzahl der darin enthaltenen Cys-Reste anbelange. Daß das seltene AUA-Codon für Ile in seiner Codiersequenz vorkomme, spiele keine Rolle, da andere Säugerproteine, die daselbe Codon in ihrer Codiersequenz aufwiesen, bereits in rekombinanter Form exprimiert worden seien (Entgegenhaltung 2). Es sei nicht einzusehen, weshalb die Tatsache, daß am 5'-Ende des Gens zwei AUG-Codons nahe beieinanderlägen, die Expression beeinträchtigen sollte.

XII. Die Beschwerdegegnerin nahm dazu sinngemäß wie folgt Stellung:

#### **Priorität; ausreichende Offenbarung**

Das zweite Prioritätsdokument enthalte alle wesentlichen Merkmale zur Nacharbeitung der Erfindung, die anhand der darin gegebenen Anleitung ohne unzumutbaren Aufwand im gesamten beanspruchten Bereich ausgeführt werden könne.

Alle im zweiten Prioritätsdokument offenbarten Plasmide wiesen eine biologische Beta-IFN-Aktivität auf, wie den Seiten 71 und 72 der Anmeldung

known to be active in the chosen host cells, resulted in very low amounts of beta-IFN being made.

Document (22) or (23) disclosed expression systems which were suitable for the expression of beta-IFN as shown in post-published document (21) or (14). Document (3) described the cloning and expression of alpha-IFN cDNA. For a person skilled in the art, it would have been obvious to try combining the teachings of document (2) with those of any of these documents to solve the above-stated problem.

A reasonable expectation of success did exist since it was already known that beta-IFN mRNA was stable in heterologous host cells, that full glycosylation was not necessary for the protein to be active and that the protein properly folded after denaturation and renaturation.

The properties of beta-IFN were not so different from those of many eucaryotic proteins which had already been expressed in recombinant form (document (19)) that difficulties may have been foreseen. Beta-IFN resembled alpha-IFN in terms of its hydrophobicity and of the number of Cys residues it contained. The presence of the rare Ile codon AUA in its coding sequence was not important since other mammalian proteins with the same codon in their coding sequence had already been expressed in recombinant form (document (22)). There was no conceivable reason why the proximity of two AUG codons at the 5' end of the gene would interfere with expression.

XII. The respondent's answer was essentially as follows:

#### **Priority; sufficiency of disclosure**

No essential features were lacking in the second priority application to make the invention work, and the invention could be carried out from the instructions given therein without undue burden over the whole ambit of the claim.

All of the plasmids disclosed in the second priority application had beta-IFN biological activity as could be seen from pages 71 and 72 of the

à un promoteur dont on savait qu'il était actif dans les cellules hôtes choisies, permettait d'obtenir de l'IFN-bêta en quantités très faibles.

Les documents (22) et (23) divulguaient des systèmes d'expression qui se prêtaient à l'expression d'IFN-bêta comme indiqué dans les documents (21) ou (14) publiés postérieurement. Le document (3) décrivait le clonage et l'expression d'ADNc codant pour l'IFN-alpha. Pour l'homme du métier, il aurait été évident d'essayer de combiner l'enseignement du document (2) avec l'enseignement de l'un ou l'autre de ces documents afin de résoudre le problème susmentionné.

Les chances de réussite étaient raisonnables, puisque l'on savait déjà que l'ARNm codant pour l'IFN-bêta était stable dans des cellules hôtes hétérologues, que la glycosylation intégrale n'était pas nécessaire pour que la protéine soit active, et que la protéine se repliait correctement après dénaturation et renaturation.

La différence existant entre les propriétés de l'IFN-bêta et celles de nombreuses protéines eucaryotes qui avaient déjà été exprimées auparavant par recombinaison génétique (document (19)) n'était pas telle que des difficultés aient pu être prévues. L'IFN-bêta ressemblait à l'IFN-alpha pour ce qui est de l'hydrophobie et du nombre de résidus de cystéine qu'il contenait. Peu importait la présence dans sa séquence codante du codon rare AUA de l'isoleucine, puisque d'autres protéines de mammifères possédant le même codon dans leur séquence codante avaient déjà été exprimées par recombinaison génétique (document (22)). Il n'y avait aucune raison de penser que la proximité de deux codons AUG à l'extrémité 5' du gène interférerait avec l'expression.

XII. L'intimé quant à lui a essentiellement fait valoir les arguments suivants :

#### **Priorité ; exposé suffisamment clair et complet de l'invention**

Dans la seconde demande dont était revendiquée la priorité, il ne manquait aucune caractéristique essentielle pour que l'invention puisse fonctionner, et celle-ci pouvait être exécutée sans difficultés à partir des instructions données, et cela dans l'ensemble du domaine couvert par la revendication.

Tous les plasmides divulgués dans cette seconde demande manifestaient l'activité biologique de l'INF-bêta, ainsi qu'il ressortait des pages

zu entnehmen sei. In der Entgegenhaltung 62 sei nicht die Rede davon, daß eines der beanspruchten Plasmide nicht biologisch aktiv sei, sondern vielmehr, daß unterschiedliche Ergebnisse erzielt würden. Die Versuchsbedingungen, unter denen die Beschwerdeführerin getestet habe, ob die Plasmide die Synthese von Polypeptiden mit Beta-IFN-Eigenschaften steuerten, seien zu verschieden von denen des Streitpatents, als daß damit bewiesen werden könnte, daß die Aktivität dieser Polypeptide nicht wiederholbar sei. Die Tatsache, daß das auf rekombinanten Wege hergestellte Beta-IFN aktiv sei, zeige deutlich, daß die proteolytische Spaltung spontan erfolge. Dieser Schritt brauche daher nicht eigens erwähnt zu werden. Für die Nacharbeitbarkeit sei es nicht wichtig, daß früher verschiedene Molekulargewichte erzielt worden seien, da das Molekulargewicht davon abhängt, welche Form des Beta-IFN für die Versuche herangezogen worden sei.

Das zweite Prioritätsdokument enthalte auf Seite 80 nützliche Hinweise darüber, wie die bereits bekannte Beta-IFN-DNA-Sequenz modifiziert werden könne, so daß für die Prüfung auf Beta-IFN-Aktivität eine recht einfache Versuchsanordnung genüge. Der Gegenstand des Anspruchs 1 b) und c) sei also ohne weiteres erhältlich. Das EPA gewähre üblicherweise Ansprüche, die auf die Hybridisierung von DNA-Sequenzen zu einer bekannten DNA-Sequenz gerichtet seien.

Für die Ansprüche 13 und 14 sämtlicher Anträge gälten ebenfalls die Prioritätsrechte aus dem zweiten Prioritätsdokument, weil daraus eindeutig hervorgehe, daß das Beta-IFN aus den offenbarten Plasmiden synthetisiert worden sei; ausgehend davon sei es möglich, eine pharmazeutisch geeignete Zusammensetzung zu formulieren.

Infolgedessen ermögliche das zweite Prioritätsdokument die Ausführung der Erfindung. Dies gelte auch für die Beschreibung des Streitpatents, die denselben Offenbarungsgehalt aufweise wie das zweite Prioritätsdokument.

### Neuheit

Weder die Entgegenhaltung 1 noch die Entgegenhaltung 2 hätte zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung die

application. Document (62) did not report that one of the claimed plasmids had no biological activity but rather that variable results were obtained. The experimental conditions used by the appellant to test whether the plasmids directed the synthesis of polypeptides with the properties of beta-IFN were too far away from the conditions used in the patent in suit to prove that the activities of these polypeptides could not repeatedly be obtained. It was clear from the fact that the recombinantly produced beta-IFN was active that proteolytic cleavage spontaneously occurred. Thus, this step did not need to be specifically mentioned. It was not relevant to enablement that different values of molecular weight had previously been obtained, as the molecular weight depended on which form of beta-IFN had been tested.

The second priority application (page 80) provided useful information on how to modify the already known beta-IFN DNA sequence, and testing for beta-IFN activity only required a very simple assay. Thus, the subject-matter of claim 1(b) and (c) could easily be obtained. It was EPO practice to grant claims to hybridising DNA sequences to a known DNA sequence.

Claims 13 and 14 of all requests also enjoyed priority rights from the second priority application because said application contained clear evidence that beta-IFN had been synthesised from the disclosed plasmids and, starting from this result, it was possible to formulate a pharmaceutically suitable preparation.

For all of these reasons, the second priority application enabled the invention. This conclusion also applied to the specification of the patent in suit which comprised the same information as the second priority application.

### Novelty

At their publication date, neither document (1) nor document (2) disclosed the fine molecular structure of

71 et 72 de la demande. Le document (62) ne signalait pas qu'un des plasmides revendiqués ne manifestait aucune activité biologique, mais plutôt que les résultats obtenus étaient variables. Les conditions opératoires dans lesquelles le requérant avait testé si les plasmides dirigeaient la synthèse de polypeptides présentant les propriétés de l'IFN-bêta étaient trop éloignées des conditions opératoires décrites dans le brevet en litige pour prouver que les activités de ces polypeptides ne pouvaient pas être obtenues de façon répétée. L'activité manifestée par l'IFN-bêta produit par recombinaison génétique prouvait clairement qu'une scission protéolytique s'était produite spontanément. Par conséquent, il était inutile de mentionner expressément cette étape. Le fait que des poids moléculaires différents aient été obtenus auparavant ne pouvait jouer aucun rôle pour ce qui était de la question de savoir si l'homme du métier aurait pu exécuter l'invention, le poids moléculaire dépendant de la forme sous laquelle l'IFN-bêta avait été testé.

La seconde demande dont il était revendiqué la priorité (page 80) fournissait des informations utiles sur la manière de modifier la séquence déjà connue de l'ADN codant pour l'IFN-bêta, et pour tester s'il existait une activité de l'IFN-bêta, il suffisait de procéder à un test très simple. Par conséquent, il était facile d'obtenir l'objet de la revendication 1 b) et c). En général, l'OEB acceptait de délivrer des brevets sur la base de revendications portant sur des séquences d'ADN s'hybridant avec une séquence d'ADN connue.

La seconde demande dont il était revendiqué la priorité conférait également un droit de priorité à l'objet des revendications 13 et 14 selon toutes les requêtes, car il était clairement prouvé dans cette demande que l'IFN-bêta avait été synthétisé à partir des plasmides divulgués et, sur la base de ce résultat, l'on pouvait trouver la formule d'une préparation pharmaceutique appropriée.

Pour toutes ces raisons, cette seconde demande permettait à l'homme du métier d'exécuter l'invention. C'est aussi ce que l'on pouvait conclure dans le cas du fascicule du brevet en litige, qui contenait les mêmes informations que cette seconde demande dont était revendiquée la priorité.

### Nouveauté

A la date à laquelle ils avaient été publiés, ni le document (1), ni le document (2) ne divulguaient la

Feinmolekularstruktur des angeblich neuheitsschädlichen Plasmids (TpfF319-13) auch nur implizit offenbart, da die Promotoren P1 und P4 noch nicht identifiziert gewesen seien. Bei TpfF319-13 sei die Beta-IFN-cDNA in der falschen Orientierung eingebaut und könne daher nicht von P1 aus transkribiert werden. Außerdem würden die von P4 initiierten mRNA-Transkripte die EcoRI-Stelle keinesfalls erreichen, da sie etwa 200 Nucleotide nach P4 bzw. im **bla**-Gen stoppten. Daher könnten die Plasmide Beta-IFN nicht exprimieren und fielen somit nicht unter den beanspruchten Bereich. Die Beschwerdegegnerin habe Aktivitätstests zu TpfF319-13 durchgeführt, die negativ ausgefallen seien (Entgegenhaltung 122).

Für die Behauptung, die Entgegenhaltung 1, Seite 11, Zeilen 10 bis 15 sei für den Gegenstand des Anspruchs 1 neuheitsschädlich, müsse man diese Druckschrift mit irgendeiner anderen kombinieren, in der Expressionsplasmide offenbart seien. Eine solche Kombination komme einer Mosaikarbeit gleich, die bei der Beurteilung der Neuheit eindeutig nicht zulässig sei.

Der Fachmann, der das Verfahren nach der Entgegenhaltung 89 durchführe, gelange nicht zwangsläufig zu Plasmiden, die unter den beanspruchten Bereich fielen, weil er 800 000 Klone systematisch durchtesten müßte, um mit 99%iger Wahrscheinlichkeit einen positiven Klon zu erhalten – ein unmögliches Unterfangen. Das Verfahren nach der Entgegenhaltung 3, mit dem aus 5 000 Klonen 184 positive isoliert worden seien, enthalte einen ganz wesentlichen Schritt, der in dem Verfahren nach der Entgegenhaltung 89 fehle.

Weder die Entgegenhaltung 77 noch die Entgegenhaltung 66 offenbare natürliches Beta-IFN in Reinform und könne daher für den Gegenstand der Ansprüche 13 und 14 neuheitsschädlich sein.

### **Erfinderische Tätigkeit**

Die Entgegenhaltung 2 stelle den nächstliegenden Stand der Technik dar. Die technische Aufgabe bestehe darin, ein Polypeptid mit der immunologischen oder biologischen Aktivität von Beta-IFN mittels Rekombinationstechnik herzustellen.

Das Argument, jede Kombination der Entgegenhaltung 2 (Beta-IFN-cDNA-Sequenz) mit der Entgegenhaltung 22 oder 23 (verfügbare Expressionssysteme) mache die Erfindung nahe-

the plasmid alleged to destroy novelty (TpfF319-13), even implicitly, since the P1 and P4 promoters had not yet been identified. In TpfF319-13, the beta IFN-cDNA was in the wrong orientation to be transcribed from P1. Furthermore, the mRNAs transcripts initiated from P4 would never reach the EcoRI site as they stopped some 200 nucleotides after P4 or in the **bla** gene. It was thus not possible that the plasmids would express beta-IFN, ie fall under the scope of the claim. The respondent had carried out activity tests on TpfF319-13 which had been negative (document (122)).

Arguing that document (1), page 11, lines 10 to 15, was novelty destroying to the subject-matter of claim 1 amounted to combining said document with any other document disclosing expression plasmids. Such a combination was clearly unacceptable mosaic work in the context of assessing novelty.

The skilled person carrying out the process disclosed in document (89) would not necessarily obtain plasmids falling within the claim, because as many as 800 000 clones would have to be screened to have a 99% chance of obtaining one positive clone, which was an impossible experiment to carry out. The process according to document (3) which led to 184 positive clones out of 5 000 included one very important step which was missing in the process according to document (89).

Neither document (77) nor document (66) disclosed natural beta-IFNs in pure form. They could not destroy the novelty of the subject-matter of claims 13 and 14.

### **Inventive step**

Document (2) was the closest prior art. The technical problem to be solved was the recombinant production of a polypeptide displaying the immunological or biological activity of beta-IFN.

The argument that any of the combinations of document (2) (beta-IFN cDNA sequence) with document (22) or (23) (available expression systems) rendered the invention

structure moléculaire détaillée du plasmide censé détruire la nouveauté (TpfF319-13), même pas implicitement puisque les promoteurs P1 et P4 n'avaient pas encore été identifiés. Dans TpfF319-13, l'ADNc codant pour l'IFN bêta ne pouvait être transcrit à partir de P1, étant mal orienté. En outre, les transcrits d'ARNm initiés à partir de P4 n'atteindraient jamais le site EcoRI puisqu'ils s'arrêtaient à environ 200 nucléotides en aval de P4 ou dans le gène **bla**. Les plasmides ne pouvaient par conséquent pas exprimer l'IFN-bêta, autrement dit, ils n'étaient pas couverts par la revendication. L'intimé avait effectué des tests de l'activité sur TpfF319-13 : les résultats s'étaient avérés négatifs (document (122)).

Affirmer que le document (1), page 11, lignes 10 à 15, détruisait la nouveauté de l'objet de la revendication 1 revenait à apprécier la nouveauté de l'invention par rapport à ce document, considéré en combinaison avec n'importe quel autre document divulguant des plasmides d'expression. Une telle combinaison de divers documents constituait indubitablement un travail de mosaïque auquel il n'était pas permis de se livrer pour l'appréciation de la nouveauté.

L'homme du métier qui mettrait en oeuvre le procédé divulgué dans le document (89) n'obtiendrait pas forcément des plasmides couverts par la revendication, car il lui faudrait cribler pas moins de 800 000 clones pour avoir 99% de chances d'obtenir un seul clone positif, ce qui constituait une expérimentation impossible à réaliser. Le procédé selon le document (3), qui avait permis d'isoler 184 clones positifs sur 5 000, comprenait une étape cruciale qui n'existait pas dans le procédé selon le document (89).

Les documents (77) et (66) ne divulguaient ni l'un ni l'autre l'IFN-bêta naturel à l'état pur. Ils ne pouvaient donc pas détruire la nouveauté de l'objet des revendications 13 et 14.

### **Activité inventive**

Le document (2) constituait l'état de la technique le plus proche. Le problème technique à résoudre était celui de la production par recombinaison génétique d'un polypeptide manifestant l'activité immunologique ou biologique de l'INF-bêta.

Il n'était pas possible de retenir l'argument selon lequel l'invention devenait évidente au vu des enseignements du document (2) (séquence d'ADNc codant pour l'IFN-

liegend, weil jede dieser Kombinationen nach dem Prioritätstag erfolgreich zur Expression von Beta-IFN verwendet worden sei, sei nicht stichhaltig, weil keiner der Vektoren nach der Entgegenhaltung 22 oder 23 je in Konstrukten eingesetzt worden sei, die zur Beta-IFN-Expression führten. Die Verfasser der Entgegenhaltungen 22 und 23 hätten andere Expressionssysteme verwendet, als sie ihrerseits rekombinantes Beta-IFN exprimierten (Entgegenhaltungen 21 und 14).

Ebensowenig spreche die Kombination der Entgegenhaltung 2 mit der Entgegenhaltung 3, die die Expression von Alpha-Interferon offenbare, gegen eine erfinderische Tätigkeit, da sich Alpha- und Beta-IFN in ihrer Struktur und ihren Eigenschaften stark voneinander unterschieden.

Die Gewinnung von aktivem Beta-IFN aus den rekombinanten Wirten sei wegen der Eigenschaften von Beta-IFN wenig erfolgversprechend. Beta-IFN habe erkennbar eine höhere Hydrophobizität als Alpha-IFN (Entgegenhaltung 81), so daß sich die Frage stelle, ob es nicht an den Zellmembranen haften bleibe und dadurch die Wirtszelle töte oder sich dem Nachweis entziehe. Es enthalte drei Cystein-Reste, so daß zu befürchten gewesen wäre, daß sich unter den im Cytoplasma vorliegenden Reduktionsbedingungen und in Abwesenheit einer Glykosylierung (intra- oder extramolekular) die falschen Disulfidbrücken bilden könnten. Die Codiersequenz von Beta-IFN enthalte ein unübliches Codon für Ile, dessen Auswirkung auf die Translation nicht vorhersehbar gewesen sei. Daß am 5'-Ende der Codiersequenz zwei ATGs nahe beieinanderlägen, hätte die Translation unter Umständen ebenfalls stören können.

Aus allen diesen Gründen müsse auf erfinderische Tätigkeit erkannt werden.

XIII. Die Beschwerdeführerin beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und den Widerruf des europäischen Patents Nr. 0 041 313.

XIV. Die Beschwerdegegnerin (Patentinhaberin) beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage der folgenden Anträge:

a) Hauptantrag: Ansprüche 1 bis 14, eingereicht am 10. März 1997

obvious because each of these combinations had successfully been used after the priority date to express beta-IFN could not be accepted because, in fact, none of the vectors of document (22) or (23) was ever used in constructs leading to beta-IFN expression. The authors of documents (22) and (23) chose different expression systems when they came to express recombinant beta-IFN (documents (21) and (14)).

In the same manner, the combination of document (2) with document (3) which disclosed the expression of alpha-interferon did not negate inventive step because of the many differences in the structure and properties of the alpha- and beta-IFNs.

There was no reasonable expectation of success that active beta-IFN could be retrieved from the recombinant hosts because of the properties of beta-IFN. Beta-IFN had a higher apparent hydrophobicity than alpha-IFN (document (81)), which would have caused doubts as to whether it would stick to cell membranes, thereby possibly causing host cell death or preventing its detectability. It contained three cystein residues and, thus, concerns would have existed that the wrong disulfide bridges would be formed (intra- or extramolecularly) in the reducing conditions found in the cytoplasm and in the absence of any glycosylation. The coding sequence of beta-IFN contained an unusual codon for Ile, the effect of which on translation could not have been foreseen. The proximity of two ATGs at the 5' end of the coding sequence may also have disturbed translation.

For all of these reasons, inventive step must be acknowledged.

XIII. The appellant requested that the decision under appeal be set aside and that European patent No. 0 041 313 be revoked.

XIV. The respondent (patentee) requested that the decision under appeal be set aside and the patent be maintained on the basis of the following requests:

(a) main request: claims 1 to 14 filed on 10 March 1997

bêta) combinés soit avec ceux du document (22), soit avec ceux du document (23) (systèmes d'expression disponibles), chacune de ces combinaisons ayant été utilisée avec succès après la date de priorité pour exprimer l'IFN-bêta. En effet, jamais les systèmes d'expression divulgués dans les documents (22) ou (23) n'avaient en fait été utilisés dans des structures aboutissant à l'expression de l'IFN-bêta. Les auteurs des documents (22) et (23) avaient choisi des systèmes d'expression différents lorsqu'ils avaient exprimé l'IFN-bêta recombinant (documents (21) et (14)).

Il n'était pas possible non plus de nier l'existence d'une activité inventive par rapport au document (2), considéré en combinaison avec le document (3), qui divulguait l'expression d'interféron alpha, car il existait de nombreuses différences de structure et de propriétés entre les interférons alpha et bêta.

L'on ne pouvait raisonnablement s'attendre à pouvoir extraire de l'IFN-bêta actif des hôtes recombinants compte tenu des propriétés de l'IFN-bêta, qui a une hydrophobie apparente plus élevée que l'IFN-alpha (document (81)), et dont on pouvait se demander de ce fait s'il n'adhérerait pas aux membranes cellulaires, risquant par là de causer la mort de l'hôte ou d'empêcher sa propre détection. Comme il renfermait trois résidus de cystéine, on pouvait craindre que ne se forment des ponts disulfidés entre les mauvaises cystéines (au niveau intramoléculaire ou extramoléculaire) dans les conditions réductrices observées dans le cytoplasme et en l'absence de toute glycosylation. La séquence codante de l'IFN-bêta contenait un codon inhabituel pour l'isoleucine, dont l'effet sur la traduction n'était pas prévisible. La proximité de deux triplets ATG à l'extrémité 5' de la séquence codante aurait pu également entraver la traduction.

Pour toutes ces raisons, il convenait de reconnaître l'existence d'une activité inventive.

XIII. Le requérant a demandé que la décision attaquée soit annulée et que le brevet européen n° 0 041 313 soit révoqué.

XIV. L'intimé (titulaire du brevet) a demandé que la décision attaquée soit annulée et que le brevet soit maintenu sur la base des requêtes suivantes :

(a) requête principale : revendications 1 à 14 déposées le 10 mars 1997

b) Hilfsantrag: Ansprüche 1 bis 14 für alle benannten Vertragsstaaten außer AT, Ansprüche 1 bis 11 für AT, eingereicht in der mündlichen Verhandlung als zweiter Hilfsantrag.

### Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

#### *Hauptantrag*

2. Der Hauptantrag unterscheidet sich vom Anspruchssatz in der erteilten Fassung dadurch, daß die Ansprüche 2, 3, 7 und 10 gestrichen wurden. In Anspruch 1 sind die hinterlegten Mikroorganismen – wie in der ursprünglich eingereichten Anmeldung, Seite 94 – mit den Eingangsnummern 1851 – 1854 bezeichnet. Keine dieser Änderungen führt zu einer Erweiterung des Gegenstands und des Schutzbereichs. Die Erfordernisse des Artikels 123 (2) und (3) EPÜ sind damit erfüllt.

3. Durch die Änderungen wird der Anspruch 1 nicht unklar (Art. 84 EPÜ).

#### *Priorität; Artikel 87 bis 89 EPÜ*

4. Die Beteiligten waren sich darin einig, daß das erste Prioritätsdokument den Gegenstand der Ansprüche 1, 13 und 14 nicht offenbart. Zu klären bleibt, ob die zweite Priorität wirksam in Anspruch genommen werden kann.

5. Zu klären ist ferner die Frage, ob die Erfordernisse des Artikels 87 EPÜ, wonach in der Prioritätsunterlage und in der europäischen Patentanmeldung dieselbe Erfindung beansprucht werden muß, insoweit erfüllt sind, als die prioritätsbegründende Anmeldung die Erfindung so hinreichend offenbart, daß sie ausgeführt werden kann (s. T 296/93, ABI. EPA 1995, 627).

6. Das zweite Prioritätsdokument offenbart auf den Seiten 55 bis 60, wie die drei speziellen Plasmide nach Anspruch 1 a), die ebenfalls durch ihre Hinterlegungsnummern bezeichnet sind (S. 81), zu konstruieren sind. Die Ausführungsbeispiele zeigen, daß mit ihnen Polypeptide mit der immunologischen oder biologischen Wirkung von Beta-IFN hergestellt werden können. Die (gutachtlich zu wertende) Entgegenhaltung 62 (S. 195) bestätigt diese Ergebnisse, obwohl mit einem der Plasmide das Protein nur in Spuren Mengen synthetisiert wird.

7. Die Beschwerdeführerin reichte auch eine eidesstattliche Versiche-

(b) auxiliary request: claims 1 to 14 for all designated contracting states, except AT, claims 1 to 11 for AT, submitted during oral proceedings as second auxiliary request.

### Reasons for the decision

1. The appeal is admissible.

#### *Main request*

2. The main request differs from the granted set of claims in that claims 2, 3, 7 and 10 have been deleted. In claim 1, the deposited micro-organisms are defined by accession numbers 1851-1854 as in the originally filed application, page 94. None of these alterations amounts to added subject-matter nor to an extension of the protection conferred. The requirements of Article 123(2) and (3) EPC are fulfilled.

3. The amendments to claim 1 do not render the claim unclear (Article 84 EPC).

#### *Priority; Articles 87 to 89 EPC*

4. There was agreement amongst the parties that the first priority application does not disclose the subject-matter of claims 1, 13 and 14. It remains to be decided whether the second priority date is valid.

5. The question at issue is whether the requirements of Article 87 EPC that the same invention is claimed in the priority application and the European patent application are fulfilled in the sense that the priority application discloses the invention in an enabling manner (See T 296/93, OJ EPO 1995, 627).

6. The second priority application (pages 55 to 60) discloses how to construct the three specific plasmids of claim 1(a), which are also identified by their deposit numbers (page 81). The examples show that they produce polypeptides with beta-IFN immunological or biological activity. Document (62) (to be taken as an expert document, page 195) confirms these results, although one of the plasmids synthesises only trace amounts of the protein.

7. The appellant also provided an affidavit where the three plasmids were

(b) requête subsidiaire : revendications 1 à 14 valant pour tous les Etats désignés, à l'exception de AT, revendications 1 à 11 pour AT, déposées pendant la procédure orale en tant que seconde requête subsidiaire.

### Motifs de la décision

1. Le recours est recevable

#### *Requête principale*

2. Les revendications de la requête principale diffèrent du jeu de revendications du brevet délivré en ce que les revendications 2, 3, 7 et 10 ont été supprimées. Dans la revendication 1, les micro-organismes déposés sont définis par leurs numéros d'ordre 1851 à 1854, comme dans la demande déposée à l'origine, à la page 94. Aucune de ces modifications n'a pour effet d'étendre l'objet de l'invention ou la protection conférée. Il est donc satisfait aux conditions requises à l'article 123(2) et (3) CBE.

3. La revendication 1 reste claire malgré les modifications qui y ont été apportées (article 84 CBE).

#### *Priorité ; articles 87 à 89 CBE*

4. Les parties s'accordent à reconnaître que la première demande dont il est revendiqué la priorité ne divulgue pas l'objet des revendications 1, 13 et 14. Il reste à décider si la priorité de la seconde demande a été valablement revendiquée.

5. Il s'agit en fait de savoir s'il est satisfait aux dispositions de l'article 87 CBE qui exige que la demande européenne ultérieure ait le même objet que la demande dont est revendiquée la priorité, ce qui revient en ce cas à apprécier si l'invention divulguée dans la demande dont il est revendiqué la priorité peut être exécutée (cf. décision T 296/93, JO OEB 1995, 627).

6. La seconde demande dont il est revendiqué la priorité (pages 55 à 60) divulgue la manière d'isoler les trois plasmides spécifiques selon la revendication 1(a), lesquels sont également identifiés par leurs numéros de dépôt (page 81). Les exemples montrent qu'ils produisent des polypeptides dotés de l'activité immunologique ou biologique de l'IFN-bêta. Le document (62) (à considérer comme un avis d'expert, page 195) confirme ces résultats, bien qu'un des plasmides ne produise que des quantités infimes de la protéine.

7. Le requérant a également produit une déclaration sur l'honneur portant

rung ein, aus der hervorgeht, daß die drei Plasmide auf ihre Eigenschaften getestet wurden (Entgegenhaltung 132). Es wurde festgestellt, daß mit zweien davon Polypeptide mit den immunologischen Eigenschaften von Beta-IFN synthetisiert werden konnten. Mit einem davon wurde ein Polypeptid mit einer biologischen Beta-IFN-Aktivität produziert, die allerdings geringfügig war. Von dem in der Entgegenhaltung 62 als schlechter Produzent bezeichneten Plasmid wurde überhaupt kein Beta-IFN exprimiert. Die Kammer hält fest, daß die in der Entgegenhaltung 132 zum Extrahieren und Testen der Beta-IFN-Polypeptide verwendeten Verfahren (Schritte B und C) in vieler Hinsicht von den im zweiten Prioritätsdokument beschriebenen abweichen. Daher läßt sich aus den einigermaßen negativen Ergebnissen der Entgegenhaltung 132 nicht herleiten, daß das zweite Prioritätsdokument den Gegenstand des Anspruchs 1 a) nicht so hinreichend offenbart, daß er ausgeführt werden kann.

8. Es wurde auch das Argument vorgebracht, daß das Isolieren und Testen der DNA-Varianten nach Anspruch 1 b) und c) ausgehend von den Lehren des zweiten Prioritätsdokuments einen unzumutbaren experimentellen Aufwand erfordere. Die Kammer bemerkt dazu jedoch, daß die Beta-IFN-cDNA-Sequenz aus der Entgegenhaltung 2 bekannt war. Die chemische DNA-Synthese oder eine punktgerichtete Mutagenese war dem Stand der Technik (Entgegenhaltung 9 bzw. 29) zu entnehmen. Die immunologischen und biologischen Untersuchungen von Beta-IFN wurden routinemäßig durchgeführt (Entgegenhaltungen 7 und 63). Nach Ansicht der Kammer wäre es also – wenn auch mit einigem Arbeitsaufwand – durchaus möglich gewesen, die DNA-Varianten nach Anspruch 1 b) und c) zu isolieren.

9. Die von der Beschwerdeführerin geäußerten Bedenken, daß der Fachmann es für unmöglich gehalten hätte, aktive Beta-IFN-Proteinvarianten zu isolieren, weil man diese natürlichen Varianten noch nie erhalten habe, erscheinen der Kammer wenig stichhaltig, da sich der Anspruch 1 b) und c) nicht auf Proteinvarianten von Beta-IFN, sondern auf DNA-Varianten von Beta-IFN-cDNA bezieht. Jede cDNA-Variante, die sich von der cDNA nach Anspruch 1 a) durch eine Abweichung unterscheidet, die keine Veränderung der Proteinsequenz induziert, wird zwangsläufig zu einem aktiven Protein führen.

10. Die Ansprüche 13 und 14 sind auf pharmazeutische Zusammensetzungen

tested for their properties (document (132)). Two of them were found to synthesise polypeptides with the immunological properties of beta-IFN. One of them produced a polypeptide with beta-IFN biological activity but to a small extent. The plasmid characterised in document (62) as a poor producer did not express beta-IFN. The board notices that the methods used in document (132) (steps B and C) to extract and test the beta-IFN polypeptides are different in quite a number of respects from the methods described in the second priority application. It is thus not possible to infer from the half-way negative results of document (132) that the second priority application does not disclose the subject-matter of claim 1(a) in an enabling manner.

8. It has also been argued that, starting from the teachings of the second priority application, isolating and testing the DNA variants of claim 1(b) and (c) would amount to an undue burden of experimentation. The board however remarks that the sequence of beta-IFN cDNA was known from document (2). Chemical DNA synthesis or site-directed mutagenesis was available from the art (document (9) or (29)). Immunological and biological assays of beta-IFN were routinely carried out (documents (7) and (63)). Thus, in the board's judgment, while involving a non-negligible amount of work, isolating the DNA variants of claim 1(b) and (c) would nonetheless have been quite feasible.

9. The concern voiced by the appellant that the person skilled in the art would not have considered it possible to isolate active beta-IFN protein variants because no such natural variants had ever been obtained does not seem to the board to be quite to the point since claim 1(b) and (c) does not relate to protein variants of beta-IFN but to DNA variants of beta-IFN cDNA. Any of the cDNA variants which differs from the cDNA of claim 1(a) by an alteration which does not induce a change in the protein sequence will necessarily lead to an active protein.

10. Claims 13 and 14 relate to pharmaceutical preparations containing

sur la vérification des propriétés des trois plasmides (document (132)). Il y était constaté que deux d'entre eux produisaient des polypeptides ayant les propriétés immunologiques de l'IFN-bêta. L'un des deux produisait un polypeptide ayant l'activité biologique de l'IFN-bêta, mais dans une faible mesure. Le plasmide caractérisé dans le document (62) comme étant un piètre producteur n'exprimait pas d'IFN-bêta. La Chambre note que les méthodes utilisées dans le document (132) (étapes B et C) pour extraire et tester les polypeptides d'IFN-bêta diffèrent à bien des égards des méthodes décrites dans la seconde demande dont il était revendiqué la priorité. Les résultats mixtes, mi-négatifs obtenus selon le document (132) ne permettent donc pas de conclure que cette seconde demande ne divulgue pas l'objet de la revendication 1(a) de façon à permettre l'exécution de l'invention.

8. Il a également été allégué que pour pouvoir, en partant des enseignements de la seconde demande dont était revendiquée la priorité, isoler et tester les variants d'ADN selon la revendication 1(b) et (c), il faudrait un travail d'expérimentation excessivement lourd. La Chambre fait toutefois remarquer que la séquence d'ADN codant pour l'IFN-bêta était connue grâce au document (2). La synthèse chimique d'ADN ou la mutagenèse dirigée étaient des méthodes qui existaient déjà dans l'état de la technique (documents (9) ou (29)). Les tests des activités immunologique et biologique de l'IFN-bêta étaient courants (documents (7) et (63)). Ainsi, la Chambre estime qu'isoler les variants d'ADN selon la revendication 1(b) et (c) aurait, certes, exigé un travail non négligeable, mais n'en était pas moins faisable.

9. De l'avis de la Chambre, il semblerait que lorsque le requérant affirme que l'homme du métier n'aurait pas jugé possible d'isoler les variants protéiques actifs de l'IFN-bêta, ces variants naturels n'ayant jamais été isolés, il s'écarte de la question, car la revendication 1(b) et (c) ne porte pas sur des variants protéiques codant pour l'IFN-bêta, mais sur des variants d'ADN de l'ADNc codant pour l'IFN-bêta. Tous les variants d'ADNc qui diffèrent de l'ADNc selon la revendication 1(a) du fait d'une modification qui n'induit aucun changement dans la séquence protéique conduiront nécessairement à une protéine active.

10. Les revendications 13 et 14 portent sur des préparations pharmaceu-

gen gerichtet, die rekombinantes Beta-IFN enthalten. Sollten hierfür größere Mengen an reinerem Beta-IFN benötigt werden, als im Ausführungsbeispiel C der zweiten prioritätsbegründenden Anmeldung erzielt wurden, so enthält die Beschreibung dieser Anmeldung auf den Seiten 77 bis 80 Informationen darüber, wie reines Interferon in großen Mengen hergestellt werden kann. Die Kammer geht davon aus, daß dies anhand dieser Informationen möglich wäre.

11. Die Kammer stellt abschließend fest, daß der Gegenstand der Ansprüche des Hauptantrags anhand der Lehre des zweiten Prioritätsdokuments ausgeführt werden kann. Infolgedessen muß die Priorität vom 6. Juni 1980 zuerkannt werden.

*Ausreichende Offenbarung, Artikel 83 EPÜ*

12. Die Beschreibung des Streitpatents weist hinsichtlich des Gegenstands der Ansprüche des Hauptantrags denselben Offenbarungsgehalt auf wie die zweite prioritätsbegründende Anmeldung. Sie ist daher aus denselben Gründen nacharbeitbar, die im Zusammenhang mit diesem Prioritätsdokument unter Nummer 4 bis 10 dargelegt worden sind.

*Neuheit, Artikel 54 EPÜ*

13. Die Entgegenhaltungen 1 und 2 offenbaren beide ein Plasmid TplF319-13, bei dem die Beta-IFN-cDNA an der EcoRI-Stelle von pBR322 liegt und so ausgerichtet ist, daß sie theoretisch vom Promotor P4 des Plasmids pBR322 aus transkribiert werden könnte, und das für den Gegenstand des Anspruchs 1 neuheitsschädlich sein könnte, wenn sich diese theoretische Annahme in der Praxis bewahrheitet.

14. In der mündlichen Verhandlung vor der ersten Instanz legte die Beschwerdeführerin Versuchsergebnisse vor, die belegen sollten, daß die biologische Beta-IFN-Aktivität von den mit TplF319-13 transformierten Wirtszellen erzielt werden könne. Nach Auffassung der Einspruchsabteilung belegten diese Versuche nicht schlüssig, daß die festgestellte antivirale Aktivität zweifelsfrei Beta-IFN zuzuschreiben sei. Auch die Kammer kann diesen Daten keine Bedeutung beimessen, da gemäß Abbildung 1 dieser Versuche der Schutz der Säugzellen vor dem Virus bei Verdünnungen der bakteriellen Extrakte von TplF319-13 im Verhältnis von weniger als 1 : 4 eintritt, während nach Absatz

recombinant beta-IFN. In case larger quantities of purer beta-IFN than were obtained in example C of the second priority application would be needed to make such preparations, the specification of this application provides on pages 77 to 80 information on how to produce pure interferon in large amounts. The board accepts that this information would permit said production.

11. The board concludes that the subject-matter of the claims of the main request is enabled by the second priority application. Consequently, priority has to be acknowledged from 6 June 1980.

*Sufficiency of disclosure, Article 83 EPC*

12. The specification of the patent in suit contains the same information as the second priority application with respect to the subject-matter of the claims of the main request. It is enabling for the same reasons as given under points 4 to 10 supra for said priority application.

*Novelty, Article 54 EPC*

13. Both documents (1) and (2) disclose a plasmid TplF319-13 which carries the beta-IFN cDNA in the EcoRI site of pBR322 in such an orientation that it could theoretically be transcribed from the P4 promoter of pBR322 and which, if so in practice, could be novelty-destroying for the subject-matter of claim 1.

14. In the course of oral proceedings before the department of first instance, experiments were presented by the appellant to the effect that beta-IFN biological activity could be retrieved from host cells transformed with TplF319-13. The opposition division found that these experiments did not conclusively show that the detected antiviral activity could be unambiguously attributed to beta-IFN. The board is also unable to attach significance to these data since, according to Figure 1 of these experiments, the protection of the mammalian cells against the virus happens at dilutions of the TplF319-13 bacterial extracts below 1:4 whereas, according to the third

tiques renfermant de l'IFN-bêta recombinant. Pour le cas où il serait nécessaire pour réaliser ces préparations de disposer d'IFN-bêta plus pur en quantités supérieures à celles obtenues dans l'exemple C de la seconde demande dont il était revendiqué la priorité, la description de cette demande fournit aux pages 77 à 80 des indications sur la manière de produire de l'interféron pur en grande quantité. La Chambre reconnaît que ces indications permettraient d'arriver à une telle production.

11. La Chambre conclut que la seconde demande dont il était revendiqué la priorité permet l'exécution de l'objet des revendications selon la requête principale. Par conséquent, il doit être reconnu que cette demande confère un droit de priorité à partir du 6 juin 1980.

*Exposé suffisamment clair et complet de l'invention, article 83 CBE*

12. Pour ce qui est de la réponse à la question de savoir si l'objet des revendications selon la requête principale peut être exécuté, le fascicule du brevet en litige contient les mêmes informations que la seconde demande dont la priorité est revendiquée. Il permet à l'homme du métier d'exécuter l'invention, pour les mêmes raisons que celles exposées aux points 4 à 10 supra dans le cas de cette seconde demande.

*Nouveauté, article 54 CBE*

13. Les documents (1) et (2) divulguent tous deux un plasmide TplF319-13 qui porte l'ADNc codant pour l'IFN-bêta au site EcoRI de pBR322 dans une orientation telle qu'il pourrait théoriquement être transcrit à partir du promoteur P4 de pBR322, ce qui, s'il en était ainsi dans la pratique, pourrait faire obstacle à la nouveauté de l'objet de la revendication 1.

14. Au cours de la procédure orale devant la première instance, le requérant a présenté des expériences visant à prouver qu'une activité biologique de l'IFN-bêta pouvait être obtenue à partir de cellules hôtes transformées à l'aide du TplF319-13. La division d'opposition avait estimé que ces expériences ne montraient pas de façon concluante que l'activité antivirale qui avait été détectée pouvait être attribuée sans doute aucun à l'IFN-bêta. La Chambre ne peut pas, elle non plus, attacher de l'importance à ces données, car d'après la figure 1 du compte rendu de ces expériences, les cellules de mammifères sont protégées contre le virus à des dilutions des extraits bactériens

3 der Versuchsergebnisse das Wachstum der Säugerzellen gerade bei diesen Verdünnungen am stärksten gehemmt wird.

15. Außerdem wird in der (gutachtlich zu wertenden) Entgegnung 17 offenbart, daß bei P4 initiierte Transkripte meist 104 Basenpaare lang sind. Nur wenige mRNA-Moleküle sind länger; die Transkription stoppt jedoch im **bla**-Gen vor der EcoRI-Stelle. Es ist daher eher unwahrscheinlich, daß Beta-IFN-cDNA jemals von P4 aus transkribiert wird.

16. Die von der Beschwerdeführerin vorgelegten Daten machen nicht glaubhaft, daß das Plasmid die Synthese von Beta-IFN steuert und sich damit anders verhält, als aufgrund seiner Molekularstruktur theoretisch zu erwarten wäre (Entgegnung 17).

17. Es wurde ferner vorgebracht, daß die allgemeine Lehre aus den Entgegnungen 1 und 2 über das Klonieren von Beta-IFN-cDNA an der EcoRI-Stelle von pBR322 für den Gegenstand des Anspruchs 1 neuheitsschädlich sei, da man zwangsläufig einige rekombinante Klone erhalte, bei denen die Beta-IFN-cDNA so ausgerichtet sei, daß sie vom Promotor P1 des Plasmids pBR322 aus transkribiert werde. Die Kammer könnte sich der Auffassung anschließen, daß statistisch gesehen jeder zweite Beta-IFN-cDNA-Klon die Beta-IFN-DNA-Insertion in einer Richtung enthält, die ihre Transkription vom Promotor P1 aus ermöglicht. Es fehlt jedoch der Nachweis für das Vorliegen eines solchen Klons. Nachdem in der Entgegnung 1 (S. 11) empfohlen wird, zur Synthese von Beta-IFN die Beta-IFN-cDNA von pBR322 auf einen Expressionsvektor zu übertragen, ist die Kammer nicht davon überzeugt, daß die allgemeine Lehre aus den Entgegnungen 1 und 2 einen eindeutigen Beweis für das Vorliegen eines rekombinanten Plasmids erbringt, das Beta-IFN vom Promotor P1 des pBR322 aus exprimiert.

18. Dementsprechend und in Anlehnung an die Rechtsprechung des EPA (s. T 612/92 vom 28. Februar 1996), wonach die Lehre eines Dokuments des Stands der Technik eindeutig sein muß, damit sie bei der Beurteilung der Neuheit berücksichtigt werden kann, vertritt die Kammer die Auffassung, daß weder die Entgegnung 1 noch die Entgegnung 2 für den Gegenstand des Anspruchs 1 neuheitsschädlich ist.

paragraph of the experimental results, mammalian cell growth is most inhibited at these dilutions.

15. Furthermore, document (17) (as an expert opinion) discloses that transcripts initiated at P4 are mostly 104 bp in length. A few mRNA molecules are of greater length but transcription stops into the **bla** gene before the EcoRI site. It thus does not seem possible that the beta-IFN cDNA would ever be transcribed from P4.

16. The data presented by the appellant do not provide convincing evidence that, contrary to what may theoretically be expected from the molecular structure of the plasmid (document (17)), said plasmid would direct the synthesis of beta-IFN.

17. It has further been argued that the general teaching in document (1) or (2) of the cloning of beta-IFN cDNA in the EcoRI site of pBR322 was novelty-destroying to the subject-matter of claim 1 since some recombinant clones would necessarily be obtained with the beta-IFN cDNA in such an orientation that it would be transcribed from the P1 promoter of pBR322. The board could agree that, on a statistical basis, one in two beta-IFN cDNA clones should carry the beta-IFN DNA insert in an orientation permitting its transcription from the P1 promoter. Yet evidence for the existence of such a clone is missing. Given the fact that document (1) (page 11) advises that the beta-IFN cDNA should be transferred from pBR322 to an expression vector in order to synthesise beta-IFN, the board is not convinced that the general teaching in document (1) or (2) constitutes unambiguous evidence for a recombinant plasmid expressing beta-IFN from the P1 promoter of pBR322.

18. Accordingly, and in line with the case law of the EPO (see T 612/92 of 28 February 1996) that the teachings of a document belonging to the prior art must be unambiguous before they can be taken into account for assessing novelty, the board considers that neither document (1) nor document (2) are novelty destroying to the subject-matter of claim 1.

du TplF319-13 inférieures à 1:4 alors que, si l'on en croit le troisième paragraphe du compte rendu des expériences, l'inhibition de la croissance des cellules de mammifères est maximale à ces dilutions.

15. En outre, le document (17) (assimilable à un avis d'expert) divulgue que les transcrits initiés en P4 ont pour la plupart une longueur égale à 104 pb (paires de bases). Quelques molécules d'ARNm sont plus longues, mais la transcription s'arrête au gène **bla** avant le site EcoRI. Il semble donc impossible que l'ADNc codant pour l'IFN-bêta puisse jamais être transcrit à partir de P4.

16. Les données fournies par le requérant ne prouvent pas de manière convaincante que, contrairement à ce que l'on pourrait attendre théoriquement de la structure moléculaire du plasmide (document (17)), ce dernier serait capable de diriger la synthèse de l'IFN-bêta.

17. Il a également été allégué que l'enseignement général des documents (1) ou (2) concernant le clonage d'ADNc codant pour l'IFN-bêta au site EcoRI de pBR322 faisait obstacle à la nouveauté de la revendication 1, car certains clones recombinants seraient automatiquement obtenus avec l'ADNc codant pour l'IFN-bêta orienté de façon telle qu'il serait transcrit à partir du promoteur P1 de pBR322. La Chambre pourrait admettre que, statistiquement parlant, un clone sur deux porteurs d'ADNc codant pour l'IFN-bêta présenterait l'insert d'ADN codant pour l'IFN-bêta dans une orientation permettant sa transcription à partir du promoteur P1. Toutefois, rien ne prouve qu'un tel clone existe. Etant donné que le document (1) (page 11) conseille de transférer l'ADNc codant pour l'IFN-bêta de pBR322 vers un vecteur d'expression afin de synthétiser l'IFN-bêta, la Chambre n'est pas convaincue que l'enseignement général des documents (1) et (2) constitue une preuve indiscutable de l'existence d'un plasmide recombinant exprimant l'IFN-bêta à partir du promoteur P1 de pBR322.

18. Par conséquent, et en accord sur ce point avec la jurisprudence de l'OEB (cf. décision T 612/92 du 28 février 1996) qui considère que si l'enseignement d'un document appartenant à l'état de la technique est ambigu, il ne saurait être pris en considération pour l'appréciation de la nouveauté, la Chambre estime que ni le document (1), ni le document (2) ne font obstacle à la nouveauté de l'objet de la revendication 1.



19. Auch die Entgegenhaltung 89 wurde in bezug auf den Gegenstand des Anspruchs 1 als neuheitsschädlich im Sinne des Artikels 54 (3) EPÜ angezogen. Sie offenbart ein Verfahren zur Isolierung und zum Screenen rekombinanter Plasmide, die Beta-IFN-cDNA oder Teile davon exprimieren, liefert jedoch keine Beweise dafür, daß dieses Verfahren jemals durchgeführt worden ist. Die Patentbeschreibung liest sich eher wie ein allgemeines Rezept für das Klonieren einer beliebigen cDNA. Damit die potentiellen rekombinanten cDNA-Klone mittels Screening ermittelt werden können, müssen sie einzeln auf biologische Aktivität getestet werden. Da es keinen Verfahrensschritt zur Anreicherung von Beta-IFN-mRNA vor der cDNA-Klonierung gibt und auch spezielle Mittel fehlen, um cDNA-Moleküle in voller Länge zu selektionieren und eine antivirale Aktivität der bakteriellen Extrakte auszuschließen, muß davon ausgegangen werden, daß dieses Verfahren undurchführbar ist. Die Kammer gelangt deshalb zu dem Schluß, daß das Verfahren nach der Entgegenhaltung 89 nicht ausführbar und daher für die Neuheit nicht relevant ist.

20. Die Neuheit der Ansprüche 13 und 14 wurde ebenfalls unter Berufung auf die Entgegenhaltungen 66 und 77 angezweifelt, in denen reines Beta-IFN offenbart wird. In keiner dieser Druckschriften geht es jedoch um pharmazeutische Zubereitungen von Beta-IFN. Auch enthalten sie keinerlei Hinweise darauf, wie ausreichende Mengen des Proteins für diese Zubereitungen hergestellt werden können. Die Verfasser der Entgegenhaltung 66 äußern auf Seite 706 die Befürchtung, daß das von ihnen isolierte Beta-IFN nicht ganz rein sei. Die Entgegenhaltungen 66 und 77 sind daher nicht neuheitsschädlich.

21. Aus all dem folgt, daß den Ansprüchen des Hauptantrags Neuheit zuzuerkennen ist.

#### *Erfinderische Tätigkeit*

22. Nächstliegender Stand der Technik ist die Entgegenhaltung 2, in der sowohl das Klonieren von Beta-IFN-cDNA als auch deren Sequenz offenbart ist.

23. Ausgehend von diesem Stand der Technik geht es bei der zu lösenden technischen Aufgabe objektiv um die rekombinante Herstellung eines Polypeptids, das die immunologische oder biologische Aktivität von humanem Beta-IFN aufweist.

19. Document (89) was cited as novelty destroying under Article 54(3) EPC for the subject-matter of claim 1. It discloses a method for the isolation and screening of recombinant plasmids expressing beta-IFN cDNA or parts thereof. Document (89) does not provide any evidence that this method has ever been carried out. The patent specification rather reads like a general recipe for the cloning of any cDNA. The screening of the potential recombinant cDNA clones requires that each of them be separately tested for biological activity. In the absence of any step of beta-IFN mRNA enrichment before cDNA cloning as well as of any specific means for selecting full length cDNA molecules and for ruling out the antiviral activity of the bacterial extracts, it must be beyond feasibility. The board thus concludes that the method according to document (89) is not workable and that this document is not relevant to novelty.

20. The novelty of claims 13 and 14 has also been challenged in view of document (66) or (77) which disclosed pure beta-IFN. None of these papers is concerned with making pharmaceutical preparations of beta-IFN. Nor do they provide information on how to make sufficient amounts of the protein for such preparations. The authors of document (66) (page 706) express their concern that the beta-IFN they isolated was not entirely pure. Document (66) or (77) cannot be damaging to novelty.

21. From all this, it follows that the novelty of the claims of the main request has to be acknowledged.

#### *Inventive step*

22. The closest prior art is document (2) which discloses the cloning of beta-IFN cDNA as well as its sequence.

23. Starting from this prior art, the objective technical problem to be solved is the recombinant production of a polypeptide displaying immunological or biological activity of human beta-IFN.

19. Le document (89) était cité comme antériorité faisant obstacle en vertu de l'article 54(3) CBE à la nouveauté de l'objet de la revendication 1. Ce document divulgue une méthode visant à isoler et cribler les plasmides recombinants qui expriment l'ADNc, ou une partie de l'ADNc, codant pour l'IFN-bêta. Le document (89) ne fournit aucune preuve que cette méthode ait jamais été mise en oeuvre. Le fascicule de brevet fait penser plutôt à une recette générale de clonage de n'importe quel ADNc. Pour effectuer le criblage des clones qui contiennent éventuellement l'ADNc recombinant, il est nécessaire de tester chacun d'entre eux séparément de manière à déterminer son activité biologique. Sans étape d'enrichissement en ARNm de l'IFN-bêta avant le clonage de l'ADNc, et sans moyen spécifique permettant de sélectionner des molécules d'ADNc entières et d'exclure l'activité antivirale des extraits bactériens, cette méthode est certainement impossible à mettre en oeuvre. La Chambre conclut donc que la méthode selon le document (89) ne peut fonctionner et que ce document n'est pas pertinent pour l'appréciation de la nouveauté.

20. La nouveauté des revendications 13 et 14 a également été contestée sur la base des documents (66) ou (77), lesquels divulguaient l'IFN-bêta à l'état pur. Aucun de ces documents ne porte sur la production de préparations pharmaceutiques d'IFN-bêta. Ils ne fournissent pas non plus d'informations sur la manière d'obtenir des quantités suffisantes de la protéine pour produire de telles préparations. Les auteurs du document (66) (page 706) déclarent qu'ils craignent que l'IFN-bêta qu'ils ont isolé ne soit pas totalement pur. Ni le document (66), ni le document (77) ne peuvent porter atteinte à la nouveauté.

21. Il ressort de tout ceci qu'il convient de reconnaître la nouveauté des revendications selon la requête principale.

#### *Activité inventive*

22. L'état de la technique le plus proche est constitué par le document (2), lequel divulgue le clonage de l'ADNc codant pour l'IFN-bêta, ainsi que sa séquence.

23. A partir de cet état de la technique, le problème technique objectif qu'il s'agit de résoudre consiste à produire par recombinaison génétique un polypeptide doté de l'activité immunologique ou biologique de l'IFN-bêta humain.

24. Da nach dem Stand der Technik eindeutig ein Bedarf an Beta-IFN vorlag und die rekombinante DNA-Technik im allgemeinen als der Weg zur Herstellung eines bisher seltenen Proteins (Entgegenhaltung 7) angesehen wurde, ist die Formulierung der Aufgabe naheliegend.

25. Als Lösung wird in Anspruch 1 a) die Konstruktion rekombinanter Plasmide angeboten, bei denen die Beta-IFN-cDNA stromabwärts von einem Promotor so eingefügt wird, daß sie von diesem Promotor aus transkribiert und in eine aktive Form translatiert würde.

26. In Teil C der Beschreibung des Streitpatents wird dargelegt, daß die drei speziellen Plasmide nach Anspruch 1a) die Synthese von anspruchsgemäßen Polypeptiden steuern, wenn auch nur in kleinen Mengen, wobei anzumerken ist, daß "rekombinante Herstellung" nicht gleichbedeutend ist mit einer Produktion im Großmaßstab. Die Kammer sieht daher die obengenannte Aufgabe als gelöst an.

27. Die rekombinante Expression von Genen aus höheren Eukaryonten war zum Prioritätszeitpunkt bereits gelungen. Es waren rekombinante Expressionsvektoren konstruiert worden, um Proinsulin, humanes Wachstumshormon und Ovalbumin im fusionierten Zustand ausgehend vom  $p_{amp}$ ,  $p_{trp}$  - bzw.  $p_{gal}$ -Promotor aus herzustellen (Entgegenhaltungen 10, 12 bzw. 34). Ebenso waren das humane Wachstumshormon und SV40-t-Antigen-Codiersequenzen mit dem  $p_{lac}$ -Promotor so verbunden worden, daß beide Proteine im unfusionierten Zustand hergestellt werden konnten (Entgegenhaltungen 22 und 23). Nach Ansicht der Kammer deuten all diese Ergebnisse darauf hin, daß es prima facie als durchaus möglich angesehen wurde, die Beta-IFN-Codiersequenz stromabwärts von einem Promotor so einzufügen, daß sie von ihrem Promotor aus transkribiert und anschließend in eine aktive Form translatiert wird.

28. Die Einspruchsabteilung gelangte zur gegenteiligen Auffassung und begründete dies damit, daß zwei Teams, denen kurz nach der Beschwerdegegnerin die Expression von Beta-IFN-cDNA gelungen sei, nicht mit den ohne weiteres verfügbaren Vektoren (Entgegenhaltungen 14 und 21), sondern mit Vektorsy-

24. Considering that the need for beta-IFN was clearly expressed in the prior art and that recombinant DNA technology was generally regarded as the means to produce a hitherto rare protein (document (7)), the formulation of this problem is obvious.

25. The solution provided in claim 1(a) is to construct recombinant plasmids where the beta-IFN cDNA is inserted downstream of a promoter in such a manner that it would be transcribed from this promoter and translated in an active form.

26. In part C of the specification of the patent in suit, the three specific plasmids of claim 1(a) are shown to direct the synthesis of polypeptides answering the terms of the claim, albeit in small quantities, but "recombinant production" is not synonymous with production at a high level. Thus, the board is satisfied that the above-stated problem has been solved.

27. At the priority date, the recombinant expression of genes from higher eucaryots had already been achieved. Recombinant expression vectors had been constructed for the production of proinsulin, human growth hormone and ovalbumin in a fused state from the  $p_{amp}$ ,  $p_{trp}$  and  $p_{gal}$  promoters, respectively (documents (10), (12) and (34)). In the same manner, the human growth hormone and SV40 t antigen coding sequences had been linked to the  $p_{lac}$  promoter in such a way that both proteins could be produced in an unfused state (documents (22) and (23)). In the board's judgment, all of these achievements imply that the insertion of the beta-IFN coding sequence downstream of a promoter so that it would be transcribed from its promoter and subsequently translated in an active form must prima facie have been considered quite feasible.

28. The opposition division came to the opposite conclusion on the grounds that two groups which achieved expression of beta-IFN cDNA shortly after the respondent did not make use of the readily available vectors (documents (14) and (21)) but of vector systems which had been published after the priority date

24. Etant donné que la nécessité de disposer d'IFN-bêta était clairement indiquée dans l'état de la technique, et que la technologie de l'ADN recombinant était généralement considérée comme le moyen de produire une protéine qui était rare jusqu'ici (document (7)), la formulation de ce problème est évidente.

25. La solution proposée dans la revendication 1(a) consiste à isoler des plasmides recombinants dans lesquels l'ADNc codant pour l'IFN-bêta est inséré en aval d'un promoteur de manière à être transcrit à partir de ce promoteur et traduit dans une forme active.

26. Dans la partie C de la description du brevet en litige, il est montré que les trois plasmides spécifiques selon la revendication 1(a) dirigent la synthèse de polypeptides répondant aux conditions requises dans la revendication, quoiqu'il s'agisse de petites quantités, mais "production par recombinaison génétique" ne signifie pas "production en grande quantité". Par conséquent, la Chambre estime que le problème défini ci-dessus a été résolu.

27. A la date de priorité, l'expression par recombinaison génétique de gènes d'eucaryotes supérieurs avait déjà été réalisée. Des vecteurs d'expression recombinants avaient été isolés pour la production de la proinsuline, de l'hormone de croissance humaine et de l'ovalbumine sous forme hybride à partir respectivement des promoteurs  $p_{amp}$ ,  $p_{trp}$  et  $p_{gal}$  (documents (10), (12) et (34)). De même, les séquences codantes de l'hormone de croissance humaine et de l'antigène SV40 t avaient été reliées au promoteur  $p_{lac}$  de façon à ce que les deux protéines puissent être produites sous forme non hybride (documents (22) et (23)). De l'avis de la Chambre, toutes ces réalisations impliquent qu'il aurait été considéré de prime abord comme parfaitement faisable d'insérer la séquence codante de l'IFN-bêta en aval d'un promoteur, de manière à ce qu'elle soit transcrite à partir de ce promoteur, puis traduite sous forme active.

28. La division d'opposition est arrivée à la conclusion inverse, considérant que deux équipes qui étaient parvenues à exprimer l'ADNc codant pour l'IFN-bêta peu après l'intimé avaient utilisé, non pas les vecteurs généralement disponibles (documents (14) et (21)), mais des systèmes de vecteurs qui avaient fait l'ob-

stemen gearbeitet hätten, die nach dem Prioritätstag des Patents bekanntgemacht worden (Entgegenhaltung 53) bzw. der Öffentlichkeit nicht zugänglich gewesen seien (Entgegenhaltung 21).

29. Die Vektorsysteme nach den Entgegenhaltungen 53 und 21 wurden entwickelt, um die Translation der fremden Codiersequenz im unfusionierten Zustand im Leseraster zu gewährleisten. Dies erleichtert dem Fachmann die Arbeit. Nach Auffassung der Kammer verwendeten die Verfasser der Entgegenhaltungen 14 und 21 völlig zu Recht diese neueren und effizienteren Werkzeuge, um zu dem angestrebten Ziel zu gelangen. Das bedeutet jedoch nicht, daß der Fachmann, dem die mit der Leseraster-Translation verbundenen Schwierigkeiten zum Prioritätszeitpunkt bekannt waren, die früher schon bekannten Vektoren in jedem Fall außer acht gelassen hätte. In der Entgegenhaltung 12 (S. 605, Spalte 3, Absatz 2) wurde diese Problematik bereits gewürdigt; als analoge Lösung wird dort das  $p_{trp}$ -Expressionssystem und in der Entgegenhaltung 53 – in allgemeinerer Form – das  $p_{lac}$ -Promotorsystem vorgeschlagen.

30. Die Kammer kommt daher zu dem Schluß, daß die Konstruktion des Beta-IFN-Expressionsvektors an sich anhand der im Stand der Technik als brauchbar bekannten Promotorsysteme dem Durchschnittsfachmann allenfalls Routinearbeit abverlangen dürfte. Es bleibt deshalb zu klären, ob der Fachmann aufgrund der bekannten Eigenschaften von humanem Beta-IFN zu Recht erwartet hätte, daß die Beta-IFN-cDNA als aktives Protein im rekombinanten Wirt exprimiert wird (s. Nr. XII "Erfinderische Tätigkeit", Absatz 4).

31. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, daß "Hoffnung auf Erfolg" nicht mit "guten Erfolgsaussichten" gleichgesetzt werden darf (s. T 296/93, ABI. EPA 1995, 627). Nach Ansicht der Kammer bringt ersteres lediglich einen Wunsch zum Ausdruck, während letzteres eine wissenschaftliche Auswertung der vorhandenen Fakten voraussetzt. Im Fall einer Genexpression müßten zu diesem Zweck die Eigenschaften der "Expressionspartner" (des zu exprimierenden Gens und seines Proteinprodukts einerseits und des rekombinanten Wirts andererseits) miteinander verglichen werden.

32. Weist einer von beiden Eigenschaften auf, die nach dem allgemeinen Fachwissen am Prioritätstag als für ihr Verhältnis zueinander ungün-

of the patent (document (53)) or which were not available to the public (document (21)).

29. The vector systems developed in documents (53) and (21) were devised to ensure the in-frame translation of the foreign coding sequence in an unfused state. They lightened the task of the skilled person. In the board's judgment, the authors of documents (14) and (21) were totally justified in using these newer and more efficient tools to reach the goal they had set themselves. Yet, this does not mean that, at the priority date, the skilled person aware of the difficulties inherent in in-frame translation would necessarily have discarded the previously existing vectors. In fact, in document (12) (page 605, third column, second paragraph) these problems were already acknowledged and the analogous solution was proposed with the  $p_{trp}$  expression system and in a more generic manner in document (53) with the  $p_{lac}$  promoter system.

30. Thus, the board concludes that the construction of the beta-IFN expression vector per se, using promoter systems known to work in the prior art should not require more than routine work from the average skilled person. The point which remains to be decided is therefore whether the skilled person would have reasonably expected the beta-IFN cDNA to be expressed in the recombinant host as an active protein, in the light of the known properties of the human beta-IFN (see section XII, chapter "inventive step", paragraph 4).

31. In this context, it has to be borne in mind that "the hope to succeed" should not be misconstrued as "a reasonable expectation of success" (see T 296/93, OJ EPO 1995, 627). In the board's judgment, the former is the mere expression of a wish whereas the latter requires a scientific evaluation of the facts at hand. In the case of gene expression, this evaluation necessitates that the properties of the "expression partners" (the gene to be expressed and its protein product on the one hand, and the recombinant host on the other) be compared.

32. If any one of them has properties which common general knowledge at the priority date would have suggested might be unfavourable to

jet d'une publication après la date de priorité du brevet (document (53)) ou qui n'étaient pas accessibles au public (document (21)).

29. Les systèmes de vecteurs exposés dans les documents (53) et (21) avaient été conçus pour permettre la traduction en phase de la séquence étrangère codante sous une forme non hybride, allégeant ainsi la tâche de l'homme du métier. Selon la Chambre, les auteurs des documents (14) et (21) avaient parfaitement raison d'utiliser ces moyens plus récents et plus efficaces pour atteindre l'objectif qu'ils s'étaient fixé. Néanmoins, cela ne veut pas dire qu'à la date de priorité, l'homme du métier, connaissant les difficultés inhérentes à la traduction en phase, aurait forcément écarté les vecteurs qui existaient auparavant. En fait, ces problèmes avaient déjà été reconnus dans le document (12) (p. 605, troisième colonne, deuxième paragraphe), qui proposait la solution analogue faisant intervenir le système d'expression  $p_{trp}$ , et également, de façon plus générique, dans le document (53) qui faisait appel au système de promoteur  $p_{lac}$ .

30. Ainsi, la Chambre conclut que pour isoler le vecteur d'expression de l'IFN-bêta à l'aide de systèmes de promoteurs fonctionnant déjà dans l'état de la technique, il ne faudrait qu'un simple travail de routine de la part d'un homme du métier. Reste à savoir si l'homme du métier aurait pu raisonnablement s'attendre à ce que l'ADNc codant pour l'IFN-bêta soit exprimé dans l'hôte recombinant en tant que protéine active, vu les propriétés connues de l'IFN-bêta humain (cf. point XII, "activité inventive", paragraphe 4).

31. Il ne faut pas oublier à ce propos que le fait qu'il y ait un "espoir de réussir" ne signifie pas qu'il existe "des chances raisonnables de réussite" (cf. décision T 296/93, JO OEB 1995, 627). Selon la Chambre, la première formule est l'expression d'un simple souhait tandis que la seconde implique une évaluation scientifique des faits que l'on connaît. S'agissant de l'expression de gènes, cette évaluation passe par une comparaison des propriétés des "partenaires d'expression" (le gène à exprimer et son produit protéique d'une part, et l'hôte recombinant d'autre part).

32. Si l'un quelconque des partenaires d'expression possède des propriétés que l'homme du métier, à la date de priorité, aurait considéré sur

stig galten, so kann zu Recht daraus gefolgert werden, daß der Fachmann keine guten Erfolgsaussichten hatte.

33. Häufig ist jedoch ein sinnvoller Vergleich einfach deshalb nicht möglich, weil über beide Partner zuwenig bekannt ist. In diesem Fall ist die Beurteilung anhand des Stands der Technik vorzunehmen, was der Fachmann zum Prioritätszeitpunkt getan hätte.

34. Kreativität ist vom Durchschnittsfachmann nicht zu erwarten (s. T 500/91 vom 22. September 1992). Erwartet werden darf jedoch, daß er sich so verhält, wie Fachleute dies immer tun, und davon ausgeht, daß eine Vermutung oder Hypothese bezüglich eines etwaigen Hindernisses, das der erfolgreichen Durchführung eines Vorhabens im Weg steht, durch Fakten begründet sein muß. Fehlen Beweise dafür, daß ein bestimmtes Merkmal der Ausführung einer Erfindung entgegensteht, so kann nach Auffassung der Kammer daraus weder gefolgert werden, daß man nicht zu der Erfindung gelangen konnte, noch, daß man es konnte.

35. Die Beschwerdgegnerin hat darauf hingewiesen, daß einige Eigenschaften von Beta-IFN und Beta-IFN-cDNA bei der Expression zu Schwierigkeiten führen könnten: die starke Hydrophobizität von Beta-IFN, die ungerade Anzahl von Cysteinresten in seiner Aminosäuresequenz, die beiden nah beieinanderliegenden ATGs am 5'-Ende der Beta-IFN-cDNA, die Gegenwart des seltenden AUA-Codons für Ile. Alle diese Eigenschaften werden nachstehend einzeln untersucht.

36. Der am Prioritätstag vorliegende Stand der Technik zur Hydrophobizität von Beta-IFN spiegelt sich in den Entgegenhaltungen 81 und 82 wider. In beiden Druckschriften wird die Fähigkeit von Beta-IFN untersucht, sich an spezielle Liganden in Säulen zu binden, und daraus gefolgert, daß Beta-IFN aufgrund einer hydrophoben Wechselwirkung an die Säulen bindet. In der Entgegenhaltung 81 wird darauf hingewiesen, daß Beta-IFN erkennbar eine "viel ausgeprägtere Hydrophobizität" aufweist als Alpha-IFN.

their relationship, it is justified to conclude that the person skilled in the art would have had no reasonable expectation of success.

33. The situation often occurs, however, that no meaningful comparison can be carried out simply because there is not enough available knowledge on both partners. Such a situation must, thus, be assessed in the light of the prior art, as the average person skilled in the art would have done at the priority date.

34. It has to be assumed that the average skilled person would not engage in creative thinking (see T 500/91 of 22 September 1992). Yet he or she can be expected to react in a way common to all skilled persons at any time, namely that an assumption or hypothesis about a possible obstacle to the successful realisation of a project must always be based on facts. Thus, in the board's view, an absence of evidence that a given feature might be an obstacle to carrying out an invention would not be taken as an indication that this invention could not be achieved, nor that it could.

35. The respondent has pointed to a number of properties of beta-IFN and beta-IFN cDNA as potential sources of difficulties for expression: the high hydrophobicity of beta-IFN, the presence of an uneven number of cysteine residues in its amino-acid sequence, the existence of two narrowly spaced ATGs at the 5' end of the beta-IFN cDNA, the presence of the rare Ile AUA codon. All of these properties will be considered in turn.

36. The documents forming the state of the art at the priority date and dealing with the hydrophobicity of beta-IFN are documents (81) and (82). Both are studies of the beta-IFN ability to stick to specific ligands on columns and both come to the conclusion that beta-IFN binds to the columns by way of hydrophobic interactions. Document (81) stresses the "much more pronounced apparent hydrophobicity" of beta-IFN compared with alpha-IFN.

la base de ses connaissances générales comme nuisibles au bon fonctionnement de leur relation, l'on peut à bon droit conclure que l'homme du métier ne pourrait raisonnablement s'attendre à réussir dans son entreprise.

33. Il arrive toutefois fréquemment qu'une comparaison significative soit impossible, pour la simple raison que les connaissances relatives aux deux partenaires ne sont pas suffisantes. Il convient donc d'apprécier une telle situation à la lumière de l'état de la technique, comme l'aurait fait l'homme du métier à la date de priorité.

34. Il doit être considéré que l'homme du métier ne fait pas preuve de créativité (cf. décision T 500/91, du 22 septembre 1992). Mais on peut s'attendre à ce qu'il réagisse comme le feraient dans tous les cas tous les hommes du métier, c'est-à-dire qu'il considérerait que toute hypothèse ou supposition concernant un obstacle possible à la réalisation d'un projet doit toujours être fondée sur des faits. Ainsi, selon la Chambre, l'absence de preuves comme quoi une propriété donnée pourrait faire obstacle à l'exécution d'une invention ne permettrait pas de conclure que l'invention en question ne pourrait pas être réalisée, ni qu'elle pourrait l'être.

35. L'intimé a signalé un certain nombre de propriétés de l'IFN-bêta et de l'ADNc codant pour l'IFN-bêta qui pourraient faire obstacle à l'expression : les propriétés hautement hydrophobes de l'IFN-bêta, la présence d'un nombre impair de résidus de cystéine dans sa séquence d'acides aminés, la présence de deux codons ATG très rapprochés à l'extrémité 5' de l'ADNc codant pour l'IFN-bêta, la présence du codon rare AUA de l'Ile (Isoleucine). La Chambre va examiner tour à tour toutes ces propriétés.

36. Dans l'état de la technique à la date de priorité, les documents qui traitent des propriétés hydrophobes de l'IFN-bêta sont les documents (81) et (82). Il s'agit dans les deux cas d'études sur l'aptitude de l'IFN-bêta à adhérer à des ligands spécifiques sur colonnes, ces deux études arrivant à la conclusion que l'IFN-bêta se lie aux colonnes par le biais d'interactions hydrophobes. Le document (81) souligne l'"hydrophobie apparente nettement plus prononcée" de l'IFN-bêta par rapport à l'IFN-alpha.

37. Die Beschwerdegegnerin schließt aus diesen Lehren, daß man von Beta-IFN erwarten würde, daß es an die Zellmembranen anbindet und deshalb toxisch für die Zellen oder nicht nachweisbar wäre.

38. Die Akte enthält nichts, was darauf hindeutet, inwieweit von einem hydrophoben Protein erwartet würde, daß es sich an die Zellmembranen anheftet oder daß dieses Phänomen – sofern es überhaupt auftritt – für die Zelle tödlich wäre. Den Zelltod mit der Hydrophobizität in Verbindung zu bringen, käme demnach einer unbegründeten Vermutung gleich, die für die Beurteilung "guter Erfolgsaussichten" nicht herangezogen werden kann (s. Nr. 34). Was die fehlende Nachweisbarkeit anbelangt, so liefert die Entgegenhaltung 82 die Lösung zu diesem Problem; darin wird offenbart, daß das aktive Beta-IFN mit Hilfe von Ethylenglykol aus einer hydrophoben Verbindung gewonnen werden kann. Die Kammer zieht daraus den Schluß, daß die Hydrophobizität von Beta-IFN zwar bekannt war, aber vom Fachmann nicht als ernsthaftes Hindernis für seine Expression in einem rekombinanten Wirt betrachtet worden wäre.

39. Zum Prioritätszeitpunkt war bekannt, daß Beta-IFN eine ungerade Anzahl von Cys-Resten (3) in seiner Aminosäuresequenz enthält. Betrachtet man den am Prioritätstag gegebenen Stand der Technik zu Proteinen mit S-S-Brücken, so wird deutlich, daß E.coli-Proteine bekannt waren, deren Tertiärstruktur S-S-Brücken aufweist. Säugerzellen mit S-S-Brücken (Entgegenhaltungen 34 und 41) waren in transformierten E.coli-Zellen exprimiert worden (Entgegenhaltungen 34 und 10). Rekombinantes humanes Alpha-Interferon (Entgegenhaltung 3) und Rattenwachstumshormon (Entgegenhaltung 12), die beide eine ungerade Anzahl von Cysteinresten (5) enthalten, waren in aktiver Form gewonnen worden. Dementsprechend hätte der mit dem Stand der Technik vertraute Fachmann nicht damit gerechnet, daß sich bei einer ungeraden Anzahl von Cysteinresten in E.coli S-S-Brücken ausbilden würden und daß ihr Vorhandensein die Aussicht auf eine erfolgreiche Expression von aktivem Beta-IFN in diesen Zellen schmälern würde.

40. Was nun die Prä-beta-IFN-cDNA-Sequenz anbelangt, so zeigt sich, daß sie an ihrem 5'-Ende zwei – zwanzig Codons voneinander entfernte – ATGs enthält, von denen eines die Translation initiiert. Es wurde das Argument vorgebracht, daß der Fach-

37. The respondent concludes from these teachings that beta-IFN would have been expected to bind to the cell membranes and, therefore, to be toxic to the cells or to be undetectable.

38. There is no evidence on file to indicate the extent to which a hydrophobic protein was expected to stick to cell membranes or that this phenomenon, if occurring at all, would have been regarded as a cause for lethality. Linking cell death to hydrophobicity thus amounts to a groundless assumption which cannot be retained in the evaluation of "reasonable expectation of success" (see point 34, supra). As to the problem of undetectability, the solution to this problem is provided by document (82) which discloses that active beta-IFN may be retrieved from a hydrophobic association with the help of ethylene glycol. The board thus concludes that the apparent hydrophobicity of beta-IFN, while known, would not have been perceived by the person skilled in the art as seriously putting in jeopardy its expression in a recombinant host.

39. At the priority date it was known that beta-IFN had an uneven number of Cys residues (3) in its amino-acid sequence. Looking at the state of the art at the priority date with regard to proteins with S-S bridges, it becomes apparent that E.coli proteins, the tertiary structure of which involved S-S bridges, were known. Mammalian proteins with S-S bridges (documents (34) and (41)) had been expressed in E.coli transformed cells (documents (34) and (10)). Recombinant human alpha interferon (document (3)) and rat growth hormone (document (12)) which each contained an uneven number of cysteines (5) had been recovered in an active form. Accordingly, the skilled person aware of the state of the art would not have considered the formation of S-S bridges in E.coli from an uneven number of cysteines and their maintenance to be likely to decrease the expectation of successfully expressing active beta-IFN in said cells.

40. Turning now to the pre-beta-IFN cDNA sequence, it can be seen that it contains two ATGs, twenty codons apart at its 5' end, one of them being the translation initiation codon. The argument runs that the person skilled in the art at the priority date would

37. L'intimé déduit de ces enseignements que l'on pouvait s'attendre à ce que l'IFN-bêta se lie aux membranes cellulaires et, par conséquent, soit toxique pour les cellules ou impossible à détecter.

38. Il n'est montré nulle part dans le dossier dans quelle mesure l'on pourrait s'attendre à ce qu'une protéine hydrophobe adhère aux membranes cellulaires, pas plus qu'il n'est indiqué si ce phénomène, si tant est qu'il se produise, aurait été considéré comme une cause de mortalité. Etablir un lien entre la mort cellulaire et le caractère hydrophobe, c'est donc avancer sans preuve une supposition qui ne saurait être retenue pour l'évaluation des "chances raisonnables de réussite" (cf. point 34 supra). Quant au problème posé par l'impossibilité de détecter l'IFN-bêta, une solution est apportée dans le document (82), dans lequel il est expliqué que l'IFN-bêta peut être récupéré dans une association hydrophobe à l'aide de l'éthylène glycol. Par conséquent, la Chambre conclut que les propriétés hydrophobes apparentes de l'IFN-bêta, bien qu'elles soient connues, n'auraient pas été perçues par l'homme du métier comme un obstacle sérieux à l'expression de celui-ci dans un hôte recombinant.

39. A la date de priorité, il était connu que l'IFN-bêta présentait un nombre impair de résidus de cystéine (3) dans sa séquence d'acides aminés, et il ressortait de l'état de la technique concernant les protéines avec des ponts disulfides que l'on connaissait des protéines de E. coli présentant une structure tertiaire comprenant des ponts disulfides. Des protéines de mammifères avec des ponts disulfides (documents (34) et (41)) avaient été exprimées dans des cellules transformées de E. coli (documents (34) et (10)). L'interféron alpha humain recombinant (document (3)) et l'hormone de croissance du rat (document (12)), qui contenaient tous deux un nombre impair de résidus de cystéine (5), avaient été isolés sous une forme active. Par conséquent, un homme du métier au courant de l'état de la technique aurait jugé peu probable que la formation et le maintien de ponts disulfides dans E. coli à partir d'un nombre impair de résidus de cystéine puisse diminuer les chances d'exprimer avec succès de l'IFN-bêta actif dans lesdites cellules.

40. Pour ce qui est de la séquence de l'ADNc codant pour le pré-interféron bêta, on constate qu'elle renferme deux triplets ATG situés à vingt codons de distance de son extrémité 5', l'un d'entre eux étant le codon d'initiation de la traduction. L'argu-

mann am Prioritätstag nicht gewußt habe, welche Wirkung das benachbarte interne AUG-Codon bei der Expression auf die mRNA hätte. Für die Kammer bedeutet dies, daß bisher keine nachteiligen Wirkungen mit der Gegenwart dieses Codons an dieser Position verbunden worden sind. Dies entspricht der Feststellung unter Nummer 34, daß eine unbegründete Vermutung nicht zur Beurteilung guter Erfolgsaussichten herangezogen werden kann.

41. Ferner wurde vorgebracht, daß die Gegenwart des seltenen Codons für Ile in der Beta-IFN-cDNA-Sequenz als potentielles Hindernis für eine Translation der Beta-IFN-mRNA angesehen worden wäre, da bekannt gewesen sei, daß die Gegenwart seltener Codons die Proteinsynthese beeinträchtigt. Eine Reihe von Druckschriften, die vor dem Prioritätstag veröffentlicht wurden, offenbarten die rekombinante Expression von Proteinen in E.coli, die von Genen mit seltenen Codons codiert wurden. So war insbesondere humanes Wachstumshormon exprimiert worden, obwohl seine DNA das AUA-Codon für Ile enthält (Entgegenhaltung 12). Auch hier ist die Kammer der Ansicht, daß der Fachmann nicht befürchtet hätte, daß dieses Merkmal die Translation von Beta-IFN-cDNA so nachhaltig stört, daß die Expression verhindert wird.

42. Schließlich trug die Beschwerdegegnerin vor, daß die Summe all dieser von ihr angeführten "Bedenken" den Fachmann davon abgehalten hätte, die Expression von Beta-IFN in Angriff zu nehmen. Unter den Nummern 36 bis 41 hat die Kammer dargelegt, daß diese "Bedenken" allesamt nicht wissenschaftlich fundiert sind. Da die Summe von keinen "Bedenken" auch nicht mehr ergibt als keine "Bedenken", greift dieses Argument nicht.

43. Alles in allem hält die Kammer die Behauptung der Beschwerdegegnerin nicht für überzeugend, daß die bekannten Merkmale von Beta-IFN zwangsläufig als unüberwindliches Hindernis für seine Expression in rekombinanter Form angesehen worden wären, auch wenn im Stand der Technik nichts darauf hindeute, daß derartige Merkmale möglicherweise die Expression erschweren. Nach Ansicht der Kammer würde der Fachmann das Wissen über die Eigenschaften von Beta-IFN vielmehr als einen Vorteil werten, der es ihm ermöglicht, im Licht des Stands der Technik leichter zu erkennen, welche Probleme diese Eigenschaften überhaupt hervorrufen können und

not have known what effect the neighbouring internal AUG codon on the m-RNA would have on expression. To the board, this means that no deleterious effects on expression had ever been associated with the presence of this codon in this position. Therefore, this follows the reasoning developed under point 34 (supra) that an assumption without grounds cannot enter the evaluation of reasonable expectation of success.

41. Further, it has been pointed out that the presence of the rare Ile codon in the beta-IFN cDNA sequence would have been felt as a potential barrier to the translation of the beta-IFN mRNA as the presence of rare codons was known to limit protein synthesis. A number of documents published before the priority date disclose the recombinant expression in E.coli of proteins encoded by genes containing rare codons. In particular, human growth hormone had been expressed while its DNA contained the AUA Ile codon (document (12)). Yet again, the board is of the opinion that this feature would not have been thought by a skilled person to interfere with beta-IFN cDNA translation in such a drastic manner as to prevent expression.

42. Finally, the respondent argued that the sum total of all these alleged "concerns" would amount to something which would prevent the skilled person to enter the task of expressing beta-IFN. In points 36 to 41, the board showed that no single "concern" has a scientific basis. As the sum total of no "concerns" can scarcely amount to more than no "concerns", this argument fails.

43. In summary, the respondent's submission that the known features of beta-IFN would necessarily have been regarded as insurmountable obstacles for its expression in recombinant form, even in the absence of any suggestions in the art that such kind of features was likely to cause problems for expression cannot convince the board. Rather, to the board, the skilled person would consider the knowledge of the properties of beta-IFN as an asset in identifying in the light of the state of the art which problems, if any, such properties may cause and which solutions were available. By doing so, the skilled person would come to the conclusion that the properties of

ment avancé est qu'à la date de priorité, l'homme du métier n'aurait pas su si la présence du codon voisin AUG interne aurait un effet sur l'expression de l'ARNm. De l'avis de la Chambre, cela signifie qu'aucun effet nuisible sur l'expression n'avait jamais été associé à la présence dudit codon dans cette position. Par conséquent, ceci rejoint le raisonnement développé au point 34 (supra), à savoir qu'une supposition émise sans aucun fondement ne saurait être prise en compte pour l'évaluation des chances raisonnables de réussite.

41. En outre, il a été allégué que la présence d'un codon rare de l'Ile dans la séquence d'ADNc codant pour l'IFN-bêta aurait été ressentie comme un obstacle possible à la traduction de l'ARNm codant pour l'IFN-bêta, car il était connu que la présence de codons rares impose des limites à la synthèse des protéines. Or, plusieurs documents publiés avant la date de priorité divulguent l'expression recombinante dans E. coli de protéines codées par des gènes renfermant des codons rares, en particulier l'hormone de croissance humaine a été exprimée en dépit du fait que son ADN contienne le codon rare AUA de l'Ile (document (12)). Là encore, la Chambre est d'avis que l'homme du métier n'aurait pas jugé que cette particularité pouvait compromettre la traduction de l'ADNc codant pour l'IFN-bêta au point d'empêcher l'expression.

42. Enfin, l'intimé a fait valoir qu'à eux tous, ces "inconvenients" auraient suffi pour dissuader l'homme du métier de tenter l'expression de l'IFN-bêta. Aux points 36 à 41, la Chambre a montré qu'aucun de ces "inconvenients" n'est scientifiquement fondé. Comme la somme d'inconvenients inexistants est elle-même égale à zéro, cet argument ne peut être retenu.

43. En résumé, la Chambre n'est pas convaincue par l'argument de l'intimé selon lequel les caractéristiques connues de l'IFN-bêta auraient nécessairement été considérées comme des obstacles insurmontables à son expression par recombinaison génétique, même en l'absence dans l'état de la technique de tout indice donnant à penser que ces caractéristiques seraient susceptibles d'entraver l'expression. La Chambre estime que l'homme du métier jugerait au contraire intéressant de connaître les propriétés de l'IFN-bêta, ceci lui permettant d'identifier, à la lumière de l'état de la technique, les problèmes que pourraient le cas échéant poser ces propriétés, et de

welche Lösungen hierfür bereitstehen. Dabei würde der Fachmann zu der Schlußfolgerung gelangen, daß die Eigenschaften von Beta-IFN nicht so geartet sind, daß sie seiner Expression im Wege stünden.

44. Aufgrund der obigen Feststellungen (s. Nr. 27 bis 41) wird der Hauptantrag wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit zurückgewiesen.

#### *Hilfsantrag*

45. In dem von der Beschwerdegegnerin in der mündlichen Verhandlung weiterverfolgten Hilfsantrag (zweiter Hilfsantrag) wurde das Polypeptid nach den Ansprüchen 1 und 8 bis 12 auf eines der Polypeptide beschränkt, das bereits in den Ansprüchen 1 und 12 bis 16 in der erteilten Fassung beansprucht worden war (d. h. das Polypeptid mit der biologischen Aktivität von humanem Beta-IFN). Somit sind diese Ansprüche aufgrund der Artikel 123 (2) und (3) sowie 84 EPÜ nicht zu beanstanden.

46. Durch den Verzicht auf einen Anspruch auf ein Molekül mit der Immunogenität von Beta-IFN ist die Beschwerdegegnerin möglicherweise dem potentiellen Einwand zuvorgekommen, daß es keiner erfinderischen Tätigkeit bedürft hätte, Proteinfragmente herzustellen, die noch einige der immunogenen Determinanten aufweisen, die für das Beta-IFN-Gesamtmolekül charakteristisch sind. Doch gelten auch hier die Überlegungen, die die Kammer zur erfinderischen Tätigkeit des Anspruchs 1 des Hauptantrags (s. Nr. 27 bis 44) angestellt hat, und zwar unabhängig davon, ob das rekombinante Molekül durch seine immunogenen Eigenschaften oder seine biologische Aktivität gekennzeichnet ist. Somit gelangt die Kammer auch hier zu demselben Ergebnis wie unter Nummer 43, nämlich daß der Gegenstand des Anspruchs 1 des Hilfsantrags die Anforderungen des Artikels 56 EPÜ nicht erfüllt.

47. Der Hilfsantrag wird daher wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit zurückgewiesen.

#### **Entscheidungsformel**

##### **Aus diesen Gründen wird entschieden:**

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
2. Das Patent wird widerrufen.

beta-IFN were not such as to bar the way to its expression.

44. In view of the above findings (paragraphs 27 to 41), the main request is rejected for lack of inventive step.

#### *Auxiliary request*

45. In the auxiliary request maintained by the respondent at oral proceedings (second auxiliary request), the polypeptide of claims 1 and 8 to 12 has been restricted to one of the polypeptides which was already claimed in granted claims 1 and 12 to 16 (ie with the biological activity of human beta-IFN). No objections are raised to these claims under Articles 123(2) and (3) and 84 EPC.

46. In relinquishing a claim to a molecule with the immunogenicity of beta-IFN, the respondent may have avoided potential objections that it would not have required any inventive step to produce fragments of the protein which would have kept some of the immunogenic determinants characteristic of the beta-IFN whole molecule. It remains nonetheless that the board's reasoning concerning the inventive step of claim 1 of the main request (see points 27 to 44, supra) applies equally irrespective of whether the recombinant molecule is characterised by its immunogenic capacities or its biological activity. The same conclusion is thus reached as in paragraph 43, namely that the subject-matter of claim 1 of the auxiliary request fails to fulfil the requirements of Article 56 EPC.

47. The auxiliary request is rejected for lack of inventive step.

#### **Order**

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

1. The decision under appeal is set aside.
2. The patent is revoked.

voir quelles solutions il pourrait leur apporter. Ce faisant, l'homme du métier arriverait à la conclusion que les propriétés de l'IFN-bêta n'étaient pas de nature à empêcher son expression.

44. Compte tenu de ce qui précède (points 27 à 41), la requête principale est rejetée pour défaut d'activité inventive.

#### *Requête subsidiaire*

45. Dans la requête subsidiaire maintenue par l'intimé lors de la procédure orale (seconde requête subsidiaire), le polypeptide selon la revendication 1 et les revendications 8 à 12 a été limité à un des polypeptides déjà revendiqué dans la revendication 1 et dans les revendications 12 à 16 du brevet délivré (polypeptide manifestant l'activité biologique de l'IFN-bêta humain). Ces revendications n'appellent aucune objection au titre de l'article 123(2) et (3) et de l'article 84 CBE.

46. En renonçant à une revendication portant sur une molécule dotée du pouvoir immunogène de l'IFN-bêta, l'intimé a peut-être évité qu'on lui objecte que la production de fragments de protéine ayant conservé certains déterminants immunogènes propres à la molécule d'IFN-bêta entière n'aurait impliqué aucune activité inventive. Néanmoins, le raisonnement de la Chambre concernant l'activité inventive qu'implique la revendication 1 selon la requête principale (cf. points 27 à 44 supra) demeure valable, que la molécule recombinante soit caractérisée par ses propriétés immunogènes ou par son activité biologique. La conclusion qui s'impose est donc identique à celle tirée au point 43, à savoir que l'objet de la revendication 1 selon la requête subsidiaire ne satisfait pas aux conditions requises à l'article 56 CBE.

47. La requête subsidiaire est rejetée pour défaut d'activité inventive.

#### **Dispositif**

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

1. La décision attaquée est annulée.
2. Le brevet est révoqué.