

Code de distribution interne :

- (A) [] Publication au JO
(B) [] Aux Présidents et Membres
(C) [] Aux Présidents
(D) [X] Pas de distribution

**Liste des données pour la décision
du 10 septembre 2008**

N° du recours : T 0396/07 - 3.3.08

N° de la demande : 96924954.9

N° de la publication : 0848752

C.I.B. : C12N 7/02

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Procédé de purification de virus par chromatographie

Titulaire du brevet :

Sanofi Pasteur

Opposant :

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Référence :

Purification de virus/SANOFI PASTEUR

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 114(2), 123(2), 54, 56, 83

Mot-clé :

"Extension au-delà du contenu de la demande - non"
"Nouveauté - oui"
"Suffisance de l'exposé - oui"
"Activité inventive - non"

Décisions citées :

T 0329/99

Exergue :

-



N° du recours : T 0396/07 - 3.3.08

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.08
du 10 septembre 2008

Requérante : GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
(Opposante) 89 Rue de l'Institut
B-1330 Rixensart (BE)

Mandataire : Crepin, Carine Marie Blanche
Corporate Intellectual Property
GlaxoSmithKline
CN925.1
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB)

Intimée : Sanofi Pasteur
(Titulaire du brevet) 2, avenue Pont Pasteur
F-69367 Lyon Cedex 07 (FR)

Mandataire : Kerneis, Danièle
Pasteur Mérieux Connaught
Direction de la Propriété Intellectuelle
BP 7046
F-69348 Lyon Cedex (FR)

Décision attaquée : Décision intermédiaire de la division
d'opposition de l'Office européen des brevets
postée le 29 décembre 2006 concernant le
maintien du brevet européen n° 0848752 dans
une forme modifiée.

Composition de la Chambre :

Président : L. Galligani
Membres : F. Davison-Brunel
C. Rennie-Smith

Exposé des faits et conclusions

- I. Le brevet européen No. 0 848 752 ayant pour titre "Procédé de purification de virus par chromatographie" a été délivré sur la base d'un jeu de quinze revendications pour tous les états contractants désignés.

La revendication 1 était libellée comme suit:

"1. Procédé de purification de virus obtenus à partir d'une culture cellulaire consistant à séparer les virus des protéines et ADN cellulaires provenant de la culture par chromatographie échangeuse d'ions, **caractérisée en ce qu'il** comprend au moins une étape de chromatographie échangeuse d'anions ainsi qu'une étape de chromatographie échangeuse de cations."

Les revendications dépendantes 2 à 15 concernaient des caractéristiques additionnelles du procédé de la revendication 1.

- II. La requérante (opposante) a formé opposition au brevet sous l'article 100(a)-(c) CBE pour extension de l'objet de la demande, manque de nouveauté et d'activité inventive, insuffisance de l'exposé.
- III. Par décision intermédiaire signifiée par voie postale le 29 décembre 2006, la division d'opposition a maintenu le brevet sur la base d'un jeu de revendications modifié.

La revendication 1 était libellée comme suit:

"1. Procédé de purification de virus obtenus à partir d'une culture cellulaire consistant à séparer les virus

des protéines et ADN cellulaires provenant de la culture par chromatographie échangeuse d'ions, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une étape de chromatographie échangeuse d'anions ainsi qu'une étape de chromatographie échangeuse de cations, et en ce que lesdites étapes de chromatographie sont réalisées séparément l'une de l'autre, l'une des étapes s'effectuant avant l'autre."

Les revendications dépendantes 2 à 15 correspondent aux revendications dépendantes 2 à 15 telles que délivrées.

- IV. La requérante a formé un recours à l'encontre de cette décision, a acquitté la taxe de recours et déposé un mémoire exposant les motifs de son recours.
- V. L'intimée (titulaire du brevet) a répondu au mémoire de recours de la requérante.
- VI. La chambre de recours a envoyé une notification conformément à l'article 15(1) du Règlement de Procédure des Chambres de Recours pour indiquer son opinion provisoire sur certains des points soulevés par les parties.
- VII. Les parties ont toutes deux répondu à cette notification. La réponse de la requérante était accompagnée de tests expérimentaux. L'intimée a aussi soumis des résultats de tests expérimentaux en réponse à ceux de la requérante.
- VIII. Les documents auxquels il est fait référence dans la présente décision sont les suivants:

(8) : Bose, H.R. et al., Archiv für die gesamte Virusforschung, Vol. 29, pages 83 to 89, 1970;

(10) : US- 3 919 044;

(11) : EP-A- 0468 702 publiée le 29 janvier 1992.

IX. Les arguments de la requérante présentés par écrit et au cours de la procédure orale peuvent en substance être résumés comme suit:

Article 123(2) CBE; extension de l'objet de la demande

La revendication 1 maintenue par la division d'opposition diffère de la revendication 1 telle que délivrée en ce qu'il est mentionné que les étapes de chromatographie doivent être réalisées séparément l'une de l'autre, l'une des étapes s'effectuant avant l'autre. Cette information n'est pas dérivable directement et sans ambiguïté de la demande telle que déposée qui divulgue de manière explicite la possibilité d'effectuer la chromatographie anionique avant la chromatographie cationique mais pas l'inverse. Le fait qu'à la page 2 de la demande, il soit décrit qu'on obtient des rendements d'épuration optimisés en effectuant la chromatographie échangeuse d'anions avant la chromatographie échangeuse de cations ne signifie pas qu'il y ait une divulgation même implicite de la possibilité de faire une chromatographie échangeuse de cations avant une chromatographie échangeuse d'anions. La jurisprudence telle que représentée par la décision T 329/99 du 5 avril 2001 est très claire quant au fait qu'un objet puisse être rendu évident par un enseignement sans que pourtant il soit contenu de manière explicite ou implicite dans cet enseignement et que, dans une telle situation, les exigences de l'article 123(2) CBE ne sont

pas remplies. Cette jurisprudence est directement applicable au cas présent.

Article 54 CBE; nouveauté

Le brevet ne contient pas de définition des termes "chromatographie échangeuse de cations et chromatographie échangeuse d'anions". Le document (8) décrit la purification de particules virales au moyen de deux chromatographies successives sur phosphate de calcium. Ce type de chromatographie implique à la fois des échanges d'anions et des échanges de cations entre "la colonne" et le substrat à purifier. Dépendant des conditions expérimentales retenues, elle peut être essentiellement anionique ou essentiellement cationique. Donc en divulguant ce procédé de chromatographie sur phosphate de calcium, le document (8) divulgue un procédé selon la revendication 1 comportant successivement une chromatographie échangeuse d'anions et une chromatographie échangeuse de cations. De ce fait, les exigences de l'article 54 CBE ne sont pas remplies.

Article 83 CBE; suffisance de l'exposé

- La portée de la revendication 1 est extrêmement large en particulier parce qu'elle s'étend à la purification de n'importe quel virus. Des tests expérimentaux ont été fournis par la requérante qui démontrent que le procédé revendiqué n'est pas fonctionnel pour tous les virus. Ces tests ont été effectués entre les années 1995 et 1999 mais leur importance n'est apparue que lors d'une étude plus approfondie de l'exemple donné dans le brevet contesté. C'est la raison pour laquelle ils n'ont été soumis que récemment. Par ailleurs, les résultats obtenus

sont suffisamment pertinents pour justifier de leur admissibilité dans la procédure. Il a été déterminé, en particulier, qu'une seule étape d'échange d'ions ne permettait pas une élimination satisfaisante de l'ADN contaminant dans le cas du virus influenza ou du rotavirus.

- Par ailleurs, l'état de la technique divulgue clairement qu'un grand nombre de paramètres influe sur la purification des préparations virales tels que la variabilité des virus, leur structure et leur taille ainsi que le type de chromatographie, les interactions ioniques, la taille des pores du support etc... Hors, le brevet contesté ne donne aucune instruction quant aux conditions expérimentales à utiliser, le seul exemple fourni étant celui de la purification du virus de la rage. L'invention ne saurait donc être reproduite sans efforts indus sur l'étendue de la revendication.

- Il n'est pas possible pour la personne du métier de s'assurer que le procédé qu'elle utilise tombe ou non sous le coup de la revendication. Dans le document (10), par exemple, il est dit que la colonne échangeuse de cations C249 opère, de fait, par adsorption. Doit-on la considérer comme une chromatographie échangeuse d'ions selon la revendication ?

- Enfin, l'exemple 3 du brevet contesté montre que la purification du virus de la rage a été effectuée en trois étapes et que la troisième étape a un effet équivalent à celui de la seconde quant au degré de purification obtenu. Si la seconde étape est essentielle - ce qui saurait être déduit du fait qu'elle est mentionnée dans la

revendication - alors, la troisième étape l'est aussi et devrait également être mentionnée.

Article 56 CBE; activité inventive

Le document (11) représente l'état de la technique le plus proche. Il divulgue que la chromatographie échangeuse d'ions est particulièrement utile à la production de préparations de virus purifiées et enseigne que plus d'une étape de ce type de chromatographie est nécessaire. Un exemple est décrit d'un procédé de purification comprenant deux chromatographies échangeuses d'anions, ce type d'échanges étant particulièrement approprié pour l'élimination d'acide nucléique cellulaire contaminant. La personne du métier désireuse de mettre au point un procédé alternatif de purification de virus trouverait dans cet enseignement pris en sa totalité la motivation pour utiliser deux chromatographies échangeuses d'ions successives. Elle choisirait de manière évidente d'effectuer une chromatographie échangeuse d'anions suivie d'une chromatographie échangeuse de cations dans la mesure où les protéines cellulaires sont aussi à éliminer de la préparation virale et où la chromatographie échangeuse de cations était déjà bien connue comme utile à l'élimination de ce type d'impuretés. Il y a donc manque d'activité inventive.

- X. Les arguments de l'intimée présentés par écrit et au cours de la procédure orale peuvent en substance être résumés comme suit:

Article 123(2) CBE; extension de l'objet de la demande

L'objet de la revendication 1 trouve un fondement dans la demande telle que déposée dans le paragraphe allant de la page 1, ligne 32 à la page 2, ligne 4. Là est divulgué que le procédé selon l'invention comprend au moins une étape de chromatographie échangeuse d'anions et une étape de chromatographie échangeuse de cations. La possibilité d'effectuer la chromatographie échangeuse d'anions en premier est considérée comme avantageuse, ce qui implique que la possibilité alternative, la chromatographie échangeuse de cations effectuée en premier, est aussi divulguée de manière implicite - certes en tant que caractéristique moins favorable de l'invention.

Article 54 CBE; nouveauté

Le document (8) décrit la purification de virus en deux étapes de chromatographie successives, identiques l'une à l'autre où les échanges anionique et cationique se produisent simultanément. Ce procédé est clairement différent de celui présentement revendiqué impliquant deux chromatographies différentes successives. Le document n'est donc pas destructeur de nouveauté.

Article 83 CBE; suffisance de l'exposé

- Les tests expérimentaux fournis par la requérante l'ont été tardivement et, de ce fait, ne devraient pas être admis dans la procédure, surtout qu'ils avaient déjà été effectués, il y a plus de dix ans. Par ailleurs, leur pertinence technique est tout à fait discutable. Pour chaque préparation virale étudiée, ils ne comprennent qu'une seule étape de chromatographie anionique qui, de

plus, semble avoir été effectuée dans des conditions sub-optimales.

- Quant aux documents cités par la requérante pour étayer son argumentation que la portée de la revendication 1 est si large que la personne du métier ne pourrait déterminer avec certitude si son travail tombe ou non sous le coup de la revendication, ils ne sont pas pertinents. En effet, ils ne décrivent pas des chromatographies échangeuses d'anions ou de cations telles qu'envisagées dans le brevet contesté. Ainsi dans le document (10), les auteurs soulignent que, de manière surprenante, la résine cationique qu'ils entendaient utiliser opérait en fait par adsorption.

- La personne du métier aurait sans doute à adapter au virus spécifique qu'elle désirerait purifier les conditions expérimentales afférentes aux deux chromatographies successives. Mais cette tâche est une tâche de routine qui n'implique pas d'efforts indus. Par ailleurs, la troisième étape décrite pour la purification du virus de la rage n'est pas une étape essentielle pour la purification d'autres virus. Il n'est donc pas nécessaire de la mentionner dans la revendication.

Article 56 CBE; activité inventive

- Le document (11) enseigne pour la purification d'une préparation virale l'utilisation de deux chromatographies échangeuses d'anions successives et, accessoirement, que l'une d'entre elles peut être remplacée par un traitement d'élimination d'impuretés autre qu'une chromatographie, telle une étape enzymatique. A aucun moment il ne suggère qu'une étape de chromatographie échangeuse d'anions

puisse être remplacée par une étape de chromatographie échangeuse de cations. En fait, il propose de nombreuses étapes additionnelles et, donc, la personne du métier n'aurait aucune raison de choisir particulièrement une chromatographie échangeuse de cations.

- Le procédé de purification revendiqué est supérieur aux procédés déjà connus puisqu'il produit une préparation virale satisfaisant aux normes exigées dans le domaine de la production de vaccins. Ce résultat était inattendu et justifie que l'activité inventive soit reconnue.

XI. La requérante demande l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet européen No. 0 848 752.

L'intimée demande le rejet du recours.

Motifs de la décision

Article 123(2) CBE; extension de l'objet de la demande

1. Le passage de la page 1, ligne 32 à la page 2, ligne 4 de la demande telle que déposée est le suivant:

"Pour atteindre ces buts, l'invention a pour objet un procédé de purification de virus obtenus à partir d'une culture sur lignée cellulaire, consistant à séparer par chromatographie échangeuse d'ions les virus des protéines et ADN cellulaires provenant de la culture, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une étape de chromatographie échangeuse d'anions et une étape de chromatographie échangeuse de cations.

Selon une caractéristique particulière du procédé selon l'invention, l'étape de chromatographie échangeuse de cations est effectuée après l'étape de chromatographie échangeuse d'anions. On obtient ainsi des rendements d'épuration optimisés par rapport à l'inversion de l'ordre des étapes."

2. Pour la chambre, cette divulgation est un enseignement explicite de ce que le procédé selon l'invention comprend deux étapes successives impliquant des chromatographies échangeuses d'ions différentes. De plus, la divulgation en tant que caractéristique particulière du procédé que la chromatographie échangeuse de cations doive être effectuée en second est aussi un enseignement non ambigu d'un procédé selon l'invention où la chromatographie échangeuse d'anions est effectuée en premier. Enfin, le fait que ce mode de mise en oeuvre du procédé soit considérée comme avantageux "par rapport à l'inversion de l'ordre des étapes" ne laisse aucun doute qu'une autre des caractéristiques du procédé - moins avantageuse, celle-là - soit d'effectuer la chromatographie échangeuse de cations en premier. La chambre n'a donc aucune hésitation à considérer cette divulgation comme étant un fondement satisfaisant de l'objet de la revendication 1.

3. La requérante cite la décision T 329/99 (supra) comme une jurisprudence s'appliquant au cas présent. Dans cette décision, une revendication ayant trait à un procédé d'élimination d'impuretés cellulosiques **ou** d'impuretés polyester a été considérée comme ne remplissant pas les exigences de l'article 123(2) CBE car la demande telle que déposée décrivait un procédé d'élimination d'impuretés cellulosiques **et** d'impuretés polyester. La chambre a conclu qu'il était sans doute évident que le

procédé initialement décrit puisse également s'appliquer dans le cas où seule l'une des deux impuretés était à éliminer mais que, dans la mesure où cette information n'était divulguée ni de manière explicite ni de manière implicite dans la dite demande, la revendication correspondante n'avait pas de fondement.

4. La situation rencontrée dans le cas T 329/99 (supra) ne reflète en aucune manière la présente situation où comme il a déjà été dit, la demande décrit explicitement l'une des facettes de l'alternative revendiquée et implicitement l'autre de ces facettes.
5. Pour ces raisons, il est conclu que les exigences de l'article 123(2) CBE sont satisfaites.

Article 54 CBE; nouveauté

6. Le document (8) décrit la séparation de deux variants du virus Sindbis par chromatographie sur phosphate de calcium. A la page 88, il est mentionné que cette chromatographie peut être effectuée deux fois de suite.
7. Lors de la procédure orale, il est apparu que la chromatographie sur phosphate de calcium pouvait être considérée comme impliquant **simultanément** un échange anionique et un échange cationique. En conséquence, l'enseignement du document (8) ne tombe pas sous le coup de la revendication 1 parce que l'objet de cette revendication identifie sans ambiguïté les deux étapes de chromatographie anionique et cationique comme étant effectuées l'une après l'autre.

8. La requérante a argumenté que la chromatographie sur phosphate de calcium pouvait être essentiellement anionique ou essentiellement cationique en fonction des conditions expérimentales. De son point de vue, cela impliquait que la chromatographie répétée dans le procédé décrit dans le document (8) puisse être tout d'abord anionique puis cationique et, donc, que ce document était destructeur de nouveauté. Cependant, cet argument n'est pas convaincant dans la mesure où il n'est pas décrit dans le document (8) que les conditions expérimentales soient modifiées entre la première et la seconde chromatographies et donc, il n'y a pas de divulgation même implicite que la première chromatographie soit anionique et la seconde cationique.

9. L'exigence de nouveauté est remplie (Article 54 CBE).

Article 83 CBE; suffisance de l'exposé

Admissibilité des tests expérimentaux et résultats soumis le 9 juillet 2008

10. Dans son courrier daté du 9 juillet 2008 ainsi que dans la déclaration accompagnante, la requérante a fourni des tests expérimentaux censés démontrer que la purification de virus par le procédé revendiqué ne serait pas reproductible pour les rotavirus et le virus influenza. Quand il lui a été demandé pourquoi ces tests expérimentaux ont été produits de manière tardive, elle a répondu qu'ils avaient déjà été effectués dans les années 1995 à 1999 mais que leur pertinence n'était apparue que récemment.

11. Pour la chambre, il est difficilement crédible que ces résultats apparemment très importants puisque négatifs aient échappé à l'attention de la requérante pendant les quatre ans qui se sont écoulés depuis le début de l'opposition quand l'insuffisance de l'exposé a été évoquée pour la première fois. Quoiqu'il en soit, le fait qu'ils aient été soumis lorsqu'ils l'ont été ne laisse pas à l'intimée le temps de les analyser en profondeur et, donc, de préparer une réponse adéquate. Pour cette raison et en vertu de l'article 114(2) CBE, la chambre décide de ne pas les admettre dans la procédure.

12. La chambre note également que dans sa réponse au courrier de la requérante, et bien qu'elle souligne que les tests aient été produits tardivement, l'intimée divulgue des résultats positifs quant à la purification de divers virus par le procédé revendiqué. Pas plus que ceux de la requérante, ces résultats ne sont pris en compte pour décider s'il y a ou non suffisance de l'exposé sur l'entière portée de la revendication.

Suffisance de l'exposé au vu de l'état de la technique

13. La chambre est d'accord avec l'observation qu'il faut que le procédé revendiqué soit adapté à chaque virus en particulier pour tenir compte de ses caractéristiques spécifiques, telles que sa taille ou sa structure et, aussi, que cela implique des choix différents en ce qui concerne le type de chromatographie à effectuer (résine, densité de charges, tampon etc...). Cependant, l'état de la technique cité dans le cas présent montre qu'à la date de dépôt de la demande, toutes ces variables avaient déjà été décrites. Donc, la personne du métier aurait été consciente de devoir en tenir compte. La chromatographie

échangeuse d'ions était une méthode bien connue comme en témoigne le document (11) publié en 1991 qui l'utilise pour la purification du virus de l'hépatite A. En l'absence de preuves du contraire, la chambre conclut donc que, même si la portée de la revendication est large, la personne du métier aurait été capable de mettre en oeuvre le procédé revendiqué sans efforts indus et de manière routinière.

14. Enfin, les deux arguments ont été présentés qu'au vu des enseignements fournis, la personne du métier n'aurait pas été capable de déterminer l'exacte portée de la revendication et que, par ailleurs, une caractéristique - de son point de vue essentielle - serait manquante dans la revendication 1. Ces arguments sont, de fait, des arguments de manque de clarté de la revendication (Article 84 CBE). Or, la revendication 1 ne diffère pas de la revendication telle que délivrée en ce qui concerne les deux aspects sus-mentionnés et, par ailleurs, l'article 84 CBE n'est pas un motif d'opposition. Autrement dit, ces arguments ne sont pas pertinents.
15. Pour les raisons données au paragraphe 13, il est conclu que les exigences de l'article 83 CBE sont satisfaites.

Article 56 CBE; activité inventive

16. L'état de la technique le plus proche est le document (11) qui divulgue un procédé de purification de capsides du virus de l'hépatite A. Ce procédé est génériquement décrit à la page 1, colonne 1 comme comprenant en particulier deux chromatographies échangeuses d'ions successives. L'exemple donné (colonne 5) inclut deux étapes successives de chromatographie échangeuse d'anions

dont la première est décrite comme permettant l'élimination des acides nucléiques cellulaires contaminants et la seconde, comme favorisant l'élimination des carbohydrates cellulaires encore présents dans la préparation. La pertinence d'effectuer des étapes additionnelles variées est laissée à l'appréciation du lecteur.

17. Partant de cet état de la technique, le problème à résoudre peut être défini comme la mise au point d'un procédé alternatif de purification de virus.
18. La solution proposée est un procédé comportant au moins deux étapes de chromatographie échangeuses d'ions successives, l'une étant un chromatographie échangeuse d'anions et l'autre de cations.
19. Puisque l'enseignement générique du document (11) est l'utilisation de deux chromatographies échangeuses d'ions et dans la mesure où il n'y a que deux types d'ions: les anions et les cations, une des possibilités qui vient immédiatement à l'esprit dans le cadre de l'élaboration d'un procédé alternatif est l'utilisation d'une ou plusieurs chromatographies échangeuses de cations.
20. Cependant, les connaissances générales de la personne du métier incluent sans aucun doute que les acides nucléiques sont chargés négativement et donc, qu'un moyen de les éliminer d'une préparation où ils constituent des impuretés est de faire passer cette préparation sur une résine capable de les retenir, c'est à dire une résine échangeuse d'anions. En fait, cet enseignement est contenu dans le document (11) lui-même (colonne 5). Donc, la personne du métier aurait trouvé évident de conserver

une étape échangeuse d'anions, ce qui implique nécessairement que l'autre étape soit une chromatographie échangeuse de cations. Par ailleurs, il était bien connu que la résine cationique était capable de retenir les protéines et l'on pouvait bien sur s'attendre à ce que des protéines fassent partie des impuretés à éliminer. En conséquence, la succession d'étapes proposées dans la revendication 1 n'est pas surprenante en elle-même.

21. Une observation importante a été faite par l'intimée qui est que le procédé revendiqué aboutit à un degré de purification compatible avec les normes de pureté requises pour un vaccin. Pour la chambre, dans la mesure où cet effet est le résultat d'un procédé non inventif, il n'est pas possible de considérer cette caractéristique, pour utile qu'elle soit, comme un indice d'activité inventive.

22. Enfin, l'intimée a aussi fait remarquer qu'il n'y avait pas dans le document (11) de suggestion quant à l'opportunité de varier le type de chromatographie à utiliser mais bien plutôt une suggestion de remplacer la chromatographie échangeuse d'anions par un autre procédé d'élimination des acides nucléiques. Selon la chambre - voir ci-dessus - la divulgation générique d'une chromatographie échangeuse d'ions contient nécessairement la notion de chromatographie échangeuse de cations et la possibilité d'effectuer une étape enzymatique en place d'une chromatographie échangeuse d'anions ne limite en aucune manière les possibilités immédiatement envisageables pour une seconde étape. Là encore, l'argument présenté n'est pas considéré comme convaincant.

23. Pour ces raisons, il est conclu que les exigences de l'article 56 CBE ne sont pas remplies.

Dispositif

Pour ces motifs, il est statué comme suit:

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

Le greffier

Le président

D. Sauter

L. Galligani