

Code de distribution interne :

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

**Liste des données pour la décision
du 28 septembre 2011**

N° du recours : T 0494/09 - 3.3.04

N° de la demande : 98959975.8

N° de la publication : 1037923

C.I.B. : C07K 14/755, A61K 38/37

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Procédé de préparation par filtration d'une solution de facteur VIII sécurisée viralemment

Titulaire du brevet :

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Opposant :

Baxter Aktiengesellschaft

Référence :

Solution de facteur VIII sécurisée viralemment/LABORATOIRE FRANÇAIS

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 54, 56, 69(1), 83, 84, 123(2)(3)
RPCR Art. 13(1)(3)

Mot-clé :

"Recevabilité des requêtes subsidiaires 1A à 1C (oui)";
"Requête principale, requêtes subsidiaires 1A et 1B - modifications étendant l'objet au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée (oui)";
"Requête subsidiaire 1C - modifications étendant l'objet au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée ou étendant la protection conférée du brevet européen (non); clarté, exécution de l'invention, nouveauté, activité inventive (oui)"

Décisions citées :

T 0579/01

Exergue :

-



N° du recours : T 0494/09 - 3.3.04

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.04
du 28 septembre 2011

Requérant : Baxter Aktiengesellschaft
(Opposant) Industriestraße 67
A-1221 Wien (AT)

Représentant : Perrey, Ralf
Müller-Boré & Partner
Grafinger Straße 2
D-81671 München (DE)

Intimé : Laboratoire Français du Fractionnement et des
(Titulaire du brevet) Biotechnologies
Zone d'Activité de Courtaboeuf
3, avenue des Tropiques
F-91940 Les Ulis (FR)

Représentants : Puech, Cécile
Faivre Petit, Frédérique
Cabinet Regimbeau
20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cedex 17 (FR)

Décision attaquée : Décision intermédiaire de la division
d'opposition de l'Office européen des brevets
postée le 22 décembre 2008 concernant le
maintien du brevet européen n° 1037923 dans
une forme modifiée.

Composition de la Chambre :

Président : C. Rennie-Smith
Membres : G. Alt
B. Claes

Exposé des faits et conclusions

I. Le recours de l'opposant (désigné ci-après "le requérant") est dirigé contre la décision de la division d'opposition, dans laquelle celle-ci a fait connaître son intention de maintenir le brevet européen no. 1 037 923 sous sa forme modifiée, sur la base de la première requête subsidiaire. Ce brevet s'intitule : "Procédé de préparation par filtration d'une solution de facteur VIII sécurisée viralement".

II. IL est fait référence aux documents suivants dans la présente décision :

D1 WO 96/00237

D2 J. Chromatogr. B: Biomedical Applications,
vol. 662, 1994, pages 181-190, Josic, Dj. et al.

D3 US 4,758,657

D4 WO 91/18017

D6 Vox Sang., vol. 67, 1994, pages 132-138,
Burouf-Radosevich, M. et al.

D7 Dev.Biol.Stand., vol. 88, 1996, pages 319-326,
O'Grady, J. et al.

D8 Nature Biotechnology, vol. 14, 1996, pages
651-652, Maerz, H. et al.

III. Les **abréviations** utilisées dans la présente décision sont les suivantes :

facteur VIII - "FVIII"

facteur de von Willebrand - "vWF".

IV. Tous les **soulignements** figurant dans la présente décision ont été rajoutés par la chambre.

V. La revendication 1 du brevet délivré se lisait comme suit :

"1. Procédé de préparation par filtration d'une solution de facteur VIII sécurisée viralement selon lequel :

- on prépare une solution contenant du complexe protéique facteur VIII-vWF,

- on met en œuvre une étape permettant la dissociation des complexes de haut poids moléculaire facteur VIII-vWF au moyen d'un ion chaotropique en quantité suffisante pour permettre la dissociation,

- on met en œuvre une étape de filtration de ladite solution sur un filtre hydrophile ayant une porosité de 15 nm au plus."

VI. Au cours de la procédure d'opposition, ce brevet a été attaqué pour absence de nouveauté et défaut d'activité inventive au sens de l'article 100(a) CBE, pour impossibilité d'exécuter l'invention au sens de l'article 100(b) CBE, et pour extension des objets

au-delà du contenu de la version initialement déposée au sens de l'article 100(c) CBE.

VII. La division d'opposition a estimé que la revendication 1 de la **requête principale** - qui ne diffère de la revendication 1 du brevet délivré que par le fait que les termes "au plus" à la fin de ladite revendication ont été supprimés - était contraire aux dispositions de l'article 123(2) CBE, et ce pour défaut des caractéristiques "du facteur VIII de haute ou très haute pureté" et "et obtention d'une solution essentiellement dépourvue de facteur VIII associé à du vWF de haut poids moléculaire". La division d'opposition a en revanche déclaré que la **requête subsidiaire** remplissait toutes les conditions de brevetabilité de la CBE.

La revendication 1 de la requête subsidiaire se lisait comme suit :

"1. Procédé de préparation par filtration d'une solution de facteur VIII sécurisée viralemment selon lequel :

- on prépare une solution préalablement purifiée comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF,
- on met en œuvre une étape permettant la dissociation des complexes de haut poids moléculaire facteur VIII-vWF au moyen d'un ion chaotropique en quantité suffisante pour permettre la dissociation, et l'obtention d'une solution essentiellement dépourvue de facteur VIII associé à du vWF de haut poids moléculaire,

- on met en œuvre une étape de filtration de ladite solution sur un filtre hydrophile ayant une porosité de 15 nm."
- VIII. Dans l'acte de recours, le requérant a exposé que la requête subsidiaire jugée admissible par la division d'opposition ne remplissait pas les exigences des articles 123(2) et (3), 83, 54 et 56 CBE. Par ailleurs, les revendications 1, 8 et 10 de ladite requête subsidiaire n'étaient pas claires si bien que cette dernière ne satisfaisait pas aux exigences de l'article 84 CBE. Concernant les revendications 8 et 10, le requérant a critiqué en particulier le fait qu'elles faisaient référence à des étapes de procédé "(a)" ou "(b)" alors que ces étapes n'étaient pas mentionnées dans les revendications auxquelles se rapportaient les revendications 8 et 10.
- IX. Par sa réponse, le titulaire du brevet (désigné ci-après "l'intimé") a déposé une **nouvelle requête principale** qui différait de la requête précédente considérée admissible par la division d'opposition en ce que la référence à l'étape de procédé (b) dans la revendication 8 avait été remplacée par l'expression "l'étape de filtration", et la référence à l'étape de (a) dans la revendication 10, par l'expression "l'étape de dissociation".
- X. Dans une notification jointe en annexe à la lettre de convocation à la procédure orale datée du 8 avril 2011, la chambre a fait connaître aux parties son avis préliminaire sur plusieurs points attaqués. Elle a entre autres constaté qu'elle tendait à considérer

l'expression "de haute ou très haute pureté" comme étant claire au vu d'une utilisation générale dans les documents de l'art antérieur traitant du facteur VIII. Elle a en outre fait connaître aux parties son avis préliminaire, selon lequel, concernant les revendications 19 à 21, le problème à résoudre devait être formulé comme la proposition d'une solution alternative comprenant le facteur VIII et que la solution selon les revendications n'impliquait pas une activité inventive au vu de l'art antérieur qui aurait incité l'homme du métier à éliminer les virus enveloppés, et particulièrement les virus non enveloppés, voir par exemple le document D2, page 182, deuxième paragraphe. Le document D3 suggère à l'homme du métier, dans la colonne 2, lignes 22 à 27, de réduire le taux de facteur vWF en vue de diminuer les effets secondaires antigéniques tout en conservant sa capacité stabilisante.

- XI. Par lettre du 8 juillet 2011, l'intimé a alors déposé les **nouvelles requêtes subsidiaires** 1A à 1C, 2A à 2D et 3A à 3H.
- XII. La revendication 1 de **la requête subsidiaire 1A** différait de la revendication 1 de la nouvelle requête principale déposée par l'intimé (cf. section IX ci-dessus) en ce que l'expression "préalablement purifiée" avait été remplacée par les termes "de haute ou très haute pureté".
- XIII. La revendication 1 de **la requête subsidiaire 1B** différait de la revendication 1 de la requête principale en ce que l'expression "et essentiellement

dépourvue de vWF de haut poids moléculaire" avait été ajoutée à la suite des termes "sécurisée viralement".

XIV. La revendication 1 de **la requête subsidiaire 1C** contenait les deux modifications apportées dans le cadre des requêtes auxiliaires 1A et 1B et se lisait par conséquent comme suit :

"1. Procédé de préparation par filtration d'une solution de facteur VIII sécurisée viralement et essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire selon lequel :

- on prépare une solution de haute ou très haute pureté comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF,

- on met en œuvre une étape permettant la dissociation des complexes de haut poids moléculaire facteur VIII-vWF au moyen d'un ion chaotropique en quantité suffisante pour permettre la dissociation, et l'obtention d'une solution essentiellement dépourvue de facteur VIII associé à du vWF de haut poids moléculaire,

- on met en œuvre une étape de filtration de ladite solution sur un filtre hydrophile ayant une porosité de 15 nm."

La requête subsidiaire 1C comprenait en outre dix-sept revendications de procédé dépendantes et trois revendications de produit.

La revendication de procédé 11 se lit comme suit :

"11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la solution de facteur VIII de départ est obtenue par pré-purification d'une fraction plasmatique, notamment la fraction cryoprécipitée du plasma, par précipitation à l'héparine."

Les trois revendications de produit se lisent comme suit :

"19. Solution de facteur VIII sécurisée viralement susceptible d'être obtenue par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18.

20. Solution selon la revendication 19, à titre de médicament.

21. Solution selon la revendication 20, à titre de médicament pour le traitement de l'hémophilie A."

XV. Le 28 septembre 2011 s'est tenue une procédure orale à laquelle les représentants des deux parties étaient présents.

A la fin de la procédure orale, le requérant demandait l'annulation de la décision attaquée et la révocation du brevet. Il demandait aussi que les requêtes subsidiaires déposées par l'intimé avec sa lettre du 8 juillet 2011 ne soient pas admises dans la procédure.

L'intimé demandait l'annulation de la décision attaquée et que le brevet soit maintenu sur la base des revendications de la requête principale ou sur la base

des revendications de l'une des requêtes subsidiaires 1A à 1C soumises avec la lettre du 8 juillet 2011.

XVI. Les arguments du requérant peuvent, pour autant qu'ils s'avèrent pertinents pour la décision, se résumer comme suit :

Requête principale

Article 123(2) CBE

La revendication 1 de la requête principale ne satisfait pas aux exigences de l'article 123(2) CBE pour deux raisons :

(i) Le procédé selon la revendication 1 de la requête principale comprend entre autres l'obtention d'une solution de départ caractérisée comme "une solution préalablement purifiée comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF" tandis que la demande telle que déposée initialement porte uniquement sur un procédé permettant l'obtention d'une solution de départ caractérisée comme "une solution contenant du facteur VIII de haute ou très haute pureté".

(ii) La demande déposée initialement ne décrit pas non plus une solution de départ caractérisée en ce qu'elle contient non pas un "facteur VIII de haute ou très haute pureté" mais uniquement "du complexe protéique facteur VIII-vWF" d'un quelconque degré de pureté.

Requêtes subsidiaires 1A à 1C

Recevabilité - Date

Les requêtes subsidiaires ont été déposées à un stade très tardif de la procédure. Il n'importe donc pas qu'elles représentent une réaction à la notification de la chambre. En outre, la revendication 1 de chacune de ces requêtes ne satisfait pas aux exigences de l'article 123(2) CBE. De plus, la revendication 1 des requêtes 1A et 1C ne remplit pas les exigences de l'article 123(3), ni celles de l'article 84 CBE, et porte également atteinte au principe de l'interdiction de la *reformatio in peius*. Aucune des requêtes subsidiaires ne devrait par conséquent être admise dans la procédure.

Requête subsidiaire 1A

Article 123(2) CBE

La demande déposée initialement décrit uniquement un procédé permettant l'obtention d'une solution de FVIII, laquelle est à la fois "sécurisée viralement" et "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire".

Dans la revendication 1, le produit à obtenir par le procédé n'est caractérisé qu'en ce qu'il est "sécurisé viralement", c'est-à-dire que la caractéristique "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire" est inexistante.

Le procédé revendiqué comprend certes comme étape obligatoire la filtration au moyen d'un filtre d'une porosité de 15 nm, soit une porosité retenant le vWF de haut poids moléculaire. Toutefois, la revendication est formulée de manière ouverte, ce qui signifie qu'il n'est pas forcément nécessaire, d'après le libellé de la revendication, que le produit obtenu directement après la filtration soit effectivement le produit final. En d'autres termes, le libellé de la revendication inclut ainsi la possibilité de rajouter du vWF de haut poids moléculaire à la solution de FVIII après l'étape de filtration, p. ex. pour sa stabilisation. Ceci signifie donc que la caractéristique non mentionnée de manière explicite "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire" n'est pas implicite et peut - grâce à l'étape de filtration - être lue dans le libellé de la revendication.

Par voie de conséquence, la revendication 1 se réfère à un procédé conduisant à un produit n'étant pas forcément "essentiellement dépourvu de vWF de haut poids moléculaire" et comporte de ce fait un objet non décrit dans la demande initialement déposée.

Requête subsidiaire 1B

Dans la revendication 1 de la requête subsidiaire 1B, la solution de départ à obtenir est, comme dans la revendication de la requête principale, caractérisée comme étant "une solution préalablement purifiée comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF". Par conséquent, cette revendication ne remplit pas, pour les mêmes raisons que celles indiquées dans le cadre de

la requête principale, les exigences de l'article 123(2) CBE.

Requête subsidiaire 1C

Recevabilité - Interdiction de la reformatio in peius

La revendication 1 de la requête subsidiaire, sur la base de laquelle la division d'opposition avait l'intention de maintenir le brevet, définit la solution de départ à obtenir comme étant "une solution préalablement purifiée comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF" (voir section VII ci-dessus). La revendication 1 de la requête subsidiaire 1C définit la solution de départ comme étant "une solution de haute ou très haute pureté comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF". L'expression "de haute ou très haute pureté" revêtant une signification plus large dans le contexte du présent brevet que l'expression "préalablement purifié", l'étendue de la protection de la revendication 1 de la requête subsidiaire 1C se voit, par ce changement de définition, élargie par rapport à l'étendue de la protection de la revendication 1 de la requête subsidiaire considérée comme admissible par la division d'opposition. La présente requête subsidiaire 1C porte pour cette raison atteinte au principe de l'interdiction de la *reformatio in peius*.

Article 123(2) CBE

Dans la demande telle que déposée dans sa version initiale, il est utilisé l'expression "de haute ou très haute pureté" pour définir le FVIII dans la solution de

départ : "une solution contenant du facteur VIII de haute ou très haute pureté". En revanche, dans la revendication 1 de la présente requête, la solution est elle-même définie par l'expression "de haute ou très haute pureté" : "une solution de haute ou très haute pureté comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF". L'ajout de l'expression "de haute ou très haute pureté" à la suite du terme "solution" représente une telle modification de l'objet de la revendication qu'il porte atteinte à l'article 123(2) CBE.

Article 123(3) CBE

La première étape du procédé défini dans la revendication 1 de la requête subsidiaire 1C concerne l'obtention d'une "solution de haute ou très haute pureté comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF", tandis que la première étape conformément au procédé revendiqué dans la revendication 1 délivrée se rapporte à l'obtention d'une "solution contenant du complexe protéique facteur VIII". Du fait qu'il est donné de la solution une définition différente - une définition la caractérisant comme une solution de "haute ou très haute pureté" et l'autre définition faisant fi d'indiquer le degré de pureté - il y a modification de l'invention, laquelle a pour effet d'étendre le domaine de la protection. Les exigences de l'article 123(3) CBE ne sont donc pas remplies.

Article 84 CBE

La signification à donner à une solution "de haute ou très haute pureté" n'est en soi pas intelligible et de

ce fait pas claire. La revendication 1 ne satisfait par conséquent pas aux exigences de l'article 84 CBE.

Article 83 CBE

L'invention n'est pas, pour trois raisons, décrite dans le fascicule de brevet de manière à satisfaire les exigences de l'article 83 CBE.

(i) Les revendications 11 à 18 se référant aux revendications 1 à 10 portent sur une "solution de facteur VIII de départ" qui n'est toutefois pas mentionnée dans les revendications 1 à 10 où il est uniquement question de "solution". Ne sachant donc pas comment se présente la "solution de facteur VIII de départ" dans les revendications 11 à 18, l'homme du métier ne sera pas en mesure de mettre en œuvre le procédé revendiqué dans lesdites revendications.

(ii) Il n'est indiqué dans le brevet qu'un seul exemple illustrant l'élimination de virus dans des solutions contenant des complexes facteur VIII-vWF. Il y est exposé que la filtration réalisée à l'aide d'un filtre d'une porosité de 15 nm retient des bactériophages du type Phi x 174. Le bactériophage Phi x 174 n'est pas pathogène pour les vertébrés, et en particulier pour les humains. Or, les vertébrés, et en particulier les humains, sont le groupe cible du traitement par FVIII. Le brevet ne décrit donc pas comment l'homme du métier pourra, par le biais du procédé revendiqué, obtenir une "solution de facteur VIII" qui soit "sécurisée viralement" par référence au groupe cible visé par le traitement par FVIII.

(iii) La revendication 1 porte sur des procédés de filtration utilisant des solutions de départ contenant du FVIII obtenu de quelconque manière. Le brevet décrit simplement la filtration d'une solution de départ obtenue par une méthode spéciale, c'est-à-dire que le plasma cryoprécipité est traité à l'héparine, à la suite de quoi les protéines fibrinogène et fibronectine ainsi précipitées sont séparées par centrifugation. Les procédés autres que le procédé figurant dans le brevet n'étant toutefois pas décrits de manière détaillée, il ne sera pas possible de réaliser l'objet des revendications dans toute son étendue.

Article 54 CBE

Revendications 1 à 18

Le document D1 décrit un procédé permettant d'obtenir par filtration des solutions sécurisées viralement (par exemple à la page 1, lignes 6 à 8), lequel consiste à obtenir une solution contenant au moins une macromolécule, cette macromolécule pouvant être une protéine (par exemple page 3, lignes 1 à 5, et ligne 5, lignes 15 et 16). Cette solution peut également être préalablement purifiée (page 8, lignes 22 et 23 et page 9, lignes 10 à 14). Le procédé comporte toujours pour étape la régulation de la teneur en sel de la solution pour une concentration saline comprise dans une plage allant de 0,2 M jusqu'à saturation. Le sel peut être un cation divalent comme par exemple un Ca^{2+} , soit un ion de sel chaotropique. Conformément à ce que divulgue le document D1, le sel sert à réduire l'interaction entre les macromolécules contenues dans la solution (par exemple page 3, lignes 1 à 5, et

lignes 15 et 16 ; page 4, lignes 21 à 23). Il est ensuite effectué une étape de filtration au cours de laquelle la solution est conduite à travers un filtre hydrophile (par exemple page 3, lignes 30 à 33, et page 8, lignes 10 à 12).

L'utilisation de ce procédé pour la purification de solutions contenant du FVIII en tant que produit de départ est exposée à la page 5, ligne 22, où le FVIII est mentionné dans le cadre d'une liste énumérant les protéines particulièrement adaptées pour ce procédé et limitées au nombre de huit.

L'utilisation d'un filtre d'une porosité de 15 nm découle de la page 8, ligne 11, où il est exposé qu'il est possible d'utiliser des filtres d'une porosité avec des pores de 35 nm et de 15 nm pour l'élimination de virus de taille relativement petite, tels que, par exemple, le poliovirus.

L'ajout de Ca^{2+} en concentration suffisante entraîne automatiquement la dissociation du FVIII et du vWF divulguée pour cette raison de manière inhérente dans le document D1. Le fait que la solution finale est dépourvue de vWF de haut poids moléculaire est, de manière inhérente, le résultat de l'utilisation d'un filtre de 15 nm.

Le document D1 détruit par conséquent la nouveauté du procédé de la revendication 1.

Revendications 19 à 21

L'objet de la revendication 19 est une solution sécurisée viralement qui est caractérisée en ce qu'elle est obtenue par un procédé tel que décrit dans l'une des revendications 1 à 18. Le produit de la revendication 19 est donc caractérisé par un procédé.

Ayant trait à un procédé identique au procédé revendiqué - voir *supra* "Revendications 1 à 18" - le document D1 décrit nécessairement, par exemple à la page 1, lignes 6 à 8 et page 5, ligne 22, des produits identiques aux produits selon la revendication 19.

Le document D2 décrit, à la page 189, colonne de gauche, lignes 1 à 3, une solution de FVIII sécurisée viralement qui contient également du vWF (voir figure 6). L'applicabilité médicale de telles solutions est décrite à la page 181, colonne de gauche.

L'objet de la revendication 19 n'est par conséquent pas nouveau à la lumière de chacun des documents D1 et D2. Ceci est également vrai pour l'objet des revendications 20 et 21, lequel porte sur l'utilisation médicale des produits de la revendication 19.

Article 56 CBE

Revendications 1 à 18

Le document D2 représente l'état de la technique le plus proche vu qu'il décrit un procédé permettant d'obtenir une solution de FVIII sécurisée viralement.

Dans les revendications 1 à 18, le procédé revendiqué diffère du procédé décrit dans le document D2 en ce que la dernière étape du procédé prévoit une nanofiltration au moyen d'un filtre hydrophile avec une porosité de 15 nm tandis que la dernière étape du procédé dans le document D2 consiste en une chromatographie d'échange d'anions sur gel tentaculaire TMAE comme matière chromatographique.

Le problème à résoudre consiste donc en la fourniture d'un procédé alternatif conduisant à une solution de FVIII sécurisée viralement et dans laquelle le FVIII présente une certaine stabilité.

La dissociation de FVIII et de vWF induite par les ions Ca^{2+} est déjà décrite par le document D2.

Non seulement la figure 1 du document D8, mais également le document D1 enseignent à l'homme du métier que les protéines avec un poids moléculaire d'environ 300 kD, soit un poids moléculaire de l'ordre du poids moléculaire du FVIII ou du vWF monomère ou dimère, peuvent traverser un filtre Planova 15 N, soit un filtre avec une porosité de 15 nm.

Le document D8 expose que même des anticorps IgM possédant un poids moléculaire d'environ 1000 kD peuvent, en raison de leur structure souple, traverser un filtre d'une porosité de 15 nm.

Le document D1 enseigne également à l'homme du métier que des virus non enveloppés, tels que par exemple le poliovirus ou le parvovirus bovin, peuvent être

éliminés des produits plasmatiques à l'aide d'un tel filtre.

Eu égard au problème que l'invention vise à résoudre, l'homme du métier est incité par l'enseignement des documents D1 et D8 à utiliser un filtre de 15 nm au lieu de recourir à la chromatographie d'échange d'ions décrite dans le document D2.

C'est pourquoi l'objet de la revendication 1 ne découle pas d'une activité inventive.

Revendications 19 à 21

Le document D2 représente également l'état de la technique le plus proche pour l'objet desdites revendications vu qu'il décrit une solution de complexe FVIII-vWF sécurisée viralemment. Il convient de se ranger à l'avis émis par la chambre dans sa notification, selon lequel le problème à résoudre consiste en l'obtention d'une solution de FVIII alternative, et que la solution de ce problème selon les revendications est en outre évidente vu que l'homme du métier aurait réduit la teneur en vWF dans le complexe pour réduire les effets antigéniques, tels que ceux évoqués par exemple dans le document D3, colonne 2, lignes 22 à 27. L'utilisation médicale étant évidente, l'objet de la revendication 19, au même titre que les revendications 20 et 21, ne procède par conséquent pas d'une activité inventive.

XVII. Les arguments de l'intimé peuvent, pour autant qu'ils soient pertinents pour la présente décision, se résumer comme suit :

Requête principale

Article 123(2) CBE

La caractéristique "une solution préalablement purifiée comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF" de la revendication 1 a une base dans la version de la demande initialement déposée.

L'expression "préalablement purifiée" est supportée *expressis verbis* à la page 6, lignes 13 à 14: "La solution de facteur VIII de départ, préalablement purifiée ..."; et de même qu'à la page 8, lignes 1 à 3 : "La purification préalable de la solution de facteur VIII de départ ...".

Les citations susmentionnées figurent dans la demande déposée initialement, dans le contexte de l'obtention d'une solution de FVIII sécurisée viralemment à partir de plasma, notamment dans le contexte de l'obtention d'une solution de départ. L'homme du métier sait que dans le plasma sanguin, le vWF est toujours présent et lié au FVIII. Même si cela n'est pas explicitement décrit, l'homme du métier déduit de la demande telle que déposée initialement que l'obtention de la solution de départ conduit à une solution contenant des complexes FVIII-vWF.

L'homme du métier comprend, à la lumière de l'enseignement du présent brevet, que la purification préalable de la solution de départ sert à éviter le colmatage rapide des pores du filtre en cours de filtration et qu'il y parvient lorsque la solution est

purifiée préalablement jusqu'à un haut ou très haut degré de pureté. Les termes "préalablement purifiée" et "de haute ou très haute pureté" employés dans la description pour caractériser la solution de départ doivent pour cette raison être compris comme synonymes. L'article 69 CBE exigeant l'interprétation des revendications sur la base de la description, il est clair pour l'homme du métier que l'expression "préalablement purifiée" dans la revendication 1 doit être interprétée comme signifiant "de haute ou très haute pureté".

Requêtes subsidiaires 1A à 1C

Recevabilité - Date

Les requêtes visent à répondre aux objections soulevées par la chambre dans son avis préliminaire. Certes, les revendications ont été déposées à un stade tardif de la procédure, mais toutefois suffisamment tôt pour être suffisamment examinées par le requérant et par la chambre. Les modifications introduites dans les revendications ne soulèvent pas de nouvelles questions susceptibles de retarder la procédure de recours et en plus représentent une tentative prometteuse de réfuter les objections soulevées. Il n'y a donc aucune raison de ne pas admettre les requêtes dans la procédure.

Requête subsidiaire 1A

Article 123(2) CBE

La signification de la revendication 1 et, par conséquent, l'objet revendiqué sont identiques,

indépendamment du fait que l'expression "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire" soit explicitement mentionnée ou non, car l'absence de vWF de haut poids moléculaire dans le produit final résulte explicitement de l'indication des trois étapes du procédé, en particulier de l'indication de l'étape de filtration.

Requête subsidiaire 1B

Article 123(2) CBE

Pour les raisons avancées dans le cadre de la requête principale, l'argumentation du requérant n'est pas convaincante.

Requête subsidiaire 1C

Recevabilité - Interdiction de la reformatio in peius

L'étendue de la protection conférée par la revendication 1 de la requête subsidiaire 1C n'est pas plus large que celle conférée par la revendication 1 de la requête subsidiaire sur la base de laquelle la division d'opposition avait décidé le maintien du brevet. C'est exactement le contraire de ce qu'a exposé le requérant qui est le cas. Les termes "de haute ou très haute pureté" utilisés maintenant dans la revendication 1 ont un sens plus restreint que les termes "préalablement purifié". Le fait que la requête subsidiaire 1C soit jugée recevable n'est pas en contradiction avec le principe de l'interdiction de la *reformatio in peius*.

Article 123(2) CBE

L'expression dans la première étape du procédé selon la revendication 1 "de haute ou très haute pureté" permet de revenir au libellé initial présent dans la revendication 1 telle que déposée concernant la pureté de la solution de départ. Les exigences de l'article 123(2) CBE sont donc bien satisfaites.

Article 123(3) CBE

La revendication 1 telle que délivrée ne contient aucune caractéristique concernant la pureté de la solution de départ. Par conséquent, l'ajout d'une caractéristique concernant une pureté minimale de la solution de départ limite la portée de la revendication 1 par rapport à la revendication 1 telle que délivrée. La requête subsidiaire 1C est donc conforme à l'article 123(3) CBE.

Article 84 CBE

Il apparaît de l'art antérieur présent dans la procédure, par exemple dans les documents D1, D6 et D4, que les qualificatifs "de haute pureté" et "de très haute pureté" sont utilisés de façon usuelle par l'homme du métier dans le domaine des solutions de FVIII, et même plus généralement, dans le domaine des solutions de protéines dérivées du plasma. L'usage des termes "de haute ou très haute pureté" dans la revendication 1 ne soulève donc pas de problème de clarté.

Article 83 CBE

L'homme du métier comprend aisément que l'expression "solution de facteur VIII de départ" dans les revendications 11 à 18 porte sur la solution à obtenir au cours de la première étape de procédé de la revendication 1 même si celle-ci n'y est pas explicitement désignée par les termes "solution de facteur VIII de départ".

Du fait de la ressemblance en termes de taille, l'élimination du bactériophage Phi x 174 est couramment utilisée comme modèle pour l'élimination du parvovirus humain.

Il est possible d'obtenir par différents procédés bien connus de l'homme du métier une solution de départ de pureté identique à celle exigée selon la revendication.

Aucun des arguments avancés par le requérant ne saurait par conséquent étayer l'impossibilité d'exécuter l'invention.

Article 54 CBE

Revendications 1 à 18

Le raisonnement du requérant, sur la base duquel il arrive à conclure que le contenu du document D1 détruit la nouveauté de l'objet de la revendication 1, s'appuie sur une reconstruction fictive de la revendication 1 au moyen d'un "cherry picking" de passages et de listes dans le document D1, qui objectivement, ne sont pas combinés et ne se combinent pas.

Revendications 19 à 21

Il n'est, ni dans le document D1, ni dans le document D2, décrit de produit présentant toutes les caractéristiques du produit défini dans la revendication 19. N'est notamment pas décrit le fait que le produit est "essentiellement dépourvu de vWF de haut poids moléculaire".

Article 56 CBE

Revendications 1 à 18

L'état de la technique le plus proche est représenté par le document D2, en particulier par le premier procédé décrit dans ce document, c'est-à-dire le procédé qui, avant la chromatographie d'échange d'anions, s'achève par un gel tentaculaire TMAE en présence d'ions Ca^{2+} .

Le problème à résoudre à la lumière de ce procédé est d'obtenir un procédé aboutissant à une solution de FVIII améliorée, notamment s'agissant de sa pureté et de sa stabilité.

La solution de ce problème repose sur un procédé utilisant une solution de FVIII "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire". Or, ni le document D2, ni les documents D1 ou D8 n'auraient pu inciter l'homme du métier à mettre en œuvre une étape de filtration au moyen d'un filtre d'une porosité de 15 nm pour obtenir une telle solution.

Revendications 19 à 21

Le document D2 représente l'état de la technique le plus proche. Il décrit un procédé permettant d'obtenir une solution contenant des complexes FVIII-vWF sécurisés viralement. Cette solution est également soumise à un traitement ultérieur qui consiste en une chromatographie d'échange d'anions sur gel tentaculaire TMAE en tant que matière chromatographique en présence d'ions Ca^{2+} pour dissocier le vWF du FVIII. Cette étape supplémentaire n'aboutissant pas à une purification virale plus poussée, la première solution de FVIII citée constitue l'état de la technique le plus proche.

Le produit de la revendication 19 diffère de ce produit en ce que le rapport vWF/FVIII est dix fois plus faible (cf. tableau 1 du document D2 et comparer avec tableau 7 du brevet). Cela a pour effet que le produit revendiqué possède une pureté en FVIII significativement améliorée du fait de l'absence du vWF de haut poids moléculaire, tout en conservant la stabilité de FVIII sans nécessité d'ajout d'une autre protéine, grâce à la présence résiduelle du vWF de faible poids moléculaire (voir brevet, paragraphes [0015], [0043] et [0051]).

Le problème à résoudre est la mise à disposition d'une solution de FVIII améliorée, c'est-à-dire d'une solution ayant une pureté améliorée tout en maintenant l'efficacité de la sécurisation virale et la stabilité de la solution de FVIII sans ajout d'une autre protéine.

La solution de ce problème consiste en la mise à disposition d'une solution de FVIII qui se distingue par le fait qu'elle est essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire et comprend uniquement du vWF complexé de faible poids moléculaire.

Rien dans l'état de la technique n'indique qu'il est possible de diminuer la proportion de vWF sans altérer la stabilité du FVIII. Le document D2 confirme par exemple le rôle crucial joué par le vWF pour stabiliser le FVIII (voir page 186, colonne de droite).

L'homme du métier ne fait pas non plus le lien entre la présence de vWF et "l'antigénicité". Il ne peut donc s'agir de vWF lorsque le document D3, colonne 2, ligne 22 et seq. parle d'effets antigéniques en liaison avec des protéines plasmatiques "with which FVIII is normally found".

L'objet de la revendication 19 et, par conséquent, celui des revendications 20 et 21, qui se réfèrent à la revendication 19, implique une activité inventive.

Motifs de la décision

Requête principale

Article 123(2) CBE

1. La question qui se pose est de savoir si l'homme du métier aurait déduit de la demande de brevet telle que déposée initialement le procédé revendiqué dans la revendication 1 avec la caractéristique "on prépare une

solution préalablement purifiée comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF".

2. L'intimé considère que l'homme du métier comprendrait que les termes "préalablement purifiée" et "de haute ou très haute pureté" sont synonymes dans le contexte de la description. L'intimé fait valoir dans ce contexte que, selon l'article 69(1) CBE, les revendications doivent être interprétées en tenant compte de la description et que l'homme du métier interpréterait en l'espèce la revendication 1 de telle manière que la caractéristique "on prépare une solution préalablement purifiée" dans la revendication 1 constitue une instruction l'invitant à purifier la solution de départ jusqu'à un degré "de haute ou très haute pureté".
3. Selon la chambre, l'homme du métier comprendrait dans le contexte de la revendication 1, sous la caractéristique "on prépare une solution préalablement purifiée", uniquement qu'une purification préalable doit avoir lieu, et ce de telle sorte que les autres étapes du procédé puissent être mises en œuvre d'une manière techniquement raisonnable. L'homme du métier ne comprendrait cependant pas de manière implicite que cela n'est possible que si la solution de départ est de telle manière préalablement purifiée qu'elle possède un degré de pureté pouvant être classé comme "de haute ou très haute pureté". En d'autres termes, l'homme du métier ne ferait pas, dans le contexte de la revendication 1, implicitement le rapprochement entre les expressions "préalablement purifiée" et d'un degré "de haute ou très haute pureté".
4. L'argument de l'intimé, selon lequel il résulte de l'interprétation de la revendication 1 sur la base de

l'article 69(1) CBE une interprétation limitative du terme "préalablement purifiée", ne convainc pas la chambre.

5. L'article 69(1) CBE régit l'interprétation des revendications en vue de déterminer l'étendue de la protection, et on peut de ce fait se demander si cet article peut même servir de base pour interpréter des revendications lors de l'examen de la recevabilité de modifications (voir à ce sujet également la Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB, 6^{ème} édition 2010, II.B.5.3.1, premier alinéa).
6. Si l'on suit toutefois le raisonnement de l'intimé, la seule divulgation dans la description d'une signification, à savoir préalablement purifiée à un degré de haute ou très haute pureté (voir point 2 ci-dessus), permettrait d'interpréter de manière limitative les termes "préalablement purifiée" dans la revendication 1.
7. Selon la chambre, le terme "interprétation" dans l'article 69(1) CBE ne saurait en aucun cas être interprété de manière à étayer une telle démarche (voir à ce propos également la Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB, 6^{ème} édition 2010, II.B.5.3.4, deuxième au septième alinéa). Pour la chambre, ceci découle en particulier déjà du seul fait que l'article 69(1) CBE dispose que la description et les dessins servent à interpréter les revendications. Cet article implique donc que c'est au libellé des revendications, et non pas à celui de la description, que doit être accordée une importance majeure.

8. Par conséquent, la revendication 1 doit être interprétée de telle manière qu'elle s'applique à des procédés comprenant des étapes de purification préalable pouvant conduire à une solution de départ d'un degré de pureté plus faible qu'un degré "de haute ou très haute pureté".
9. Il ressort donc des points 2 à 8 mentionnés ci-dessus que la revendication 1 s'étend à des procédés qui ne sont pas compris dans le contenu de la demande telle que déposée initialement.
10. Il y a également pour les raisons suivantes extension non autorisée de l'objet de la revendication 1 au regard de la demande telle que déposée à l'origine.
11. Il ne fait aucun doute que la description dans la version déposée à l'origine a pour objet des procédés de filtration dont les produits finaux sont des solutions de FVIII obligatoirement "sécurisées viralement" et "essentiellement dépourvues de vWF de haut poids moléculaire".
12. Dans la présente revendication 1, le produit à obtenir à l'aide du procédé revendiqué est défini comme étant une "solution de facteur VIII sécurisée viralement". Il se pose la question de savoir si la revendication 1 doit être interprétée de telle sorte qu'elle se réfère à des procédés dans le cadre desquels le produit final obtenu, quoique non explicitement nommé, est nécessairement aussi caractérisé par la caractéristique "essentiellement dépourvu de vWF de haut poids moléculaire".

13. L'intimé allègue qu'il en est ainsi du fait des étapes de procédé explicitement évoquées dans la revendication, en particulier du fait de l'étape de filtration avec un filtre d'une porosité de 15 nm.
14. La revendication 1 est formulée de manière ouverte, c'est-à-dire que le libellé de la revendication 1 n'exclut pas d'autres étapes après l'étape de filtration, telles que par exemple l'ajout de vWF de haut poids moléculaire.

Une telle interprétation n'aurait pour l'homme du métier rien d'aberrant pour des raisons techniques vu qu'il sait que le vWF est nécessaire à la stabilisation du facteur VIII.

La chambre n'est donc pas convaincue que l'homme du métier interpréterait la revendication 1 comme signifiant qu'elle se réfère à des procédés dont les produits finaux sont implicitement caractérisés par la caractéristique "essentiellement dépourvu de vWF de haut poids moléculaire".

15. La revendication 1 porte donc sur des procédés de filtration qui conduisent à des solutions de FVIII définies uniquement par la caractéristique "sécurisé viralement", c'est-à-dire que les solutions de FVIII peuvent contenir une proportion de vWF qui est supérieure à celle définie par l'expression "essentiellement dépourvu".
16. Une interprétation de la revendication 1 à la lumière de la description est exclue pour les raisons indiquées sous le point 7.

17. La chambre parvient donc à la conclusion que la revendication 1 porte sur des objets que l'homme du métier n'aurait pu déduire de la demande de brevet telle que déposée initialement. La revendication 1 ne remplit pas les exigences de l'article 123(2) CBE.

Requêtes subsidiaires 1A à 1C

Recevabilité - Date de dépôt

18. Le requérant demande que les requêtes subsidiaires 1A à 1C ne soient pas admises dans la procédure en raison de leur dépôt tardif.
19. Les requêtes subsidiaires 1A à 1C ont été déposées avec la lettre de l'intimé datée du 8 juillet 2011, soit après que les parties ont été convoquées par lettre du 8 avril 2011 à la procédure orale et plus de deux mois avant la procédure orale qui s'est tenue le 28 septembre 2011.
20. L'article 13(1) RPCR confère à la chambre la faculté d'apprécier si les modifications apportées par l'intimé à ses arguments et déposées seulement après avoir produit sa réponse au mémoire exposant les motifs du recours sont admissibles. L'article précise que la chambre peut décider d'admettre ou non les modifications, tiendra entre autre compte de la complexité du nouvel objet, de l'état de la procédure et du principe de l'économie de la procédure.

L'article 13(3) RPCR indique de plus que des modifications demandées après que la date de la procédure été fixée ne seront pas admises si elles soulèvent des questions que la chambre ou l'autre/les autres parties ne peuvent raisonnablement traiter sans que la procédure orale soit renvoyée.

21. En relation à la requête principale, les modifications apportées dans la revendication 1 de la requête subsidiaire 1A consistent en le remplacement de l'expression "préalablement purifiée" par l'expression "de haute ou très haute pureté" et dans la revendication 1 de la requête subsidiaire 1B en l'ajout de l'expression "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire". La requête subsidiaire 1C réunit les deux modifications.

Les modifications doivent être considérées comme une réaction à l'avis préliminaire de la chambre communiqué aux parties par sa notification à laquelle était jointe la convocation (cf. section X, *supra*).

22. Le requérant a déjà critiqué dans la procédure d'opposition l'absence des expressions "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire" et "de haute ou très haute pureté" (voir le mémoire exposant les motifs de l'opposition, point 2.1, premier et second alinéa et courrier du 29 juillet 2008, points 1.1 et 1.2).
23. Des six requêtes subsidiaires qui ont été déposées par l'intimé actuel en vue de la procédure orale devant la Division d'opposition, les requêtes subsidiaires 2 et 3 contenaient les caractéristiques en cause. La chambre

ne pouvant constater que le requérant actuel ait demandé jadis que ces requêtes ne soient pas admises, elle ne peut qu'en conclure que le requérant était disposé à l'époque à prendre position sur ces requêtes pendant la procédure orale.

24. Dans son mémoire de recours, le requérant a de nouveau critiqué l'absence des caractéristiques "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire" et "de haute ou très haute pureté".
25. Bien que le requérant ait par son courrier du 26 août 2011 demandé de ne pas admettre les requêtes subsidiaires 1A à 1C, il les a toutefois analysées dans ledit courrier.
26. Dans de telles circonstances, la chambre ne saurait pas conclure que les requêtes subsidiaires 1A à 1C soulèvent des questions que le requérant ne peut raisonnablement traiter sans que la procédure orale soit renvoyée. L'article 13(3) RPCR n'offre donc aucune base pour la non-admission des requêtes subsidiaires 1A à 1C.
27. Aucun des motifs énoncés dans l'article 13(1) RPCR n'est pas non plus susceptible de trouver application. Pour la chambre, il ressort des circonstances décrites ci-dessus que les modifications ne peuvent pas être considérées comme "complexes" au sens de l'article 13(1) RPCR. De plus, les requêtes ont été déposées deux mois avant la procédure orale. Enfin, le requérant a indiqué, en réponse à la question posée par la chambre en cours de la procédure orale qui voulait savoir s'il avait eu

suffisamment de temps pour se préparer aux requêtes subsidiaires, que le temps avait été suffisant.

28. Exerçant son pouvoir d'appréciation conformément à l'article 13(1) RPCP, la chambre a donc décidé d'admettre dans la procédure de recours les requêtes subsidiaires 1A à 1C.

Requêtes subsidiaires 1A et 1B

Article 123(2) CBE

29. Pour les raisons sus-citées aux points 10 à 16, la revendication 1 de la requête subsidiaire 1A ne remplit pas les exigences de l'article 123(2) CBE auxquelles ne satisfait pas non plus la requête subsidiaire 1B pour les raisons exposées ci-dessus sous les points 2 à 9.

Requête subsidiaire 1C

Recevabilité - Interdiction de la reformatio in peius

30. Le requérant considère que la requête subsidiaire 1C ne devrait pas être acceptée vu que l'étendue de la protection de la revendication 1 de la requête subsidiaire 1C va au-delà de celle des revendications que la Division d'opposition avait décidé de délivrer.
31. Selon lui, cela vient du fait que la revendication 1 de la requête subsidiaire 1C comprend la caractéristique "on prépare une solution de haute ou très haute pureté", laquelle a une signification plus large que la caractéristique "on prépare une solution préalablement purifiée" dans la revendication 1 de la requête

subsidaire jugée admissible par la Division d'opposition.

32. Il ressort des motifs énoncés en particulier aux points 4 et 7 que la chambre en conclut que l'expression "préalablement purifiée" revêt une signification plus large dans le contexte du brevet que l'expression "de haute ou très haute pureté", c'est-à-dire que les termes "préalablement purifiée" décrivent une gamme plus large de degrés de pureté que les termes "de haute ou très haute pureté".
33. Les arguments avancés par le requérant ne convainquent donc pas la chambre de ne pas admettre la requête subsidiaire 1C pour cause de violation éventuelle du principe de la *reformatio in peius*.

Article 84 CBE

34. Le requérant expose que la revendication 1 manque de clarté lorsqu'une solution est définie par un degré "de haute ou très haute pureté". Le requérant n'a exposé aucune raison pouvant justifier ce manque de clarté, ce qui signifie que l'argument avancé par le requérant reste une simple affirmation dénuée de fondement.
35. La chambre fait cependant remarquer à titre d'information complémentaire ce qui suit :
- Il semble, pour le moins dans le domaine des facteurs de coagulation sanguins, être de pratique courante de caractériser par son degré de pureté une solution contenant des facteurs de coagulation.

L'intitulé de la publication scientifique D6 se lit par exemple comme suit : "*Nanofiltration, a new specific elimination method applied to high-purity factor IX and factor XI concentrates*". Dans le fascicule de brevet D1 figure à la page 11, à la ligne 12, la déclaration suivante : "Degree of purity of the entering protein solution: high."

La chambre parvient donc à la conclusion que l'homme du métier sait ce qu'il faut entendre par "une solution de haute ou très haute pureté".

36. Le requérant n'ayant pas formulé d'autres objections au titre de l'article 84 CBE et la chambre n'ayant rien à objecter, les exigences de l'article 84 CBE peuvent être considérées comme satisfaites.

Article 123(2) CBE

37. Le requérant considère que la revendication 1 constitue une infraction à l'article 123(2) CBE du fait que la solution de départ à obtenir est définie comme étant "une solution de haute ou très haute pureté contenant des complexes protéiques facteur VIII-vWF" alors que dans la demande initiale la solution de départ est toujours définie comme étant "une solution contenant du facteur VIII de haute ou très haute pureté".

38. Selon le requérant, la modification inadmissible vient de ce que, dans la présente revendication, la solution à obtenir est elle-même caractérisée comme étant une solution "de haute ou très haute pureté" tandis que dans la demande telle que déposée à l'origine cette

- caractéristique décrit non pas la solution en soi mais le composant explicitement nommé.
39. L'article 123(2) CBE dispose que le brevet européen ne saurait être modifié de manière que son objet s'étende au-delà du contenu de la demande telle que déposée initialement. Il convient d'apprécier aussi bien l'objet divulgué que l'objet revendiqué lorsqu'il s'agit d'établir si les exigences de cet article sont bien remplies. Un même objet pouvant être décrit à l'aide de termes différents, l'existence de deux définitions rendues par des mots différents ne conduit pas nécessairement à la conclusion qu'il doit s'agir, pour les objets ainsi définis, de deux objets différents.
40. Selon la jurisprudence établie des chambres de recours, les objets divulgués ou revendiqués dans le brevet sont appréciés du point de vue de l'homme du métier (voir par exemple la Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB, 6ème édition 2010, III.A.I, quatrième alinéa).
41. Le requérant n'a exposé aucun motif susceptible de justifier pourquoi le différent libellé des définitions conduirait à la définition d'objets différents. Le requérant n'a donc pas argumenté de manière suffisamment étayée.
42. La chambre fait cependant remarquer, à titre d'information complémentaire, ce qui suit :
- 42.1 La demande telle que déposée initialement décrit un procédé de filtration pour obtenir une solution contenant du facteur VIII-vWF.

L'homme du métier reconnaît que chaque procédé permet d'obtenir un meilleur rendement lorsque la proportion du produit souhaité dans la solution de départ est la plus élevée possible, soit lorsque la solution contient le moins possible de "contaminants". Dans le cadre des procédés de filtration, notamment chez ceux utilisant des filtres de faible porosité, il y a en outre le risque de colmatage des pores du filtre. Il est pour cette raison précisé à la page 8, lignes 26 et 27 de la demande : "[...] la filtrabilité de la solution augmentant avec l'activité spécifique du facteur VIII".

L'activité spécifique est une unité qui indique l'activité d'une protéine dans un mélange protéique par rapport à la quantité totale des protéines. D'une manière générale, on tient pour admis que plus la valeur de l'activité spécifique d'une protéine donnée dans la solution est grande, plus sa part dans la teneur totale en protéines est élevée.

- 42.2 L'homme du métier aurait par conséquent déduit de la demande que l'obtention d'une solution de départ préalablement purifiée pour atteindre un degré de haute ou très haute pureté - et seule l'obtention d'une telle solution est décrite dans la demande -, voir points 1 à 9 ci-dessus - vise à augmenter la proportion de FVIII et de vWF par rapport à la teneur totale en protéines. Selon la chambre, un homme du métier comprendrait, à la lecture de la définition "une solution contenant du facteur VIII de haute ou très haute pureté" figurant dans la demande telle que déposée à l'origine, qu'il s'agit ce faisant d'une solution dans laquelle le

composant explicitement nommé est présent pour une grande à très grande part.

- 42.3 La chambre ne voit pas quelle autre signification l'homme du métier aurait pu, avec ses connaissances techniques, donner à l'expression "une solution de haute ou très haute pureté contenant des complexes protéiques facteur VIII-vWF" à la lecture de la revendication 1 de la requête subsidiaire 1C.
- 42.4 Il importe donc peu en l'espèce que les termes "de haute ou très haute pureté" soient utilisés une fois comme qualifiants de la solution et une autre fois comme qualifiants du composant explicitement nommé de la solution, les solutions écrites étant des solutions identiques en dépit de leur définition littérale différente.
43. Le requérant n'ayant toutefois formulé aucune objection fondée au titre de l'article 123(2) CBE à l'encontre de la requête subsidiaire 1C et la chambre n'ayant pas d'autres objections, les exigences de l'article 123(2) CBE peuvent être considérées comme remplies.

Article 123(3) CBE

44. Le requérant fait valoir que la revendication 1 actuelle portant sur un procédé d'obtention définit l'étape d'obtention de la solution de départ par les termes "on prépare une solution de haute ou très haute pureté comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF" tandis que l'étape correspondante dans la revendication 1 délivrée et portant elle aussi sur un procédé d'obtention est rendue par les termes "on

prépare une solution contenant du complexe protéique facteur VIII", c'est-à-dire que la pureté n'est pas indiquée dans la revendication 1 délivrée. Du fait de cette différence de définition, l'invention revendiquée dans la revendication 1 se trouve maintenant "décalée" par rapport à l'invention revendiquée dans la revendication 1 délivrée, ce qui signifie qu'elle porte sur un autre objet ce qui constitue une étendue non autorisée de la protection.

45. Selon la jurisprudence établie des chambres de recours, le terme "étendue de la protection" dans l'article 123(3) CBE se réfère à l'ensemble de la protection conférée par les revendications d'un jeu de revendications (Jurisprudence des Chambres de Recours, 6^{ème} édition 2010, III.B.1, résumé de la décision T 579/01).

46. Il faut, pour établir si l'étendue de la protection d'un jeu de revendications va au-delà de celle des revendications délivrées, comparer l'ensemble de la protection conférée par toutes les revendications. A des fins de simplification, cette comparaison est souvent effectuée de manière à comparer les deux revendications des jeux de revendications à comparer présentant la plus vaste étendue de protection.

47. L'argumentation du requérant repose sur la comparaison de la revendication 1 dans le brevet tel que délivré avec la revendication 1 de la requête subsidiaire 1C.

Or celles-ci ne sont ni dans le cadre du brevet délivré, ni dans le cadre de la requête subsidiaire 1C, les revendications conférant la plus large étendue de

protection vu que les deux jeux de revendications contiennent chacun une revendication de produit, à savoir la revendication 19. La jurisprudence relative aux revendications de produits caractérisés par leur procédé d'obtention fait apparaître que la caractéristique de procédé contenue dans cette revendication par référence à la revendication de procédé 1 ne limite pas les produits à ceux obtenus à l'aide de ce procédé (voir la Jurisprudence des Chambres de Recours, 6ème édition 2010, II.B.61 et 6.2).

48. L'argumentation du requérant n'est pas convaincante déjà par le fait qu'elle ne repose pas sur une comparaison de l'étendue de la protection des revendications conférant la plus large protection, et ne saurait par conséquent du fait des réflexions développées aux points 43 et 44 conduire à une appréciation correcte de la question de savoir s'il y a extension ou non de l'étendue de la protection.
49. La chambre constate cependant à titre d'information complémentaire :
- 49.1 Ce que l'homme du métier entend par "une solution de haute ou très haute pureté comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF" ressort de l'exposé aux points 39.2 et 39.3 ci-dessus. Ainsi, la chambre estime que l'expression "de haute ou très haute pureté" doit être comprise dans le contexte de la définition susmentionnée comme une caractéristique limitative, c'est-à-dire que cette caractéristique indique le degré d'absence des substances non explicitement indiquées dans la définition.

49.2 La chambre est donc d'avis que la définition "une solution contenant du complexe protéique facteur VIII" de la revendication 1 du brevet délivré, qui ne contient aucune indication quant à la pureté, possède une signification plus large que la définition figurant maintenant dans la revendication 1. L'étendue de la protection conférée par la revendication 1 de la requête auxiliaire 1C ne peut donc être considérée ni comme visant un autre objet ni comme une extension par rapport à celle de la revendication 1 délivrée.

50. Les exigences de l'article 123(3) CBE sont remplies.

Article 83 CBE

51. Lors de la procédure orale, le requérant a exposé un motif pour expliquer pourquoi l'invention brevetée ne pouvait pas être exécutée et s'est référé d'une manière générale à son argumentation écrite pour faire valoir ses autres motifs.

52. Le requérant objecte que les revendications 11 (voir Section XIV) à 18 dépendent entre autres de la revendication 1 et des revendications 2 à 10 dépendantes de cette dernière. Dans les revendications 11 à 18, "la solution de facteur VIII de départ" est caractérisée de manière plus détaillée. La revendication 1 ne mentionne toutefois pas *expressis verbis* une "solution de facteur VIII de départ" mais définit la solution de départ comme étant "une solution de haute ou très haute pureté comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF". Selon le requérant, l'homme du métier n'est pas en mesure de réaliser

l'invention revendiquée dans les revendications 11 à 18 vu qu'il ne sait pas comment se présente la solution de départ des revendications 11 à 18.

- 52.1 La chambre estime que l'homme du métier comprend que, même si la solution de départ n'est pas désignée dans la revendication 1 par les termes "la solution de facteur VIII de départ" que les termes "la solution de facteur VIII de départ" dans les revendications 11 à 18 se rapportent à "une solution de haute ou très haute pureté comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF" mentionnée dans la revendication 1, car cette solution ainsi définie est obtenue dans le cadre de la première étape obligatoire du procédé revendiqué et est par conséquent clairement reconnaissable comme solution de départ.
- 52.2 Aussi la chambre n'est-elle pas convaincue par l'argument du requérant selon lequel l'invention définie dans les revendications 11 à 18 n'est pas réalisable du fait que l'homme du métier ne sait pas comment se présente la solution désignée dans ces revendications par les termes "solution de facteur VIII de départ".
53. Le requérant fait en outre valoir dans son mémoire de recours du 23 avril 2009 au point 10.2 que l'invention peut être considérée comme non exécutable vu que le brevet ne fournit aucune donnée expérimentale prouvant que la méthode revendiquée conduit vraiment à l'obtention d'une solution de FVIII sécurisée viralement, soit une solution dans laquelle la concentration de virus pathogènes est réduite au maximum ou que ceux-ci sont inexistantes pour le groupe

cible du traitement par FVIII - soit pour les vertébrés, en particulier les humains.

- 53.1 L'unique exemple décrivant dans le brevet l'élimination de virus à partir d'une solution de FVIII - exemple 6 - décrit uniquement l'élimination du bactériophage Phi x 174. Ce virus n'affecte toutefois que des bactéries, si bien que la mention de son absence dans une solution de FVIII ne fournit aucun point de repère quant à la sécurité virale d'une solution qui est censée être employée chez les vertébrés, en particulier chez les humains.
- 53.2 La nature de la preuve attestant qu'une invention donnée est bien réalisable, c'est-à-dire qu'il est possible d'obtenir l'effet inventif, n'est pas standardisée. Ceci signifie qu'en l'espèce, la réalisation d'expériences démontrant l'absence réelle de virus pathogènes pour les vertébrés ou les humains dans une solution de FVIII ne constitue pas nécessairement l'unique moyen permettant de prouver la réduction d'une concentration ou l'absence totale de ces virus dans cette solution. Un système modèle significatif peut lui aussi servir de preuve.
- 53.3 Il en résulte, dans la présente espèce, que le seul fait que le brevet ne fasse mention d'aucune expérience réalisée avec des virus pathogènes pour les vertébrés ne permet pas de conclure à l'impossibilité de mettre en œuvre l'invention.
- 53.4 Le requérant n'a fourni aucun motif susceptible d'expliquer pourquoi le système modèle basé sur le phage Phi x 174 n'est pas significatif en la présente

espèce. L'argumentation du requérant n'est par conséquent pas suffisamment étayée.

La chambre fait remarquer à titre d'information complémentaire :

- 53.5 Selon la revendication 1, les virus pouvant être présents dans une solution de FVIII sont éliminés par filtration au moyen d'un filtre hydrophile d'une porosité de 15 nm. Ceci signifie que l'élimination des virus s'effectue sur la base de leur taille et non pas sur la base de leur spécificité parasitaire.
- 53.6 Dans le document D6, page 136, deuxième colonne, 1er alinéa dans son intégralité, est constaté ce qui suit : "*[...] the efficiency of nanofilters is predictable as it appears to be solely based on size exclusion, not on adsorption effects. All viral particles larger than the mean pore size of the membrane should be retained on the filter through plugging of the capillaries and trapping within the voids.*"
- 53.7 Le parvovirus B19 passe, en raison de sa taille, c'est-à-dire de sa petitesse, pour être l'un des virus humano-pathogènes les plus difficiles à éliminer. Dans le document D1 est constaté à la page 13, lignes 19 à 22 : "*The study was carried out on parvovirus, which are non-lipid-enveloped viruses and which have a size of 20-25 nm. In principle, experiments with such viruses fall into the "worst case" category since they are some of the smallest viruses known.*"

- 53.8 Le brevet précise également que l'élimination de parvovirus et de virus de l'hépatite A pose problème (alinéa [0008]).
- 53.9 La chambre part donc du principe qu'une solution peut être considérée comme étant "sécurisée viralement" au sens du brevet lorsque celle-ci est débarrassée pour le moins des parvovirus.
- 53.10 La taille des parvovirus est, selon les sources bibliographiques, de 18 à 20 nm, ou de 20 à 25 nm. Dans le brevet est indiqué que le bactériophage Phi x 174 a un diamètre compris entre 25 et 30 nm. Bien que ces deux types de virus n'aient pas la même taille, ils appartiennent toutefois pour le moins à la même catégorie de taille si bien que, selon la chambre, l'homme du métier considérerait que l'élimination du bactériophage Phi x 174 peut servir de modèle pour l'élimination du parvovirus.
- 53.11 L'état de la technique indique par ailleurs qu'il est courant de s'appuyer sur des systèmes modèles pour prouver la capacité d'un procédé à éliminer des virus. Le document D6 décrit à la page 136, colonne de droite, deuxième alinéa, ce qui suit : *"Our data confirm that the 15 nm Planova hollow fiber filter removed more than 6.3 log₁₀ of poliovirus Sabin type 1 (25-30 nm) and bovine parvovirus (20-25 nm). These viruses were selected for the validation experiment because they are both small non-enveloped viruses resistant to SD treatment and possibly, to a certain extent, to other virus inactivation treatments. In addition, bovine parvovirus and poliovirus Sabin type 1 are both good*

models for the plasma-borne viruses parvovirus B19 and hepatitis A virus, respectively."

- 53.12 L'exemple 6 énoncé dans le brevet doit donc être considéré comme une preuve de l'obtention à l'aide du procédé d'une solution de FVIII sécurisée viralement.
54. Enfin, le requérant fait valoir dans le mémoire exposant les motifs du recours en date du 23 avril 2009 au point 10.1 que les seules informations expérimentales données en exemple dans le brevet concernent une méthode dans le cadre de laquelle la solution de FVIII de départ est obtenue par une succession déterminée d'étapes de purification spécifiques tandis que le procédé revendiqué dans la revendication 1 n'est pas limité à l'utilisation de cette solution de départ particulière. L'invention revendiquée dans la revendication 1 n'est pas pour cette raison réalisable dans toute son étendue.
- 54.1 Il n'est toutefois pas nécessaire, pour que l'invention revendiquée puisse être considérée comme réalisable, de fournir dans le brevet un exemple pour chacun des modes de réalisation couverts par la revendication. Une invention revendiquée peut également être considérée comme étant réalisable lorsque le brevet ne fait mention que d'un seul ou même d'aucun exemple, notamment s'il semble plausible que l'homme du métier soit en mesure de reproduire sans efforts excessifs l'invention revendiquée sur la base des informations fournies dans l'ensemble par le brevet et en les complétant si nécessaire avec ses propres connaissances techniques, ou même uniquement sur la base de ses connaissances techniques (voir la Jurisprudence des

Chambres de Recours, 6ème édition 2010, II.A.3, en particulier 3(c), et 4.1.).

54.2 Il en résulte que le fait qu'il ne soit donné qu'un seul exemple d'obtention d'une solution de départ et par conséquent qu'un seul exemple de solution de départ, ne peut à lui seul servir de fondement à une objection d'impossibilité d'exécuter dans toute l'étendue revendiquée l'objet revendiqué dans la revendication 1. Le requérant n'ayant exposé aucun motif permettant de justifier pourquoi en l'espèce le seul exemple ne suffit pas - à la lumière des informations fournies dans la description et des connaissances techniques générales - pour mettre l'homme du métier en mesure de réaliser dans toute son étendue l'invention revendiquée, son argumentation n'a pas convaincu la chambre.

La chambre fait, à titre d'information complémentaire, remarquer ce qui suit :

54.3 L'étape considérée en l'espèce comme non exécutable, à savoir la première étape du procédé revendiqué dans la revendication 1, est définie comme suit dans la revendication 1 : "on prépare une solution de haute ou très haute pureté comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF".

54.4 L'homme du métier sait sur la base de la description du brevet, paragraphe [0031], ce qu'il doit entendre par une telle solution : "*De préférence, la solution de facteur VIII de départ aura une activité spécifique au moins égale à 50 UI/mg, de préférence au moins égale à 100 UI/mg, la filtrabilité de la solution augmentant avec l'activité spécifique du facteur VIII.*"

54.5 Différentes méthodes de l'état de la technique sont connues de l'homme du métier - et ces méthodes sont également décrites dans le brevet aux alinéas [0025] à [0029] - lesquelles conduisent à des solutions possédant de tels degrés de pureté.

La chambre est pour cette raison convaincue que par l'information fournie, l'homme du métier est mis en mesure d'obtenir non seulement la solution décrite à l'exemple 6 mais également toute la palette de solutions de départ définies dans la revendication 1 si bien qu'il ne peut y avoir ici impossibilité d'exécuter l'invention.

55. Les exigences de l'article 83 CBE peuvent pour cette raison être considérées comme satisfaites.

Revendications 19 à 21

Article 54 CBE

Document D1

56. Le requérant fait valoir que le document D1 décrit de manière implicite un produit couvert par le libellé de la revendication 19 vu que ce produit est le produit final du procédé décrit dans le document D1, lequel procédé est à son tour un procédé qui est couvert par le libellé du procédé défini dans les revendications 1 à 18.

57. Cette argumentation ne saurait être convaincante que si le document D1 décrit réellement un procédé couvert par le libellé des revendications 1 à 18.
58. Le document D1 décrit un procédé de filtration permettant l'élimination de virus dans des solutions contenant des macromolécules, en particulier des protéines.
59. Selon la chambre, l'homme du métier ne déduirait déjà pas de la divulgation du document D1 la caractéristique de procédé revendiquée dans la revendication 1 "on prépare une solution préalablement purifiée comprenant du complexe protéique facteur VIII-vWF" vu que, dans le contexte de ce qui est divulgué dans le document D1, il ne comprendrait pas implicitement que le terme "FVIII" indiqué à la page 5, ligne 21 inclut également des "complexes FVIII-vWF". Un examen plus approfondi n'est du reste pas nécessaire vu que, même si le document D1 décrit la purification d'une solution contenant du FVIII et du vWF, le document D1 ne décrit pas que la solution de départ obtenue est filtrée avec un filtre d'une porosité de 15 nm.
60. Le document D1 enseigne que la taille ou le poids moléculaire de la protéine à filtrer est déterminante pour le choix du filtre en relation avec sa porosité. Il est par exemple indiqué à la page 3, lignes 20 et 21 : *"The closer the molecular weight, or relative molecular mass, of the macromolecule lies to the pore size of the filter membrane, the more effective the present invention."* La phrase à la fin de la page 7 et au début de la page 8 précise que : *"To reach a maximum virus reduction, the virus filter should have a cut-off*

slightly higher than the macromolecule which is virus-filtered." Et enfin il est constaté à la page 8, ligne 14: *"As mentioned before, the choice of filter will depend on the size of the protein concerned..."*.

61. L'homme du métier déduit encore du document D1 que - comme également indiqué dans la revendication 1 - on augmente la concentration de sel dans la solution à filtrer avant filtration.
62. Le document D1 décrit de plus à la page 4, lignes 16 à 25, qu'il est possible d'utiliser des sels de la série Hofmeister. Ceux-ci comprennent également des sels avec des ions à effet chaotropique, par exemple des ions de calcium. Mais le document D1 précise à la page 4, lignes 14 à 16 aussi qu'on peut d'une manière générale utiliser tous les sels dans le cadre du procédé décrit dans le document D1 : *"When necessary, the total salt content of the solution can be adjusted by adding any acceptable salt. For instance, it is possible to use soluble inorganic salts, soluble organic salts or combinations of such salts."*
63. Le document D1 divulgue également que l'augmentation de la concentration de sel sert à diminuer l'interaction entre les différentes molécules. A la page 3, lignes 13 à 18 est précisé : *"It is believed that the enhanced filtering effect achieved at higher salt concentrations is because the protein contracts and can therewith pass more easily through the filter pores. It is also conceivable, that the interaction is reduced between macromolecules themselves and/or between the macromolecules and the material of the filter membrane. It is also conceivable that proteins having a large*

number of hydrophobic groups are influenced to a greater extent by an elevated salt concentration."

Le document D1 ne décrit cependant pas que les sels sont censés être utilisés pour dissocier le FVIII et le vWF.

64. En admettant à des fins d'argumentation que le document D1 décrit en effet qu'une solution contenant des complexes FVIII-vWF constitue une solution de filtration possible (voir point 59 supra), l'homme du métier déduirait de la divulgation du document D1 concernant la purification virale de solutions contenant du FVIII-vWF que le filtre doit être choisi de telle manière qu'il a une porosité qui laisse passer les complexes FVIII-vWF indissociés.
65. L'homme du métier sait, grâce à ses connaissances techniques, que le poids moléculaire de vWF varie vu que le vWF forme des multimères. L'homme du métier sait donc que le poids moléculaire de vWF dépend de son degré de multimérisation. Le poids moléculaire peut par exemple être de 20 000 kD (voir document D4, page 2, ligne 2 ainsi que le brevet, paragraphe [0012]).
66. Le document D1 énonce en particulier quatre filtres appropriés pour le procédé décrit, dont un filtre d'une porosité de 15 nm. Il est, s'agissant de ce filtre, uniquement précisé qu'il est utilisé pour l'élimination de virus de taille relativement petite, tels que par exemple le poliovirus (page 8, lignes 11 à 12). Le document D1 ne fournit aucune indication quant au poids moléculaire que les protéines peuvent avoir pour traverser ce filtre.

- En particulier, le document D1 n'enseigne pas d'une manière explicite que les filtres d'une porosité de 15 nm peuvent être utilisés pour la purification de complexes FVIII-vWF.
67. La chambre ne dispose en outre d'aucune information lui précisant que l'homme du métier sait sur la base de ses connaissances techniques si un complexe FVIII-vWF peut traverser un filtre d'une porosité de 15 nm.
68. La chambre parvient donc à la conclusion que l'homme du métier n'aurait pas déduit de la divulgation du document D1 qu'il doit utiliser un filtre d'une porosité de 15 nm pour la filtration d'une solution de complexes FVIII-vWF.
69. L'argument du requérant, selon lequel, lors de la mise en œuvre du procédé décrit dans le document D1 à partir d'une solution contenant du FVIII et du vWF, l'utilisation d'un sel avec des ions chaotropiques conduit de manière inhérente à une dissociation du FVIII et du vWF, et le produit final du procédé est de ce fait automatiquement une solution de facteur dépourvue de vWF de haut poids moléculaire, ne saurait donc convaincre la chambre puisque cette argumentation suppose que l'homme du métier choisisse un filtre d'une porosité de 15 nm pour la purification virale d'une solution de FVIII-vWF. Or ceci n'est pas le cas, comme constaté plus haut.
70. Le procédé décrit dans le document D1 n'est donc pas couvert par le libellé des revendications 1 à 18.

71. En conséquence, l'argumentation du requérant, selon laquelle le document D1 décrit implicitement un produit, qui est couvert par le libellé de la revendication 19, comme étant le produit final du procédé qui y est décrit car le procédé décrit dans le document D1 est un procédé qui est couvert par le libellé du procédé défini dans les revendications 1 à 18, n'a pas convaincu la chambre.

Document D2

72. La revendication 19 porte sur un produit caractérisé entre autres par les caractéristiques suivantes : Il s'agit d'une solution contenant du FVIII, celle-ci est sécurisée viralement et peut être obtenue à l'aide d'un des procédés définis dans les revendications 1 à 18.
73. La caractéristique se référant au procédé ne peut, en accord avec la jurisprudence constante des chambres de recours (Jurisprudence des Chambres de Recours, 6ème édition 2010, II. B.6.2, en particulier 4ème alinéa) être ignorée dans la présente espèce pour la définition de l'objet de la revendication 19 vu que d'autres caractéristiques de produit se manifestent à travers cette caractéristique, à savoir que la solution est "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire" et contient donc exclusivement du FVIII complexé au vWF de faible poids moléculaire (voir également paragraphe [0043] du brevet en cause).
74. Le document D2 décrit deux préparations de FVIII différentes : une première qui contient du FVIII complexé avec du vWF complexé et une seconde obtenue à la suite d'une étape de chromatographie supplémentaire

réalisée en présence d'ions Ca^{2+} . La Figure 6 présente le profil d'élution de cette chromatographie. La majeure partie de l'activité du FVIII est éluée environ dans les fractions 52 à 66.

75. Selon le requérant, cette solution citée en dernier et contenant du FVIII est couverte par le libellé de la revendication 19. L'homme du métier voit notamment dans la Figure 6 que non seulement le facteur VIII mais également le vWF sont contenus dans les fractions 52 à 66.
76. Il ne fait aucun doute que les deux solutions décrites dans le document D2 sont sécurisées viralement au sens du brevet.

Il convient par conséquent, en ce qui concerne la nouveauté de l'objet revendiqué, de constater si l'homme du métier aurait réellement déduit du document D2 que la solution qui y est décrite contient exclusivement du FVIII complexé avec du vWF de faible poids moléculaire et qu'elle est "essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire".

77. Selon la chambre, on peut même se demander si l'homme du métier aurait déduit du document D2 la divulgation selon laquelle la solution jugée destructrice de nouveauté par le requérant contient des "complexes" FVIII associés à du vWF, la chromatographie ayant été réalisée en présence de calcium dans les solutions tampons dans le but de dissocier le FVIII et le vWF, comme l'indique la légende relative à la Figure 6 : "Dissociation and separation of FVIII and vWF from the

complex in presence of 50mM calcium in the buffers."
D'où la présence d'ions Ca^{2+} dans l'éluat.

Le document D2 attribue à l'hétérogénéité de la molécule suite à la glycosylation et à l'interaction des deux molécules le fait que la dissociation n'a finalement pas été complète (page 189, colonne de gauche, lignes 9 à 15).

78. Une décision définitive à ce sujet n'est toutefois pas nécessaire vu que le document D2 ne divulgue ni la présence essentiellement exclusive de complexes FVIII associés à du vWF de faible poids moléculaire, ni l'absence essentielle de vWF de haut poids moléculaire.
79. L'homme du métier sait sur la base de ses connaissances techniques que le poids moléculaire de vWF varie vu que le vWF forme des multimères (voir également le point 65 ci-dessus). Ceci signifie que le vWF de haut poids moléculaire se distingue par un degré de multimérisation élevé, et le vWF de faible poids moléculaire, par un degré de multimérisation faible.
80. La solution soumise à la chromatographie présentée à la Figure 6 dans le document D2 a préalablement subi, entre autres, une étape de pasteurisation (c'est-à-dire qu'elle a été portée pendant 10 h à une température de 63°C) en vue de l'élimination virale. Concernant la présence de vWF dans la solution après pasteurisation, il est indiqué à la page 187, colonne de droite, lignes 9 et 10 et 18 à 23 : *"However, this kind of pasteurization will cause some loss of vWF (see Table 1). [...] The denatured proteins, in particular the vWF, also no longer bind to the column. Thus, subsequently a*

FVIII-vWF complex is eluted which contains a slightly lower amount of vWF which in turn has a reduced content of vWF multimers (see Fig 4 and Table 1)".

81. Le tableau 1 énoncé supra dans la citation décrit que la proportion de vWF dans le complexe avant pasteurisation est de 0.8 +/- 2 et, après pasteurisation, de 0.7 +/- 2. Ceci signifie que ledit tableau ne fait d'une manière générale qu'état d'une réduction du vWF ; celui-ci ne précise pas si la réduction porte exclusivement sur du vWF de haut poids moléculaire.
82. La légende de la Figure 4 également énoncée dans le passage cité ci-dessus se lit comme suit : "Fig 4. Separation of vWF multimers in plasma (lane 1) and pasteurized (lane 2) and non-pasteurized (only S/D treated) (lane 3) FVII-vWF complex, using the method according to Budde et al. [22]."
83. Sur le bord gauche de la Figure 4 se trouve une flèche verticale accompagnée de la mention "Mr". L'homme du métier déduirait de cette indication que la Figure 4 représente une séparation selon le poids moléculaire. Le document D2 décrit donc la répartition du poids moléculaire et, par voie de conséquence, indirectement le degré de multimérisation de vWF à partir de plasma, avant et après pasteurisation de la solution décrite dans le document D2.
84. La figure ne contient toutefois pas de marqueur de poids moléculaire ou autre indication permettant de déduire le poids moléculaire exact si bien que ni le poids moléculaire exact ni indirectement le degré de

multimérisation du vWF ne peuvent être déduits de la figure.

85. L'homme du métier déduit par conséquent de la Figure 4 uniquement que les multimères de vWF de poids moléculaire supérieur sont, après comparaison des multimères du plasma avec les multimères de l'échantillon non pasteurisé, moins nombreux. Une comparaison entre l'échantillon non pasteurisé et l'échantillon pasteurisé fait apparaître une diminution supplémentaire des multimères de vWF de haut poids moléculaire. En raison de l'absence de marqueurs de poids moléculaire, l'homme du métier ne pourra pas apprécier à partir de la Figure 4 si la diminution démontrée dans la plage de poids moléculaire supérieure est une diminution assimilable à une absence essentielle de vWF de haut poids moléculaire ou s'il n'y a plus que du vWF de faible poids moléculaire.
86. Compte tenu des observations faites aux points 75 à 80, la chambre conclut que l'homme du métier ne déduirait pas du document D2 que la solution décrite contenant des complexes FVIII-vWF est "essentiellement dépourvue" de vWF de haut poids moléculaire, après l'étape de pasteurisation. La chambre ne peut pas davantage conclure que l'homme du métier déduirait du document D2 que cette solution contient exclusivement des complexes FVIII de faible poids moléculaire.
87. Vu que cette solution obtenue après l'étape de pasteurisation et contenant des complexes FVIII-vWF est celle qui a été soumise à la chromatographie montrée à la Figure 6, l'absence essentielle de vWF de haut poids moléculaire, d'une part, et la présence exclusive de

complexes FVIII associés à du vWF de faible poids moléculaire, d'autre part, ne peuvent pas davantage être considérées comme étant décrites par référence à la liaison avec la solution décrite à la Figure 6 et jugée destructrice de nouveauté par le requérant. Le document D2 reste également muet sur une séparation par chromatographie des groupes de multimères.

88. Le document D2 ne décrit donc pas de solutions FVIII présentant toutes les caractéristiques indiquées dans la revendication 19.
89. En résumé, la chambre constate par conséquent que ni le document D1, ni le document D2 ne détruisent la nouveauté de l'objet de la revendication 19. Ceci est également valable pour l'objet des revendications 20 et 21 qui se réfèrent au produit caractérisé par la revendication 19 pour la première et la deuxième application médicale.

Article 56 CBE

L'état de la technique le plus proche

90. Les deux parties considèrent le document D2 comme représentant l'état de la technique le plus proche, et la chambre est elle aussi de cet avis.
91. Il ressort des observations faites plus haut dans le cadre de la nouveauté que la chambre estime que l'homme du métier interpréterait de telle manière le document D2 concernant les solutions de FVIII qui y sont décrites qu'il décrit des solutions comprenant des complexes FVIII-vWF, lesquelles ne sont pas clairement

définies en ce qui concerne le poids moléculaire ou le degré de multimérisation du vWF absent ou présent.

La différence entre les produits décrits dans le document D2 et le produit revendiqué dans la revendication 19 réside donc en ce que ce dernier est une solution de FVIII sécurisée viralement, laquelle est caractérisée, d'une part, par l'absence essentielle de vWF de haut poids moléculaire et, d'autre part, par la présence exclusive de complexes FVIII associés à du vWF à faible poids moléculaire.

Problème et solution

92. L'intimé expose qu'en ce qui concerne la solution de FVIII de l'état de la technique le plus proche, l'absence ou la présence d'un groupe particulier de multimères de vWF engendre deux effets. Cette solution présente a) une plus grande pureté et b) une plus grande stabilité en dépit de l'absence de la fraction contenant du vWF de haut poids moléculaire. L'intimé estime pour cette raison que le problème doit être formulé comme permettant la mise à disposition d'une solution de FVIII améliorée et sécurisée.
93. Le brevet ne mentionne pas d'essais comparatifs à partir des solutions de l'état de la technique le plus proche, à savoir à partir des solutions décrites dans le document D2. Il n'existe par conséquent pas de données explicites sur une quelconque amélioration par rapport à cette solution.
94. Le titulaire du brevet se réfère aux paragraphes [0015], [0043] et [0051] du brevet pour étayer son affirmation

selon laquelle la solution selon le brevet est une solution améliorée.

- 94.1 Les deux citations tirées des paragraphes [0043] et [0051] sont pertinentes quant à l'effet d'une stabilité suffisante :

Paragraphe [0043] : *"La solution de facteur VIII obtenue est appauvrie en facteur von Willebrand de très haut degré de polymérisation (> à 15) mais contient suffisamment de facteur von Willebrand de degré de polymérisation > à 5 et > à 10 pour recomplexer le facteur VIII après dialyse."*

Paragraphe [0051]: *" Cette solution de facteur VIII est appauvrie en facteur von Willebrand de très haut degré de polymérisation (> 15) mais contient suffisamment de facteur von Willebrand de degré de polymérisation > à 5 et > à 10 pour recomplexer le facteur VIII après dialyse."*

- 94.2 Il est donc exposé que la quantité de vWF est suffisante pour recomplexer le FVIII. Cette déclaration ne signifie pas *prima facie* que la stabilité du complexe est suffisante.
- 94.3 Le brevet ne fournit pas non plus d'indications quant à la stabilité du complexe FVIII-vWF. Il est envisagé, au paragraphe [0032], d'ajouter de l'albumine comme stabilisateur (*"L'activité spécifique telle qu'indiquée s'entend avant ajout éventuel d'albumine en vue de la stabilisation du facteur VIII."*). La chambre en conclut par conséquent que l'homme du métier n'aurait pas forcément déduit de l'énoncé des paragraphes [0043] et

[0051], selon lequel la quantité de vWF est suffisante pour recomplexer le facteur VIII, que le complexe FVIII-vWF est stable en dépit de l'absence de vWF de poids moléculaire élevé.

Le passage suivant tiré du paragraphe [0015] est pertinent concernant l'effet du degré de pureté plus élevé :

"Le procédé selon l'invention permet également d'augmenter significativement les rendements de filtration grâce à la diminution de la quantité de complexes protéiques de haut poids moléculaire, et d'obtenir une solution ayant un degré de pureté satisfaisant tout en assurant l'élimination virale des virus pathogènes humains de taille > 15 nm."

- 94.4 Il est ici précisé, d'une part, que ladite diminution permet d'augmenter le rendement du procédé et, d'autre part, que la pureté du produit est suffisante. Il ne ressort donc pas *prima facie* de cette citation que le degré de pureté est "plus élevé".
- 94.5 L'absence de vWF de haut poids moléculaire ne peut en soi pas davantage impliquer une augmentation du degré de pureté vu qu'il n'est suggéré ni dans le brevet, ni dans les documents présents dans la procédure et susceptibles de représenter les connaissances techniques générales, que le vWF de haut poids moléculaire puisse être considéré comme une impureté.
95. La chambre parvient par conséquent à la conclusion qu'aucun des deux effets invoqués par l'intimé dans le brevet n'est prouvé et encore moins par une comparaison

avec le produit de l'état de la technique le plus proche. Selon la jurisprudence des chambres de recours, les effets invoqués par l'intimé ne sauraient de ce fait être pris en considération pour formuler le problème (Jurisprudence des Chambre de Recours, I.D.4.1, premier et second alinéa et 4.2, alinéa 1- ; I.D.9.9).

96. Le problème à résoudre est donc la mise à disposition d'une solution de FVIII alternative appropriée pour le traitement des maladies liées au FVIII.

Caractère évident

Document D2

97. Au regard de la solution revendiquée dans la revendication 19, il se pose la question de savoir si l'homme du métier, qui veut préparer une solution de FVIII alternative, aurait été incité à préparer une solution de FVIII essentiellement dépourvue de vWF de haut poids moléculaire et comprenant donc uniquement des complexes associés à du vWF de faible poids moléculaire.

98. L'essence de l'enseignement dans le document D2 est contenue dans le dernier alinéa de l'introduction :

"Here, the behaviour of FVIII and vWF in different chromatographic systems is described. As a practical example, a newly designed production process for double virus inactivated highly enriched FVIII is described. A key role in the process is played by anion-exchange chromatography with biocompatible synthetic resins."

Uniquement dans ce cadre-là, soit dans le cadre de la double purification virale et chromatographie améliorée, le document D2 évoque que la diminution de la proportion de vWF dans la solution est obtenue par pasteurisation et présente à la Figure 4 une comparaison entre les multimères dans le plasma, et avant et après pasteurisation (voir supra points 80 à 83).

99. La chambre ne saurait toutefois reconnaître dans ce contexte d'ensemble général quelconque indication pouvant suggérer à l'homme du métier de réduire la part d'un certain groupe de multimères de vWF, à savoir les multimères de faible poids moléculaire.
100. La chambre parvient ainsi à la conclusion que l'objet de la revendication 19 n'est pas évident à la lumière du document D2.

Document D3

101. Selon le requérant, la phrase suivante tirée du document D3 suggère la réduction du vWF de haut poids moléculaire pour des raisons de réduction de l'antigénicité (colonne 2, lignes 21 à 27) :

"It is highly desirable to be able to purify Factor VIII:C with respect to Factor VIII:R and the other plasma proteins with which Factor VIII:C is normally found in order to provide antihemophilic therapy without risks of antigenic or viral side effects."

102. Le requérant a, lors de la procédure orale, su exposer de manière convaincante pour la chambre que l'homme du

métier lisant la phrase citée ci-dessus en liaison avec la phrase précédente n'aurait pas considéré le vWF comme compris dans l'expression "protéine plasmatique".

La phrase précédente citée plus haut sous le point 101 se lit comme suit :

"These conditions for dissociation are used in conjunction with chromatography of AHF plasma concentrates on aminohexyl-sepharose, quaternary aminoethyl-sepharose, or polyelectrolytes to separately elute Factor VIII:C and Factor VIII:R, often with reduced contamination by other plasma proteins."

103. Dans cette phrase, les protéines plasmatiques sont considérées comme constituant une source de "contamination". Cette idée ne serait pas venue à l'homme du métier en liaison avec du vWF vu qu'il est connu que le vWF constitue un important stabilisateur. Pour cette raison, l'homme du métier n'établirait pas non plus de lien entre le vWF et l'antigénicité. Il ne découle pas du document D3 qu'il faut d'une manière générale, pour des raisons d'antigénicité, diminuer la proportion de vWF, et plus particulièrement pas qu'il faut réduire la part du groupe des multimères de haut poids moléculaire.
104. L'objet de la revendication 19 ne peut pas davantage être déduit de façon évidente du document D3.
105. La revendication 19 répond par conséquent aux exigences de l'article 56 CBE. Ceci est également vrai pour l'objet des revendications 20 et 21 qui se réfèrent à

l'application médicale du produit figurant dans la revendication 19.

Revendications 1 à 18

Articles 54 et 56 CBE

106. Un procédé permettant l'obtention d'un nouveau produit inventif doit forcément être considéré comme un procédé nouveau impliquant une activité inventive. La chambre juge par conséquent que l'objet des revendications de produit 19 à 21 est nouveau et implique une activité inventive, et qu'il en va de même pour l'objet des revendications 1 à 18, qu'elle juge nouveau et impliquant une activité inventive.

107. La chambre fait cependant remarquer ce qui suit concernant l'argumentation des parties au sujet de la nouveauté et de l'activité inventive de l'objet des revendications de procédé 1 à 18.

Document D1

108. Le requérant a fait valoir l'absence de nouveauté de l'objet de la revendication 1 eu égard au document D1. Les motifs pour lesquels la chambre ne partage pas cet avis sont indiqués aux paragraphes 55 à 67 supra.

Document D2

109. Selon l'avis du requérant, la revendication 1 est dénuée d'activité inventive par rapport au document D2.

La chambre n'est pas de cet avis pour les raisons suivantes.

110. Le document D2 représente l'état de la technique le plus proche. Il décrit un procédé pour obtenir à partir de plasma une préparation hautement purifiée contenant des complexes FVIII-vWF. Les virus sont éliminés en deux étapes. Pendant la première étape, une combinaison de TnBP et de Tween est apportée à la solution hautement purifiée et contenant des complexes FVIII-vWF, ce qui permet l'élimination des virus enveloppés. Après avoir été soumis à une chromatographie d'échange d'anions, l'éluat contenant des complexes FVIII-vWF est alors pasteurisé pour éliminer les virus non enveloppés, ce après quoi est effectuée une nouvelle chromatographie d'échange d'anions pour purifier les protéines dénaturées pendant la pasteurisation. Y est également décrite une étape chromatographique supplémentaire en vue de la dissociation entre le FVIII et le vWF.
111. Le procédé revendiqué diffère du procédé décrit dans le document D2 en ce que plus particulièrement des virus de petite taille et non enveloppés sont éliminés de la solution non pas par pasteurisation, mais par filtration de la solution à l'aide d'un filtre d'une porosité de 15 nm.
112. Rien de ce qui est divulgué dans le document D2 n'indique à la chambre qu'une des étapes de chromatographie d'échange d'anions sert à éliminer les virus. La chambre ne peut donc pas suivre le raisonnement du requérant lorsqu'il expose que la différence entre ce qui est divulgué dans le document

- D2 et le brevet réside dans ce que le procédé décrit dans le brevet utilise un filtre d'une porosité de 15 nm au lieu de recourir à la chromatographie d'échange d'anions pour éliminer les virus.
113. Le problème que le brevet se propose de résoudre à la lumière du document D2 est, selon la chambre, de mettre à disposition un procédé alternatif pour obtenir à partir d'une solution contenant des complexes FVII-vWF une solution sécurisée viralement, plus particulièrement une solution débarrassée par purification des virus de petite taille et non enveloppés, tels que le parvovirus, et contenant des complexes FVIII-vWF.
114. La solution selon les revendications de ce problème consiste (i) à ajouter un ion à effet chaotropique à la solution contenant des complexes FVIII-vWF préalablement purifiée, et ce dans une concentration suffisante pour dissocier le FVIII et le vWF, et ensuite (ii) à filtrer la solution ainsi obtenue à travers un filtre d'une porosité de 15 nm. Ces mesures permettent la rétention sur le filtre aussi bien des virus - en particulier des virus non enveloppés et de petite taille - que la rétention sur le filtre du vWF de haut poids moléculaire.
115. L'homme du métier sait de l'état de la technique qu'en particulier les virus non enveloppés de petite taille peuvent être éliminés par nanofiltration, soit par filtration à l'aide de filtres de petite porosité, de solutions protéiques. Le filtre Planova 15 N, soit un filtre hydrophile d'une porosité de 15 nm également

- utilisé dans les exemples cités dans le brevet, représente un tel filtre.
116. Lors de l'élimination de virus à partir de solutions protéiques, il ne s'agit pas seulement d'éliminer des virus. Il faut également récupérer la protéine. C'est pourquoi, lors de l'élimination de virus par filtration, le choix du filtre quant à sa porosité ne peut pas seulement dépendre de la taille du virus à éliminer.
117. Le document D6 décrit comment éliminer avec succès les virus non enveloppés de petite taille, tels que par exemple le poliovirus ou le parvovirus bovin à partir d'une solution contenant un facteur IX ou XI au moyen d'un filtre Planova 15.
118. L'homme du métier sait à la lumière de l'état de la technique (par exemple documents D7, D8) que les protéines ayant un poids moléculaire relativement élevé peuvent également traverser le filtre Planova 15 N - par exemple un anticorps IgM d'un poids moléculaire de 970 kD - tandis que les molécules d'un faible poids moléculaire, telles qu'un anticorps IgA d'un poids moléculaire de 385 kD ne le peuvent pas.
119. Le brevet contient un paragraphe [0012] où il est décrit (voir également le document D4) que le poids moléculaire de complexes FVIII-vWF - et il s'agit du poids moléculaire qui importe dans ce contexte vu que la solution à filtrer est une solution contenant du FVIII et du vWF - peut atteindre jusqu'à 20 000 kD. Le diamètre de cette molécule indiqué dans le brevet, paragraphe [0012], s'élève à env. 106 nm.

120. Il ressort du document D8 que le poids moléculaire ne constitue pas à lui seul un paramètre fiable pour prévoir la filtrabilité de protéines à l'aide de filtres d'une porosité de 15 nm. Comme le décrit le document D8, celle-ci dépend également dans une large mesure des propriétés statiques de la molécule. Il est constaté dans le document D8 qu'un anticorps IgM possède une structure flexible et peut pour cette raison, en dépit de sa petite taille, fort bien passer à travers des pores d'un petit diamètre de 15 nm.
121. La chambre ne dispose d'aucune précision la portant à penser que l'homme du métier dispose de connaissances concrètes sur la flexibilité du complexe FVIII-vWF.
122. Selon l'avis de la chambre, l'homme du métier tendrait à penser que, déjà rien que par le fait qu'il s'agit d'un complexe, et de surcroît d'un complexe de composition moléculaire variable, la flexibilité d'un tel complexe ne devrait pas être suffisante pour compenser la taille moléculaire résultant du haut poids moléculaire et pour traverser un filtre d'une porosité de 15 nm.
123. Il est certes constaté dans le document D6 entre autres à la page 137, première colonne, deuxième alinéa : *"In conclusion, nanofiltration to remove viruses in concentrates of plasma proteins with molecular weight of at least 180 000 daltons is feasible without altering their in vitro properties"*.

Mais il est aussi précisé à la même page, à la fin de la deuxième colonne :

- 123.1 La chambre estime qu'à la lecture de la première déclaration sus-citée et tirée du document D6, l'homme du métier ne saurait pas dire si elle s'applique à des complexes. La deuxième déclaration suggère plutôt qu'il y a des doutes quant à la possibilité de réussir à filtrer de telles molécules de haut poids moléculaire à l'aide d'un filtre d'une porosité relativement petite. Au mieux, elle suggère tout au plus que cela vaut la peine d'essayer.
124. Selon la jurisprudence constante, l'homme du métier a toutefois besoin de raisons prometteuses pour être incité à agir d'une certaine manière (voir par exemple la Jurisprudence des Chambre de Recours, 6ème édition 2010, I.D.5., alinéas 4 à 7).
125. Or, selon la chambre, aucun document de l'art antérieur présent dans la procédure ne suggérera à l'homme du métier de réduire avant filtration la taille moléculaire par dissociation du complexe FVIII-vWF, avec les conséquences que cela comporte, c'est-à-dire que le vWF de haut poids moléculaire va être retenu sur le filtre sans toutefois le colmater et que le FVIII et la part restante de vWF vont passer indemnes le filtre et recomplexer dans l'éluat.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision attaquée est annulée.

2. L'affaire est renvoyée à l'instance du premier degré afin de maintenir le brevet avec les revendications 1 à 21 selon la requête subsidiaire 1C soumise avec la lettre du 8 juillet 2011 et une description qui y doit être adaptée.

Le Greffier :

Le Président :

P. Cremona

C. Rennie-Smith