

**Code de distribution interne :**

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

**D E C I S I O N**  
**du 6 octobre 2005**

**N° du recours :** W 0023/04 - 3.3.08

**N° de la demande :** PCT/FR 02/01983

**N° de la publication :** WO 2002/101003

**C.I.B. :** C12N

**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**  
Préparation stéréosélective de L-acides aminés cycliques

**Demandeur :**  
Rhodia Chimie

**Opposant :**

-

**Référence :**  
Acides aminés cycliques/RHODIA

**Normes juridiques appliquées :**  
PCT Art. 17.3 a)  
PCT R. 40, 13

**Mot-clé :**  
"Réserve - non-fondée"

**Décisions citées :**  
W 6/90, G 1/89

**Exergue :**

-



N° du recours : W 0023/04 - 3.3.08

Demande internationale n° PCT/FR 02/01983

**D E C I S I O N**  
de la Chambre de recours technique 3.3.08  
du 6 octobre 2005

**Demandeur :** Rhodia Chimie  
26 quai Alphonse Le Gallo  
F-92512 Boulogne Billancourt Cedex (FR)

**Mandataire :** Pras, Jean-Louis  
Cabinet Lavoix  
2 Place d'Estienne d'Orves  
F-75441 Paris Cedex 09 (FR)

**Objet de cette décision :** Réserve formulée par le déposant à la règle 40.2c) du Traité de Coopération en matière de brevets à l'encontre de l'invitation (fixation de taxes additionnelles) de l'Office européen des brevets (administration chargée de la recherche internationale) du 2 juillet 2003.

**Composition de la Chambre :**

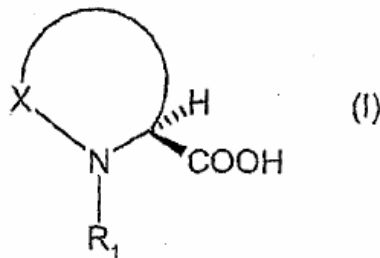
**Président :** L. Galligani  
**Membres :** F. Davison Brunel  
B. Günzel

## Exposé des faits et conclusions

I. La demande internationale PCT/FR 02/01983 a été déposée le 10 Juin 2002 comportant 20 revendications.

Les revendications 1, 10, 17, 18 et 19 étaient libellées comme suit :

"1. Procédé de production d'un L-acide aminé cyclique de formule (I) ou d'un de ses sels ou dérivés



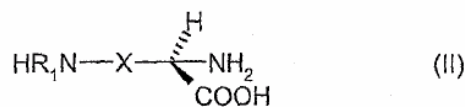
dans laquelle :

\* R<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6 atomes de carbone et un radical acyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6 atomes de carbone ; et

\* X représente une chaîne hydrocarbonée saturée, ou partiellement ou totalement insaturée, linéaire ou ramifiée en C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, de préférence en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, comprenant éventuellement dans la chaîne et/ou en bout de chaîne un ou plusieurs hétéroatomes ou hétérogroupe(s) choisis parmi O, S, P, NR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> représentant H ou un groupe alkyle ou acyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, la dite chaîne étant également éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents choisis parmi -R, -OR, -SR, =O, C(O)OR, -C(S)OR, -C(O)NR'R'', -C(S)NR'R'', -CN, -NO<sub>2</sub>, -X,

-MgX, -NR'R'', -NR'C(O)R, -SiR et -SiOR, R, R', R'', identiques ou différents, représentant l'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifiée, saturé, ou totalement ou partiellement instauré [sic], et comportant de 2 à 20 atomes, étant entendu que R' et R'' peuvent former un cycle avec l'atome qui les porte, caractérisé en ce que :

a) l'on fait réagir un L-acide aminé de formule (II) :



dans laquelle X et R<sub>1</sub> sont tels que définis ci-dessus ;

ou un sel ou dérivé de celui-ci,

ou un mélange énantiomère comprenant un L-acide diaminé de formule (II) et un D-acide diaminé correspondant, leurs sels ou dérivés en proportions variables, de préférence en milieu aqueux,

en présence d'une ornithine cyclodéaminase, ou d'un polypeptide homologue à l'ornithine cyclodéaminase, l'enzyme ou le polypeptide homologue étant obtenus à partir d'un vecteur d'expression recombinant exprimant la dite enzyme ou le dit polypeptide homologue,

b) l'on récupère le L-acide aminé cyclique de formule (I) ou un sel ou dérivé de celui-ci en un excès énantiomérique d'au moins 80 %.

10. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'ornithine cyclodéaminase est celle d'Agrobacterium C58.

17. Polynucléotide comprenant la séquence SEQ ID n° 1.
18. Polynucléotide comprenant la séquence SEQ ID n° 2.
19. Polynucléotide comprenant la séquence SEQ ID n° 5."

Les revendications 2 à 9, 11 à 16 ont trait à des caractéristiques particulières du procédé selon la revendication 1. La revendication 20 a trait à des composés de formule (I) substantiellement obtenus par le procédé selon l'une des revendications 1 à 16.

- II. Le 2 juillet 2003, l'Office européen des brevets, en sa qualité d'administration chargée de la recherche internationale (ACRI), a adressé au déposant conformément à l'article 17. 3) a) et à la règle 40.1 du PCT, une invitation à payer deux taxes de recherche additionnelles dans un délai de trente jours au motif que la demande ne satisfaisait pas à l'exigence d'unité d'invention, puisqu'elle contenait, outre l'invention mentionnée en premier lieu, deux inventions additionnelles.

Les trois groupes d'inventions ont été identifiés comme suit :

1. Revendications 1-9, 11-14, 16, 20 (toutes partiellement), 10 complètement :

Procédé de production d'un L-acide aminé cyclique de formule I telle que définie dans la revendication 1 (ou 2, 3, 6, 7 ou 8) caractérisé en ce que l'on fait réagir un L-acide diaminé de formule II telle que définie dans la revendication 1 ou un mélange énantiomère comprenant

un L-acide diaminé de formule II et un D-acide diaminé correspondant en milieu aqueux en présence d'une ornithine cyclodéaminase recombinante d'*Agrobacterium tumefaciens* C58, exprimée (dans *E.coli*) par le gène *ocd* de la souche *Agrobacterium tumefaciens* C58. Composé de formule I selon la revendication 20 obtenu par le procédé décrit ci-dessus.

2. Revendications 1-9, 11-16, 20 (toutes partiellement), 17 complètement :

Procédé de production d'un L-acide aminé cyclique de formule I telle que définie dans la revendication 1 (ou 2, 3, 6, 7 ou 8) caractérisé en ce que l'on fait réagir un L-acide diaminé de formule II telle que définie dans la revendication 1 ou un mélange énantiomère comprenant un L-acide diaminé de formule II et un D-acide diaminé correspondant en milieu aqueux en présence d'une ornithine cyclodéaminase recombinante de *Streptomyces pristinaespiralis*, PipA exprimée (dans *E.coli*) par le gène de la souche *Streptomyces pristinaespiralis*, *pipA* (ou par le gène modifié *pipA\** de SEQ ID NO: 1) de la souche *Streptomyces pristinaespiralis*. Polynucléotide comprenant la séquence SEQ ID NO: 1. Composé de formule I selon la revendication 20 obtenu par le procédé décrit ci-dessus.

3. Revendications 1-9, 11-16, 20 (toutes partiellement) ; 18, 19 (toutes les deux complètement) :

Procédé de production d'un L-acide aminé cyclique de formule I telle que définie dans la revendication 1 (ou 2, 3, 6, 7 ou 8) caractérisé en ce que l'on fait réagir un L-acide diaminé de formule II telle que définie dans

la revendication 1 ou un mélange énantiomère comprenant un L-acide diaminé de formule II et un D-acide diaminé correspondant en milieu aqueux en présence d'une ornithine cyclodéaminase recombinante de *Streptomyces hygroscopicus* RapL, (exprimée dans *E.coli*) par le gène rapL (ou par le gène modifié rapL\* de séquence SEQ ID NO : 2 ou rapL\*\* de séquence SEQ ID NO : 5) de la souche *Streptomyces hygroscopicus*. Polynucléotide comportant la séquence SEQ ID NO: 2. Polynucléotide comportant la séquence SEQ ID NO : 5. Composé de formule I selon la revendication 20 obtenu par le procédé décrit ci-dessus."

Les motifs invoqués pour étayer l'objection de manque d'unité peuvent être résumés de la façon suivante :

L'art antérieur comprenait de nombreux documents décrivant un procédé de production d'un L-acide aminé cyclique à partir d'ornithine en utilisant une ornithine cyclodéaminase, par exemple, le document Schindler et al., J. of Bact., Vol. 171, No.2, pages 847 à 854, 1989, qui décrit un procédé de production de proline à partir d'ornithine en utilisant l'ornithine cyclodéaminase recombinante d'*Agrobacterium tumefaciens* C58. Au vu de l'art antérieur, le problème de la présente demande se résumait à la provision d'autres procédés de production d'un L-acide aminé cyclique en utilisant une ornithine cyclodéaminase. Les trois solutions apportées étaient trois procédés utilisant l'ornithine cyclodéaminase dérivée d'*Agrobacterium tumefaciens*, de *Streptomyces pristinaespiralis* ou de *Streptomyces hygroscopicus*.

Etant donné que des procédés utilisant une ornithine cyclodéaminase (recombinante) avaient déjà été décrits

dans l'état de la technique, suite aux différences d'origine et de structure entre les enzymes utilisées, et compte tenu de ce que nulle autre caractéristique pouvait être distinguée qui eût pu être considérée comme une caractéristique technique spéciale au regard de l'art antérieur, il n'y avait pas de concept inventif unique selon Règle 13.1 PCT couvrant la pluralité des solutions proposées. Par voie de conséquence, l'unité d'invention requise n'existait pas.

Le rapport de recherche a été établi pour le premier des groupes d'inventions sus-identifiés.

- III. Le 31 Juillet 2003, le déposant a payé les deux taxes de recherche additionnelles exigées sous réserve, en application de la règle 40.2 c) PCT. Dans sa déclaration motivée accompagnant le paiement des taxes additionnelles, le déposant a argumenté que le concept inventif de la présente invention était la préparation d'un L-acide aminé cyclique à partir d'un L-acide diaminé linéaire en présence d'une **"ornithine cyclodéaminase (ou d'un peptide homologue à celle-ci) obtenue à partir d'un vecteur recombinant"**, autrement dit, **"en présence d'une enzyme recombinante"**.
- IV. Le 7 novembre 2003, l'ACRI a transmis au déposant le rapport de recherche international établi sur l'ensemble des revendications. Après avoir re-examiné l'invitation selon la règle 40.2 (e) du PCT, elle a notifié au déposant que son argumentation n'invalidait pas les raisons conduisant à la déclaration de l'absence d'unité, en particulier, puisque l'enzyme décrite dans le document Schindler et al., supra était une enzyme recombinante. Ainsi, le concept que l'enzyme utilisée



était une ornithine cyclodéaminase recombinante ne pouvait être le concept général inventif unique selon la règle 13.1 du PCT. Elle a donc conclu qu'aucune taxe additionnelle n'était à rembourser. Le déposant était, par ailleurs, invité à payer la taxe de réserve dans un délai d'un mois.

- V. Le 5 décembre 2003, le déposant s'est acquitté de la taxe de réserve.

### **Motifs de la décision**

1. La réserve est recevable.
2. Selon la règle 13.1 PCT, la demande internationale ne peut porter que sur une invention ou une pluralité d'inventions liées entre elles de telle sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif général. Par ailleurs, pour déterminer si plusieurs inventions sont liées entre elles de telle sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif général, il est indifférent que les inventions fassent l'objet de revendications distinctes ou soient présentées comme des variantes dans le cadre d'une seule et même revendication (Règle 13.3 PCT). Si l'ACRI considère que les revendications manquent d'unité, elle peut inviter le déposant à payer des taxes additionnelles conformément aux dispositions de l'article 17. 3) a) PCT.
3. Le manque d'unité d'invention peut apparaître directement **a priori** avant que les revendications soient examinées à la lumière de l'état de la technique qui a pu être déterminé lors de la recherche (cf. décision

W6/90, OJ OEB 1991, 48). En outre, conformément à la décision G1/89 (OJ OEB 1991, 155) de la Grande Chambre de Recours, l'ACRI peut faire une objection de manque d'unité **a posteriori**, c'est à dire après qu'elle ait considéré cet état de la technique. La Grande Chambre a cependant indiqué que les conclusions tirées par l'ACRI de cette considération ne sauraient constituer qu'un avis provisoire au sujet de la nouveauté et de l'activité inventive, qui ne liait en aucune manière l'autorité compétente à effectuer l'examen quant au fonds de la demande (point 8, Motifs de la décision). Par ailleurs, dans le point 8.2 de la décision, la Grande Chambre de Recours a souligné que l'ACRI devrait bien entendu toujours s'efforcer de traiter le déposant de manière équitable ; le paiement des taxes additionnelles n'étant exigé que dans des cas où la situation était parfaitement claire.

4. Dans la demande internationale (pages 4 et 5), la déposante définit l'objet de l'invention comme étant la possibilité de convertir avec des rendements élevés des solutions concentrées d'acides diamminés en acides  $\alpha$ -iminocycliques en mettant en oeuvre l'enzyme ornithine cyclodéaminase (OCD) de la souche *Agrobacterium* C58 ou des enzymes homologues, ou des microorganismes recombinants produisant de telles enzymes. A la page 8, il est mentionné que par "ornithine cyclodéaminase", on entend toute enzyme susceptible de cycliser un acide diamminé, notamment l'ornithine et la lysine. L'invention telle que revendiquée couvre un procédé de production d'acide aminés cycliques au moyen d'ornithine cyclodéaminases selon cette définition, provenant de différents organismes, susceptibles de cycliser l'ornithine ou la lysine, ainsi que les gènes codant

pour certaines de ces enzymes et les composés obtenus par le procédé revendiqué. On peut donc conclure qu'il n'y a pas manqué d'unité **a priori**.

5. Il reste à évaluer s'il y a manqué d'unité d'invention **a posteriori** c'est à dire en tenant compte de l'état de la technique. Schindler et al., supra présente une étude d'ornithine cyclodéaminases produites par diverses souches *Agrobacterium tumefaciens*. L'une de ces souches est la souche C58 chez laquelle l'enzyme est exprimée à partir du plasmide Ti sauvage pTiC58. La région noc de pTiC58 est clonée sur un plasmide d'*E.coli*, pour donner le plasmide pGS251. Lorsqu'il est transféré chez *E.coli*, pGS251 exprime l'ornithine cyclodéaminase C58 (OCD(C58) ; Matériels et méthodes, premier paragraphe). La cyclisation de la L-ornithine (un acide diaminé de formule II) en L-proline (un acide aminé cyclique de formule I) au moyen de l'enzyme OCD(C58) recombinante exprimée par les cellules d'*E.coli* transformées par pGS251 est décrite page 848 ("OCD incubations"). La proline ainsi produite est récupérée et quantifiée sur chromatographie en couche mince.
  
6. Cet enseignement est indubitablement compris dans l'objet de la revendication 1 puisque, dans le but d'obtenir un acide aminé cyclique à partir d'un acide diaminé, il fait intervenir la même enzyme recombinante que celle qui fait l'objet de la revendication 10 dépendante de la revendication 1 et ce, de manière équivalente à celle décrite dans l'exemple 8 de la présente demande destiné à illustrer le procédé selon la revendication 1. Il peut donc être conclu que l'état de la technique divulgue un exemple du concept général commun aux groupes d'inventions revendiquées :

l'utilisation d'une ornithine cyclodésaminase **recombinante** pour la production d'acides aminés cycliques à partir d'acides diamminés. Ce concept n'apparaît pas nouveau.

7. En conséquence, l'argumentation du déposant selon laquelle le concept inventif commun reliant les différents groupes d'inventions serait l'utilisation d'ornithine cyclodéaminases recombinantes ne tient pas. L'exigence d'unité d'invention n'est pas remplie car les trois groupes d'inventions ne sont pas liés entre eux par un "élément technique particulier" dans le cadre d'un seul concept inventif général.
8. Sur la base des considérations qui précèdent, la Chambre retient donc l'objection de manque d'unité soulevée par l'ACRI. L'invitation à payer des taxes additionnelles est justifiée.

## **Dispositif**

**Pour ces motifs, il est décidé ce qui suit :**

La réserve est rejetée conformément aux dispositions de la règle 40.2(c) PCT.

Le Greffier :

Le Président :

G. Rauh

L. Galligani