

Code de distribution interne :

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

**Liste des données pour la décision
du 11 mai 2012**

N° du recours : T 1250/10 - 3.3.03
N° de la demande : 04742458.5
N° de la publication : 1611160
C.I.B. : C08B 37/00
Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Réticulation de polysaccharides de faible et forte masse moléculaire ; préparation d'hydrogels monophasiques injectables ; polysaccharides et hydrogels obtenus.

Demanderesse :

Allergan Industrie

Référence :

-

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 84

Mot-clé :

"Clarté (non)"

Décisions citées :

-

Exergue :

-



N° du recours : T 1250/10 - 3.3.03

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.03
du 11 mai 2012

Requérante :
(Demanderesse)

Allergan Industrie
ZA de Pré-Mairy
Route de Proméry
F-74370 Pringy (FR)

Mandataire :

Dr. Elisabeth Engelhard
Hoffmann Eitle
Arabellastrasse 4
D-81925 München (DE)

Décision attaquée :

Décision de la division d'examen de l'Office européen des brevets postée le 14 janvier 2010 par laquelle la demande de brevet européen n° 04742458.5 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 97(2) CBE.

Composition de la Chambre :

Président : B. ter Laan
Membres : D. Marquis
C. Vallet

Exposé des faits et conclusions

I. Le présent recours a été déposé par la demanderesse à l'encontre de la décision de la division d'examen du 14 janvier 2010 de rejeter la demande de brevet européen No. 04742458.5 aux motifs que l'objet de la revendication 1 de la requête principale et de chacune des requêtes subsidiaires manquait de clarté (article 84 CBE).

II. La décision était fondée sur une requête principale ainsi que quatorze requêtes auxiliaires, la revendication 1 de la requête principale s'énonçant comme suit :

1. Procédé de réticulation d'au moins un polymère, choisi parmi les polysaccharides et leurs dérivés, caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre :

- sur un mélange renfermant au moins un polymère de faible masse moléculaire et au moins un polymère de forte masse moléculaire ;
- en solvant aqueux, par action d'au moins un agent de réticulation au moins bifonctionnel ; ledit au moins un agent de réticulation au moins bifonctionnel intervenant en une quantité telle qu'il assure théoriquement un taux de réticulation, défini par le rapport : $100 \times (\text{nombre total de fonctions réactives dudit agent de réticulation} / \text{nombre total de motifs disaccharidiques des molécules de polymère présentes})$, compris entre 0,5 et 70 %.

III. La division d'examen a estimé que l'objet de la revendication 1 de la requête principale manquait de clarté (article 84 CBE) car les poids moléculaires des polymères y étaient caractérisés par des expressions relatives ("faible" et "forte") et que ni le type de poids moléculaire, ni sa méthode de mesure n'y étaient indiqués. Il en avait été conclu que les poids moléculaires n'étaient pas clairement définis. Comme

aucune des requêtes auxiliaires n'indiquait le type ou la méthode de mesure des poids moléculaires, ces requêtes manquaient aussi de clarté. De plus, les requêtes auxiliaires 1, 2, 3, 3'', 3''', 4, 5 et 5A contenaient encore les expressions relatives "faible" et "forte" masses moléculaires et la définition des domaines de valeurs des poids moléculaires introduite dans les requêtes auxiliaires 6, 6A, 6'', 6''', 7 et 8 manquait de clarté. La demande fut donc refusée.

- IV. Le 12 mars 2010, la demanderesse a formé un recours à l'encontre de la décision de rejet de la division d'examen. La taxe de recours a été acquitté le même jour.
- V. Avec le mémoire de recours déposé le 25 mai 2010 la requérante a aussi déposé une nouvelle requête principale et a argumenté en substance que l'objet revendiqué satisfaisait aux exigences de l'article 84 CBE.
- VI. Dans sa notification signifiée le 14 février 2012 annexée à la citation à la procédure orale, la Chambre a fait part de son avis provisoire selon lequel les revendications de la requête principale ne semblaient pas trouver de support dans la demande d'origine. Par ailleurs, les revendications de la requête principale ne semblaient pas satisfaire aux exigences des articles 84 CBE et 83 CBE. À cet égard, la chambre a fait référence au document E1 Molecular weight determination of polysaccharides, Stephen E. Harding, Kjell M. Varum, Bjorn T. Stokke and Olaf Smidsrod, *Advances in Carbohydrate Analysis*, Volume 1, pages 63-144 qui fut annexé à sa notification.

VII. Le 11 avril 2012, la requérante a déposé un jeu de quatorze revendications en tant que requête principale, ainsi qu'un jeu de douze revendications constituant une requête subsidiaire. La requête principale contenait la revendication 1 suivante :

1. Procédé de réticulation d'au moins un polymère, choisi parmi les sels de l'acide hyaluronique, caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre:

- sur un mélange renfermant:

+ au moins un sel de l'acide hyaluronique de faible masse moléculaire m , avec $10^4 \text{ Da} \leq m \leq 9,9 \cdot 10^5 \text{ Da}$;

+ au moins un sel de l'acide hyaluronique de forte masse moléculaire M , avec $10^6 \text{ Da} \leq M \leq 10^8 \text{ Da}$;

- en solvant aqueux, par action d'au moins un agent de réticulation au moins bifonctionnel.

La requête subsidiaire contenait la revendication 1 suivante :

1. Procédé de réticulation d'au moins un polymère, choisi parmi les sels de l'acide hyaluronique, caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre:

- sur un mélange renfermant:

+ au moins un sel de l'acide hyaluronique de faible masse moléculaire m , avec $10^4 \text{ Da} \leq m \leq 9,9 \cdot 10^5 \text{ Da}$;

+ au moins un sel de l'acide hyaluronique de forte masse moléculaire M , avec $10^6 \text{ Da} \leq M \leq 10^8 \text{ Da}$;

- en solvant aqueux, par action d'au moins un agent de réticulation au moins bifonctionnel, caractérisé en ce que ledit mélange renferme plus de 70%, en masse d'au moins un sel de l'acide hyaluronique de faible masse moléculaire m et moins de 30%, en masse d'au moins un sel de l'acide hyaluronique de forte masse moléculaire M , et en ce que ledit mélange renferme au moins 5% en masse, d'au moins un sel de l'acide hyaluronique de forte masse moléculaire.

VIII. La procédure orale devant la chambre a eu lieu le 11 mai 2012. La requérante a maintenu ses requêtes déposées le 11 avril 2012 et a soumis lors de la procédure orale une deuxième requête subsidiaire contenant huit revendications, dont la revendication 1 était la suivante :

U

1. Procédé de réticulation d'au moins un polymère, choisi parmi les sels de l'acide hyaluronique, caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre:

- sur un mélange renfermant:

+ ~~au moins un sel de l'acide hyaluronique~~, de faible masse moléculaire ~~m/ avec $10^4 \text{ Da} \leq m \leq 9,9 \cdot 10^5 \text{ Da}$~~ ; ^{<①>}

+ ~~au moins un sel de l'acide hyaluronique~~, de forte masse moléculaire ~~M/ avec $10^6 \text{ Da} \leq M \leq 10^8 \text{ Da}$~~ ; ^{<②>}

- en solvant aqueux, par action d'au moins un agent de réticulation au moins bifonctionnel.

en masse de sel de sodium de l'acide hyaluronique ^{<①>} environ 90%
 une masse moléculaire $3 \cdot 10^5 \text{ Da}$ ^{<②>} environ 10% en masse de sel
 de sodium de l'acide hyaluronique présentant une masse
 moléculaire d'environ $3 \cdot 10^6 \text{ Da}$ ^{<③>}

^{<③>} caractérisé en plus en ce que la masse moléculaire est calculée par la formule Mark-Houwink: $M = K\eta^\alpha$, K et α présentant des valeurs qui dépendent de la nature du polymère en cause et en ce que η est la viscosité ^{<④>};

^{<④>} intrinsèque du hyaluronate de sodium (ml/g), déterminée conformément à la Pharmacopée Européenne par un viscosimètre capillaire de type Ubbelohde.}

IX. Les arguments de la requérante peuvent se résumer ainsi :

a) Les revendications des nouvelles requêtes trouvent un support dans le texte de la demande telle que déposée. La requérante estime que les revendications satisfont aux exigences des articles 84 CBE et 83 CBE. Ainsi,

le concept de masse moléculaire utilisé dans les revendications est clair dans le contexte de la demande. Les masses moléculaires décrites dans les revendications sont à l'évidence des masses moléculaires moyennes en poids, comme ceci en est l'usage dans l'art antérieur (voir D2 colonne 1, ligne 16 ; D4 colonne 2, ligne 50 ; E2 page 8, ligne 18). Par ailleurs, les plages de valeurs de masses moléculaires d'acides hyaluroniques de l'art antérieur citées en page 3 de la demande, qui sont semblables aux masses moléculaires décrites dans les exemples de la demande, confirment qu'il s'agit bien de masses moléculaires en poids. Enfin, l'utilisation de l'unité "Dalton" pour caractériser les masses moléculaires des polymères de la demande indique sans ambiguïté qu'il s'agit d'une masse moléculaire en poids.

- b) L'équation dite de Mark-Houwink décrite dans le premier paragraphe de la page 4 de la demande décrit clairement comment la masse moléculaire moyenne en poids d'un polymère peut être obtenue à partir de la viscosité intrinsèque du polymère. Ceci est confirmé en page 105 de E1. La personne du métier sait déterminer la masse moléculaire moyenne en poids des sels de l'acide hyaluronique revendiqués en effectuant des mesures de viscosité intrinsèque du polymère selon la méthode indiquée en page 10 de la demande, en introduisant la valeur de la viscosité mesurée dans l'équation de Mark-Houwink qui conduit, après substitution des paramètres standardisés k et α , à la valeur de la masse moléculaire moyenne en poids. Une copie de cette méthode n'est cependant pas disponible. Selon les informations de la requérante,

l'équation de Mark-Houwink décrirait la relation qui existe entre la viscosité intrinsèque et la masse moléculaire en poids d'un polymère. La requérante n'est pas en mesure de commenter l'information contenue en page 106 de E1.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.
2. *Requête principale*
 - 2.1 Manque de clarté des revendications - Article 84 CBE
 - 2.1.1 Une des caractéristiques essentielles au procédé de réticulation de polymère selon la revendication 1 est que le mélange polymérique renferme au moins un sel de l'acide hyaluronique de faible masse moléculaire m , avec $10^4 \text{ Da} \leq m \leq 9,9 \cdot 10^5 \text{ Da}$; et au moins un sel de l'acide hyaluronique de forte masse moléculaire M , avec $1 \cdot 10^6 \text{ Da} \leq M \leq 10^8 \text{ Da}$.
 - 2.1.2 L'importance de cette caractéristique dans la résolution du problème technique sous-tendant l'invention est soulignée en page 4 lignes 11 à 25 de la demande où il est décrit que l'association de polymères de faible et forte masses moléculaires permet d'obtenir un hydrogel monophasique injectable avec des propriétés mécaniques et de rémanence améliorées. La nécessité de pouvoir identifier précisément deux populations de sels de l'acide hyaluronique ayant des masses moléculaires contenues dans des domaines spécifiques et différents est donc au cœur de la définition l'invention. Il n'est

cependant pas spécifié dans la revendication 1 quel type de masse moléculaire doit se trouver dans les plages de valeurs revendiquées, ni avec quelle méthode cette masse moléculaire doit être déterminée.

- 2.1.3 Il appartient cependant aux connaissances générales de la personne de métier qu'il existe plusieurs types de masses moléculaires pouvant caractériser un polymère, tel que la masse moléculaire en poids, la masse moléculaire en nombre ou la masse moléculaire en viscosité (voir par exemple E1, Tableau 5, page 89; Tableau 4, page 81; Tableau 8, page 110) qui sont définies par des formules mathématiques distinctes et qui conduisent à des résultats numériques différents. A ceci s'ajoute que plusieurs méthodes de mesures de masses moléculaires sont disponibles dans l'art antérieur. Ainsi, le document E1 (Pages 63 et 64) ne révèle pas moins de huit méthodes distinctes généralement utilisées dans l'art antérieur pour évaluer la masse moléculaire d'un polymère. En l'absence du type et de la méthode de détermination du poids moléculaire dans les revendications, la question se pose de savoir si la personne du métier était en mesure de suppléer l'information manquante à l'aide de la description ou à l'aide de ses connaissances générales.
- 2.1.4 L'argument de la requérante selon lequel l'omission du type de masse moléculaire dans les revendications équivaudrait, par défaut, à une référence à la masse moléculaire en poids n'est pas convaincant. Cet argument, échafaudé autour de l'art antérieur cité qui lui non plus ne mentionne pas le type de masse moléculaire spécifique des sels de l'acide hyaluronique ne suffit pas à remédier à la déficience relevée dans les

revendications. Notamment, la requérante n'a pas montré que l'omission du type des masses moléculaires décrites dans l'art antérieur signifiait qu'il s'agissait nécessairement de masses moléculaires en poids.

2.1.5 La description de la demande telle que déposée ne permet pas non plus de lever l'ambigüité entourant la définition des masses moléculaires des sels de l'acide hyaluronique des revendications. Le passage indiqué par la requérante en page 3 de la description ne décrit que la masse moléculaire de hyaluronates de sodium utilisés dans l'art antérieur et ne concerne pas les polymères de la demande. Ce passage ne permet donc pas de conclure que les masses moléculaires m et M mentionnées dans les revendications de la présente demande sont des masses moléculaires en poids. L'argumentation avancée par la requérante est par ailleurs en contradiction avec le premier paragraphe de la page 4 de la description qui suggère des mesures de viscosité intrinsèque et l'utilisation de la formule de Mark-Houwink afin d'évaluer la masse moléculaire moyenne en viscosité et non en poids du polymère (voir par exemple E1 page 106, première moitié de page).

2.1.6 Par ailleurs, l'argument de la requérante selon lequel l'expression des masses moléculaires des sels de l'acide hyaluronique de la demande en unité Dalton (ou g/mol) signifierait qu'il ne peut s'agir que d'une masse moléculaire en poids n'est pas non plus convaincant car il n'est pas corroboré par l'art antérieur cité.

2.1.7 Pour ce qui est de la méthode de mesure des masses moléculaires utilisée pour les polymères de la demande, la requérante a soumis qu'il s'agissait de la

viscosimétrie. Cette méthode est décrite dans E1 (pages 103 à 110) comme étant une méthode relative, c'est-à-dire qu'elle requiert lors de sa mise en œuvre l'établissement d'un protocole précis de mesure afin de garantir la reproductibilité du résultat obtenu. Par conséquent, en l'absence du protocole opératoire révélant les paramètres nécessaires à la mesure effectuée, la personne du métier ne peut pas déterminer la masse moléculaire du polymère de manière fiable. Ceci est confirmé par le document E1 (page 103 troisième paragraphe; page 109, dernier paragraphe) qui précise qu'une évaluation correcte de la masse moléculaire du polymère est peu vraisemblable à partir d'une valeur de la viscosité du polymère seulement. Le protocole opératoire qui a été utilisé par le demandeur n'est toutefois pas décrit dans la demande d'origine et la requérante n'a pas montré que ce protocole était accessible au public à la date de dépôt de la demande. Le manque d'information sur la méthode de mesure utilisée rend incertaine toute distinction entre les deux populations de sels de l'acide hyaluronique revendiqués. Cette distinction est cependant essentielle car elle seule permet d'effectuer la sélection des polymères qui doivent par définition posséder des masses moléculaires différentes appartenant à des domaines de valeur connexes. L'absence du type de masse moléculaire ainsi que de la méthode de mesure des sels de l'acide hyaluronique dans les revendications crée donc une ambiguïté concernant l'objet qui y est revendiqué.

2.1.8 Les revendications ne définissent pas clairement la masse moléculaire qui est cependant nécessaire pour définir le mélange à réticuler. Ceci empêche la personne du métier de savoir quand elle travaille dans le domaine

revendiqué par les revendications car elle ne sait pas quel type de masse moléculaire elle doit prendre en compte. Ainsi, elle n'est pas en mesure de déterminer avec certitude les bornes du domaine revendiqué. Par conséquent, les revendications de la requête principale manquent de clarté (Article 84 CBE).

3. *Requête subsidiaire 1*

3.1 Manque de clarté des revendications - Article 84 CBE

3.1.1 La revendication 1 de la requête subsidiaire 1 diffère de la revendication 1 de la requête principale en ce que les proportions en masse des deux sels de l'acide hyaluronique de masses moléculaires différentes sont précisées par des plages numériques.

3.1.2 La définition des masses moléculaires des sels de l'acide hyaluronique reste cependant déficiente puisque ni le type de masse moléculaire, ni la méthode de détermination ne sont mentionnés dans la revendication 1 de la requête subsidiaire 1.

3.1.3 Par conséquent, le raisonnement de manque de clarté des revendications développé ci avant (point 2.1) à propos de la requête principale s'applique aux revendications de la requête subsidiaire 1. Les revendications de la requête subsidiaire 1 manquent donc aussi de clarté (Article 84 CBE).

4. *Requête subsidiaire 2*

4.1 Manque de clarté des revendications - Article 84 CBE

4.1.1 La revendication 1 de la requête subsidiaire 2 soumise pendant la procédure orale diffère de la revendication 1 de la requête subsidiaire 1 en ce qu'il est précisé "*[...] que la masse moléculaire est calculée par la formule Mark-Houwink : $M = K \cdot \eta^\alpha$, K et α présentant des valeurs qui dépendent de la nature du polymère en cause et en ce que η est la viscosité intrinsèque du hyaluronate de sodium (ml/g), déterminée conformément à la Pharmacopée Européenne par un viscosimètre capillaire de type Ubelhode [...]*".

4.1.2 La définition de la masse moléculaire introduite dans les revendications de la requête subsidiaire 2 repose ainsi sur la détermination de la viscosité intrinsèque et de son introduction dans l'équation de Mark-Houwink. Le calcul de la masse moléculaire d'un hyaluronate de sodium nécessite pour se faire non seulement la valeur de la viscosité intrinsèque η telle qu'elle peut être mesurée à l'aide d'un viscosimètre capillaire de type Ubbelohde mais aussi la valeur des variables K et α qu'il faut aussi substituer dans l'équation de Mark-Houwink. Cette méthode de détermination de la masse moléculaire est une méthode relative ce qui signifie que la masse moléculaire calculée est fortement dépendante des conditions dans lesquelles la mesure est effectuée (voir point 2.1.7 ci-dessus). Afin de garantir la reproductibilité des mesures, il est donc indispensable d'indiquer toutes les variables requises à la mise en œuvre de la méthode.

4.1.3 Il n'est cependant nulle part précisé dans la demande comment obtenir les variables η , K et α . En effet, les paramètres nécessaires à la mesure de la viscosité intrinsèque η du hyaluronate de sodium, tel que la nature du solvant utilisé pour dissoudre le polymère et sa concentration, la concentration en sel de sodium du milieu de mesure, et la température à laquelle la mesure a été effectuée ne sont pas indiqués. De même, la demande est silencieuse quant à l'estimation des variables K et α dont la valeur est dépendante du solvant utilisé (voir par exemple E1, page 105, deuxième paragraphe).

4.1.4 La Chambre en conclut que les revendications ne définissent pas clairement la masse moléculaire nécessaire pour définir le mélange à réticuler. La personne du métier n'est pas en mesure de déterminer avec certitude les bornes du domaine revendiqué. Par conséquent, les revendications de la requête subsidiaire 2 manquent de clarté (Article 84 CBE).

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit:

Le recours est rejeté.

Le Greffier

Le Président

E. Görgmaier

B. ter Laan