

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 29 juin 2018**

N° du recours : T 0528/15 - 3.3.02

N° de la demande : 07788903.8

N° de la publication : 2040811

C.I.B. : B01D15/18, B01D15/36, B01D15/38

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :
PROCEDE DE SEPARATION SEQUENCE MULTICOLONNES

Titulaire du brevet :
Groupe Novasep

Opposant :
Merck Patent GmbH

Référence :
SIMULATED MOVING BED / NOVASEP

Normes juridiques appliquées :
CBE Art. 52(1), 54, 56, 100a)

Mot-clé :
Nouveauté - brevet tel que délivré (oui)
Activité inventive - brevet tel que délivré (oui)

Décisions citées :

Exergue :



Beschwerdekammern
Boards of Appeal
Chambres de recours

Boards of Appeal of the
European Patent Office
Richard-Reitzner-Allee 8
85540 Haar
GERMANY
Tel. +49 (0)89 2399-0
Fax +49 (0)89 2399-4465

N° du recours : T 0528/15 - 3.3.02

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.02
du 29 juin 2018

Requérant : Groupe Novasep
(Titulaire du brevet) Site Eiffel
Boulevard de la Moselle
54340 Pompey (FR)

Mandataire : August Debouzy
6-8, avenue de Messine
75008 Paris (FR)

Intimé : Merck Patent GmbH
(Opposante) Postfach
64271 Darmstadt (DE)

Décision attaquée : **Décision intermédiaire de la division
d'opposition de l'office européen des brevets
postée le 16 janvier 2015 concernant le maintien
du brevet européen No. 2040811 dans une forme
modifiée.**

Composition de la Chambre :

Président M. O. Müller
Membres : M. Maremonti
M. Blasi

Exposé des faits et conclusions

- I. Les recours du titulaire et de l'opposant ont été formés contre la décision intermédiaire de la division d'opposition, selon laquelle le brevet européen No. 2 040 811 tel que modifié sur la base des revendications de la requête subsidiaire 2B alors en instance, et l'invention qui en fait l'objet, satisfont aux exigences de la CBE.
- II. Par lettre du 16 novembre 2016, l'opposant a retiré son recours.
- III. Le brevet en litige a été délivré avec 17 revendications, la revendication 1 étant la seule revendication indépendante s'énonçant comme suit:

"1. Procédé semi-continu de séparation sur support solide par rétention sélective séquentiel multicolonne pour séparer un produit d'intérêt à partir d'une solution contenant un tel produit d'intérêt, par passage de cette solution sur un lit fixe de résine chromatographique et comprenant au moins trois zones, des moyens d'écoulement de liquide étant disposés entre des zones adjacentes et entre la dernière et la première zone, ce procédé comprenant le déplacement du point d'introduction de charge et plusieurs séquences, chaque séquence comprenant les étapes d'adsorption, de rinçage, de désorption, mises en œuvre de façon simultanée ou non, chaque séquence suivante est effectuée par le déplacement des fronts dans les zones vers l'aval sensiblement d'un même incrément avant le déplacement périodique des points d'introduction et de soutirage, le procédé comprenant une sous-séquence sans injection de la charge."

Les revendications dépendantes 2 à 17 concernent des formes de réalisation particulières du procédé selon la revendication 1.

IV. L'opposant a soulevé des objections quant à la nouveauté et à l'activité inventive de l'objet revendiqué selon l'article 100(a) CBE. Les documents suivants ont été cités parmi d'autres au cours de la procédure d'opposition :

D2: Preparative Chromatography, Ed. Henner Schmidt-Traub, 2005, pages 190 à 202;

D5: US 6 740 243 B2;

D6: US 2003/0173299 A1

D7: Gottschlich et Lasche, "*Purification of monoclonal antibodies by simulated moving-bed chromatography*", Journal of Chromatography A, vol. 765, 1997, pages 201-206.

Concernant les requêtes alors en instance, la division d'opposition est parvenue aux conclusions suivantes:

- L'objet de la revendication 1 du brevet tel que délivré n'est pas nouveau vis-à-vis des documents D5 et D6.
- L'objet de la revendication 1 de la requête subsidiaire 1 n'est pas clair.
- L'objet de la revendication 1 de la requête subsidiaire 2 est nouveau par rapport à D2 et D5, mais il n'est pas nouveau par rapport à D6.
- L'objet de la revendication 1 de la requête subsidiaire 2A n'est pas clair.
- L'objet des revendications de la requête subsidiaire 2B satisfait aux exigences de la CBE.

En particulier, il est nouveau et il implique une activité inventive, si l'on considère le document D7 comme l'état de la technique le plus proche.

- V. Avant de retirer son recours, l'opposant/intimé (ci-après "l'intimé"), dans son mémoire de recours, avait soulevé des objections quant à la nouveauté de l'objet revendiqué au vu des documents D2, D5 et D6. Il avait également fait valoir que l'objet revendiqué n'impliquait pas d'activité inventive si l'on considérait le document D7 comme l'état de la technique le plus proche.
- VI. Dans son mémoire de recours, le titulaire/requérant (ci-après "le requérant") a notamment contesté les arguments de la division d'opposition et défendu le brevet dans sa forme telle que délivrée. Il a également déposé des requêtes subsidiaires.
- VII. La Chambre a envoyé la citation à une procédure orale. Dans l'annexe à la citation, elle a notamment attiré l'attention des parties sur certaines questions à traiter lors de la procédure orale.
- VIII. Par lettre du 19 juin 2018, le requérant a déposé les requêtes subsidiaires RS1 à RS5 remplaçant toutes les requêtes subsidiaires précédentes.
- IX. La procédure orale devant la Chambre a eu lieu le 29 juin 2018 en l'absence de l'intimé.
- X. Requêtes finales

Le **requérant** demande que la décision de la division d'opposition soit annulée et que le brevet soit maintenu dans sa forme telle que délivrée (requête principale), ou, si cela n'est pas possible, que le brevet soit maintenu sur la base des revendications

selon l'une des requêtes subsidiaires RS1 à RS5 déposées avec la lettre du 19 juin 2018.

L'intimé, avant de retirer son recours, avait demandé que la décision de la division d'opposition soit annulée et que le brevet soit révoqué.

XI. Les arguments du requérant qui sont pertinents pour la présente décision peuvent être résumés comme suit:

- Aucun des documents D2, D5 et D6 ne divulgue une étape de rinçage au sens de la revendication 1 du brevet en litige.
- En outre, le document D6 ne divulgue pas non plus la caractéristique du "*déplacement périodique des points d'introduction et de soutirage*" incluse également dans la revendication 1.
- L'objet de la revendication 1 est donc nouveau par rapport à l'art antérieur cité.
- Le document D7 représente l'état de la technique le plus proche.
- Grâce à la présence d'une sous-séquence sans injection de la charge, le procédé revendiqué permet d'obtenir une augmentation du rendement en produit d'intérêt.
- L'objet revendiqué ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique cité et implique donc une activité inventive.

XII. Les arguments développés par l'intimé au cours de la procédure écrite et qui sont pertinents pour la présente décision peuvent être résumés comme suit:

- L'étape de rinçage mentionnée dans la revendication 1 n'est pas de nature à distinguer l'objet revendiqué des procédés divulgués par D2, D5 et D6.
- Le brevet contesté fait référence à une solution de rinçage uniquement aux paragraphes [0057] et [0064]. Cependant, ni la composition ni l'origine d'une telle solution ne sont mentionnées.
- Le rinçage signifie donc simplement que la phase liquide est renouvelée, ce qui est divulgué dans tous les documents D2, D5 et D6.
- L'objet de la revendication 1 n'est donc pas nouveau par rapport à D2, D5 et D6.
- En ce qui concerne l'activité inventive, D7 représente l'état de la technique le plus proche.
- L'objet de la revendication 1 diffère du procédé de D7 par la présence d'une sous-séquence sans injection de la charge.
- Une telle caractéristique est cependant bien connue de la personne du métier, par exemple par le document D2. Dans le but d'optimiser le procédé du type *Simulated Moving Bed* ("SMB" ci-après) de D7, la personne du métier inclurait donc une telle caractéristique sans exercer aucune activité inventive.

Motifs de la décision

En vertu du recours recevable formé par le titulaire, le fait que l'opposant ait retiré son recours ne change pas le fait qu'il y a une procédure de recours pendante. L'opposant ayant retiré son recours est donc

partie à la présente procédure en tant qu'intimé (article 107 CBE, deuxième phrase).

L'intimé qui avait été cité à la procédure orale conformément à la règle 115(1) CBE n'a pas comparu devant la Chambre. La Chambre a décidé, conformément à la règle 115(2) CBE, de poursuivre la procédure en l'absence de l'intimé régulièrement cité et de considérer que l'intimé se fondait uniquement sur ses écritures au titre de l'article 15(3) RPCR: la Chambre n'est pas tenue de différer une étape de la procédure au seul motif qu'une partie dûment convoquée est absente lors de la procédure orale.

Requête principale - Revendication 1 du brevet tel que délivré - Interprétation

1. La revendication 1 du brevet en litige définit (formulation complète au point III, *supra*) un procédé du type SMB multicolonne pour séparer un produit d'intérêt à partir d'une solution contenant un tel produit d'intérêt. Le procédé comprend en particulier "*plusieurs séquences, chaque séquence comprenant les étapes d'adsorption, de rinçage, de désorption*".
- 1.1 L'intimé a fait valoir que ni la composition ni l'origine de la solution de rinçage n'étaient définies dans la revendication 1. Le rinçage signifiait donc simplement que la phase liquide à l'intérieur d'une colonne était *renouvelée*, c'est à dire qu'une nouvelle phase liquide entrant dans la colonne, sans que cela implique aucune limitation quant aux propriétés d'une telle phase liquide.
- 1.2 La Chambre ne suit pas cette argumentation. Selon la revendication 1 du brevet tel que délivré, le procédé comprend plusieurs séquences, "*chaque séquence*

comprenant les étapes **d'adsorption, de rinçage, de désorption**" (c'est la Chambre qui met en évidence).

La Chambre considère qu'une telle formulation implique nécessairement que lesdites étapes soient bien distinctes les unes des autres et notamment que l'étape de rinçage ait lieu entre une étape d'adsorption et une étape de désorption et **n'entraîne pas la désorption des produits adsorbés** sur la phase solide au cours de l'étape d'adsorption. Autrement, une telle étape de rinçage ne serait en effet pas distincte d'une étape de désorption.

Requête principale - Revendication 1 du brevet tel que délivré - Nouveauté

2. L'intimé a cité les documents D2, D5 et D6 à l'encontre de la nouveauté de la revendication 1.
- 2.1 L'intimé a fait valoir que tous ces documents divulguaient des procédés du type SMB multicolonnes comprenant toutes les caractéristiques de la revendication 1 en instance.
- 2.2 En particulier, la mention d'une étape de rinçage n'était pas de nature à distinguer l'objet revendiqué des procédés de l'art antérieur cité.
- 2.3 La Chambre ne partage pas cet avis pour les motifs exposés ci-après.
 - 2.3.1 Le document D2 divulgue différents types de procédés SMB multicolonnes. Dans tous les procédés décrits, le liquide désorbant (appelé "*desorbent*" dans D2) s'écoule en continu à travers les différentes colonnes (cf. notamment les figures 5.18, 5.24 et 5.26 ainsi que les paragraphes 5.3.4, pages 193 à 195, 5.3.5.4, pages 200 et 201 et 5.3.6, pages 201 et 202).

La Chambre reconnaît que la phase liquide contenue dans une certaine colonne est "renouvelée" par rapport à la séquence précédente à cause de cet écoulement du liquide désorbant, au sens où la composition de cette phase n'est pas forcément la même. Toutefois, ledit liquide désorbant est toujours présent et entraîne la désorption continue des produits précédemment adsorbés sur la phase solide. Un *rinçage* de la phase solide au sens de la revendication 1 (1.2, *supra*) n'a donc pas lieu dans les procédés divulgués par D2.

Il s'ensuit que l'objet de la revendication 1 du brevet tel que délivré est nouveau par rapport à D2.

2.3.2 La même considération s'applique également aux procédés divulgués dans D5, et notamment au procédé montré à la figure 6, invoquée par l'intimé. Ici aussi le liquide désorbant (appelé "Desorbent" dans D5) circule en continu à travers les différentes colonnes en entraînant ainsi la désorption continue des produits précédemment adsorbés sur la phase solide. Un *rinçage* au sens de la revendication 1 (1.2, *supra*) n'a pas lieu.

2.3.3 Quant au document D6, la Chambre observe que ce document divulgue un procédé multicolonne comprenant une séquence de huit étapes ("*steps*", cf. figure 1 et paragraphes [0035] à [0051]). A la fin de la huitième étape, la **même séquence** est répétée huit fois (cf. paragraphe [0052]). D6 décrit donc un procédé SMB *cyclique*, dans lequel notamment l'introduction de la charge ("F" dans D6) a lieu toujours aux étapes 1 et 2 dans la première colonne (à gauche dans la figure 1). Il s'ensuit que D6 ne divulgue pas le "*déplacement périodique des points d'introduction et de soutirage*" requis par la revendication 1 en instance (III, *supra*).

L'objet de la revendication 1 est donc nouveau par rapport à D6.

- 2.4 Par conséquent, la Chambre conclut que la revendication 1 du brevet tel que délivré satisfait aux exigences de la CBE en ce qui concerne la nouveauté (articles 52(1) et 54 CBE).

Requête principale - Revendication 1 du brevet tel que délivré - Activité inventive

3. L'invention

- 3.1 Comme la Chambre l'a expliqué ci-dessus en discutant l'interprétation de la revendication 1, l'invention concerne un procédé du type SMB pour la séparation d'un produit d'intérêt à partir d'une solution contenant un tel produit d'intérêt, par passage de cette solution sur un lit fixe de résine chromatographique (voir les paragraphes [0023] et [0024] et la revendication 1 du brevet en litige).

- 3.2 Le procédé comprend plusieurs séquences, chaque séquence comprenant les étapes d'adsorption, de rinçage, de désorption, le procédé comprenant en outre le déplacement périodique des points d'introduction de la charge et de soutirage typique des procédés SMB.

4. L'état de la technique le plus proche

- 4.1 Les deux parties ont indiqué le document D7 comme l'état de la technique le plus proche. En considérant les problématiques traitées et le type de procédé décrit, la Chambre ne voit aucune raison de s'écarter de cette conclusion.

- 4.2 En effet, D7 divulgue (cf. résumé, paragraphe 2.6 et figure 1) un procédé du type SMB pour la séparation

d'anticorps monoclonal par chromatographie d'affinité. Le procédé comprend plusieurs séquences, chaque séquence comprenant une étape d'adsorption, au cours de laquelle l'anticorps se lie à la protéine A présente sur la phase solide, une étape de rinçage ("*purge*" dans D7) et une étape de désorption de l'anticorps.

5. Le problème technique

5.1 Il n'est pas contesté que l'objet de la revendication 1 diffère du procédé connu par D7 en ce que le procédé revendiqué comprend "*une sous-séquence sans injection de la charge*".

5.2 Selon le brevet en litige (paragraphe [0115] à [0118]), une telle sous-séquence sans injection de la charge entraîne le déplacement des fronts de la phase liquide présents dans les colonnes, et notamment du front contenant le produit d'intérêt désorbé, vers l'aval, avant le déplacement périodique des points d'introduction et de soutirage. Cela permet de gagner une partie du produit d'intérêt qui pourrait autrement sortir vers l'extérieur et serait donc perdue. Une amélioration significative du rendement du procédé est alors obtenue (paragraphe [0118]).

5.3 Selon le requérant, le problème technique au vu de D7 consiste donc en la mise à disposition d'un procédé de séparation du type SMB dans lequel le rendement soit augmenté.

6. Succès de la solution revendiquée

Il n'est pas contesté, et la Chambre n'a aucune raison de douter, que la solution proposée dans la revendication 1 du brevet tel que délivré, c'est à dire l'inclusion d'une sous-séquence sans injection de la

charge, permet de résoudre ledit problème technique sur toute la portée de la revendication 1. Le problème formulé par le requérant est donc le problème technique objectif.

7. Non-évidence de la solution revendiquée

7.1 Le document D7 divulgue que le procédé décrit, grâce à l'inclusion de deux zones de rinçage ("*purge*"), permet d'augmenter le rendement par rapport aux procédés SMB traditionnels et d'atteindre un rendement d'au moins 90% (cf. page 201, colonne de droite, page 204, colonne de droite et point 4 "Conclusions" à la page 205). Selon D7 (cf. le passage entre les pages 204 et 205), un tel effet n'est pas dû à la façon d'exécuter le procédé SMB. Au contraire, il est plutôt imputable aux caractéristiques des composants utilisés dans le procédé SMB, et plus précisément à la variation de force ionique des composants impliqués entre outre dans l'étape d'équilibrage c.à.d. de rinçage (cf. point 2.6. à la page 202). De plus, D7 mentionne qu'un avantage du procédé SMB réside dans la **continuité** du procédé (cf. point 3.4, page 205).

7.2 La Chambre juge qu'une telle divulgation du document D7 incite la personne du métier recherchant une solution au problème technique consistant à augmenter le rendement du procédé (5.3, *supra*) à modifier la nature des composants utilisés et non la façon d'exécuter le procédé SMB de D7. Même si la personne du métier envisageait une modification de la technique SMB, elle n'irait pas dans la direction d'une interruption de la charge. En effet celle-ci entraînerait évidemment une discontinuité du procédé qui irait à l'encontre de l'enseignement de D7 (7.1, *supra*). Par conséquent,

l'objet de la revendication 1 du brevet tel que délivré ne découle pas de manière évidente de D7.

- 7.3 L'intimé a soutenu que l'inclusion d'une sous-séquence sans injection de la charge était une mesure bien connue de la personne du métier, utilisée afin d'optimiser les procédés SMB. Il a cité comme exemple le document D2, qui divulgue au point 5.3.5 cinq variantes du procédé SMB traditionnel, dont trois sont réalisées avec une interruption de la charge. Cela montrait que la caractéristique distinctive de la revendication 1 était l'une des mesures les plus prometteuses pour l'optimisation des procédés SMB. L'objet revendiqué découlait donc de manière évidente de la combinaison des documents D7 et D2.
- 7.4 La Chambre reconnaît que le document D2, notamment au paragraphe 5.3.5.4, décrit un procédé SMB amélioré ("ISMB", *Improved Simulated Moving Bed*), qui prévoit effectivement une sous-séquence sans injection de la charge et la création d'une boucle de circulation entre les différentes zones. Cependant, selon D2 (cf. page 201, lignes 1 à 4), une telle mesure permet de réduire le nombre de colonnes et donc les coûts d'investissement. Une augmentation du rendement grâce au déplacement du front du produit désorbé (5.2, *supra*) n'est pas mentionnée.
- 7.5 Selon la Chambre, une incitation à inclure une sous-séquence sans injection de la charge ne se trouve pas non plus dans les autres documents cités par l'intimé, comme expliqué ci-dessous.
- 7.5.1 Le document D5 divulgue (cf. figure 6 et colonne 9, lignes 9 à 30) la possibilité de réaliser une sous-séquence sans injection de la charge. Selon D5, une telle mesure permet d'améliorer la pureté des produits

d'intérêt. Une augmentation du rendement grâce au déplacement du front du produit désorbé (5.2, *supra*) n'est pas mentionnée.

- 7.5.2 Le document D6 divulgue un procédé SMB *cyclique* (voir 3.2.3, *supra*), c'est à dire une typologie totalement différente de celle divulguée dans D7. Même si certaines sous-séquences sont réalisées sans introduire la charge (cf. exemple 1, paragraphes [0040] à [0051]), une augmentation du rendement grâce à cette mesure n'est pas mentionnée.
- 7.5.3 La Chambre observe en outre que les documents D2, D5 et D6 concernent tous une séparation qui est due à la différente vitesse des composés à séparer à l'intérieur des colonnes (cf. D2: paragraphe 5.3.4, pages 193 à 195 ainsi que la référence aux conditions isocratiques des procédés SMB contenue au début du paragraphe 5.3.6; D5: col. 8, lignes 9 à 18; col. 9, lignes 44 à 55; exemple 1, col. 11, ligne 38 à col. 12, ligne 4; D6: paragraphe [0021]). Une telle technique de séparation est sensiblement différente de la chromatographie d'affinité décrite dans D7 (4.2, *supra*) car elle ne comporte pas la fixation des molécules à séparer sur la phase solide suivie par leur libération. Les conditions de fonctionnement en termes de phase solide choisie et de propriétés des phases liquides utilisées sont donc très différentes.
- 7.5.4 Par conséquent, la Chambre estime que les divulgations des documents D2, D5 et D6 n'incitent pas la personne du métier recherchant une solution au problème technique posé (5.3, *supra*) à inclure une sous-séquence sans injection de la charge dans le procédé de D7 car

- ladite sous-séquence est utilisée dans ces documents à des fins autres que l'augmentation du rendement et
- la séparation chromatographique décrite dans ces documents est sensiblement différente de celle divulguée par D7.

7.6 La Chambre conclut que l'objet de la revendication 1 du brevet tel que délivré ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique citée et implique donc une activité inventive (articles 52(1) et 56 CBE).

7.7 Les revendications dépendantes 2 à 17 ont trait à des formes de réalisation particulières du procédé selon la revendication 1. L'objet de ces revendications implique donc également une activité inventive.

Conclusion

8. Aucun des motifs d'opposition invoqués par l'intimé au titre de l'article 100(a) CBE ne s'oppose au maintien du brevet en cause tel que délivré.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit

1. La décision attaquée est annulée.
2. Le brevet est maintenu tel que délivré.

Le Greffier :

Le Président :



N. Maslin

M. O. Müller

Décision authentifiée électroniquement