

Code de distribution interne :

- (A) Publication au JO
(B) Aux Présidents et Membres
(C) Aux Présidents

D E C I S I O N
du 17 février 1998

N° du recours : T 0742/94 - 3.3.4

N° de la demande : 84402091.7

N° de la publication : 0139592

C.I.B. : C12M 1/12

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Procédé et installation de production d'amino-acides par fermentation

Demandeur/Titulaire du brevet :

LES PRODUITS ORGANIQUES DU SANTERRE ORSAN

Opposant :

Ajinomoto Co., Inc.

Référence :

Production d'amino-acides/ORSAN

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 54, 56

Mot-clé :

"Nouveauté - oui"
"Activité inventive - oui"

Décisions citées :

T 0606/89

Exergue :

-



N° du recours : T 0742/94 - 3.3.4

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.4
du 17 février 1998

Requérant : Ajinomoto Co., Inc.
(Opposant) 5-8, Kyobashi 1 Chome
JP - Chuo-ku, Tokyo 104 (JP)

Mandataire : Schübel-Hopf, Ursula
Strehl Schübel-Hopf Groening & Partner
Patentanwälte
Postfach 22 14 55
D - 80504 München (DE)

Intimé : Les Produits Organiques du Santerre
(Titulaire du brevet) ORSAN
16 rue Ballu
F - 75009 Paris (FR)

Mandataire : Warcoin, Jacques
Cabinet Régimbeau
26, av. Kléber
F - 75116 Paris (FR)

Décision attaquée : Décision de la division d'opposition de l'Office européen des brevets signifiée par voie postale le 27 juin 1994 par laquelle l'opposition formée à l'égard du brevet n° 0 139 592 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 102(2) CBE.

Composition de la Chambre :

Président : L. Galligani
Membres : F. L. Davison-Brunel
J.-C. Saisset

Exposé des faits et conclusions

I. La demande de brevet européen n° 84 402 091.7 ayant pour titre : " Procédé et installation de production d'acides aminés par fermentation" a donné lieu à la délivrance du brevet européen n° 0 139 592 comportant seize revendications.

Les revendications 1 et 12 étaient libellées comme suit :

"1. Procédé de production d'acide aminé par fermentation comprenant dans une zone de fermentation et dans des conditions de fermentation appropriées, la fermentation d'une souche productrice d'acide aminé sur un milieu de fermentation approprié, de préférence avec ajout d'un substrat nutritif en cours de fermentation selon le procédé "fed-batch", caractérisé en ce que, lorsque l'on atteint une concentration prédéterminée en acide aminé, on procède à une filtration appropriée du milieu de fermentation en obtenant d'une part un rétentat contenant les cellules de la souche et d'autre part un filtrat contenant l'acide aminé; on recycle au moins en partie le rétentat dans la zone de fermentation et on recueille le filtrat pour de préférence en séparer ensuite l'acide aminé; et, lors de cette étape de filtration, on bloque sensiblement la croissance de la souche."

"12. Installation de production d'acide aminé par fermentation, comprenant un fermenteur (1), des moyens d'alimentation (18) en milieu de fermentation ou en substrat nutritif audit fermenteur, des moyens de soutirage (21) du milieu fermenté du fermenteur, reliés par une pompe (23) à des moyens de soutirage (22) eux-mêmes reliés à l'entrée d'une unité de filtration (22) comprenant une sortie de rétentat (28) et une sortie de

filtrat (25); la sortie de rétentat (28) étant reliée au fermenteur (1) pour réaliser au moins en partie un recyclage du rétentat; l'installation comprenant de plus de préférence des moyens d'agitation (2 ;36) ainsi que des moyens d'aération (15 ; 36), caractérisée en ce que l'installation est munie de moyens (50) d'introduction dans le fermenteur (1) d'au moins un agent bloquant la croissance de la souche, tels qu'un tube plongeant."

Les revendications 2 à 11 étaient directement ou indirectement dépendantes de la revendication 1 et portaient sur des caractéristiques particulières du procédé. Les revendications 13 à 16 étaient directement ou indirectement dépendantes de la revendication 12 et portaient sur des caractéristiques particulières de l'installation.

II. Une opposition a été formée contre ce brevet invoquant les motifs énoncés à l'article 100a) CBE, en particulier le manque de nouveauté et le manque d'activité inventive.

III. Les documents suivants cités au cours de la procédure sont mentionnés dans la présente décision :

- (A) : JP-52-136 985 (traduction en anglais)
- (B) : JP-40-14 559 (traduction en anglais)
- (C) : Udagawa, K. et al., J. Ferm. Tech., vol.40 (n°12),1960, pages 614 à 619.
- (D) : Takinami, K. et al., Amino-acid and Nucleic Acid, Association of Amino Acid and Nucleic Acid, vol. 18, 1968, pages 120 à 154.
- (F) : Bull D.N., Biotechnology and Bioengineering, vol. XXIII, 1981, pages 373 à 389.
- (G) : Nishizawa, Y et al., J. Ferm. Tech., vol. 61, 1983, pages 599 à 603.

Les documents (F) et (G) étaient cités pour la première fois pendant la procédure de recours.

IV. Par décision écrite en date du 27 juin 1994, la Division d'opposition maintenait le brevet tel que délivré et rejetait l'opposition conformément aux dispositions de l'article 102(2) CBE. Elle considérait essentiellement que le document (A) ne détruisait pas la nouveauté du procédé revendiqué parce qu'il enseignait la séparation de l'acide aminé produit du milieu de fermentation par dialyse plutôt que par filtration.

Par ailleurs, la diminution des coûts de production résultant de la mise en oeuvre du procédé impliquait l'existence d'une activité inventive. De la même manière, l'installation au moyen de laquelle le procédé pouvait être mis en oeuvre était inventive en raison de ce qu'elle comportait un élément spécifique à la mise en pratique de l'invention.

V. Le requérant (opposant) s'est pourvu contre cette décision. Lors de la procédure orale qui a eu lieu le 17 février 1998, il soutenait que l'objet de la revendication 12 et de la revendication 16, pour autant qu'elle dépendait de la revendication 12, manquait de nouveauté. En effet, l'installation revendiquée comprenait les mêmes éléments que l'installation de production d'acides aminés décrite dans le document (A) : en particulier, sur la figure du document (A), le tube n° 5 pouvait être assimilé à un moyen d'introduction d'agents bloquants de la fermentation (tel le moyen n° 50 dans l'installation de la revendication 12). L'unité de dialyse n° 12 était composée de fibres indifféremment utilisées dans les appareils de filtration et de dialyse et pouvait donc être assimilée à l'unité de filtration n° 22 de l'installation revendiquée.

S'il était accepté que l'installation revendiquée était nouvelle, il n'en restait pas moins qu'une activité inventive ne pouvait lui être impartie, non plus qu'au procédé de la revendication 1.

Le document de l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 1 et 12 était le document (A). Le problème résolu par le document (A) et le brevet contesté était le même. Il s'agissait de mettre au point un procédé à haute productivité pour la production en continu d'un acide aminé, en particulier de l'acide glutamique.

Le procédé revendiqué tout comme celui du document (A) comprenait deux étapes. Au cours de la première étape, les cellules placées dans un milieu favorable à leur croissance se multipliaient. Puis le milieu les contenant était prélevé, les cellules étaient séparées des nutriments et recyclées dans le fermenteur alors que l'acide glutamique était extrait du milieu.

Quel que fût le procédé, les cellules étaient incapables de se multiplier durant cette deuxième phase en raison de ce que la biotine était soit en quantité limitée (document (A)), soit inhibée dans ses fonctions à l'aide d'agents bloquants (brevet contesté), la nécessité de bloquer la croissance et l'utilisation d'agents bloquants à cet effet étant par ailleurs bien connues des documents (B), (C) ou (D).

En fait les deux procédés ne différaient que par la manière dont le milieu de culture était traité pendant la deuxième étape, par dialyse dans le document (A), par filtration dans le brevet contesté. Or, la filtration était une alternative à la dialyse connue du document (F). De même ses avantages sur la dialyse étaient aussi connus et ne pouvaient donc servir à justifier l'activité inventive.

Alternativement, la combinaison du document (B) ou (C) avec le document (F) ou (G) détruisait l'activité inventive puisque les uns enseignaient la nécessité de bloquer la croissance de la souche dans le fermenteur à l'aide d'agents bloquants alors que les autres suggéraient le recyclage des cellules après filtration.

L'installation de la revendication 12 ne présentait pas un caractère inventif parce que les éléments nécessaires à mettre en oeuvre le procédé, notamment le filtre et le tube d'arrivée des agents bloquants, étaient connus de l'état de la technique.

Il n'était pas justifié de considérer que la productivité du procédé revendiqué était deux fois plus haute que celle généralement obtenue. En effet, le procédé ne devait pas être comparé à un procédé de feed-batch ordinaire mais à celui du document (A). De plus la comparaison devait s'effectuer avec la productivité qui aurait été obtenue par le procédé du document (A) s'il avait été arrêté après la première dialyse.

VI. L'intimé (titulaire du brevet) a répondu comme suit :

L'installation décrite dans le document (A) ne pouvait détruire la nouveauté de l'installation des revendications 12 ou 16 parce que, au contraire de cette dernière, elle ne comprenait pas deux systèmes d'introduction de nutriments dans le fermenteur et parce qu'elle comportait une unité de dialyse qui était par définition différente d'une unité de filtration.

Le document (A) était sans doute le document de l'état de la technique "le moins éloigné" de l'objet de l'invention. Cependant, le procédé qu'il divulguait comprenait une dialyse et une électrodialyse ce qui le rendait inopérant au niveau industriel, d'une part parce que les membranes de dialyse étaient trop fragiles pour

être utilisées à grande échelle, d'autre part parce que la dialyse diluait l'acide aminé rendant ainsi le procédé de récupération terriblement coûteux et inefficace. En fait, la productivité du procédé du document (A) était de 1,7 gm/litre/heure, soit deux fois moindre que celle du procédé revendiqué.

En contraste, le problème abordé dans le brevet contesté était celui d'élaborer un procédé industriel de production d'acides aminés qui maintiendrait les rendements des procédés traditionnels tout en augmentant la productivité.

La solution revendiquée qui faisait intervenir la filtration de la totalité du milieu de fermentation de manière concomitante au recyclage des cellules dans le fermenteur, dans des conditions qui ne permettaient pas leur multiplication avait aboutie de manière totalement inattendue à un doublement de la productivité.

L'argumentation du requérant selon laquelle la combinaison du document (A) avec les documents (B) ou (C) et avec le document (F) rendait l'objet de la revendication 1 non inventive ne pouvait être acceptée parce que la personne du métier n'aurait jamais songé à une telle combinaison bien que le document (F) divulguât la filtration comme moyen de séparation d'un produit recherché (dans ce cas, le sorbose) du milieu de culture. En effet, les documents (A), (B) et (C) enseignaient qu'une production d'acides aminés requerrait l'arrêt de la croissance bactérienne alors que la production de sorbose exigeait une masse aussi importante que possible de cellules productrices.

VII. Le requérant a demandé l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet européen n° 0 139 592.

L'intimée a demandé le rejet du recours et le maintien du brevet tel que délivré.

Motifs de la décision

1. *Nouveauté*

La nouveauté de l'installation revendiquée dans la revendication 12 et dans la revendication 16 dans la mesure où elle est dépendante de la revendication 12 a été mise en question au vu de l'installation décrite dans le document (A).

2. La Chambre remarque que l'installation des revendications concernées par l'objection de manque de nouveauté comprend plusieurs moyens d'alimentation du fermenteur en substances externes (éléments n° 18 et 50 cités dans les revendications, représentés dans la Figure 1 et décrits dans le brevet contesté page 4, l. 31 à 32, 35 à 37) ainsi qu'une cellule de filtration (élément n° 22 cité dans la revendication 12, représenté dans la figure 2 et décrit page 5, l. 26 à 34).

3. La manière dont les substances externes sont introduites dans le fermenteur du document (A) n'est pas spécifié sur la figure représentant cette installation, non plus que dans la description. Par ailleurs, l'installation comprend une unité de dialyse par diffusion et une unité d'électro-dialyse (figure à la page 13, éléments n° 11 et n° 16).

4. Nonobstant les arguments avancés par le requérant que l'entrée d'air n° 5 (Document (A), page 13) pouvait être utilisée pour l'introduction de substances externes et que la première unité de dialyse (n° 11) était composée

de fibres qui pouvaient également servir à la fabrication d'unités de filtration, la Chambre estime qu'en raison des différences citées aux paragraphes 2 et 3, l'exigence de nouveauté est satisfaite.

5. *Activité inventive*

Revendication 1

Avant même que d'aborder la question de l'activité inventive, il est nécessaire de comprendre la vraie nature du procédé revendiqué. En effet, il est en principe concevable de le mettre en oeuvre en laboratoire tout comme sur le plan industriel. Les aléas susceptibles d'être rencontrés dans chacun de ces cas étant manifestement différents, le même raisonnement d'activité inventive ne saurait leur être appliqué.

6. Selon l'article 69(1) CBE, la description et les dessins servent à interpréter les revendications. Cela vaut en particulier dans les cas où des ambiguïtés doivent être dissipées. Dans le cas présent, l'invention est présentée en page 2, lignes 26 à 29 comme ayant "pour but de résoudre le problème technique consistant en la production d'acide glutamique par fermentation **au niveau industriel** avec un rendement et...". La productivité obtenue est comparée à celle d'un procédé de type "fed-batch" c'est à dire à celle d'un procédé industriel (page 3, lignes 26 à 29). Il n'a jamais été soutenu que les étapes du procédé revendiqué ne sont pas reproductibles à l'échelle industrielle. La Chambre en conclut que l'objet de la revendication 1 porte en réalité sur un procédé industriel de production d'acides aminés par fermentation.

7. Le requérant a présenté divers arguments tendant à démontrer l'absence d'activité inventive, fondés sur les combinaisons des documents (A) et (G) ou (F), et, alternativement, des documents (F) et (C) ou (B) ou des documents (G) et (C) ou (B).

8. Le document (A) décrit un procédé de production d'acide glutamique partiellement purifié, par fermentation où lorsqu'une concentration prédéterminée en amino-acide est atteinte, on procède à une dialyse du milieu de fermentation en obtenant d'une part une fraction de haut poids moléculaire comprenant les cellules qui est directement recyclée dans le fermenteur et, d'autre part, une fraction de faible poids moléculaire dont l'acide aminé est extrait au moyen d'une seconde dialyse, alors que les autres constituants du milieu sont aussi recyclés dans le fermenteur. Au moment où la dialyse est effectuée, la concentration en biotine dans le fermenteur est faible, si bien que l'on peut s'attendre à ce que la souche productrice ne soit plus capable de se multiplier. Lors de la procédure orale, le requérant comme l'intimé ont exprimé l'opinion qu'un tel procédé n'était pas et ne pouvait pas être utilisé à l'échelle industrielle en raison de l'étape de dialyse.

9. Les documents (B) et (C) présentent une étude de la production industrielle d'acide glutamique, démontrant que l'ajout d'un agent bloquant la croissance dans un milieu de fermentation permet d'obtenir de meilleurs rendements que si la croissance de la souche productrice n'est pas contrôlée. Le prélèvement du milieu de culture en cours de fermentation suivi d'un recyclage des cellules et d'un traitement du milieu pour en extraire l'acide aminé n'est pas envisagé.

10. Les documents (F) et (G) n'ont pas trait à la production d'acides aminés mais à celle d'éthanol ou de sorbose. Dans les deux cas, les procédés décrits sont des

procédés de laboratoire où les cellules sont recyclées dans le fermenteur après que le milieu de fermentation ait été filtré. Le document (F) souligne qu'il n'y a que peu de chances que le procédé divulgué soit applicable à grande échelle en raison de problèmes intrinsèquement liés à l'unité de filtration (voir page 388, dernier paragraphe). La possibilité d'utiliser une centrifugeuse en lieu et place de l'unité de filtration est évoquée (pages 388 à 389, discussion).

11. La jurisprudence des chambres de recours fait état de ce que l'état de la technique le plus proche à utiliser pour l'évaluation de l'activité inventive est le document dans lequel le même problème ou un problème similaire à celui résolu par l'invention a été abordé (voir par exemple décision T 0606/89 du 18 septembre 1990, point 2 des motifs). La Chambre souscrit à ce point de vue. En conséquence, dans la mesure où le document (B) est le seul document à divulguer un procédé industriel de production d'acide glutamique, la Chambre considère que ce dernier document est l'état de la technique le plus proche du procédé de la revendication 1, bien que le procédé du document (A) qui est un procédé de laboratoire comprenne certaines étapes apparemment similaires aux étapes du procédé de cette revendication.
12. A la lumière du document (B), le problème technique à résoudre peut se ramener à l'élaboration d'un procédé amélioré de production d'acide glutamique par fermentation.
13. La solution proposée par la revendication 1 est d'effectuer une filtration en cours de fermentation et de recycler les cellules filtrées dans le fermenteur où la croissance cellulaire est bloquée par des agents appropriés.

14. La meilleure des productivités obtenue par le procédé du document (B) est de 2 gm/l/h (exemple 3 : après trente heures de fermentation, le milieu contient en moyenne 60 gm/l. d'acide glutamique). La productivité obtenue par le procédé de la revendication 1 est supérieure ou égale à 3,6 gm/l/h. La Chambre accepte donc que la solution revendiquée résout bien le problème technique posé.
15. Le procédé divulgué dans le document (B) et le procédé revendiqué diffèrent en ce que ce dernier comprend une étape de filtration en cours de fermentation avec recyclage d'au moins une partie des cellules. Il est donc nécessaire d'évaluer si l'homme du métier aurait de façon évidente adopté cette mesure pour améliorer le procédé selon le document (B).
16. Dans les documents (F) et (G), la filtration avec recyclage est proposée comme étape dans le cadre d'une bioconversion ayant pour but la production d'éthanol ou de sorbose. Les auteurs indiquent clairement qu'il s'agit de procédés de laboratoire dont l'application industrielle est soit sérieusement mise en doute (document (F)), soit questionnée (document (G)) (voir paragraphe 11, ci- dessus).
17. En conséquence, la Chambre n'est pas convaincue que pour la personne du métier la combinaison du document (B) avec les documents (F) ou (G) rendait évident le procédé revendiqué. L'activité inventive ne saurait être déniée sur la base de ces documents.
18. Il a aussi été soutenu par le requérant que la combinaison du document (A) et du document (F) ou (G) détruisait l'activité inventive en raison du fait que la seule différence entre ces documents était que l'étape de dialyse avait été remplacée par une étape de filtration, l'une et l'autre étapes étant bien connues

pour servir des buts similaires. La Chambre ne peut accepter cet argument. C'est un fait que la filtration et la dialyse sont toutes deux des moyens classiques de séparation de grosses et petites molécules. Cependant, il apparaît d'une part, aux dires du requérant comme de l'intimé, que la dialyse n'est pas utilisée à l'échelle industrielle, et, d'autre part, au vu des enseignements du document (F) que la personne du métier s'attendait à ce que la filtration ne fonctionne pas à cette échelle (voir paragraphe 11, ci-dessus). En conséquence la combinaison des documents (A) et (F) ou (G) ne saurait détruire l'activité inventive de la revendication 1.

Revendication 12

19. Au cours de la procédure orale, le requérant a soutenu que l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 12 était le document (A) qui décrivait une installation de production d'acides aminés, dont il était évident de remplacer l'unité de dialyse par une cellule de filtration.

20. La Chambre, cependant, ne saurait accepter cet argument pour des raisons équivalentes à celles qui l'ont conduite à conclure que le document (A) ne pouvait être l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 (voir paragraphe 12, ci-dessus). Seul le document (B) divulgue une installation de type industriel. Il manque à cette installation la cellule de filtration c'est à dire l'élément de l'installation de la revendication 12 qui permet de mettre en oeuvre le procédé inventif de la revendication 1. Une unité de filtration est bien divulguée dans les documents (F) et (G) en combinaison avec un fermenteur. Cependant, il ressort clairement du document (F) que la personne du

métier ne considérait pas une unité de filtration comme viable dans une installation de type industriel (voir en particulier page 388, dernier paragraphe). En fait, comme il a déjà été dit plus haut, le document (F) suggère d'utiliser une centrifugeuse pour séparer les cellules du milieu de fermentation. Quant au document (G), il fait mention de ce qu'il serait peut-être possible d'adapter un système de recyclage de cellules après filtration à des conditions industrielles. Mais cette simple suggestion ne peut être considéré que comme un désir d'aboutir sans réelle portée pratique. En conséquence, la combinaison des documents (B) et (F) ou (G) ne rend pas évidente l'installation de la revendication 12.

21. La Chambre en conclut donc que l'exigence d'activité inventive est satisfaite.

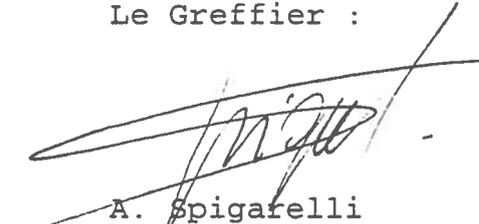
Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. Le recours est rejeté

Le Greffier :

Le Président :


A. Spigarelli


L. Galligani

