

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 21 août 2002

N° du recours : T 0008/98 - 3.3.2

N° de la demande : 89400947.1

N° de la publication : 0341103

C.I.B. : A61L 2/04

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Procédé de stabilisation des solutions d'albumine humaine et solution obtenue

Titulaire du brevet :

Aventis Pasteur

Opposant :

Baxter Aktiengesellschaft
Stöckelhuber Werner, Dipl-Chem.
Delta Biotechnology Limited

Référence :

Albumine/Aventis Pasteur

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 54, 56, 57bis, 84, 123(2)(3)

Mot-clé :

"Nouveauté (oui)"

"Activité inventive (oui) - solution alternative non évidente"

Décisions citées :

-

Exergue :

-



N° du recours : T 0008/98 3.3.2

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.2
du 21 août 2002

Requérante I :
(Opposante I)

Baxter Aktiengesellschaft
Industriestrasse 67
A-1221 Wien (AT)

Mandataire :

Kolb, Helga, Dr. Dipl.-Chem.
Hoffmann Eitle
Patent-und Rechtsanwälte
Arabellastrasse 4
D-81925 München (DE)

Requérant II :
(Opposant II)

Stöckelhuber Werner, Dipl.-Chem.
Dom-Pedro-Strasse 39
D-80637 Munich (DE)

Mandataire :

Kolb, Helga, Dr. Dipl.-Chem.
Hoffmann Eitle
Patent-und Rechtsanwälte
Arabellastrasse 4
D-81925 München (DE)

Requérante III :
(Opposante III)

Delta Biotechnology Limited
Castle Court
Castle Boulevard
Nottingham NG7 1FD (GB)

Mandataire :

Bassett, Richard Simon
Eric Potter Clarkson
Park View House
58 The Ropewalk
Nottingham NG1 5DD (GB)

Intimée :
(Titulaire du brevet)

Aventis Pasteur
2, Avenue Pont Pasteur
F-69367 Lyon Cédex 07 (FR)

Mandataire :

Bernasconi, Jean
c/0 Cabinet Lavoix
2, Place d'Estienne d'Orves
F-75441 Paris Cédex (FR)

Décision attaquée : Décision intermédiaire de la division d'opposition de l'Office européen des brevets signifiée par voie postale le 21 octobre 1997 concernant le maintien du brevet européen n° 0 341 103 dans une forme modifiée.

Composition de la Chambre :

Président : P. A. M. Lançon
Membres : G. F. E. Rampold
S. C. Perryman

Exposé des faits et conclusions

I. L'intimée est titulaire du brevet européen n° 0 341 103, comportant sept revendications, qui avait été délivré sur la base de la demande de brevet européen n° 89 400 947.1.

II. Les requérants I, II et III ont formé séparément opposition à ce brevet et demandé sa révocation en invoquant les motifs visés à l'article 100(a) CBE et dénonçant l'absence de nouveauté (article 54 CBE) et d'activité inventive (article 56 CBE). Parmi les nombreux documents cités au cours de la procédure d'opposition en première instance et de la procédure des recours qui a suivi, les documents qui demeurent pertinents dans le cadre de la présente décision sont les suivants :

- (4) EP-A-0 196 761,
- (5) EP-A-0 124 044,
- (6) US-A-4 165 370,
- (7) EP-B-0 018 609,
- (8) EP-A-0 131 864,
- (9) WO 83/00288
- (10) J. M. Curling, "Methods of Plasma Protein Fractionation"
Academic Press, London 1980, pages 78-91,
- (12) Pharmacopée européenne (édition 1990),
"Albumini Humani Solutio", pages 255 à 255-6,
- (12a) Pharmacopée européenne (2^{ème} édition II, 1984),
"Albumini Humani Solutio", pages 15-20,
- (14) J. H. Berglöf "Fractionation by Gel
Filtration", l'article publié dans "Methods of
Plasma Protein Fractionation", Ed.
J. M. Curling, Academic Press, London,
New York, Toronto, Sidney, San Francisco, 1980,
pages 163-173.

III. Dans une décision intermédiaire, la Division d'Opposition a maintenu le brevet européen sous une forme modifiée (article 102(3) CBE), conformément à la requête principale présentée par l'intimée lors de la procédure orale devant la Division d'Opposition. La revendication principale du jeu des revendications 1 à 7 telles que maintenues par la division d'opposition, était rédigée de la façon suivante :

"Procédé de traitement par pasteurisation à la chaleur d'une solution d'albumine humaine, pure au stade défini par la Pharmacopée Européenne ou le Code of Federal Regulations, dans lequel elle peut être répartie dans le flacon final pour son usage thérapeutique, en présence d'un agent stabilisant adapté à la stabilisation de l'albumine pendant son traitement à la chaleur, caractérisé en ce que l'on effectue ledit traitement à la chaleur en présence, en plus dudit agent stabilisant, d'un agent surfactif choisi parmi le Tween 80, le Tween 20, le Pluronic F68 et le Laurate de polyéthylène glycol 600, ledit traitement n'entraînant pas une dénaturation visible."

Les revendications dépendantes 2 à 17 définissaient plus en détail le procédé suivant la revendication 1.

IV. Dans son exposé des motifs de la décision, la Division d'Opposition a estimé qu'aucun des documents produits par les requérants ne permettait de mettre en cause la nouveauté des revendications modifiées.

Quant à l'activité inventive, de l'avis de la Division d'Opposition, comme de celui des parties, l'art antérieur le plus proche était connu de la référence aux solutions d'albumine humaine à usage thérapeutique sous l'appellation "Albumini Humani Solutio" dans le document (12). Selon la division d'opposition le document (12) anticipait toutes les caractéristiques du

procédé revendiqué pour la stabilisation et la pasteurisation des solutions d'albumine humaine, à l'exception de l'addition d'un agent surfactif avant leur pasteurisation par traitement à la chaleur dans le récipient final. Au vu de l'état de la technique le plus proche selon (12), la division d'opposition a considéré que le problème à résoudre était celui d'éviter la formation de particules insolubles provenant de la dénaturation des solutions d'albumine sur la paroi du récipient final lors de leur traitement à la chaleur en présence d'un stabilisant usuel prescrit par les Pharmacopées. Pour résoudre ce problème, il était proposé dans le brevet attaqué d'ajouter aux solutions d'albumine à une stade précoce de la pasteurisation, en plus dudit agent stabilisant, un agent surfactif choisi parmi le Tween 80, le Tween 20, le Pluronic F68 et le laurate de polyéthylène 600. Bien que la division d'opposition ait mentionné dans la décision contestée que, selon les enseignements des documents (4) à (9), *inter alia*, les mêmes types d'agents surfactifs avaient déjà été utilisés avec succès pour empêcher la dénaturation des solutions de protéines autres que l'albumine lors de leur traitement thermique ou pour protéger des solutions de protéines contre des effets de surface lors de leur agitation sans aucun traitement de chauffage, elle a considéré que l'enseignement de cet état de la technique, n'aurait procuré à l'homme du métier aucune incitation à employer des agents surfactifs de ce type afin d'éviter la formation de particules visibles ou d'agrégats dans des solutions d'albumine lors de leur pasteurisation. De l'avis de la Division d'Opposition, l'enseignement des autres divulgations antérieures citées au cours de la procédure, notamment celui du document (10), aurait plutôt incité l'homme du métier à éliminer des protéines instables et d'autres contaminants dès un stade précoce de la pasteurisation par des techniques connues, telles que la gel-filtration, ce qui permettait d'éviter de

prime abord toute formation d'agrégats lors du traitement thermique. Elle a donc reconnu l'activité inventive de l'objet des revendications du brevet tel que modifié.

- V. Les requérants I, II et III ont formé séparément un recours contre la décision susvisée et dûment acquitté les taxes correspondantes. Les requérants I et II ont déposé un mémoire exposant les motifs de leur recours dans le délai prévu.
- VI. Par une notification selon l'article 108 et la règle 65(1) CBE en date du 18 mars 1998, le Greffe de la Chambre de recours a informé la requérante III que son recours devrait probablement être rejeté comme irrecevable, étant donné qu'elle avait omis de présenter un mémoire exposant les motifs du recours dans le délai prescrit par l'article 108 CBE. En même temps, la requérante III a été invitée à présenter ses observations éventuelles dans un délai de deux mois. De plus, l'OEB a attiré l'attention de la requérante III sur l'article 122 CBE (*restitutio in integrum*). La requérante n'a pas répondu à la notification mentionnée ci-dessus.
- VII. Dans une notification annexée à la convocation à la procédure orale, le rapporteur a signalé à l'intimée, qu'à son avis, la totalité de la définition des Pharmacopées figurant dans la description, page 6, lignes 2 à 7, devait être introduite dans la revendication 1 telle que modifiée afin de définir précisément le stade de pureté des solutions d'albumine

à traiter dans le procédé revendiqué et de satisfaire aux exigences des articles 83 et 84 CBE. De plus, le rapporteur a attiré l'attention de l'intimée sur le fait que la caractéristique figurant dans la revendication 1 du brevet tel que délivré selon laquelle le traitement à la chaleur était effectué dans un récipient, faisait défaut dans la revendication 1 telle que modifiée.

VIII. Avec sa réponse à cette notification, l'intimée a déposé une requête principale et une requête subsidiaire, toutes deux contenant une revendication principale amendée. La revendication 1 de la requête principale s'énonce comme suit :

"Procédé de traitement par pasteurisation à chaleur d'une solution d'albumine humaine, pure au stade défini par la Pharmacopée Européenne [IIème édition de 1984 sous l'appellation "Albumini humani solutio"] ou le Code of Federal Regulations [Édition du 1^{er} avril 1986 sous l'appellation "Albumin (human)" et "plasma protein fraction (human)"], dans lequel elle peut être répartie dans le flacon final pour son usage thérapeutique, en présence d'un agent stabilisant adapté à la stabilisation de l'albumine pendant son traitement à la chaleur, caractérisé en ce que l'on effectue ledit traitement à la chaleur dans un récipient en présence, en plus dudit agent stabilisant, d'un agent surfactif choisi parmi le Tween 80, le Tween 20, le Pluronic F68 et le laurate de polyéthylène glycol 600, ledit traitement n'entraînant pas une dénaturation visible.

IX. Une procédure orale s'est tenue devant la Chambre le 21 août 2002. Bien qu'ayant été régulièrement citée à la procédure, la requérante III a choisi de ne pas y être représentée.

X. Dans les moyens qu'ils ont produits par écrit et pendant l'audition devant la Chambre, les requérants I et II font valoir pour l'essentiel les motifs suivants :

S'agissant de clarté, les requérants ont soutenu, pour la première fois lors de l'audience devant la Chambre, que la définition fonctionnelle de l'agent stabilisant habituel dans la revendication principale, se lisant "un agent stabilisant adapté à la stabilisation de l'albumine pendant son traitement à la chaleur", n'était pas claire et qu'elle ne pouvait donc être admise dans le texte de la revendication. Selon les requérants, la revendication principale caractérisée par cette définition était donc dénuée de clarté et de fondement dans la description. Les requérants ont, entre autres, déclaré qu'il y avait lieu selon eux de limiter ladite définition aux exemples spécifiques des agents stabilisants habituels figurant dans la description.

S'agissant de l'activité inventive, les requérants ont essentiellement développé les arguments suivants : dans les préparations d'albumine purifiées répondant aux critères des Pharmacopées et destinées à être traitées par pasteurisation à la chaleur selon le procédé revendiqué, les impuretés protéiques cause de la dénaturation, décrites dans le document (14), n'étaient, en réalité, pas présentes. Cela découlait de l'exemple 1 du brevet attaqué, qui énonçait expressément que la solution d'albumine, destinée à être stabilisée par la procédé selon l'invention, avait été purifiée par des méthodes chromatographiques. Le procédé du document (10) utilisait de telles méthodes chromatographiques pour éliminer les impuretés protéiques et les contaminants qui causent l'instabilité. L'homme du métier n'attribuerait donc pas la dénaturation visible des solutions d'albumine purifiées traitées à la chaleur et l'apparition de la floculation et des particules

insolubles à la présence des impuretés et contaminants mais au contraire à un effet de surface. Le brevet contesté se situait donc dans le domaine de la stabilisation des solutions aqueuses de protéines au niveau des interfaces air/liquide ou paroi/liquide. En conséquence le problème à résoudre par l'invention alléguée était de réduire cette dénaturation à l'interface, et donc de supprimer l'apparition des particules insolubles lors du chauffage final obligatoire de la solution d'albumine. L'homme du métier savait qu'il pouvait réduire cette dénaturation à l'interface grâce aux méthodes connues dans l'état de la technique selon les documents (4) à (9), ce qui l'avait incité à effectuer le traitement à la chaleur des solutions d'albumine en présence des agents surfactifs prévus dans le procédé revendiqué.

- XI. Les arguments qu'a fait valoir l'intimée en réponse au mémoire exposant les motifs de recours et également pendant la procédure orale tenue devant la Chambre peuvent se résumer comme suit :

Les solutions d'albumine traitées dans la présente invention étaient les solutions répondant aux Pharmacopées, telles que définies notamment dans le document (12). Il s'agissait donc de solutions d'albumine ayant une pureté protéique supérieure à 95%. De telles solutions contenaient donc des contaminants protéiques, ou étaient supposées en contenir. Même une albumine ayant une pureté de 100% en analyse par électrophorèse, telle que définie dans l'exemple 1 du brevet attaqué, était susceptible de contenir des

impuretés pouvant provoquer la formation de particules. Le problème à résoudre consistait donc à éviter la formation de particules visibles provenant de la dénaturation d'une solution d'albumine répondant aux normes de pureté définies dans les Pharmacopées après le traitement à la chaleur en présence d'un stabilisant usuel. Ce problème était clairement défini dans le document (12).

Dans sa décision, la Division d'Opposition avait clairement établi que les causes les plus plausibles de cette dénaturation étaient exposées dans le document (14) et qu'au contraire les différents documents (4) à (9) cités par les requérants étaient nettement moins pertinents à ce sujet. En effet (14) mentionnait ce problème et il suggérait une solution par des étapes de purification supplémentaires destinées à éliminer les protéines supposées dénaturantes. Au contraire, l'art antérieur cité par les requérants n'évoquait jamais le problème de la stabilisation d'une solution d'albumine purifiée soumise à un traitement à la chaleur. En conséquence l'homme du métier aurait été incité à utiliser la solution proposée par le document (14) et non pas à ajouter, à la solution d'albumine purifiée, l'un des agents surfactifs énumérés dans la revendication principale, afin qu'il soit présent pendant le traitement à la chaleur, de tels agents n'ayant été proposés dans les documents (4) à (9) que dans divers buts totalement différents.

XII. Les requérants demandent l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet.

L'intimée demande le rejet du recours et le maintien du brevet sous une forme modifiée sur la base des pages 2, 4 et 5 de la description telle que délivrée et de la page 3 de la description reçue le 16 avril 1997 et des revendications 1 à 7 de la requête principale reçue le

22 juillet 2002, ou de la revendication 1 de la requête subsidiaire reçue le 22 juillet 2002 et des revendications 2 à 7 de la requête principale.

Motifs de la décision

1. Les recours formés séparément par les requérants I et II contre la décision de la Division d'Opposition sont recevables.
2. Par contre, le recours de la requérante III n'est pas conforme à l'article 108 de la CBE puisqu'aucun mémoire exposant les motifs du recours n'a été déposé par écrit. Pour cette raison, le recours de la requérante III doit être rejeté comme irrecevable en vertu de la règle 65(1) CBE. Toutefois, l'ancienne requérante III (opposante III) reste de droit partie à la procédure de recours selon l'article 107, deuxième phrase de la CBE.
3. Comme il a été rappelé ci-dessus au point X, l'objection en vertu de l'article 84 CBE soulevée par les requérants lors de l'audience devant la Chambre visait notamment la définition fonctionnelle de l'agent stabilisant habituel dans la revendication principale se lisant "un agent stabilisant adapté à la stabilisation de l'albumine pendant son traitement à la chaleur".
 - 3.1 Bien qu'une objection soulevée au titre de l'article 84 CBE ne puisse par elle-même constituer un motif d'opposition au titre de l'article 100 CBE, la Chambre admet qu'une partie puisse soulever une telle objection au stade de la procédure d'opposition ou de la procédure de recours sur opposition, si les modifications apportées pendant ces procédures posent un problème de clarté. Cependant, l'article 102(3) CBE

ne permet pas de formuler des objections fondées sur l'article 84 CBE, si elles n'ont pas leur origine dans ces modifications (voir "La Jurisprudence des Chambres de recours de l'Office européen des brevets", 4ème édition 2001, VII.C.10.2, pages 547-548).

3.2 Dans la présente affaire, l'intimée a proposé d'apporter différentes modifications au texte de la revendication principale pendant la procédure d'opposition et la procédure de recours sur opposition. Cependant, en ce qui concerne l'objection de manque de clarté de la revendication 1 soulevée par les requérants, il y a lieu de constater que la définition fonctionnelle critiquée par les requérants n'a pas été modifiée par rapport au texte de la revendication 1 telle qu'elle avait été délivrée.

3.3 En outre, en l'absence de toute preuve du contraire, la Chambre n'a aucune raison de douter que l'homme du métier connaît, grâce à l'exposé de l'invention dans la description et aux connaissances générales communes dans son domaine technique, des variantes appropriées des agents stabilisants usuels produisant l'effet recherché pour l'invention dans le domaine revendiqué. Il n'est pas nécessaire que l'exposé comprenne des indications particulières sur la manière d'obtenir toutes les variantes possibles d'un élément couvertes par la définition fonctionnelle (voir "La Jurisprudence des Chambres de recours de l'OEB", 4ème édition, 2001, II.B.1.2.2.a), pages 185-187). La Chambre estime quant à elle qu'il ne ressort pas des dispositions de l'article 84 CBE qu'une revendication de large portée doit être automatiquement et nécessairement considérée comme dénuée de clarté et de fondement sur la description.

3.4 Il s'ensuit que les arguments invoqués par les requérants contre la clarté de la définition fonctionnelle utilisée dans la revendication 1 ne mettent pas en cause la compréhension de l'objet de la protection demandée. De plus, cette définition se fonde sur la description. En tout cas, en l'absence d'objections fondées sur les modifications apportées après délivrance, la Chambre estime que les revendications faisant l'objet des requêtes de l'intimée satisfont bien à l'exigence de clarté visée à l'article 84 CBE.

3.5 De l'avis de la Chambre, toutes les modifications apportées au texte actuel des revendications 1 à 7 sont reprises de la demande de brevet telle que déposée. Il est donc évident que ces modifications ne sont pas de nature à étendre l'objet du brevet au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée. De plus, les revendications actuelles n'ont pas été modifiées de manière à étendre la protection conférée par le brevet tel que délivré. Etant donné que les requérants n'ont soulevé aucune objection au titre de l'article 123(2) et (3) CBE, il est inutile de s'étendre sur ce point.

3.6 Les modifications correspondantes apportées à la description sont également admissibles.

3.7 Il peut être admis, dans le cas d'espèce, que l'intimée a apporté ces modifications aux revendications pour répondre aux motifs d'opposition visés à l'article 100(a) CBE. Ces modifications sont donc recevables au regard de la règle 57bis CBE.

4. Il ressort des motifs de la décision attaquée que, de l'avis de la Division d'Opposition comme de celui des parties, l'art antérieur le plus proche est constitué par le document (12), à savoir le chapitre intitulé "*Albumini Humani Solutio*" ("*Human Albumin Solution*"),

dans la Pharmacopée européenne, édition 1990, pages 255-255-6. Cependant, ce document n'a été rendu accessible au public qu'après la date de priorité (14 August 1988) et même après la date de dépôt (6 avril 1989) du brevet attaqué. Le document (12) ne fait donc pas partie de l'état de la technique tel que défini à l'article 54 CBE et ne doit pas être pris en considération.

4.1 Au cours de l'audience, l'intimée a fourni une copie complète du document (12a), à savoir le chapitre intitulé "*Albumini Humani Solutio*" ("Human Albumin Solution") qui a été publié antérieurement à la date de priorité du brevet contesté dans la Pharmacopée européenne, édition 1984, pages 15-20. Bien que le contenu du document (12a) appartienne bien à l'état de la technique conformément à l'article 54(2) CBE et les deux documents (12) et (12a) aient sensiblement la même teneur, la Chambre n'estime pas que le document (12a) constitue l'état de la technique le plus proche.

4.2 Le chapitre (12a) dans la Pharmacopée européenne citée ci-dessus traite de la fabrication et de la purification des solutions d'albumine humaine à usage thérapeutique. Cette Pharmacopée, comme l'ensemble des Pharmacopées nationales et internationales, impose la pasteurisation des solutions d'albumine à 60°C pendant 10 heures, cette pasteurisation devant s'effectuer au tout dernier stade de la fabrication dans le récipient final en présence d'un agent stabilisant habituel. Des agents stabilisants appropriés tels que le caprylate de sodium ou l'acétyl tryptophonate de sodium, doivent être ajoutés pour protéger l'albumine contre sa dénaturation et pour éviter toute gélification lors de la pasteurisation, malgré la relative stabilité de l'albumine à la chaleur (voir page 15, lignes 4-28).

Il ressort de l'enseignement global du document (12a) qu'après la pasteurisation, un certain nombre de flacons d'albumine présentent, de façon aléatoire, une floculation ou des signes de turbidité ou d'opalescence traduisant une dénaturation visible, malgré la présence d'une formulation stabilisante habituelle pour l'albumine lors du traitement thermique. Cependant, outre le fait que le document (12a) n'enseigne aucune parade au phénomène indésirable de la floculation et de l'opalescence, si ce n'est le rejet des flacons concernés (voir page 19, lignes 8-9), ce document, ne fournit, ni même ne suggère aucune indication ou explication sur les raisons pour lesquelles le traitement à la chaleur des solutions d'albumine très pures en présence d'un agent stabilisant habituel empêchant la dénaturation et la gélification de l'albumine, fait apparaître dans ces solutions très rapidement une floculation et la formation des particules insolubles.

- 4.3 À la base de l'invention, il s'agit précisément d'éviter la floculation et la formation de particules insolubles traduisant une dénaturation visible des solutions d'albumine répondant aux normes de pureté définies dans les Pharmacopées citées, après la pasteurisation à la chaleur en présence d'un stabilisant prescrit par ces Pharmacopées. De tels stabilisants habituels sont notamment le caprylate de sodium, l'acétyl tryptophanate de sodium ou le mandélate de sodium ou un mélange de deux ou trois de ceux-ci.
- 4.4 De l'avis de la Chambre, le document (14) représente l'état de la technique le plus proche de l'invention puisque (14) est la seule antériorité citée dans la procédure qui cherche à prévenir ce phénomène de dénaturation. Ladite antériorité décrit déjà un procédé de stabilisation et de protection des solutions

d'albumine humaine ayant une pureté, telle qu'exigée par les Pharmacopées pour l'usage thérapeutique, contre l'apparition d'une floculation et des particules insolubles lors de leur traitement par pasteurisation à la chaleur dans un récipient final en présence des agents stabilisants habituels pour l'albumine notamment le caprylate de sodium et l'acétyl tryptophanate de sodium. Par ailleurs, depuis la publication du document (14) on savait déjà que même des solutions d'albumine humaine répondant aux normes de pureté exigées par les Pharmacopées contiennent de très faibles concentrations d'impuretés protéiques dont notamment l' α_1 -lipoprotéine et d'autres contaminants protéiques de poids moléculaire élevé, instables lors du chauffage final obligatoire des solutions d'albumine purifiées (voir (14), notamment à la page 164, troisième alinéa).

- 4.5 Le document (14) ne se limite pas à expliquer les causes de l'instabilité des solutions d'albumine humaine répondant aux Pharmacopées, telles que définies notamment dans (12a), lors du traitement de pasteurisation à la chaleur dans leur récipient (flacon) final en présence d'un agent stabilisant habituel. En effet (14) enseigne une solution satisfaisante à ce problème, à savoir une purification supplémentaire par une gel-filtration, pour éliminer, à un stade précoce de la pasteurisation, les substances et contaminants qui causent cette instabilité. Les solutions d'albumine humaine purifiées ainsi obtenues sont présentées dans le document (14) comme parfaitement stables au traitement de pasteurisation à la chaleur dans le récipient final. Le document (14) précise que ces solutions d'albumine traitées à la chaleur restent claires, sans former de précipité ni même présenter un aspect nuageux (voir le Chapitre intitulé "Gel filtration of albumin", notamment à la page 168, troisième et quatrième alinéa).

5. Par conséquent, si l'on se base sur l'exposé précité du document (14), le problème que l'invention exposée dans la revendication 1 tente de résoudre est de fournir une autre méthode permettant une stabilisation et protection parfaite des solutions d'albumine humaine pures à un degré tel que défini par les Pharmacopées, contre l'apparition d'une floculation, de particules insolubles ou même d'un aspect nuageux lors de leur traitement par pasteurisation à la chaleur dans un récipient final, en présence d'une formulation stabilisante habituelle adaptée à la stabilisation de l'albumine pendant son traitement thermique.

5.1 La solution à ce problème proposée dans le présent brevet consiste à effectuer le traitement par pasteurisation à la chaleur des solutions d'albumine en présence, en plus d'un agent stabilisant habituel, d'un agent surfactif choisi parmi le Tween 80, le Tween 20, le Pluronic F68 et le laurate de polyéthylène glycol 600.

5.2 Sur la base de l'exposé de l'invention et des résultats indiqués dans les exemples du fascicule de brevet, et en outre en l'absence de toute preuve du contraire, la Chambre est convaincue que l'addition aux solutions d'albumine de l'un des agents surfactifs mentionnés ci-dessus, à une stade précoce de la pasteurisation, résout de façon plausible le problème. Cela n'a pas été contesté par les requérants.

6. La nouveauté de la solution proposée telle que revendiquée n'a jamais été mise en question pendant la procédure de recours. Aucun des documents connus de la Chambre cités durant les procédures devant l'OEB ne permettant de remettre en question la nouveauté de la solution au problème que l'invention revendiquée se proposait de résoudre, il n'est ni utile ni nécessaire d'approfondir cette question.
7. Reste par conséquent à examiner si la solution proposée implique une activité inventive.
 - 7.1 L'homme du métier cherchant dans l'art antérieur une solution au problème posé aurait en premier lieu étudié attentivement l'état de la technique le plus proche selon (14). Les enseignements de l'état de la technique selon (14) qu'il aurait certainement considéré avec intérêt sont les suivants :
 - 7.2 Enseignement (1)

Même après leur purification par des méthodes chromatographiques (voir (14), notamment à la page 164, troisième alinéa, lignes 1-5) de manière à atteindre le haut degré de pureté élevé exigé par les Pharmacopées (voir (14), notamment à la page 164, troisième alinéa, lignes 7-8), les solutions d'albumine humaine, telles que décrites dans l'exemple 1 du brevet, contiennent spécifiquement des impuretés protéiques dont l' α_1 -lipoprotéine et d'autres contaminants de poids moléculaire élevé, instables lors du chauffage final obligatoire des solutions d'albumine purifiées (voir (14), notamment à la page 164, troisième alinéa, lignes 8-10 ; 14-16). Les solutions d'albumine traitées par le procédé selon la revendication 1 sont les solutions répondant aux Pharmacopées, telles que définies notamment dans (12a) et (14). Il s'agit donc de solutions d'albumine ayant une pureté protéique

supérieure à 95% (voir (12a), notamment à la page 168, lignes 12-13). Le document (14) (voir notamment page 170, début du second alinéa) précise qu'une certaine instabilité lors du chauffage final des solutions d'albumine, due à leur contamination par des quantités très faibles d' α_1 -lipoprotéine et d'autres contaminants de poids moléculaire élevé, reste présente même pour des solutions extrêmement purifiées. En effet, l'intimée et l'un des inventeurs cités dans le brevet attaqué l'accompagnant à titre d'expert, emportant la conviction de la Chambre, ont exposé en détail au cours de la procédure orale que même une albumine purifiée ayant une pureté de 100% en analyse par électrophorèse, telle que définie dans l'exemple 1 du brevet attaqué, est susceptible de contenir des impuretés protéiques pouvant provoquer une floculation et la formation de particules visibles lors du traitement à la chaleur.

7.2.1 Les conclusions de l'homme du métier

Les solutions d'albumine humaine traitées par le procédé selon (14), comme celles traitées par le procédé selon l'invention, contiennent diverses concentrations d'impuretés protéiques dont spécifiquement l' α_1 -lipoprotéine et d'autres contaminants de poids moléculaire élevé, instables lors du chauffage final obligatoire des solutions d'albumine purifiées. Cela réfute l'argument des requérants selon lequel au moins certaines des solutions d'albumine traitées par le procédé selon l'invention ne contiendraient pas lesdites impuretés protéiques et que celles-ci ne pourraient donc être à l'origine de la floculation et de la formation de particules visibles.

7.3 Enseignement (2)

La floculation et la formation des particules insolubles lors de la pasteurisation à la chaleur peuvent être complètement éliminées en ajoutant un étape de purification supplémentaire, c'est-à-dire une gel-filtration, pour éliminer les contaminants et les impuretés protéiques qui causent cette floculation et cette formation de particules insolubles. Les solutions purifiées d'albumine humaine ainsi obtenues sont présentées comme étant parfaitement stables à la pasteurisation (voir (14), notamment à la page 168, troisième et quatrième alinéa; à la page 169, Fig. 3)

7.3.1 Les conclusions de l'homme du métier

L'instabilité des solutions d'albumine qui se traduit par l'apparition de la floculation, de particules insolubles ou d'un aspect nuageux lors du chauffage en présence d'un stabilisant habituel, tel que le caprylate de sodium, est provoquée avant tout par la présence des impuretés et des contaminants protéiques. Ceci, ainsi que la stabilité à la pasteurisation des solutions d'albumine purifiées par une gel-filtration, réfute l'argumentation des requérants, selon laquelle l'état de la technique à la date de priorité du brevet contesté enseignerait plutôt que l'instabilité des solutions d'albumine lors du chauffage en présence de caprylate serait due à un effet de surface sur l'albumine.

7.3.2 Pour soutenir cet argument, les requérants ont cité à titre d'exemple typique, *inter alia*, le document (6). Ce document pose le problème de stabiliser des solutions de gammaglobulines contre la dénaturation par les surfaces à froid. Aucun chauffage n'est envisagé. Dans le but de protéger de telles solutions contre la dénaturation de surface à laquelle on sait qu'elles

sont très sensibles, le document (6) suggère d'ajouter aux solutions de gammaglobulines, en plus des surfactants usuels tels que le Pluronic F68 ou le Tween 80, une certaine quantité d'albumine dans le but manifeste d'améliorer la stabilité grâce au pouvoir stabilisant de l'albumine elle-même (voir Exemple II notamment colonne 5, ligne 29 à colonne 6, ligne 8 ; Exemple III notamment colonne 6, lignes 14-16). En conclusion, l'homme du métier, qui connaissait déjà des documents (12a) et (14) le problème de la floculation et de la formation de particules lors du chauffage des solutions d'albumine très pures en présence des stabilisants usuels, n'attribuerait pas ce phénomène à un hypothétique effet de surface alors que l'albumine était elle-même connue comme un stabilisant protégeant les protéines contre ces effets de surface. Au contraire, il attribuerait la cause de cette formation de particules à la présence de traces d'impuretés et verrait la solution à ce problème dans une purification plus poussée.

- 7.4 Par conséquent, l'homme du métier, qui aurait considéré à la date de priorité du brevet contesté l'enseignement de l'état de la technique le plus proche selon (14), que ce soit seul ou en combinaison avec (6), aurait a priori recherché la solution du problème en rajoutant d'autres étapes de purification supplémentaires ou en introduisant des méthodes nouvelles de purification pour éliminer les impuretés et contaminants protéiques.
- 7.5 Si, malgré tout, l'homme du métier avait poursuivi sa recherche en vue de trouver une autre solution, il n'aurait eu aucune raison de s'attendre à ce que l'instabilité des solutions d'albumine pures lors du chauffage en présence d'un agent stabilisant habituel puisse être due à un effet de surface. Il est manifeste que l'état de la technique à la date de priorité ne

contient aucune allusion qui aurait permis l'homme du métier d'attribuer l'apparition de la floculation ou de particules dans des solutions d'albumine très pures traitées à la chaleur en présence d'un agent stabilisant classique pour l'albumine, à un effet de surface provoquant spécifiquement la dénaturation des faibles quantités d'impuretés protéiques présentes dans ces solutions, au niveau de l'interface paroi/liquide, sans dénaturer l'albumine elle-même. Même si une dénaturation de l'albumine elle-même due à un effet de surface était connue, rien dans l'art antérieur n'indiquait que la floculation et la formation des particules lors du chauffage final de la solution thérapeutique en présence d'un agent stabilisant habituel pour l'albumine, étaient dues à des effets de surface.

- 7.6 Par rapport à la solution proposée dans (14), qui consiste à **éliminer** les impuretés protéiques et les contaminants qui causent l'instabilité, par une étape de purification supplémentaire avant le traitement thermique, à savoir une gel-filtration, la solution proposée dans le brevet attaqué consiste à **stabiliser et protéger** ces impuretés protéiques et contaminants contre leur dénaturation lors du traitement thermique par l'addition d'un agent surfactif très spécifique, choisi parmi le Tween 80, le Tween 20, le Pluronic F68 et le laurate de polyéthylène glycol 600.

L'intimée et l'un des inventeurs cités dans le brevet attaqué, l'accompagnant à titre d'expert, ont expliqué lors de la procédure orale que le succès de la solution revendiquée résidait dans le choix spécifique des quatre agents surfactifs spécifiés dans la revendication principale, parmi un nombre presque incalculable d'agents surfactifs connus. Grâce à ce choix, la stabilisation pouvait être effectuée avec une

teneur relative en surfactant aussi faible que, par exemple, 0.25 à 1 molécule d'un agent surfactif approprié pour 100 molécules d'albumine respectivement en solution de 200 à 50g/l, pour empêcher la dénaturation et l'apparition de particules insolubles après pasteurisation, qui se manifestait en présence de la formule stabilisante habituelle (voir description du brevet attaqué notamment page 3, lignes 28-32).

7.7 Ni les causes précises de la floculation (voir point 7.5 *supra*) ni la solution inattendue au problème posé ne sont dérivables de l'état de la technique à la date de priorité. En effet, le brevet contesté (voir page 3, lignes 10 à 14) affirme que dans le procédé de l'invention l'agent surfactif ne joue pas le même rôle que l'agent stabilisant classique permettant d'empêcher les gélifications, puisque l'apparition des particules ne résulte pas des mêmes causes que la gélification d'albumine mais d'interactions de la solution (exactement des impuretés protéiques) avec la paroi du récipient lors du traitement thermique. Mais cette description des causes de l'apparition des particules et de la fonction de l'agent surfactif utilisé dans le procédé revendiqué sont des constatations *a posteriori* faites pour la première fois par les inventeurs du brevet attaqué.

7.8 Dès lors que l'homme du métier attribue les risques de dénaturation des solutions d'albumine humaine, répondant aux normes de pureté exigées par les Pharmacopées, lors de leur traitement à la chaleur à la présence des impuretés protéiques, il ne retiendra pas les enseignements des documents (4), (5) et (7) à (9), qui n'évoquent pas ce phénomène, car ils sont en premier lieu concernés par les phénomènes de dénaturation des protéines pures provoqués par une agitation. De plus, avant de discuter en détail de l'art antérieur selon les documents mentionnés ci-

dessus, il convient de noter d'une part, qu'aucune information dans ces documents ne laisse supposer que l'agent surfactant utilisé dans les documents cités soit destiné à jouer un autre rôle ou à produire un autre effet que celui que produit l'agent stabilisant présent en plus de l'agent surfactant et d'autre part que dans le document (6), de l'albumine était ajoutée comme stabilisant (voir point 7.3.3 ci-dessus) et que cette adjonction prouve d'ailleurs que, pour l'homme du métier, les solutions protéiques ne sont pas équivalentes puisqu'on utilise certaines protéines pour en stabiliser d'autres.

- 7.9 Le document (4) décrit le traitement thermique de protéines totalement différentes, à savoir les gammaglobulines, en présence d'un sucre et indique que leur stabilité est améliorée si l'on ajoute un stabilisant auxiliaire choisi dans le groupe comprenant les amino-acides neutres, les sels acides inorganiques neutres, les agents surfactants, et les sels d'acides carboxyliques organiques (voir page 2 troisième alinéa ; page 3, ligne 2 à page 5 ligne 13). Parmi les agents surfactants figurent le Pluronic F68 (voir page 5, lignes 10-11) ainsi qu'un grand nombre d'agents surfactants tout à fait impropres dans le cas de la présente invention. Le document (4) propose également, comme agent stabilisant auxiliaire, donc à la place du surfactant, des sels d'acides organiques et notamment le caprylate de sodium ou les sels d'acide mandélique (voir page 4, lignes 23-25). En d'autres termes, l'agent surfactant est destiné à jouer un rôle équivalent ou identique à celui du caprylate de sodium. Si l'homme du métier transposait cet enseignement spécifique aux gammaglobulines à l'albumine, il remplacerait le caprylate de sodium par le Pluronic F68 ou vice versa, ce qui n'aboutirait pas à l'invention revendiquée.

Le document (5) décrit un procédé de pasteurisation d'une protéine telle que la fibronectine en présence d'un agent stabilisant adapté à la fibronectine telle que des polyols et notamment un disaccharide auquel on ajoute, dans le but de contrecarrer une dégradation due à l'agitation mécanique de la préparation industrielle de fibronectine pendant le traitement thermique, un agent surfactif tel que le Tween 20 ou le Tween 80 ou le Pluronic F68, et un agent chélateur ou antioxydant (voir page 3, lignes 8-25 ; page 4, lignes 1-12 ; page 6, ligne 6 à page 7, ligne 6). L'ensemble de ce procédé est spécifique à la fibronectine et au traitement de pasteurisation de grand volume à l'échelle industrielle avec agitation mécanique (voir page 2, ligne 27 à page 3, ligne 11).

Le document (7) enseigne que des protéines ont tendance à se dénaturer par effet de surface lors de l'agitation et que cette tendance peut être réduite ou supprimée en ajoutant d'autres agents surfactifs que ceux mentionnés dans le brevet. Concernant plus précisément l'insuline, ce document précise que la vitesse de dénaturation est influencée par l'agitation, la température ou le pH, cette dénaturation paraissant cependant de toute façon inévitable, même en l'absence de ces facteurs (voir (7) notamment colonne 1, lignes 6-30 ; colonne 2, lignes 32-34). Les tests comparatifs ont été effectués sur différentes protéines à une température de 37°C, c'est-à-dire à température physiologique et non à une température de traitement de chauffage. Dans tous les essais on a procédé à une agitation vigoureuse. Concernant plus précisément l'albumine, même les

échantillons non traités par le surfactant n'ont pas montré de floculation avant plusieurs jours. La teneur relative en surfactant était d'ailleurs importante (10 ppm pour une solution à 0.1% d'albumine) (voir colonne 6, ligne 60 à colonne 8, ligne 4). Le seul enseignement à tirer de (7) est que, dans certaines conditions expérimentales on peut préserver l'albumine elle-même contre la dénaturation de surface provoquée par l'agitation.

Le document (8) n'est qu'une continuation du document (7). Il prévoit d'utiliser les copolymères décrits comme agents surfactants pour toutes les protéines, l'albumine étant citée en passant, sans aucun exemple (voir page 5, ligne 26). Dans les exemples décrits et qui ont trait à d'autres protéines, les solutions sont toujours agitées, sans chauffage. La concentration en copolymères est toujours très importante (entre 50 et 200% dans les exemples décrits). Ce document appelle exactement les mêmes remarques que le document (7).

Le document (9) décrit la protection de l'insuline contre l'agitation et ne donne aucun enseignement utile pour arriver à la solution au problème posé.

8. En résumé, il apparaît que, face au problème posé, l'enseignement des documents cités pris isolément ou en combinaison ne rend pas évidente ni prévisible la solution conforme à l'invention et les effets avantageux ainsi obtenus. L'objet du brevet attaqué implique donc une activité inventive (article 56 CBE).

Dans ces conditions, la requête principale de l'intimée pouvant être acceptée, il n'est pas nécessaire d'examiner sa requête auxiliaire.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. Le recours de la requérante III (opposante III) est irrecevable.
2. La décision attaquée est annulée.
3. L'affaire est renvoyée à l'instance du premier degré afin de maintenir le brevet dans la version suivante :

Description : pages 2, 4 et 5 telles que délivrées ;
page 3 reçue le 16 avril 1997 (la
référence à la revendication 1 étant à
la revendication 1 mentionnée ci-
dessous).

Revendications : n° 1 à 7 de la requête principale
reçue le 22 juillet 2002.

Le Greffier :

Le Président :

A. Townend

P. Lançon

