

Commentaires des correcteurs - Épreuve A 2014 (chimie)

Traduction du texte original anglais

1. Introduction

Dans cette épreuve, le demandeur est une petite entreprise de biotechnologie travaillant dans le domaine de la production de protéines. L'entreprise veut produire les protéines dans une solution où elles restent longtemps stables, et donc biologiquement actives.

Le choléra est causé par la libération d'une protéine appartenant à la famille des protéines diarrhéiques bactériennes (PDB). Cette famille de protéines comprend trois types, chacun consistant en une seule sous-unité protéinique Alpha (A) ainsi que deux, quatre ou cinq sous-unités Bêta (B) (AB2, AB4 and AB5). Les protéines de type AB5 causent des diarrhées mais leur mécanisme d'action n'est pas élucidé. Les recherches sur les protéines AB5 sont malaisées du fait de leur instabilité dans les diluants standards actuels.

Le demandeur a mis au point une méthode qui, pour la toute première fois, permet de détecter si la protéine de type AB5 est à l'état complexé ou à l'état désagrégé (la protéine à l'état désagrégé est une protéine où les sous-unités sont démantelées). Le demandeur a ensuite conçu une méthode de criblage pour trouver des solutions stabilisantes dans lesquelles la protéine de type AB5 reste à l'état complexé, biologiquement actif. Deux solutions stabilisantes ont été découvertes.

Le demandeur a fait savoir qu'il voulait protéger toutes les autres solutions stabilisantes pouvant être découvertes à l'aide de ladite méthode de criblage.

1.1. Art antérieur D1

Le document D1 divulgue une méthode qui comprend les mêmes étapes de chromatographie et d'élution que la méthode proposée par le demandeur en vue de détecter si une protéine de type AB5 est à l'état complexé ou à l'état désagrégé. Dans D1, toutefois, cette méthode est appliquée à une protéine tout à fait différente, la protéine VIP2. D1 ne divulgue nulle part que cette méthode pourrait détecter et quantifier la protéine de type AB5 tant à l'état complexé qu'après s'être désagrégée en ses sous-unités.

1.2. Art antérieur D2

Le document D2 est une demande de brevet portant également sur une protéine de type AB5 en rapport avec le choléra. Le but de la divulgation est toutefois de réduire les effets toxiques des protéines AB5 afin d'améliorer leur utilisation dans les modèles animaux.

Ce document renferme une divulgation d'une composition comprenant une protéine de type AB5 mutée dans une des solutions stabilisantes identifiée au moyen de la méthode de criblage du demandeur (protéine de type AB5 mutée + PBS + 0,25 % en poids CHAPS).

1.3. Revendications

70 points au total étaient à récolter pour les revendications indépendantes, et jusqu'à 15 points pour les revendications dépendantes. De même, la description permettait de gagner 15 points. Les revendications à partir de la 15^e ne rapportaient aucun point, puisque le client affirmait ne pas être disposé à payer des taxes de revendication.

1.3.1 Revendication de procédé indépendante – “Méthode pour déterminer la proportion”

Méthode pour déterminer la proportion d'une protéine PDB de type AB5 (= protéine de type AB5) à l'état complexé présente dans un échantillon, ladite méthode caractérisée par les étapes suivantes :

- (i) *on soumet un échantillon d'une protéine PDB de type AB5 à une chromatographie sur colonne, avec un matériel de support comprenant un polyméthacrylate hydroxylé (HyPM) ayant des groupes carboxyles résiduels*
- (ii) *on élue les protéines à l'aide d'une solution tampon comprenant du Tris-HCl 200mM et du Na₂SO₄ 100mM à un pH allant de 6,8 à 7,6*
- (iii) *on détecte la protéine éluee*
- (iv) *on détermine la quantité de protéine B5 et de protéine AB5 à l'état complexé pour calculer la proportion de PDB de type AB5 à l'état complexé.*

Les candidats pouvaient gagner jusqu'à 15 points pour cette revendication de procédé portant sur une méthode pour détecter et mesurer à quel degré une protéine de type AB5 est présente à l'état complexé ou s'est désintégrée en ses sous-unités constituantes.

Cette revendication est nouvelle par rapport à la méthode divulguée dans D1, en raison de la caractéristique relative à la finalité, laquelle caractéristique fait porter la méthode sur les protéines de type AB5 et la détermination de leur intégrité. La méthode est également inventive par rapport à l'art antérieur puisque sa capacité à détecter dans quelle mesure la protéine de type AB5 est à l'état complexé ou s'est désintégrée en ses sous-unités constituantes n'est pas suggérée dans l'état de la technique.

Alternativement, la revendication pouvait porter sur une méthode pour séparer la protéine PDB de type AB5 en sa fraction AB5 complexée et sa fraction B5 ("méthode de séparation"). Cette revendication est nouvelle et inventive pour les mêmes raisons que dans la "méthode pour déterminer la proportion" dont il est question plus haut, et rapportait aussi 15 points. Si l'on optait pour cette formulation de la revendication, la caractéristique décrivant le calcul en vue de déterminer dans quelle mesure la protéine de type AB5 est à l'état complexé ou s'est désintégrée en ses sous-unités constituantes devait faire l'objet d'une revendication dépendante.

Les candidats devaient se rendre compte qu'il était possible de revendiquer le pH de 6,8 à 7,6 indiqué au paragraphe [010] de la lettre du client. Une plage de pH limitée faisait perdre des points.

Les candidats perdaient 5 points s'ils omettaient des caractéristiques techniques essentielles (exemple : solution tampon sans indication de composition ; pas de limitation aux protéines de type AB5). Même déduction de point pour les limitations superflues (exemple : limitation aux toxines EcT ou Cvt ; inclusion de la taille particulière et de grandeurs de pores de 6µm et 250nm ; pH limité à 7,2 ; inclusion de la caractéristique FS

> 0,7 ; limitation à une protéine "naturelle" de type AB5). Limiter cette revendication à la CLHP coûtait 3 points. Un léger manque de clarté faisait perdre 2 points et un grave manque de cohérence, 5 points (exemple : méthode pour déterminer la proportion, mais avec quantification uniquement de AB5 ou uniquement de B5). Une revendication manquant de nouveauté ne rapportait aucun point.

1.3.2 Revendication de procédé indépendante – “Méthode de criblage”

Le demandeur cherche à découvrir des solutions qui stabilisent la protéine de type AB5 à l'état complexé (solutions stabilisantes), au moyen de la "méthode pour déterminer la proportion" dont il est question plus haut. Cette méthode de criblage sert de base à une autre revendication indépendante pouvant s'énoncer comme suit :

Méthode pour identifier (ou préparer) une solution qui stabilise une protéine PDB de type AB5 à l'état complexé, comprenant les étapes suivantes :

- (i) on combine une protéine PDB de type AB5 à une solution aqueuse potentiellement stabilisante*
- (ii) on laisse incuber l'échantillon de l'étape (i)*
- (iii) on analyse l'échantillon de l'étape (ii) par la méthode selon la revendication 1*
- (iv) on calcule le facteur de stabilité (FS) égal la quantité de protéine de type AB5 à l'état complexé divisée par la quantité totale AB5 + B5, un FS supérieur à 70% indiquant que la solution potentiellement stabilisante stabilise la protéine PDB de type AB5 à l'état complexé.*

Les candidats pouvaient engranger jusqu'à 20 points pour cette revendication indépendante.

La méthode doit inclure les caractéristiques définies comme essentielles dans la lettre du demandeur. Il va sans dire que la revendication doit également inclure les éléments de la "méthode pour déterminer la proportion" déjà revendiquée.

Cette revendication est nouvelle et inventive pour les mêmes raisons que la "méthode pour déterminer la proportion".

Les candidats perdaient 5 points s'ils omettaient des caractéristiques techniques essentielles (exemple : omission de la référence à la "méthode pour déterminer la proportion" à la revendication 1 ; facteur de stabilité FS non calculé). Même déduction de point pour les limitations superflues (exemple : limitation aux toxines EcT ou Cvt). Un manque de clarté faisait perdre 2 points (exemple : définition du FS manquante). Une revendication manquant de nouveauté ne rapportait aucun point.

1.3.3 Revendications de composition et d'utilisation indépendantes – "Solution stabilisante"

On pouvait formuler les revendications suivantes :

Composition comprenant une protéine PDB de type AB5, une solution tampon phosphatée, et au moins 10mM de L-Arginine.

Composition comprenant une protéine PDB de type AB5, du PBS et au moins 0,05% en poids de CHAPS, avec exclusion de la composition comprenant une protéine PDB de type AB5, du PBS et 0,25% en poids de CHAPS.

Utilisation d'une composition comprenant une solution tampon phosphatée et au moins 10mM de L-Arginine, pour stabiliser une protéine PDB de type AB5.

Utilisation d'une composition comprenant du PBS et au moins 0,05% en poids de CHAPS, pour stabiliser une protéine PDB de type AB5.

Pour formuler correctement ces revendications, il fallait prendre en compte la lettre du demandeur ainsi que D2, et avoir présent à l'esprit que les solutions potentiellement stabilisantes testées dans la lettre du client venaient d'ensembles disponibles dans le commerce. Les revendications portant sur une solution stabilisante en tant que telle, c'est-à-dire sans protéine AB5, manquaient donc de nouveauté.

Parmi les solutions potentiellement stabilisantes testées par le demandeur, deux se sont révélés avoir l'activité désirée :

- a) protéine de type AB5 + solution tampon phosphatée + au moins 10mM de L-Arginine
- b) protéine de type AB5 + PBS + 0,25% en poids de CHAPS.

Il fallait se rendre compte du fait que la solution stabilisante b) avait déjà été divulguée dans D2. Le fait que l'effet stabilisant n'ait pas été remarqué dans D2 ne saurait servir de base à une revendication de produit. On pouvait tout de même formuler une revendication contournant la divulgation de D2, par exemple en excluant la seule teneur en CHAPS divulguée dans D2, à savoir 0,25%. On pouvait aussi limiter la solution stabilisante à base de CHAPS aux protéines AB5 non mutées (= protéines sauvages ou naturelles), puisque D2 ne divulguait qu'une solution stabilisante avec une variante de protéine AB5 modifiée (= mutée).

Les candidats devaient être conscients du fait que seules les compositions spécifiquement divulguées dans la lettre du client produisent l'effet stabilisant. Ils perdaient des points s'ils omettaient certains éléments tels que la solution tampon.

On pouvait en outre formuler des revendications d'utilisation concernant l'utilisation des compositions stabilisantes précitées pour stabiliser une protéine de type AB5. Contrairement à ce qui était le cas dans les revendications de composition, point n'était besoin, dans la revendication d'utilisation avec le CHAPS, d'exclure la composition spécifique divulguée par D2. Toutes ces revendications d'utilisation sont nouvelles et inventives par rapport à l'art antérieur puisqu'il n'existe aucune divulgation selon laquelle lesdites compositions sont utilisables dans le but décrit.

Dans sa lettre, le demandeur a indiqué qu'il souhaitait aussi protéger les solutions stabilisantes susceptibles d'être mises au jour à l'aide de sa méthode de criblage. Les candidats devaient savoir en l'occurrence qu'une revendication portant sur des solutions encore indéfinies représente une revendication dite "reach through". En l'espèce, les données fournies par le demandeur montrent qu'il n'est pas possible de prévoir quelle composition potentiellement stabilisante aura l'activité souhaitée (voir tableau 2). Une telle revendication "reach through" est donc entachée d'un manque de fondement et d'un manque de clarté. Par ailleurs, comme le montrent les données fournies par le

demandeur, une telle revendication engloberait des solutions stabilisantes déjà connues de l'art antérieur, comme celle que divulgue D2 (PBS + 0,25% en poids de CHAPS).

Il y avait 20 points à gagner pour chaque bonne revendication de produit et 15 points pour chaque bonne revendication d'utilisation. Chaque revendication de produit et chaque revendication d'utilisation était notée à part. L'ensemble de ces revendications de produit et d'utilisation ne pouvait toutefois rapporter plus de 35 points, avec déduction de 15 points pour les revendications "reach through" et les revendications de produit portant sur des solutions stabilisantes en tant que telle (donc sans la protéine), ces dernières étant disponibles dans le commerce, et par conséquent dépourvues de nouveauté.

Les candidats perdaient 5 points s'ils omettaient des caractéristiques techniques essentielles (exemple : "au moins 10mM" pour l'arginine ; "au moins 0,05% en poids" de CHAPS). Même déduction de points en cas de limitation superflue (exemple : inclusion de "pH = 7,4" pour la solution tampon de la composition avec L-Arginine). Un manque de clarté coûtait 2 points et une revendication manquant de nouveauté ne rapportait aucun point.

2. Revendications dépendantes

15 points au total étaient attribuables pour les revendications dépendantes. Les revendications suivantes pouvaient servir de position de repli :

- Méthode de séparation :
 - i) pH = 7,2
 - ii) taille particulière de 6 μ m et porosité de 250nm du matériau utilisé dans la colonne
 - iii) utilisation d'une colonne de CLHP
 - iv) insertion d'une étape de calcul du facteur de stabilité FS
- Méthode de criblage :
 - v) étape d'incubation à température ambiante
 - vi) étape d'incubation à 4°C
 - vii) maintenir l'échantillon immobile pendant l'incubation
 - viii) agiter l'échantillon pendant l'incubation
 - ix) tester pour voir si la protéine PDB de type AB5 est biologiquement active
- Revendications de composition :
 - x) concentrations de L-Arginine allant jusqu'à 50mM
 - xi) concentrations de CHAPS = 0,15% en poids ou 0,35% en poids
 - xii) protéine de type AB5 = EcT ou CvT
- Revendications d'utilisation :
 - xiii) concentrations de L-Arginine allant jusqu'à 50mM
 - xiv) concentrations de CHAPS = 0,15% en poids, 0,25% en poids ou 0,35% en poids
 - xv) protéine de type AB5 = EcT ou CvT

Les revendications dépendantes pouvaient rapporter chacune 2 points mais pas plus de 15 points au total.

3. Description

Il y avait 15 points en tout à gagner pour la description, dont 4 pour un résumé des aspects pertinents des antériorités D1 et D2. Comme l'exige la règle 42(1)c) CBE, le problème technique et sa solution devaient être énoncés (6 points). Enfin, il devait y avoir cohérence entre les revendications et la description (5 points).

Jeu de revendication (solution-type) :

1. Méthode pour déterminer la proportion d'une protéine PDB de type AB5 (protéine de type AB5) à l'état complexé dans un échantillon, caractérisée par les étapes suivantes :
 - (i) on soumet un échantillon d'une protéine PDB de type AB5 à une chromatographie sur colonne, avec un matériel de support comprenant un polyméthacrylate hydroxylé (HyPM) ayant des groupes carboxyles résiduels,
 - (ii) on élue les protéines à l'aide d'une solution tampon comprenant du Tris-HCl 200mM et du Na₂SO₄ 100mM à un pH allant de 6,8 à 7,6,
 - (iii) on détecte la protéine éluée
 - (iv) on détermine la quantité de protéine B5 et de protéine AB5 à l'état complexé pour calculer la proportion de PDB de type AB5 à l'état complexé.
2. Méthode selon la revendication 1, où le pH est de 7,2.
3. Méthode selon les revendications 1 ou 2, où le HyPM a une taille particulière de 6µm et une porosité de 250nm.
4. Méthode selon les revendications 1 à 3, où la chromatographie est une chromatographie en phase liquide à haute performance.
5. Méthode pour identifier (ou préparer) une solution qui stabilise une protéine PDB de type AB5 à l'état complexé, comprenant les étapes suivantes :
 - (i) on combine une protéine PDB de type AB5 à une solution aqueuse potentiellement stabilisante
 - (ii) on laisse incuber l'échantillon de l'étape (i)
 - (iii) on analyse l'échantillon de l'étape (ii) par la méthode selon l'une quelconque des revendications 1 à 4
 - (iv) on calcule le facteur de stabilité (FS) égal la quantité de protéine de type AB5 à l'état complexé divisée par la quantité totale AB5 + B5, un FS supérieur à 70% indiquant que la solution potentiellement stabilisante stabilise la protéine PDB de type AB5 à l'état complexé.
6. Méthode selon la revendication 5, où l'échantillon est maintenu à température ambiante.
7. Méthode selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6 où l'échantillon est maintenu immobile pendant l'incubation.
8. Méthode selon l'une quelconque des revendications 5 à 6 où l'échantillon est agité pendant l'incubation.
9. Méthode selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, comprenant l'étape supplémentaire consistant à tester pour voir si la protéine PDB de type AB5 est biologiquement active.
10. Composition comprenant une protéine PDB de type AB5, une solution tampon phosphatée et au moins 10mM L-Arginine.
11. Composition selon la revendication 10, où la protéine de type AB5 est EcT ou CvT.
12. Utilisation d'une composition comprenant une solution tampon phosphatée et au moins 10mM de L-Arginine, pour stabiliser une protéine PDB de type AB5.

13. Utilisation d'une composition comprenant du PBS et au moins 0,05% en poids de CHAPS, pour stabiliser une protéine PDB de type AB5.
14. Utilisation selon la revendication 13, où le CHAPS est présent dans une teneur de 0,15% en poids, 0,25% en poids ou 0,35% en poids.
15. Utilisation selon les revendications 12 à 14, où la protéine de type AB5 est EcT ou CvT.

EXAMINATION COMMITTEE I

Candidate No. _____

Paper A (Chemistry) 2014 - Marking Sheet

Category		Maximum possible	Marks awarded	
Independent claims	Method for determining the proportion complexed versus non-complexed	15		
	Method for identifying a stabilizing solution	20		
	Composition and/or uses	35		
Dependent claims		15		
Description		15		
Total		100		

Examination Committee I agrees on marks and recommends the following grade to the Examination Board:

PASS
(50-100)

COMPENSABLE FAIL
(45-49)

FAIL
(0-44)

24 June 2014

Chairman of Examination Committee I