

**Code de distribution interne :**

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

**D E C I S I O N**  
**du 8 juin 2006**

**N° du recours :** T 0388/02 - 3.3.02

**N° de la demande :** 95927758.3

**N° de la publication :** 0785769

**C.I.B. :** A61K 9/00

**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**

Association thérapeutique vitamino-calcique sous forme galénique unitaire de comprimés, son procédé d'obtention et son utilisation

**Titulaire du brevet :**

LABORATOIRE INNOTHERA Société Anonyme

**Opposant :**

Nycomed Pharma AS  
Laboratoires Doms Adrian  
American Home Products Corporation  
Strathmann AG & Co

**Référence :**

Association thérapeutique/LABORATOIRE INNOTHERA S.A.

**Normes juridiques appliquées :**

CBE Art. 56

**Mot-clé :**

"Requête principale alternative, requête principale et requête auxiliaire - Activité inventive - non: combinaison évidente en vue de l'effet technique à obtenir"

**Décisions citées :-**

**Exergue :**

-



N° du recours : T 0388/02 - 3.3.02

**D E C I S I O N**  
de la Chambre de recours technique 3.3.02  
du 8 juin 2006

**Requérante :** LABORATOIRE INNOTHERA Société Anonyme  
(Titulaire du brevet) 10, avenue Paul Vaillant-Couturier  
F-94111 Arcueil (FR)

**Mandataire :** Dupuis-Latour, Dominique  
SEP Pagenberg & Associés  
14 boulevard Malesherbes  
F-75008 Paris (FR)

**Intimée 1 :** Nycomed Pharma AS  
(Opposante 1) Sandakerveien 78  
NO-4220 Torshov (NO)

**Mandataire :** Cockbain, Julian  
Frank B. Dehn & Co.  
St Bride's House  
10 Salisbury Square  
London EC4Y 8JD (GB)

**Intimée 2 :** Laboratoires Doms Adrian  
(Opposante 2) 4, rue Ficatier  
F-92400 Courbevoie

**Mandataire :** Boulinguiez, Didier  
Cabinet Plasseraud  
65/67 rue de la Victoire  
F-75440 Paris Cedex 09 (FR)

**Intimée 3 :** American Home Products Corporation  
(Opposante 3) 1 Campus Drive  
Parsippany, New Jersey 07054 (US)

**Mandataire :** Pochart, François  
Hirsch & Associés  
58, Avenue Marceau  
F-75008 Paris (FR)

**Intimée 4 :**  
(Opposante 4)

Strathmann AG & Co  
Sellhopsweg 1  
D-22459 Hamburg (DE)

**Mandataire :**

Weller, Wolfgang  
Witte, Weller & Partner  
Patentanwälte  
Rotebühlstrasse 121  
D-70178 Stuttgart (DE)

**Décision attaquée :**

Décision de la division d'opposition de  
l'Office européen des brevets postée le 7 mars  
2002 par laquelle le brevet européen  
n° 0785769 a été révoqué conformément aux  
dispositions de l'article 102(1) CBE.

**Composition de la Chambre :**

**Président :** U. Oswald  
**Membres :** J. Riolo  
J. Willems

## **Exposé des faits et conclusions**

I. Le brevet européen n° 785 769 a été délivré sur la base de la demande numéro 95 927 758.3 avec un jeu de 13 revendications. Le libellé de la revendication de produit 1 telle que délivrée s'énonçait :

1. Association thérapeutique vitamino-calcique sous forme galénique unitaire de comprimés, comprenant comme principes actifs associés du calcium et au moins une vitamine D, caractérisée en ce que, la forme galénique étant celle d'un comprimé à croquer, elle renferme, en outre, au moins un premier liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au moins un diluant, au moins un second liant et au moins un lubrifiant, l'un au moins dudit diluant et dudit second liant étant un édulcorant de type polyol, et en ce que le rapport du calcium à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, est compris entre 1 et 1,5.

II. Les intimées 1 à 4 (opposantes 1 à 4) ont fait opposition à la délivrance de ce brevet européen demandant sa révocation en application de l'article 100a) de la CBE en invoquant l'absence de nouveauté et d'activité inventive, en l'application de l'article 100b) de la CBE au motif que le brevet européen n'expose pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter et en application de l'article 100c) de la CBE au motif que l'objet du brevet s'étend au-delà du contenu de la demande telle que déposée.

Entre autres, les documents suivants ont été cités au cours des procédures d'opposition et recours :

(1) Déclaration de Richardt Birch par rapport à l'accessibilité publique des comprimés comprenant du carbonate de calcium produits par la société Nycomed Pharma AS avec ses annexes RB3 et RB6

(11) Xylitol Tablets - Granulation and Compression Techniques, Xyrofin Finnsugar, April 1987

(13) International Journal of Pharmaceutics, 64 (1990), 223-226

(14) Traduction anglaise de la publication "Study of possible use of xylitol as a diluent in tableting", Proceedings of the First Mosckow Order of Lenin and Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after I.M. Sechenow, vol. LXI, 1968

III. Par la décision rendue par la Division d'Opposition à la fin de la procédure orale du 20 février 2002, le brevet européen a été révoqué.

Dans sa décision, la Division d'Opposition a exprimé l'avis que la requête principale et la requête auxiliaire présentées au cours de la procédure d'opposition remplissaient bien les exigences de l'article 123(2) de la CBE car elles étaient restreintes aux modes de réalisations préférées du brevet, à savoir à des associations thérapeutiques contenant du xylitol et du sorbitol.

Elle a également considéré que l'objet du brevet contesté ne bénéficiait pas du droit de priorité car il n'était pas contenu dans le document de priorité. Selon la Division d'Opposition ce dernier ne divulguait pas un

rapport du calcium à la vitamine D compris entre 1 et 1.5 qui constitue une caractéristique technique des revendications principales des requêtes examinées. Par conséquent, elle a considéré que le produit "Nycomed<sup>®</sup> 500/400", mis sur le marché en juillet 1995, c'est-à-dire entre la date de priorité et la date de dépôt de la demande européenne, faisait partie de l'état de la technique opposable au brevet en cause.

Concernant l'activité inventive, la Division d'Opposition a exprimé l'opinion que les produits référencés "Nycomed<sup>®</sup> 500/400", correspondant à la spécialité "Orcal vitamine D3", et "Nycomed<sup>®</sup> 500/200", correspondant à la spécialité "Calcichew D3", représentaient l'état de la technique le plus proche.

Elle a estimé que, pour l'essentiel, l'objet revendiqué ne se distinguait de ces formulations que par la présence de xylitol et que le problème à résoudre consistait à améliorer le goût des formulations de Nycomed<sup>®</sup>.

Elle a conclu, au regard des documents (11) et (13), qui préconisaient précisément l'utilisation du xylitol pour masquer le mauvais goût des agents actifs, que l'objet du brevet en cause ne remplissait pas les exigences de l'activité inventive selon l'Article 56 de la CBE.

Elle a, en outre, estimé que la divulgation du document (14) ne constituait pas un préjudice à l'utilisation du xylitol en combinaison avec du sorbitol dans la mesure où il enseignait que les comprimés contenant uniquement du xylitol présentaient une dureté insuffisante.

Les textes de la revendication indépendante 1 des jeux de revendications de la requête principale et de la requête auxiliaire s'énonçaient respectivement :

1. Association thérapeutique vitamino-calcique sous forme galénique unitaire de comprimés à croquer comprenant

comme principes actifs associés

- du calcium et
- au moins une vitamine D

et renfermant en outre

- au moins un premier liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec

- au moins un diluant,
- au moins un second liant et
- au moins un lubrifiant,

l'un au moins dudit diluant et dudit second liant étant un édulcorant de type polyol, et caractérisée en ce que

. le rapport du calcium à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, est compris entre 1 et 1,5,

. le diluant et le second liant sont tous deux des polyols, le diluant étant du xylitol et le second liant étant du sorbitol.

1. Association thérapeutique vitamino-calcique sous forme galénique unitaire de comprimés à croquer comprenant

comme principes actifs associés

- du carbonate de calcium et
- de la vitamine D3

et renfermant en outre

- de la polyvinylpyrrolidone comme premier liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec
  - au moins un diluant,
  - du sorbitol comme second liant et
  - du stéarate de magnésium comme lubrifiant,l'un au moins dudit diluant et dudit second liant étant un édulcorant de type polyol, et caractérisée en ce que
  - . le rapport du calcium à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, est compris entre 1 et 1,5, et
  - . le diluant et le second liant sont tous deux des polyols, le diluant étant du xylitol.

IV. La requérante (titulaire du brevet) a introduit un recours contre cette décision.

Avec sa lettre en date du 8 novembre 2004, elle a produit des essais comparatifs tendant à démontrer la supériorité de la formulation de l'invention par rapport aux formulations antérieures connues et déposé trois nouveaux jeux de revendications intitulés "requête principale alternative", "requête principale" et "requête auxiliaire", dont les revendications indépendantes 1 s'énonçaient respectivement :

1. Association thérapeutique vitamino-calcique sous forme galénique unitaire de comprimés à croquer comprenant

comme principes actifs associés

- du calcium et
- au moins une vitamine D,



le rapport du calcium à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, étant compris entre 1 et 1,5,

et renfermant en outre

- au moins un premier liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec

- au moins un diluant,

- au moins un second liant et

- au moins un lubrifiant,

l'un au moins dudit diluant et dudit second liant étant un édulcorant de type polyol,

caractérisée en ce que ledit diluant est le xylitol

1. Association thérapeutique vitamino-calciqque sous forme galénique unitaire de comprimés à croquer comprenant

comme principes actifs associés

- du calcium et

- au moins une vitamine D,

le rapport du calcium à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, étant compris entre 1 et 1,5,

et renfermant en outre

- au moins un premier liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec

- au moins un diluant,

- au moins un second liant et

- au moins un lubrifiant,

l'un au moins dudit diluant et dudit second liant étant un édulcorant de type polyol,

caractérisée en ce que le diluant et le second liant sont tous deux des polyols, le diluant étant du xylitol et **le second liant étant du sorbitol.**

1. Association thérapeutique vitamino-calcique sous forme galénique unitaire de comprimés à croquer, caractérisée par la formule générale suivante :

Calcium (carbonate de)	1 250 mg
(Quantité correspondant à calcium élément 500 mg)	
Cholécalciférol	4 mg *
Xylitol	661 mg
Sorbitol	500 mg
Polyvinylpyrrolidone	45 mg
Arôme (citron, orange, etc.)	20 mg
Stéarate de magnésium	20 mg

(\* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g),

ladite formule correspondant à un comprimé terminé à 2 500 mg.

V. Une procédure orale s'est tenue devant la chambre de recours le 8 juin 2006.

VI. La requérante a uniquement contesté le bien-fondé de la décision de la Division d'Opposition au regard de ses conclusions concernant l'activité inventive.

Son argumentation reposait pour l'essentiel sur les résultats des essais comparatifs produits lors de procédure de recours et montrant que la composition à croquer décrite dans la revendication 1 de la requête auxiliaire était supérieure aux comprimés à croquer de l'état de la technique quant à la sensation en bouche, à savoir une diminution des sensations crayeuses et râpeuses provoquées par la mastication du comprimé contenant du carbonate de calcium.

Selon elle, aucun des documents de l'état de la technique disponible ne faisait état de cette propriété

bénéfique particulière du xylitol liée à l'atténuation des effets désagréables en bouche du carbonate de calcium dans les préparations pharmaceutiques en contenant.

Elle a donc considéré que l'objet du brevet contesté remplissait les exigences d'activité inventive de l'Article 56 CBE.

VII. Les intimées 1 à 3 (opposantes 1 à 3) n'ont pas pris part à la procédure de recours.

Seule l'intimée 4 (opposante 4) a réfuté par écrit et au cours de la procédure orale l'argumentation de la requérante.

L'activité inventive était ainsi l'unique motif retenu au cours de la procédure de recours à l'encontre du brevet en cause.

L'intimée 4 a, en substance, repris les motivations de la Division d'Opposition à l'encontre de l'activité inventive selon lesquelles le xylitol étant présenté dans l'état de la technique comme le polyol de premier choix pour les formulations pharmaceutiques en raison de ses propriétés anti cariogènes et organoleptiques, l'homme du métier aurait, de toute évidence, rajouté du xylitol aux comprimés à croquer de l'état de la technique pour en améliorer les propriétés.

VIII. La requérante demande l'annulation de la décision contestée et le maintien du brevet sur la base du jeu de revendications de la requête principale ou de la requête

auxiliaire ou de la requête principale alternative, toutes déposées avec sa lettre du 8 novembre 2004.

L'intimée 4 demande le rejet du recours.

### **Motifs de la décision**

1. Le recours est recevable.
2. *Objections aux titres de l'Article 100(b) et 100(c) de la CBE et de la nouveauté*

Aucune objection au regard de ces motifs n'a été maintenue au cours de la procédure de recours. Compte tenu des conclusions de la Chambre au titre de l'appréciation de l'activité inventive, il n'y a pas lieu de développer ces divers points.

3. *Requête principale alternative*

L'objet de la revendication 1 de la requête principale alternative étant le plus large, il convient d'apprécier la brevetabilité de celle-ci en premier lieu.

#### *Activité inventive*

- 3.1 Le brevet concerne la formulation d'un médicament pour le traitement de l'ostéoporose. Il décrit une association thérapeutique vitamino-calciqque sous forme galénique unitaire de comprimés à croquer, comprenant comme principes actifs associés du calcium et au moins une vitamine D, et, au moins un premier liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au

moins un diluant qui est le xylitol, au moins un second liant et au moins un lubrifiant. En outre, le rapport du calcium à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, est compris entre 1 et 1,5 (page 2, lignes 36 à 38 et 44, 45; revendication 1).

Le document (1) décrit dans ses annexes RB3 et RB6 les produits référencés "Nycomed<sup>®</sup> 500/400", correspondant à la spécialité "Orcal vitamine D3", et "Nycomed<sup>®</sup> 500/200", correspondant à la spécialité "Calcichew D3" pour le traitement de l'ostéoporose.

Ces formulations connues comportent les principes actifs suivants :

- carbonate de calcium,
- vitamine D3,

ainsi que les excipients suivants :

- un premier et second diluant de type polyol (sorbitol)
- un premier liant à sec et en milieu humide (polyvinylpyrrolidone (PVP)),
- un lubrifiant (stéarate de magnésium)
- de l'aspartame.

Tel que cela ressort du mémoire de recours de la requérante, celle-ci n'a contesté ni la composition de ces formulations ni le fait qu'elles appartiennent à l'état de la technique. A ce sujet, elle a, en outre, mentionné que la formulation des deux produits étaient la même à la seule exception de la teneur en vitamine D3 (respectivement 400 UI pour la spécialité Nycomed<sup>®</sup> 500/400 et 200 UI pour Nycomed<sup>®</sup> 500/200) et que cette différence n'était pas significative dans le présent débat (courrier en date du 3 juillet 2002, page 2).

La Chambre considère, en accord avec la Division D'Opposition et les parties, que l'état de la technique référé ci-dessus, qui se rapporte à une formulation pharmaceutique comportant les mêmes ingrédients que ceux requis dans le brevet en cause **à l'exception du xylitol**, constitue le meilleur point de départ pour apprécier l'activité inventive de la revendication de produit.

La requérante a produit, au cours de la procédure de recours, des essais comparatifs afin d'établir que l'addition de xylitol conduit à des propriétés améliorées en ce qui concerne la sensation en bouche par rapport à l'état de la technique (lettre du 8 novembre 2004, pièces jointes, rapport "Aster-Cephac").

- 3.2 L'intimée 4 n'a pas contesté la validité de ces essais et la Chambre ne voit pas non plus de raison d'en douter.

Toutefois, comme cela a été mentionné au cours de la procédure orale, ces essais qui comparent le mode de réalisation unique selon la requête auxiliaire avec l'état de la technique, ne sont pas de nature à établir un effet avéré pour toute l'étendue des revendications 1 des requêtes principales dans la mesure où ces revendications comportent des modes de réalisations plus proches de l'état de la technique.

Néanmoins, compte tenu du fait que la démonstration de cet effet ne change pas les conclusions de la Chambre quant à l'appréciation de l'activité inventive (cf. ci-dessous), la Chambre accepte, en faveur de la requérante, que l'amélioration montrée dans le cas particulier de l'objet de la requête auxiliaire soit extrapolable à

toute l'étendue des revendications 1 des requêtes principales.

Ainsi, le problème à résoudre peut être défini comme la mise à disposition d'une formulation galénique de comprimés à croquer pour une association thérapeutique vitamino-calcique dont la sensation en bouche se trouve améliorée.

La solution consiste à rajouter du xylitol dans les associations thérapeutiques de l'état de la technique.

- 3.3 La question qui se pose à présent est donc de savoir si cette solution découlait à l'évidence de l'état de la technique disponible pour l'homme du métier.

A ce sujet, le document (11) enseigne précisément que le xylitol est un agent de choix pour améliorer la palatabilité des comprimés en général. Plus précisément, dans le cas des comprimés pharmaceutiques, il est préconisé, d'une part, pour rendre la prise du médicament plus agréable et, d'autre part, pour masquer le goût des principes actifs le cas échéant (pages 10 à 12).

Ce document constitue donc en soi, pour l'homme du métier, une incitation claire à rajouter du xylitol dans les formulations de l'état de la technique dans le but d'améliorer à la fois la sensation en bouche des ces produits et leur goût.

Dans ces circonstances, la Chambre est convaincue que l'homme du métier à la recherche d'une solution au problème tel que défini au point 3.2 ci-dessous, aurait

abouti de façon évidente à la formulation selon la revendication 1 du brevet attaqué au vu de la divulgation dans le document (11).

- 3.4 La Chambre ne conteste pas l'argumentation de la requérante selon laquelle, pour apprécier la facilité de la prise d'un comprimé, il convient de distinguer le goût et la sensation en bouche et que ces éléments font intervenir des mécanismes et des récepteurs différents (papilles gustatives/muqueuses).

La Chambre accepte également que le problème principal dans le cas des comprimés contenant du carbonate de calcium est celui lié à la sensation râpeuse, durable et désagréable en bouche de cet agent.

La Chambre observe cependant que la divulgation du document (11) n'est pas restreinte aux propriétés du xylitol en rapport avec son goût agréable, mais que, au contraire, il décrit également les avantages de cet agent pour améliorer la palatabilité des comprimés ainsi que leur prise en bouche (voir ci-dessus).

La Chambre ne peut donc pas suivre l'argumentation de la requérante à ce sujet basée sur une absence d'information dans l'état de la technique quant aux propriétés bénéfiques du xylitol, autres que celles liées au goût, sur la prise des comprimés.

La Chambre note également que la requérante n'a apporté aucun élément permettant d'établir que le xylitol constituerait, au vu de propriétés particulières, une sélection dans la famille des polyols couramment



utilisés dans le domaine. La demande telle que déposée est également silencieuse à ce propos.

Enfin, la Chambre considère, contrairement à l'avis exprimé par la requérante, que l'augmentation de la taille des comprimés causée par l'adjonction du xylitol ne constitue pas un obstacle sérieux dans la mesure où, d'une part, la taille des comprimés obtenus reste parfaitement raisonnable et, d'autre part, il s'agit de comprimés destinés à être croqués et non pas avalés.

La revendication 1 du jeu de revendications de la requête principale alternative ne satisfait donc pas aux exigences de l'article 56 de la CBE.

Il n'y a donc pas lieu de considérer les autres revendications.

#### 4. *Requête principale*

L'adjonction de la caractéristique technique relative au sorbitol dans la revendication 1 de la requête principale ne rajoute aucun élément distinctif supplémentaire par rapport aux formulations de l'état de la technique puisque ces dernières contiennent également du sorbitol.

Les arguments et conclusions exposés ci-dessus s'appliquent donc à l'identique à cette dernière.

5. *Requête auxiliaire*

Comparée aux requêtes précédentes, cette requête se distingue, en outre, des formulations de l'état de la technique par l'absence d'aspartame.

A ce propos, la Chambre considère que l'homme du métier qui, comme cela a été vu précédemment, aurait de toute façon ajouté du xylitol afin d'améliorer les propriétés des formulations de l'état de la technique, réaliserait inévitablement et immédiatement que l'édulcorant aspartame n'a plus de raison d'être dans ces formulations puisque la quantité de xylitol ajoutée (661 mg) compense amplement l'aspartame (1 mg) quant à son pouvoir sucrant.

Ainsi l'argumentation de la requérante, qui avait considéré que l'homme du métier ne remplacerait pas de l'aspartame, édulcorant puissant, par du xylitol, édulcorant faible, ne peut être suivie puisque, comme cela a été défini au point 3.2 ci-dessus, le problème objectif n'était pas de trouver un substitut pour l'aspartame dans les formulations connues mais d'améliorer la prise des comprimés à croquer de l'état de la technique.

Les conclusions exposées au point 3.3 s'appliquent donc également à cette requête.

**Dispositif**

**Par ces motifs, il est statué comme suit :**

Le recours est rejeté.

Le Greffier :

Le Président :

A. Townend

U. Oswald