

Code de distribution interne :

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

**Liste des données pour la décision
du 26 mai 2009**

N° du recours : T 1489/05 - 3.3.02
N° de la demande : 99941732.2
N° de la publication : 1112064
C.I.B. : A61K 9/16
Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Procédé de préparation de nouvelles formulations galéniques du fénofibrate, formulations galéniques obtenues par ledit procédé et leurs applications

Titulaire du brevet :

CLL PHARMA

Opposante :

Laboratoires FOURNIER S.A.

Référence :

Formulation Fénofibrate / CLL PHARMA

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 56

Mot-clé :

"Requête principale et requêtes auxiliaires - Activité inventive - non: Alternative évidente basée sur un choix arbitraire"

Décisions citées :

-



N° du recours : T 1489/05 - 3.3.02

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.02
du 26 mai 2009

(Opposante) Laboratoires FOURNIER S.A.
42, rue de Longvic
F-21300 Chenove (FR)

Mandataire : Hubert, Philippe
Cabinet Beau de Loménie
158, rue de l'Université
F-75340 Paris Cedex 07 (FR)

Intimée : CLL PHARMA
(Titulaire du brevet) Arénas-Immeuble Nice Premier,
455 Promenade des Anglais
F-06200 Nice (FR)

Mandataire : Goulard, Sophie
Cabinet ORES
36, rue de St Pétersbourg
F-75008 Paris Cedex (FR)

Décision attaquée : Décision intermédiaire de la division
d'opposition de l'office européen des brevets
postée le 17 octobre 2005 concernant le
maintien du brevet européen No. 1112064 dans
une forme modifiée.

Composition de la Chambre :

Président : U. Oswald
Membres : H. Kellner
J.-P. Seitz

Exposé des faits et conclusions

- I. Le brevet européen n° 1 112 064 se fondant sur la demande européenne n° 99 941 732.2, déposée en forme de demande internationale PCT/FR99/02155 a été délivré avec 17 revendications.

Le libellé de la revendication 1 délivrée s'énonçait ainsi :

"Procédé de préparation d'une formulation galénique comprenant du fénofibrate en tant que principe actif, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:
(a) la micronisation du fénofibrate,
(b) la granulation du fénofibrate en présence d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool hydromiscible, et
(c) le séchage du granulat ainsi obtenu."

- II. La requérante (opposante) a fait opposition à ce brevet européen et demandé sa révocation en application de l'article 100a) de la CBE en invoquant l'absence de nouveauté et d'activité inventive ainsi qu'en application de l'article 100b) de la CBE motif pris de ce que le brevet européen n'exposait pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier la puisse exécuter.

Les documents suivants ont entre autres été cités au cours des procédures d'opposition et de recours :

- (1) EP 0 793 958 A2
- (9) EP 0 330 532 B1

- (11) A. Denoël et al., Pharmacie galénique, Tome III, "Formes médicamenteuses solides divisionnées destinées à la voie orale", Presses Universitaires de Liège, 1971; Section 5 "Les granulés ou saccharures granulés"
- (16) WO 98/31361
- (17) Attarchi, F. et al., "Effect of drug solubility in wet granulation fluids on the dissolution rates of the resulting tablets", Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(1), 1989, 11-16

III. Par décision datée du 17 octobre 2005 la division d'opposition à la fin de la procédure orale tenue le 22 septembre 2005 a, compte tenu des modifications apportées aux revendications par la titulaire au cours de la procédure, maintenu le brevet contesté.

Concernant le nouveau jeu de revendications fourni dans la procédure d'opposition, la division d'opposition a constaté que les conditions exigées par l'article 123, paragraphes (2) et (3) CBE étaient remplies. De même qu'étaient satisfaites les conditions stipulées par l'article 84 CBE et la règle 57bis CBE.

De plus, elle n'a pas vu d'objection fondée sur l'article 83 CBE à l'encontre de l'invention, objet de la requête de la titulaire, motif pris de ce que le brevet contesté contenait suffisamment d'informations permettant à l'homme du métier de l'exécuter.

Le procédé objet des revendications 1 à 11 n'était décrit par aucun document de l'état de la technique disponible. Notamment, aucun de ces documents ne faisait mention d'une granulation du fénofibrate en présence

d'un liquide comprenant entre autres un alcool hydromiscible.

L'objet des ces revendications était donc nouveau.

La division d'opposition était aussi d'opinion que le document (1) devait être considéré comme l'état de la technique le plus proche pour décider de l'activité inventive. La différence entre le procédé décrit dans document (1) et celui décrit par la revendication 1 du brevet en cause tenait à la présence, dans ce dernier, d'un alcool hydromiscible dans l'étape de granulation du fénofibrate. L'effet technique associé à cette différence consistait dans l'obtention d'une formulation de fénofibrate possédant une biodisponibilité accrue.

Rien dans les documents cités au cours de la procédure, n'aurait incité l'homme du métier confronté au problème à modifier le procédé du document (1) selon le procédé revendiqué par le présent brevet, à savoir en utilisant comme milieu de granulation un liquide contenant un alcool hydromiscible.

Le procédé objet des revendications 1 à 11 satisfaisait ainsi aux conditions d'activité inventive exigées par les articles 52(1) et 56 CBE.

IV. La requérante (opposante) a formé un recours contre cette décision et produit des arguments par écrit à son encontre.

Elle n'a pas repris les arguments présentés dans la procédure devant la division d'opposition concernant l'article 100b) CBE.

Eu égard à l'activité inventive, la requérante a mis en doute que le problème technique consistant en la fourniture d'un procédé de fabrication d'une formulation de fénofibrate présentant une biodisponibilité améliorée fût effectivement résolu par l'invention dans toute la portée de la revendication 1.

En particulier, elle a indiqué que la description du brevet contesté ne fournissait aucune preuve du lien existant entre la présence d'alcool dans le milieu de granulation et l'amélioration alléguée de la biodisponibilité.

Enfin elle en a conclu qu'il convenait de reformuler le problème technique à la base de l'invention alléguée comme consistant objectivement en la fourniture d'un procédé de préparation d'une formulation galénique à base de fénofibrate utilisant un milieu alternatif de granulation.

Auquel cas, il était clair, qu'un homme du métier cherchant à résoudre ce problème technique eût été incité à utiliser un mélange hydroalcoolique en lieu et place de l'eau en tant que milieu liquide de granulation, dans la mesure où de tels milieux étaient généralement considérés comme équivalents. Cela découlait du document (11) mais aussi du document (16) comme du document (17).

- V. L'intimée a contredit les arguments de la requérante et, dans sa lettre du 21 avril 2009, présenté sa requête principale y compris correction d'une erreur typographique au regard de la version maintenue par la

division d'opposition, outre deux jeux de revendications à titre de première et seconde requête auxiliaire comportant la même correction.

Les revendications 1 des trois jeux de revendications sont identiques à celle délivrée (voir point I. de la présente décision).

VI. La Chambre a notifié une communication par fax datée du 20 mai 2009, et a indiqué que, dans la procédure orale, la question serait de discuter si l'effet de biodisponibilité accrue était le résultat du seul changement de liquide de granulation ou s'il pourrait être le résultat d'une autre différence entre la composition de SECALIP® 100 et la "gélule contenant 200 mg de fénofibrate et préparée conformément à l'exemple 2" du brevet contesté.

VII. La procédure orale devant la Chambre de Recours s'est tenue le 26 mai 2009 en absence du mandataire de la requérante comme indiqué dans sa lettre de 11 mai 2009.

VIII. Les arguments de l'intimée (titulaire) se peuvent résumer comme suit, savoir :

Il y a quatre différences entre la composition de la "gélule contenant 200 mg de fénofibrate et préparée conformément à l'exemple 2" du brevet contesté et SECALIP® 100 :

- a) une dose de fénofibrate de 200 mg au lieu de trois gélules en 100 mg pour SECALIP® 100
- b) un fénofibrate non micronisé là où il est micronisé

- c) la présence là où il est absent du tensioactif laurylsulfate de sodium
et
- d) l'utilisation de l'eau et de l'alcool hydromiscible ensemble en place d'eau seule comme liquide de granulation,

au reste la composition qualitative de SECALIP® 100, de même façon que celle d'autres médicaments, est accessible à l'homme du métier dans le dictionnaire "Vidal®", constitutif d'une part essentielle de ses connaissances générales.

La chaîne de biodisponibilités équivalentes commençant avec le produit divulgué dans le document (1) et suivant l'exemple 1 du document (9), le LIPANTHYL® 200 Micronisé, le LIPANTHYL 300, trois gélules de LIPANTHYL® 100 et enfin trois gélules de SECALIP® 100 était également à prendre en compte puisqu'aussi bien dans cette chaîne de bioéquivalences le LIPANTHYL® 200 Micronisé et SECALIP® 100 présentaient les mêmes différences à l'exception de l'utilisation revendiquée de l'alcool mais démontraient la même biodisponibilité, il devenait ainsi clair que l'améliorisation de la biodisponibilité du produit selon le procédé revendiqué au regard de celle de SECALIP® 100 trouvait sa cause dans cette seule différence, à savoir l'utilisation de l'alcool.

En particulier, dans cette chaîne de bioéquivalences l'identité entre SECALIP® 100 et LIPANTHYL® 100 à laquelle la description du brevet contesté réfère (l'un étant le successeur de l'autre sur le marché) s'appuyait sur la seule équivalence de biodisponibilité.

Pour ce qui était de l'activité inventive, l'intimée a souligné que nul dans les années précédant la priorité du brevet contesté n'avait eu l'idée d'utiliser ensemble de l'eau et de l'alcool hydromiscible en place d'eau seule pour la granulation de fénofibrate. En particulier la requérante qui avait travaillé durement pour améliorer la mauvaise biodisponibilité du fénofibrate, bien connue de l'homme du métier, n'avait pas trouvé la solution revendiquée et au contraire avait proposé un an avant la date de priorité du brevet contesté une technique totalement différente.

Même en considérant le procédé revendiqué comme une alternative à l'état de la technique, ce que l'intimée contestait, celle-ci n'était pas évidente. Dans les documents cités par la requérante, soit on utilisait de l'eau ou de l'alcool seul et non pas un mélange, soit, compte rendu de la solubilité spécifique du fénofibrate dans l'eau ou dans l'alcool, on n'avait pas envisagé d'utiliser un tel mélange non recommandé à cette fin.

IX. La requérante (opposante) a demandé par écrit l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet européen n° 1 112 064.

L'intimée (titulaire du brevet) a demandé au principal le rejet du recours et le maintien du brevet selon la décision de la division d'opposition en date du 17 octobre 2005 sous réserve d'une correction d'erreur typographique ainsi que reformulée dans sa requête principale du 21 avril 2009, et à titre subsidiaire, son maintien sur la base de l'une des requêtes subsidiaires présentées l'une et l'autre le 21 avril 2009.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.
2. Objections au titre de l'article 100b) CBE (Insuffisance de description)

La requérante n'a pas réitéré ses arguments et au vue de l'argumentation de la division d'opposition la Chambre n'a pas non plus de doute à cet égard.

3. Objections au titre de l'article 100a) CBE (Nouveauté)

Aucun des documents cités au cours des procédures d'opposition et de recours, n'antécédent de toutes pièces le procédé revendiqué, ce qui n'est pas non plus contesté dans les écrits de la requérante.

4. Objections au titre de l'article 100a) CBE : (Activité inventive)

Le libellé de la revendication 1 de chacun des trois jeux de revendications est identique; la correction d'erreur typographique se référant seulement à des revendications dépendantes.

- 4.1 L'enseignement de ces revendications 1 se rapporte à un :

- procédé de préparation d'une formulation galénique comprenant du fénofibrate en tant que principe actif,

caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

- (a) la micronisation du fénofibrate,
- (b) la granulation du fénofibrate en présence d'un milieu liquide comprenant
 - un agent tensioactif et
 - de l'eau et
 - un alcool hydromiscible, et
- (c) le séchage du granulat ainsi obtenu (voir point I. de cette décision).

4.2 Le document (1) représente l'état de la technique le plus proche de l'invention revendiquée.

En particulier, l'enseignement de ce document (1) se rapporte à un

- procédé de préparation d'une formulation galénique comprenant du fénofibrate en tant que principe actif (voir revendication 1, colonne 6, lignes 56 à 57),

caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

- (a) la micronisation du fénofibrate (voir revendication 2, colonne 7, lignes 13 à 15),
- (b) la granulation du fénofibrate en présence d'un milieu liquide comprenant
 - un agent tensioactif et
 - de l'eau, et
- (c) le séchage du granulat ainsi obtenu (voir revendication 1, colonne 7, lignes 3 à 11).

Il n'y a pas d'étape de granulation dans laquelle de l'alcool hydromiscible soit utilisé.

- 4.3 Selon la description du brevet attaqué, le procédé revendiqué assurerait une bonne biodisponibilité du granulé (voir par exemple page 7, tableau 1).

Le seul essai comparatif versé aux débats afin d'établir que le choix du mélange de l'eau avec de l'alcool hydromiscible comme liquide de granulation conduise à des propriétés pharmaceutiques améliorées par rapport à l'état de la technique, utilise du SECALIP® 100 et se réfère donc à un produit du marché et non pas à une composition représentant une formulation galénique selon le document (1), comparable en tous ses ingrédients avec le produit du procédé revendiqué à l'exception de l'alcool hydromiscible et n'est ainsi de ce seul fait *a priori* pas pertinent.

- 4.4 Par conséquent, le problème à résoudre se réduit à celui de la mise à disposition d'un autre procédé de préparation d'une formulation galénique comprenant du fénofibrate en tant que principe actif sous forme de granulat.

- 4.5 La solution de ce problème consiste manifestement à employer ensemble de l'eau et de l'alcool hydromiscible plutôt que l'eau seule comme liquide de granulation.

Il est, en outre, plausible, au vu des exemples tirés de la description du brevet que ce problème ait bien été résolu par le procédé objet de la revendication 1.

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

A cet égard, le document (11) décrit par exemple précisément l'utilisation des mélanges eau-alcool en tant que liquides de granulation (voir page 22, dernier paragraphe, ou le paragraphe intitulé "Humectation de la poudre" sous "PREPARATION", "a) Granulation par voie humide" à la page 23).

Un tel document constitue donc en soi, pour l'homme du métier, une incitation claire à utiliser dans le procédé selon l'enseignement du document (1) un mélange eau-alcool en tant que liquide de granulation dans le but de mettre à disposition un autre procédé de même genre.

- 4.7 Dans ces circonstances, la Chambre conclut que l'homme du métier qui recherche une solution au problème tel que défini au point 4.4 ci-dessus, aboutira nécessairement au procédé selon la revendication 1 du brevet attaqué au seul vu du mélange eau-alcool divulguée en tant que liquide de granulation dans le document (11).

5. La Chambre a dûment pris en compte l'argumentation de l'intimée :

- 5.1 Se référant à la description du brevet contesté (voir page 7, lignes 26 à 31), elle a énoncé que dans la mesure où il avait été montré dans la littérature qu'il existait une bioéquivalence cinétique entre trois gélules de SECALIP® 100 -puisque cette spécialité pharmaceutique avait remplacée, à l'identique le LIPANTHYL® 100 - et une gélule de LIPANTHYL® 200

Micronisé, les résultats présentés dans le tableau 1 et la figure 1 signifiaient qu'une formulation galénique préparée conformément à l'invention et comprenant 200 mg de fénofibrate était à même d'assurer une résorption intestinale de ce principe actif plus complète et plus rapide qu'une gélule de LIPANTHYL® 200 Micronisé.

En outre, cette équivalence de la biodisponibilité entre trois gélules de SECALIP® 100 et le LIPANTHYL® 200 Micronisé, les différences a) à c) demeurant, démontrait quand même clairement que l'amélioration de la biodisponibilité présentée de l'exemple d'après le brevet contesté était le seul résultat du changement de liquide de granulation, l'utilisation de l'eau et de l'alcool hydromiscible ensemble en lieu et place de l'eau seule (différence d)).

Cependant, il découle de la partie de la description du brevet contesté citée (page 7, lignes 26 à 31), que la bioéquivalence entre le LIPANTHYL® 200 Micronisé et le SECALIP® 100 dépend de l'ampleur de la substitution du LIPANTHYL® 100 **à l'identique** par le SECALIP® 100.

Au cours de la procédure orale, l'intimée entendait confirmer seulement que cette identité se référait à la seule biodisponibilité, et donc ainsi qu'il découle du dictionnaire Vidal®, qu'il n'y a pas d'identité de composition.

En conséquence, toutes conclusions se référant aux compositions de ces produits médicaux sur le marché ne sont plus valables et il n'est dès lors plus possible de déduire en partant des bioéquivalences les effets dûs aux ingrédients.

En effet, eu égard aux compositions comparées, non seulement les paramètres décrits par l'intimée sont changés mais encore et aussi d'autres paramètres de telle sorte que les résultats des comparaisons se référant à l'effet de l'utilisation du seul alcool ne sont plus probants.

Par conséquent, il n'est pas démontré que l'amélioration de la biodisponibilité soit le résultat du seul changement de liquide de granulation (eau et de l'alcool hydromiscible ensemble en place d'eau seule) et la biodisponibilité accrue prétendue ne peut plus être prise en compte pour l'appréciation de l'activité inventive au regard du procédé revendiqué.

- 5.2 Quant au document (11), l'intimée a argumenté, qu'il contiendrait la recommandation de ne pas utiliser de mélanges eau-alcool en tant que liquide de granulation compte tenu de la lipophilité du fénofibrate (pour la divulgation de cette lipophilité voir page 3, ligne 3 du brevet contesté). Il découlait du document (11) que l'homme du métier eût utilisé exclusivement et à l'encontre de l'enseignement du brevet contesté des solvants organiques ou des solutés agglutinants pour les substances lipophiles et insolubles dans l'eau (voir (11), page 24, paragraphe avant l'intitulé "2.- Si le principe actif est soluble dans l'alcool ... :").

Mais dans ce même document (11) on a déjà indiqué que les solvants organiques seraient "coûteux" - suggérant que l'on pourrait essayer de trouver d'autres solutions - et pour l'homme du métier les alcools hydromiscibles sont des solvants organiques qu'il eût sans aucun doute

considérés. Leur capacité à dissoudre des substances lipophiles et insolubles dans l'eau peut être adaptée en les mélangeant à de l'eau et rendant ainsi le mélange moins cher.

Ainsi l'enseignement du document (11) ne dissuade t-il pas l'homme du métier de mettre en œuvre le procédé revendiqué.

Les autres arguments se référant à l'utilisation des mélanges eau-alcool ont été formulés en vue des documents (16) et (17) qui ne sont pas pertinents au soutien de l'argumentation de la Chambre dans la présente décision.

Ainsi, la Chambre ne peut elle admettre que le choix opéré d'eau et un alcool hydromiscible en tant que liquide de granulation constitue autre chose qu'un simple choix arbitraire parmi les divers liquides de granulation disponibles, choix en lui-même dénué d'activité inventive par rapport à une sélection véritable.

- 5.3 Le fait que personne n'ait trouvé le procédé revendiqué dans les années précédant la priorité du brevet contesté n'est pas un argument propre en soi à justifier d'une activité inventive.
6. Dans ces circonstances, la Chambre ne peut qu'aboutir à la conclusion que la revendication 1 de chacun des trois jeux de revendications tels que déposés manque d'activité inventive et ne répond ainsi pas aux exigences de l'article 56 de la CBE. Il n'y a donc pas

matière à considérer les autres revendications dépendantes ou indépendantes.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision attaquée est annulée.
2. Le brevet est révoqué.

Le Greffier :

Le Président :

N. Maslin

U. Oswald