

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 25 mars 2010**

N° du recours : T 1325/06 - 3.3.02

N° de la demande : 98942718.2

N° de la publication : 1051174

C.I.B. : A61K 31/44

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Microgranules d'oméprazole gastroprotégés, procédé d'obtention
et préparations pharmaceutiques

Demandeur :

ETHYPHARM

Opposant :

Esteve Quimica, S.A.

Référence :

Microgranules d'oméprazole/ETHYPHARM

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 123, 52(1), 54, 56

Normes juridiques appliquées (CBE 1973) :

-

Mot-clé :

"La requête principale soumise en procédure de recours
satisfait aux dispositions de la CBE"

Décisions citées :

-

Exergue :

-



N° du recours : T 1325/06 - 3.3.02

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.02
du 25 mars 2010

Requérante : Esteve Quimica, S.A.
(Opposante) Avda Mare de Déu Montserrat, 12
E-08024 Barcelona (ES)

Mandataire : von Uexküll - Güldenband, Alexa
Vossius & Partner
Siebertstrasse 4
D-81675 München (DE)

Intimée : ETHYPHARM
(Titulaire du brevet) Centro Colon
Marqués de la Ensenada, 16
E-24004 Madrid (ES)

Mandataire : Celaire, Stéphanie
Cabinet Régimbeau
20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cedex 17 (FR)

Décision attaquée : Décision de la division d'opposition de
l'Office européen des brevets postée le
20 juin 2006 par laquelle l'opposition formée
à l'égard du brevet européen n° 1051174 a été
rejetée conformément aux dispositions de
l'article 102(2) CBE 1973.

Composition de la Chambre :

Président : U. Oswald
Membres : M. C. Ortega Plaza
E. Lachacinski

Exposé des faits et conclusions

I. Le brevet européen n° 1 051 174, qui a été délivré avec un jeu de 16 revendications, se base sur la demande européenne n° 98 942 718.2, déposée comme demande internationale WO 99/38511.

La revendication 1 telle que délivrée s'énonce comme suit:

"1. Microgranules d'oméprazole comportant chacun une couche active contenant le principe actif, et une couche externe de gastroprotection contenant un agent de gastroprotection, **caractérisés en ce** que les microgranules sont dépourvus de composés alcalins sous forme de sels et que la couche active contient une substance hydrophobe."

Les revendications 2 à 13 telles que délivrées sont des revendications dépendantes. La revendication 14 telle que délivrée concerne un procédé de préparation de microgranules selon l'une des revendications précédentes et la revendication 16 telle que délivrée concerne des préparations pharmaceutiques contenant les microgranules selon l'une des revendications 1 à 13, ou obtenus selon le procédé de l'une des revendications 14 ou 15, contenant 5 à 60 mg d'oméprazole.

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

(1) WO 96/01624

(3) WO 98/19668

(6) EP-A-0773025

III. Le recours est dirigé contre la décision de rejet de l'opposition (Article 102(2) CBE 1973) rendue par la division d'opposition.

IV. La division d'opposition a considéré que plusieurs documents, entre autres le document (6), étaient recevables.

De plus, la division d'opposition était d'avis que l'objet revendiqué dans le jeu de revendications tel que délivré est nouveau et implique une activité inventive.

En particulier, l'objet selon la revendication 1 était nouveau car l'homme du métier devait faire au moins deux choix pour parvenir, à partir de la divulgation du document (3), à l'objet de la revendication 1 telle que délivrée. En effet, l'unique exemple du document (3) qui comportait une substance hydrophobe (la Siméthicone) dans la couche active utilisait un composé alcalin sous forme de sel. L'exemple 11 ne remplissait donc pas les conditions de la revendication 1 du brevet attaqué.

De même, la division d'opposition a estimé que le document (1) ne divulguait pas de microgranules comportant dans la couche active une substance hydrophobe.

En ce qui concerne le document (6) (EP 0 773 025), la division d'opposition a considéré que l'exemple 1 divulguait "des microgranules comprenant un substrat de sucre/amidon, une couche active comprenant l'oméprazole et le talc, une couche protectrice comprenant

l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), le talc et le dioxyde de titane et une couche externe de gastroprotection comprenant un copolymère d'acide méthacrylique, le triéthylcitrate et le talc".

Cependant, la division d'opposition n'était pas convaincue que le talc contenu dans la couche active de l'exemple 1 du document (6) constituait une substance hydrophobe.

En ce qui concerne l'activité inventive, la division d'opposition était d'avis que le document (6) représentait l'état de la technique le plus proche. La division d'opposition a défini le problème à résoudre comme étant la fourniture d'une alternative aux microgranules de l'art antérieur.

La division d'opposition a considéré que la solution concernant l'emploi d'une substance hydrophobe dans la couche active pour augmenter la stabilité de l'oméprazole était inventive.

- V. La requérante a introduit un recours contre cette décision, a fourni des arguments à cette fin ainsi que des documents additionnels, et a sollicité l'annulation de la décision et la révocation du brevet.
- VI. L'intimée a répondu avec des arguments. Elle a déposé avec sa lettre du 23 mai 2007 une requête auxiliaire et fourni des documents additionnels.

La revendication 1 de ce jeu de revendications s'énonce comme suit:

"1. Microgranules d'oméprazole comportant chacun une couche active contenant le principe actif, et une couche externe de gastroprotection contenant un agent de gastroprotection, caractérisés en ce que les microgranules sont dépourvus de composés alcalins sous forme de sels et que la couche active contient une substance hydrophobe choisie parmi les huiles siliconées."

Les revendications 2 à 15 correspondent aux revendications 2 à 6 et 8 à 16 telles que délivrées.

- VII. La Chambre a envoyé une notification exprimant son avis provisoire au sujet du manque de nouveauté par rapport au document (6) au vu de l'expression "substance hydrophobe" dans la revendication 1 telle que délivrée. Dans cette notification, la Chambre a admis la nouveauté de l'objet revendiqué dans la requête auxiliaire 1 vis-à-vis du contenu du document (6).
- VIII. L'intimée a déposé avec sa lettre du 8 janvier 2010 les requêtes auxiliaires 2 à 4 ainsi qu'un rapport expérimental.
- IX. La requérante a sollicité par écrit la révocation du brevet dans sa totalité mais n'a fourni aucun argument additionnel au sujet des jeux de revendications auxiliaires.
- X. La Chambre a envoyé le 10 mars 2010 une notification signalant que la recevabilité des requêtes auxiliaires 2 à 4 allait être discutée pendant la procédure orale. De plus, elle a rappelé aux parties le

contenu de l'article 15(3) du Règlement de procédure des chambres de recours (RPCR).

XI. Une procédure orale devant la Chambre de recours s'est tenue le 25 mars 2010.

XII. Avant l'ouverture de la procédure orale, la Chambre s'est assurée que la requérante (opposante) été dûment invitée.

La procédure orale a eu lieu en l'absence de la requérante.

Au début de la procédure orale, l'intimée a retiré toutes ses requêtes à l'exception de la requête auxiliaire 1, déposée par lettre du 23 mai 2007, laquelle est devenue la requête principale (unique requête), toutes les autres requêtes étant abandonnées.

La Chambre n'a soulevé lors de la procédure orale aucune objection à l'encontre de la nouvelle requête principale.

L'intimée n'a émis aucun commentaire additionnel au sujet de sa (nouvelle) requête principale lors de la procédure orale.

XIII. Bien qu'ayant demandé par écrit la révocation du brevet dans sa totalité, la requérante n'a pas soumis d'arguments spécifiques à l'encontre de l'objet de la revendication 1 du jeu de revendications déposé par lettre du 23 mai 2007. Cependant, certains des arguments contenus dans le mémoire du recours à l'encontre du jeu de revendications tel que délivré

peuvent être considérés *mutatis mutandis* valables pour la nouvelle requête principale. Voici de façon succincte les arguments de la requérante:

Une absence de nouveauté existe par rapport au contenu du document (3) car il divulgue des préparations de microgranules d'oméprazole contenant entre autres la Siméthicone et un noyau alcalin. Le tris(hydroxyméthyle) aminométhane (TRIS), c'est-à-dire une substance qui n'est pas en forme de sel, est mentionné à la page 5 dudit document parmi les substances formant le noyau alcalin.

Le document (6) doit être considéré comme l'état de la technique le plus proche car il divulgue des microgranules d'oméprazole contenant du talc, qui est une substance hydrophobe, dans la couche contenant le principe actif et qui sont dépourvus de composés alcalins en forme de sels. Le problème à résoudre réside dans la mise au point de préparations alternatives à celles du document (6). La solution proposée, consistant à employer un autre agent hydrophobe différent du talc est banale pour l'homme du métier.

XIV. L'intimée a soumis par écrit (lettre du 23 mai 2007) et pour l'essentiel les arguments suivants:

La substance hydrophobe a été spécifiée dans la revendication 1 de la (nouvelle) requête principale, en accord avec la demande telle que déposée, comme étant choisie parmi les huiles siliconées.

Le document (3) est un document intermédiaire qui bénéficie d'une date de dépôt antérieure à la date de priorité du présent brevet, mais qui a été publié après celle-ci. Le document (3) est compris dans l'état de la technique selon l'article 54(3) CBE et n'est donc opposable qu'au titre de la nouveauté pour tous les pays, sauf pour Chypre (CY), la Lettonie (LV), la Macédoine (MK), la Roumanie (RO) et la Slovénie (SI). Le document (3) décrit des granules d'oméprazole qui comprennent un cœur alcalin recouvert d'une couche contenant de l'oméprazole et un liant, une couche de séparation et une couche entérique permettant la libération retardée de l'oméprazole.

Le cœur des microgranules divulgués dans le document (3) est rendu alcalin à l'aide de divers composés alcalins qui, en milieu aqueux, montrent un pH alcalin car ils s'ionisent et/ou se dissocient, parmi ces composés est mentionné le TRIS. Pour que le TRIS puisse remplir sa fonction dans le cœur basique alcalin selon le document (3), ce tampon organique doit se trouver sous sa forme salifiée. Les microgranules du document (3) sont donc exclus de la revendication 1 de la requête principale. Au surplus, le document (3) enseigne que le cœur alcalin est recouvert d'une couche active obtenue par une dispersion aqueuse d'oméprazole dans un polymère qui peut être soit un liant polymérique soluble ou dispersible dans l'eau de type cellulosique, soit un polymère de type polysiloxane. Par conséquent, l'homme du métier doit faire au moins deux choix (substance alcaline autre qu'un sel et huile siliconée) pour parvenir à la revendication 1. L'objet de la revendication 1 est donc nouveau par rapport au document (3).

Les autres documents cités ne vont pas à l'encontre de la nouveauté des microgranules d'oméprazole contenant une huile siliconée dans la couche de principe actif.

Le document (6) peut être considéré comme l'état de la technique le plus proche. L'objet de la revendication 1 diffère des granules divulgués dans le document (6) en ce que la couche de principe actif contient une substance hydrophobe choisie parmi les huiles siliconées. L'effet de cette différence est l'obtention de granules stables au stockage et dont le profil de dissolution reste acceptable. Le problème technique à résoudre est de trouver une solution alternative aux granules du document (6). L'homme du métier n'est pas incité à remplacer le talc de la couche active des granules du document (6) par des huiles siliconées. En effet, le document (6) n'enseigne pas que le talc est responsable de la stabilité au stockage des granules d'oméprazole. En principe, l'homme du métier ("le formulateur galéniste") attribue au talc sa fonction habituelle, c'est-à-dire un rôle d'agent lubrifiant ou de charge. L'homme du métier n'est donc pas enclin à remplacer le talc par une huile siliconée comme solution au problème posé. Par conséquent, l'objet de la revendication 1 de la requête principale implique une activité inventive.

XV. La requérante (opposante) a demandé par écrit l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet européen n° 1051174.

L'intimée (titulaire du brevet) a demandé le maintien du brevet sous la forme modifiée et sur la base de la

requête déposée le 23 mai 2007, devenue la requête principale, toutes les autres requêtes étant abandonnées.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.

2. La requête principale, déposée comme requête auxiliaire 1 en réponse aux motifs du recours de la requérante (opposante) par courrier du 23 mai 2007, est recevable.

3. La Chambre a pris en compte les arguments écrits de la requérante. Son absence au cours de la procédure orale (à laquelle elle a été dûment convoquée) ne peut pas empêcher la Chambre de prononcer la décision (article 15(3) RPCR, version modifiée des RPCR du 12 septembre 2007, correspondant à l'article 14(4) de la version antérieure).

4. *Requête principale*
 - 4.1 La revendication 1 de la requête principale se distingue de la revendication 1 telle que délivrée en ce que la substance hydrophobe dans la couche contenant le principe actif est choisie parmi les huiles siliconées. Cette modification se base sur le contenu de la page 4, lignes 12-13 de la demande internationale telle que déposée. Par conséquent, elle satisfait aux exigences de l'article 123(2) EPC. De plus, la portée de cette revendication a été restreinte par rapport à celle de la revendication 1 telle que délivrée. La

revendication 1 qui n'a pas été modifiée de façon à étendre la portée conférée remplit donc les conditions de l'article 123(3) CBE.

En outre, les revendications 2 à 15 correspondent aux revendications 2 à 6 et 8 à 16 telles que délivrées.

4.2 *Sur la nouveauté*

4.2.1 L'objet de la revendication 1 est nouveau par rapport au contenu des documents (1) et (6) du fait qu'il concerne des microgranules d'oméprazole comprenant dans la couche contenant le principe actif une substance hydrophobe choisie parmi les huiles siliconées.

4.2.2 La requérante n'a pas contesté le droit de priorité selon l'article 87 CBE (voir la demande française FR98/01098 en date du 30 janvier 1998) pour le brevet attaqué, et la Chambre ne voit pas d'objections pour ne pas faire sienne cette considération. La demande internationale (document (3)) est devenue une demande européenne car les conditions de l'article 158(2) CBE 1973 ont été remplies. Elle est une demande intermédiaire qui fait ainsi partie de l'état de la technique selon l'article 54(3) CBE, pour les Etats européens contractants spécifiquement désignés.

Ce document (3) divulgue de façon générique des préparations galéniques comprenant des microgranules d'oméprazole comportant chacun un cœur de matériel basique alcalin, une couche contenant le principe actif et un recouvrement entérique pour une libération contrôlée. Cependant, aucun des exemples ne divulgue de microgranules d'oméprazole dépourvus de composés

alcalins sous forme de sels et comportant chacun une couche contenant le principe actif et une huile siliconée. La formulation dans l'exemple 11 comprend la Siméthicone dans la couche contenant le principe actif (oméprazole), mais en même temps, elle contient un composé alcalin sous forme de sel (le "trisodium phosphate") ce qui est exclu de l'objet de la revendication 1 de la requête principale.

En ce qui concerne la divulgation générique du document (3), le tris(hydroxyméthyl) aminométhane (TRIS) est mentionné à la page 5, ligne 13 parmi la liste des options données pour le matériel basique alcalin en tant que **tampon** (ce qui implique la présence de sels dissociés en milieu aqueux pour atteindre un pH alcalin tamponné). De plus, ce composé n'est pas mentionné de façon préférentielle à la page 5 du document (3). Cette liste d'options mentionnée à la page 5 est divulguée dans l'ensemble de la divulgation générique et elle est donc à combiner avec la définition générique (voir la fin de la page 5 et le début de la page 6) de la couche contenant le principe actif. Pour la couche de principe actif, il y a différentes possibilités divulguées qui concernent la présence d'un polymère organique soluble ou dispersible dans l'eau, **ou** la présence d'un polymère polysiloxane (tel que la Siméthicone). Il est donc nécessaire, pour parvenir à l'objet revendiqué dans la revendication 1 de la requête principale, de faire un double choix: le choix dans le noyau basique alcalin d'un composé alcalin qui ne se trouve pas sous forme de sel et le choix d'un polymère polysiloxane du type huile siliconée dans la couche contenant la substance active.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 selon la requête principale est nouveau par rapport au contenu du document (3).

4.2.3 Le jeu de revendications de la requête principale remplit donc les conditions des articles 52(1) et 54 CBE.

4.3 *Sur l'activité inventive*

4.3.1 Le document (6) qui divulgue spécifiquement des formulations galéniques stables lesquelles comprennent des microgranules d'oméprazole comportant chacun un noyau inerte (sphères sucre/amidon), une couche active contenant le principe actif et le talc, et une couche externe de gastroprotection contenant un agent de gastroprotection (copolymère de l'acide méthacrylique), représente l'art antérieur le plus proche (page 3, exemple 1 du document (6)).

Le problème à résoudre réside dans la fourniture d'une alternative aux microgranules d'oméprazole de l'art antérieur.

La solution telle que définie dans la revendication 1 de la requête principale réside dans le choix d'une substance hydrophobe parmi les huiles siliconées, comme constituant de la couche contenant le principe actif.

Il est manifeste, au vu des exemples figurant dans la description du brevet attaqué que le problème est résolu par l'objet de la revendication 1 de la requête principale. En particulier, la Chambre est convaincue de l'effet protecteur hydrophobe de l'huile siliconée

dans des formulations galéniques d'oméprazole qui sont des formulations stables.

La question qui se pose à présent est donc de savoir si la solution proposée dans la revendication 1 était évidente pour l'homme du métier.

Dans les microgranules divulgués dans le document (6), la couche contenant le principe actif comprend aussi un polymère soluble dans l'eau, l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC), ce qui est une option valable pour les microgranules revendiqués dans la requête principale. Le document (6) enseigne que le talc est présent dans cette couche, mais le but recherché par le talc n'est pas expressément divulgué. En effet, le document (6) ne divulgue aucune alternative pour remplacer le talc dans la couche contenant le principe actif. De plus, l'homme du métier ne veut pas compromettre la stabilité de la formulation galénique quand il essaye d'envisager une alternative pour les microgranules.

Aucune information additionnelle ne peut être obtenue des autres documents qui font partie de l'état de technique selon l'article 54(2) CBE. En effet, aucun des documents cités dans la procédure ne divulgue la présence d'une substance hydrophobe choisie parmi les huiles siliconées comme composant utile dans des formulations galéniques d'oméprazole.

Par conséquent, l'homme du métier, à l'aide de ses seules connaissances ne serait pas parvenu à l'objet de la revendication 1 de la requête principale, lequel implique une activité inventive (Article 56 CBE).

4.4 Compte tenu du fait que les revendications 2 à 12 de la requête principale sont des revendications dépendantes, que les revendications 13 et 14 concernent un procédé de préparation de microgranules selon l'une des revendications précédentes et que la revendication 15 concerne des préparations pharmaceutiques contenant les microgranules selon l'une des revendications 1 à 12, ou obtenus selon le procédé de l'une des revendications 13 ou 14, contenant 5 à 60 mg d'oméprazole (la référence dans la revendication 15 aux revendications de procédé 13 ou 14 est donc relative à des microgranules englobés par la revendication 1), les conclusions ci-dessus relatives à l'activité inventive de l'objet de la revendication 1 s'appliquent *mutatis mutandis* à l'objet des revendications 2 à 15 de la requête principale.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit:

1. La décision attaquée est annulée.

2. L'affaire est renvoyée à l'instance de premier degré afin de maintenir le brevet avec les revendications contenues dans la requête principale, déposée le 23 mai 2007, et une description qui doit être adaptée en conséquence.

Le Greffier :

Le Président :

N. Maslin

U. Oswald