

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 29 septembre 2010**

N° du recours : T 1837/06 - 3.3.02

N° de la demande : 98900125.0

N° de la publication : 0952829

C.I.B. : A61K 31/215

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Composition pharmaceutique de fénofibrate présentant une biodisponibilité élevée et son procédé de préparation

Demandeur :

LABORATOIRES FOURNIER S.A.

Opposantes :

ETHYPHARM
Winthrop Arzneimittel GmbH
LABORATOIRES SMB S.A.

Référence :

Composition pharmaceutique de fénofibrate présentant une biodisponibilité élevée/LABORATOIRES FOURNIER

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 83, 54, 56

Normes juridiques appliquées (CBE 1973) :

-

Mot-clé :

"Requête principale : suffisance de l'exposé (oui), nouveauté (oui), activité inventive (oui)"

Décisions citées :

G 0008/93, T 0151/01, T 0068/85

Exergue :

-



N° du recours : T 1837/06 - 3.3.02

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.02
du 29 septembre 2010

(Opposante 01)

ETHYPHARM
21, rue Saint-Matthieu
B.P. 45
F-78550 Houdan (FR)

Mandataire :

Warcoin, Jacques
Cabinet Régimbeau
20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cedex 17 (FR)

(Opposante 02)

Winthrop Arzneimittel GmbH
Industriestraße 26
D-56218 Mühlheim-Kärlich (DE)

Mandataire :

ter Meer, Nicolaus
TER MEER STEINMEISTER & PARTNER GbR
Patentanwälte
Mauerkircherstraße 45
D-81679 München (DE)

Requérante :
(Opposante 03)

LABORATOIRES SMB S.A.
26-28, rue de la Pastorale
B-1080 Bruxelles (BE)

Mandataire :

ter Mer, Nicolaus
TER MEER STEINMEISTER & PARTNER GbR
Patentanwälte
Mauerkircherstraße 45
D-81679 München (DE)

Requérante :
(Titulaire du brevet)

LABORATOIRES FOURNIER S.A.
9 rue Petitot
F-21100 Dijon (FR)

Mandataire :

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

Décision attaquée : **Décision intermédiaire de la division
d'opposition de l'Office européen des brevets
postée le 20 octobre 2006 concernant le
maintien du brevet européen n° 0952829 dans
une forme modifiée.**

Composition de la Chambre :

Président : A. Lindner
Membres : M. C. Ortega Plaza
 J. Van Moer

Exposé des faits et conclusions

I. Le brevet européen n° 0 952 829, qui a été délivré avec un jeu de 30 revendications, se base sur la demande européenne n° 98900125.0, déposée comme demande internationale WO 98/31361 le 16 janvier 1998.

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

"1. Composition de fénofibrate à libération immédiate comprenant:

a) un support inerte hydrosoluble recouvert d'au moins une couche contenant le fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, un polymère hydrophile et éventuellement un tensio-actif; ledit polymère hydrophile représentant au moins 20% en poids de l'élément a); et b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s)."

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

(1) EP-A-0256933

(1a) US 4800079

(3) EP-A-0330532

(6) US 4412986

(7) EP-A-0761208 (date de publication 12.03.1997)

- (8) D.F. Temeljotov et al, Acta Pharm., 46, 131-136
(1996)
- (9) EP-A-0793958
- (12) WO 96/21439
- (19) EP-A-0012523
- (20) A. Kuchiki, Yakuzaigaku, 44(1), 31-37 (1984)
- (23) WO 03/013500 (date de publication 20 février 2003)
- (32) "Réalisation d'une composition à base de fénofibrate micronisé et de polymère hydrophile selon l'enseignement du brevet EP 0 952 829" (Ethypharm)
- (42) "Tests de revêtements de particules de Fénofibrate sur des particules de lactose" (Laboratoires SMB)
- (44) "Résultats de dissolution pour une variation de la quantité de PVP dans un comprimé" (Laboratoires Fournier)
- (45) "Résultats de dissolution pour des compositions selon l'invention et selon l'état de la technique" (Laboratoires Fournier)
- (46) Lettre de l'Agence du Médicament du 8 février 1999 aux Laboratoires Fournier
- (51) "Dissolution Lipanthyl 67 micronisé" (Laboratoires SMB, remis avec mémoire de recours de l'opposante 03)

(51a) Certificat d'analyse de ShinEtsu pour le produit Metolose (remis comme document par l'opposante O1 avec son mémoire de recours)

(52) "Rapport d'essais" (Ethypharm : Septembre 2006) (remis avec le mémoire de recours de l'opposante O1 comme D51).

III. Les recours sont dirigés contre la décision intermédiaire rendue par la division d'opposition de maintien du brevet sous forme modifiée sur la base du jeu de revendications de la deuxième requête auxiliaire déposée lors de la procédure orale devant la division d'opposition (article 102(3) et 06(3) CBE 1973).

IV. La division d'opposition a considéré que certains documents tardifs étaient recevables. Cependant, la division d'opposition n'a pas admis en procédure les essais soumis par l'opposante O1 avec sa lettre du 15 April 2005.

En ce qui concerne la condition de suffisance de l'exposé de l'invention, la division d'opposition a considéré que l'homme du métier n'aurait aucune difficulté à mettre en œuvre l'invention avec une chance de succès équitable, en suivant les indications fournies dans la description du brevet opposé, même si certains polymères hydrophiles isolés ne conduisaient pas aux résultats prétendus. Les documents (32) et (42) ne permettaient pas d'écarter chaque polymère formant un gel dans l'eau, comme étant peu souhaitable pour donner des compositions à libération immédiate.

La division d'opposition a estimé que "le brevet tel que délivré" ne bénéficiait pas du droit de priorité car la demande française à la base de la priorité ne décrivait ni le pourcentage spécifique de "20% de polymère", ni la taille de 20µm. Par conséquent, les documents (7) et (9) faisaient partie de l'art antérieur selon l'article 54(2) CBE.

En outre, la division d'opposition était d'avis que l'objet revendiqué dans la revendication 1 de la requête principale (jeu de revendications tel que délivré) était nouveau. Cependant, elle a considéré qu'il ne remplissait pas les conditions émises dans l'article 56 CBE.

En particulier, la division d'opposition a estimé que le problème technique consistant à fournir des compositions de fénofibrate à libération immédiate n'était pas résolu pour toute l'étendue du domaine revendiqué.

En ce qui concerne la première requête auxiliaire, la division d'opposition a estimé qu'elle n'était pas recevable car elle ne remplissait pas les conditions de la Règle 57bis CBE 1973.

En ce qui concerne la deuxième requête auxiliaire, la division d'opposition a estimé que la revendication 1 ressortait des revendications 1 et 3 du brevet tel que délivré, où la forme préférée de PVP avait été reprise en accord avec la description. En outre, la division d'opposition était d'avis que le poids moléculaire d'une substance chimique était une propriété bien définie et claire pour l'homme du métier et donc les

conditions de l'article 84 CBE étaient remplies. De plus, l'homme du métier serait capable de chercher le poids moléculaire d'un polymère commercial et de mesurer par des méthodes standard le poids moléculaire d'un polymère qui ne serait pas accessible commercialement.

La division d'opposition était d'avis que l'objet revendiqué dans la revendication 1 de la deuxième requête auxiliaire était nouveau. De plus, elle a considéré que le document (1) représentait l'art antérieur le plus proche et que le problème technique à résoudre résidait sur la mise en œuvre de nouvelles compositions de fénofibrate micronisé à libération immédiate et meilleure biodisponibilité. La division d'opposition était d'avis que le problème avait été résolu au vu des résultats dans le brevet contesté, et que la solution proposée ne découlait pas de façon évidente de l'art antérieur.

- V. La requérante-opposante O3 a introduit un recours contre cette décision, elle a remis un mémoire de recours et des tests expérimentaux additionnels (51).
- VI. La titulaire du brevet a introduit un recours contre cette décision et a fourni des arguments à cette fin.
- VII. L'opposante O1 a aussi introduit un recours contre cette décision et a fourni plusieurs rapports d'essais expérimentaux. Cependant, l'opposante O1 a retiré son opposition avec son courrier du 4 juillet 2007.
- VIII. L'opposante O2 (intimée au recours de la titulaire du brevet) a remis avec son courrier du 6 juillet 2007 des

- arguments contestant le recours de la titulaire. Elle a aussi demandé la révocation du brevet pour des motifs concernant l'insuffisance de l'exposé de l'invention (article 100(b) CBE), ainsi que pour des motifs concernant l'article 100(c) CBE.
- IX. La requérante-opposante O3 a répondu par écrit avec son courrier du 6 juillet 2007 au recours de la titulaire. Elle a remis entre autres des arguments concernant l'article 100(c) CBE.
- X. La requérante-titulaire a répondu par écrit aux arguments des opposantes.
- XI. La Chambre a envoyé avec la convocation à la procédure orale une notification au sens de l'article 15(1) du Règlement de procédure des chambres de recours (version modifiée du 12 septembre 2007). Dans cette notification la chambre a exprimé, entre autres, son avis au sujet du retrait du recours de l'opposante O1 comme conséquence du retrait de son opposition. Dans cette notification la chambre a aussi exprimé son avis provisoire au sujet de l'expression "à libération immédiate" dans la revendication 1 du brevet tel que délivré.
- XII. L'intimée-opposante O2 a communiqué par son courrier du 2 juillet 2010 qu'elle ne serait pas présente durant la procédure orale et qu'elle maintenait sa requête de rejet du recours de la titulaire.
- XIII. La requérante-opposante O3 a notifié par son courrier du 20 août 2010 qu'elle ne persistait plus sur les motifs d'opposition selon l'article 100(c) CBE.

- XIV. Une procédure orale devant la Chambre de recours s'est tenue le 29 septembre 2010.
- XV. La procédure orale a eu lieu en l'absence de l'opposante O2-intimée au recours de la titulaire.
- XVI. Au début de la procédure orale, la requérante-opposante O3 a clarifié que les motifs par lesquels elle demandait la révocation du brevet étaient liés aux articles 83, 54 et 56 CBE. Les motifs selon l'article 100(c) CBE n'étaient plus poursuivis.

Les arguments suivants ont été avancés par la requérante-opposante O3 à l'encontre du brevet contesté :

La caractéristique "à libération immédiate" n'est pas une caractéristique qui puisse servir à limiter l'objet revendiqué par rapport à l'art antérieur, car tout composant de la formulation qui influence la libération du principe actif fait de la composition une composition "à libération contrôlée". Le brevet en cause ne contient aucune définition de l'expression "à libération immédiate". De ce fait, les compositions divulguées dans le document (1) sont aussi des compositions à libération immédiate. La titulaire avait mentionné comme élément caractéristique l'absence de toute membrane qui conduise à une libération défférée, mais cela était aussi le cas pour les compositions dans le document (1). Dans l'absence dans le brevet contesté d'un test standard pour déterminer quand une composition est "à libération immédiate", les

compositions du document (1) tombaient dans une telle définition.

La décision T 68/85 (JO, OEB, 1987, 228) signale qu'il convient d'admettre dans une revendication des caractéristiques fonctionnelles seulement s'il n'est pas possible d'exposer autrement ces caractéristiques d'une manière plus précise sans limiter pour autant l'enseignement de l'invention. Dans le cas d'espèce il était bien possible d'inclure le profil de dissolution de la revendication 25 dans la revendication 1. La décision T 151/01-3.3.02 (décision du 9 février 2006) remarquait la nécessité d'un test standard pour parvenir à la détermination de la caractéristique fonctionnelle "quantité thérapeutique" ("*therapeutic amount*" dans la langue de la procédure) comme caractéristique délimitant la portée revendiquée. En outre, la définition donnée au paragraphe [0026] du brevet contesté pour le polymère hydrophile était énormément large et incluait des substances qui formaient un gel avec l'eau. Il avait été démontré par les essais expérimentaux dans les documents (32), (42) et (52) que ladite définition incluait des polymères qui ne conduisaient pas à des compositions à libération immédiate. En effet, l'expression "polymère hydrophile" englobait des milliers de polymères parmi lesquels il fallait choisir ceux qui étaient capables d'atteindre le but souhaité. Cela représentait un effort excessif ("*undue burden*") pour l'homme du métier essayant de reproduire l'invention. Parmi les polymères hydrophiles se trouvaient donc des polymères de PVP qui ne conduisaient pas à des résultats souhaitables. De même, la titulaire avait reconnu (ce qui résultait du procès-verbal de la procédure orale devant la division

d'opposition) que le choix de la gélatine n'était pas non plus souhaitable. La divulgation dans la description du brevet contesté était insuffisante pour permettre un choix approprié du polymère hydrophile de façon à atteindre le but prétendu. Même si on ne connaît pas le sens des sigles "s.r." pour le HPMC employé dans les essais remis par l'opposante 01, le poids moléculaire du polymère hydrophile ne délimite pas la portée de la revendication 1.

En ce qui concerne l'article 54 CBE, il existe un manque de nouveauté par rapport au contenu du document (12) qui décrit des compositions pharmaceutiques comprenant du fénofibrate et un excipient comprenant un ou plusieurs polyglycérides. La titulaire du brevet avait soutenu lors des procédures devant certains tribunaux nationaux contre les contrefacteurs présumés que le Gélucire^R 44/14 et le polyéthylène glycol 20.000 (Carbowax 20.000) sont des polymères hydrophiles et que l'HPMC est un support inerte hydrosoluble. La titulaire avait donc déclaré qu'en utilisant le procédé divulgué dans le document (23) (identique au procédé de l'exemple 2 du document (12)) on aboutissait à des compositions selon le brevet en cause. Il était donc inévitable que des compositions selon le document (12) tombent dans la portée revendiquée. Le document (1) ne détruisait pas la nouveauté de l'objet revendiqué à cause de la quantité différente de polymère hydrophile présente dans les compositions.

En ce qui concerne l'activité inventive, le document (1) représente l'art antérieur le plus proche car il divulgue des compositions pharmaceutiques comprenant le fénofibrate (granules à base de fénofibrate) comportant

un noyau neutre, une couche à base de fénofibrate et une couche de protection. Le fénofibrate est présent dans les compositions du document (1) sous forme de microparticules cristallines de dimension inférieure ou égale à 50 microns, et de préférence de l'ordre de 10 microns. Le document (1) divulgue aussi que chaque granule comporte un noyau neutre qui peut être constitué (comme dans le brevet contesté) d'amidon ou de lactose (revendication 3 du document (1)). La présence d'un polymère hydrophile tel que la PVP est définie dans la revendication 2 du document (1). L'exemple de formulation à la page 3 du document (1) illustre de telles compositions. La caractéristique qui n'est pas divulguée dans le document (1) est que le polymère hydrophile doit être présent dans une quantité égale ou supérieure à 20% en poids. Dans l'exemple du document (1) la quantité de polymère hydrophile est approximativement 4%. Cependant, rien ne dit dans le document (1) que la quantité de polymère hydrophile ne puisse pas être plus grande. De plus, document (1) adresse le problème d'amélioration de la solubilité du fénofibrate, qui est lié au problème d'améliorer sa biodisponibilité. Pour résoudre ce problème le document (1) utilise un liant qui est un polymère hydrophile. Il faut aussi signaler que les compositions du document (1) sont à libération immédiate, car elles libèrent une quantité de fénofibrate supérieure à 65% après une heure. Donc, l'unique différence par rapport au document (1) n'est que la quantité de polymère hydrophile employée. Dans le document (1) les compositions ont la même structure que les compositions revendiquées dans le brevet contesté. S'il y a une structure d'oignon, celle-ci est aussi possible dans le cas d'espèce.

L'expression "à libération contrôlée" employée dans le document (1a) ne veut pas dire qu'il y ait une libération retard, mais que l'agent désintégrant "contrôle" la forme de la libération.

Si le problème est défini comme la mise à point de compositions à base de fénofibrate avec une meilleure solubilité et biodisponibilité, alors il faut dire qu'il n'a pas été résolu dans toute la portée revendiquée. De surplus, la modification par rapport aux compositions du document (1) n'implique pas une activité inventive. A ce sujet plusieurs documents sont à la disposition de l'homme du métier. En effet, dans les commentaires de l'art antérieur à la page 2 du document (7) il est signalé que les médicaments (principes actifs) peu solubles dans l'eau sont mal résorbés et que la resorption digestive peut être modifiée dans un sens favorable par variation de la taille des particules, ou par l'addition d'un agent tensioactif ou d'un agent solubilisant. La revendication 7 du document (7) divulgue en tant qu'agent transporteur hydrophile un amide cyclique très hydrophile tel que la PVP. Par conséquent, le document (7) enseigne qu'on peut améliorer la solubilité et la biodisponibilité en ajoutant de la PVP. La revendication 21 du document (7) parle du fénofibrate et la revendication 22 indique que le fénofibrate se trouve à une concentration variant entre 10 à 50% en poids/poids. Cela veut dire que le polymère avec le support (voir revendication 26) peuvent aller jusqu'à 90% en poids. Le document (7) proportionne donc la solution au problème posé. En outre, le document (19) enseigne l'amélioration de la solubilité et de la

biodisponibilité de principes actifs peu solubles dans l'eau par addition d'un polymère soluble dans l'eau tel que la PVP et l'HPMC. L'exemple 3 du document (19) illustre une composition avec la griséofulvine, où la PVP est présente en une quantité approximative de 25% en poids. Bien que la division d'opposition ait correctement exprimé que dans ledit exemple du document (19) le principe actif est dissolu, ce n'est pas une raison pour écarter cet enseignement lors de l'appréciation de l'activité inventive. En effet, d'après le paragraphe [0047] du brevet contesté, il est aussi possible de préparer des compositions selon l'invention par pulvérisation d'une solution contenant le principe actif. L'exemple 3 du document (19) indique que la griséofulvine ainsi obtenue est "ultramicrocristalline". La PVP joue donc un rôle de désintégrant, et elle est employée dans des quantités comparables à celles de la revendication 1 telle que délivrée. Le commentaire en faveur de la forme "ultramicrocristalline" par rapport à la forme micronisée ne fait qu'instruire sur une possible amélioration dans la surface spécifique.

Par surcroît, le document (20) enseigne l'emploi de polymères hydrophiles pour atteindre une bonne biodisponibilité dans des formulations qui comportent des principes actifs de mauvaise solubilité dans l'eau. Le ratio en poids de principe actif/polymère hydrophile qui est divulgué dans le document (20) est 1:3 et 1:5. Le tableau I à la page 3 illustre des valeurs de 25% pour la PVP ou la HPMC. Le document (20) montre aussi une amélioration dans la dissolution du principe actif par addition du polymère hydrophile, ce qui a une influence directe dans sa biodisponibilité. Les deux

courbes supérieures montrées dans la graphique 3 correspondent aux cas où 25% de HPMC et où 25% de PVP sont utilisés. Le document (20) divulgue donc l'emploi d'une grande quantité de polymère hydrophile pour donner de bons résultats.

En outre, le document (3) divulgue la "co-micronisation" du principe actif (fénofibrate) avec un agent tensio-actif pour améliorer la biodisponibilité. La PVP sert dans le document (3) pour amplifier cet effet. Dans le document (6), qui concerne des compositions comportant la nifédipine, on emploie un co-précipité de principe actif et de polymère hydrophile pour améliorer la biodisponibilité de la nifédipine. Le document (6) divulgue un ratio principe actif/polymère entre 1:1 à 1:20 (revendication 1). Un autre document, le document (9), divulgue un procédé de préparation de composition à base de fénofibrate, un agent tensio-actif et PVP. Dans la revendication du document (9) il est signalé qu'il s'agit du fénofibrate micronisé et dans la revendication 14 on spécifie des quantités de 10 à 30% pour la PVP. Par surcroît, le document (8) qui concerne la solubilisation et l'amélioration de la solubilité du fénofibrate dans des compositions à libération immédiate, divulgue l'emploi conjoint de fénofibrate micronisé et d'un agent de désintégration du type PVP (Kollidon 25 et Kollidon CL sont utilisées). Ledit document montre que la PVP augmente la dissolution du fénofibrate et conseille son emploi pour éviter la peu souhaitable agglomération du fénofibrate micronisé. En résumé, il était évident pour l'homme du métier d'essayer la solution proposée.

Les essais dans les documents (32), (42) et (52) montrent bien que certains polymères hydrophiles ne conduisent pas à des compositions à libération immédiate, ce qui est le but prétendu dans le cas d'espèce, ou bien qu'il n'y a pas d'amélioration par rapport à l'art antérieur le plus proche. Si le problème à résoudre est donc la mise à point d'une alternative aux compositions connues, alors aucun effet surprenant ne justifie la présence d'une activité inventive. Les données expérimentales au sujet des tests de dissolution dans le brevet en cause sont douteuses. L'exemple 2 du brevet et, en particulier, les paragraphes [0067] et [0068] montrent que la comparaison est inappropriée car on compare deux comprimés de 100mg avec une composition dosé à 200mg. L'homme du métier sait que deux compositions à 100mg chacune vont dissoudre plus vite qu'une composition à 200mg. Les résultats illustrés dans la Fig. 1 du brevet contesté ne correspondent donc pas à une comparaison appropriée. Il n'y a pas d'effet surprenant dans la courbe de solubilité qui soit démontré par rapport aux produits du document (3).

Dans une alternative au document (1) comme point de départ du problème-solution, le document (3) peut être considéré comme l'art antérieur le plus proche. Le fénofibrate est comicronisé avec un agent tensio-actif. Le document (1) montre comment améliorer la biodisponibilité en ajoutant un polymère hydrosoluble. De même, le document (7) parle des quantités adéquates.

Les essais sur le Lipanthyl dans le document (51) montrent qu'il remplit les critères de dissolution dans le brevet contesté. Il n'y a pas d'amélioration dans la

dissolution par rapport aux compositions du document (3).

La définition dans le paragraphe [0023] du brevet doit être prise en compte. Des particules microcristallines ne sont pas exclues. Les produits selon le document (23), où il s'agit d'un gelucire fondu, avaient été attaqués dans la procédure de contrefaçon par la titulaire qui avait dit que le brevet en cause détruisait leur nouveauté.

XVII. La requérante-titulaire a annoncé au début de la procédure orale qu'elle abandonnait la première requête auxiliaire (déposée durant la procédure d'opposition) et que, par conséquent, sa deuxième requête auxiliaire devant la première instance devenait maintenant sa requête auxiliaire 1. De plus, elle a déposé lors de la procédure orale devant la chambre une deuxième requête auxiliaire, toutes les autres requêtes étant abandonnées.

Les arguments de la requérante-titulaire en faveur de la requête principale peuvent être résumés comme suit :

La déclaration faite en première instance au sujet de la gélatine était liée au dépôt éventuel (comme mesure de précaution) d'une requête auxiliaire plus limitée dans sa portée, au cas où la division d'opposition déciderait dans le cadre de l'article 56 CBE contre la deuxième requête subsidiaire. Il ne s'agissait pas du tout d'une déclaration générale d'invalidation de la gélatine en tant que polymère hydrophile. Les compositions de l'art antérieur citées à l'encontre de l'objet revendiqué n'étaient pas des compositions à

libération immédiate. Aucune des opposantes n'avait fourni des tests démontrant que la gélatine ne fonctionne pas. En ce qui concerne l'argument soumis par les opposantes de l'effort excessif, le brevet divulguait au paragraphe [0026] que le polymère hydrophile doit avoir un poids moléculaire supérieur à 300, et au paragraphe [0027] que le polymère préféré est la polyvinylpyrrolidone (PVP), en particulier la PVP d'un poids moléculaire compris entre 10.000 et 100.000, ce qui servirait comme orientation à l'homme du métier pour choisir le polymère approprié. Les polymères employés dans les essais fournis avec les documents (32), (42) et (52), avaient en effet des poids moléculaires qui allaient dans le million. Le Carbopol^R choisi pour les essais ne se trouvait donc pas parmi les polymères mentionnés dans le brevet et on ne connaissait pas la véritable nature de la HPMC utilisée. Le document (51a) avec les sigles "s.r." faisait plutôt penser à une HPMC pour "*sustained release*". L'homme du métier ne choisirait donc pas de tels polymères dans son effort de reproduire l'invention. Les opposantes n'avaient jamais essayé la reproduction directe de l'exemple du brevet, mais elles avaient réussi à produire des compositions selon le brevet. De plus, il paraîtrait que les conditions utilisées pour la préparation des compositions dans les essais du document (52) ne seraient pas identiques aux conditions divulguées dans le brevet en cause (en particulier au paragraphe [0059]). On ne connaît pas la température exacte à laquelle on porte le lactose, elle apparaît tantôt comme étant de 26 à 28°C et tantôt comme étant de 35°C. En outre, le paragraphe [0060] exigeait une durée de pulvérisation de 3 heures, ce qui n'était pas le cas dans les essais de l'opposante 01. Le brevet

donne des conditions précises et claires, il est donc étonnant que les opposantes aient choisi de changer certaines des conditions.

En outre, la présence d'un recouvrement retard n'était pas l'unique possibilité pour parvenir à des compositions à libération contrôlée. Les compositions divulguées dans le document (1) n'étaient pas des compositions à libération immédiate, ce qui était confirmé par le texte de la revendication 1 du document américain (1a), famille de la demande européenne (document (1)). De plus, il fallait faire une claire distinction entre les articles 84 et 83 CBE. Depuis la décision T 68/85 de l'année 1986, la jurisprudence des chambres de recours avait évolué et les caractéristiques fonctionnelles étaient des éléments bien établis, et couramment acceptés, dans le domaine de technologie pharmaceutique. Quant à la décision T 151/01 et l'appréciation de l'expression "quantité thérapeutique", la Chambre a décidé qu'il s'agissait d'un problème de clarté selon l'article 84 CBE. Ladite décision ne serait donc pas pertinente pour juger sur la suffisance de l'exposé. L'homme du métier dans le domaine galénique saurait différencier une composition à libération contrôlée d'une composition à libération immédiate.

En ce qui concerne l'attaque contre la nouveauté de l'objet revendiqué par l'opposante O3, il faut signaler que le document (12) ne divulgue pas la taille des particules. De plus, le tribunal de Düsseldorf a décidé qu'il n'avait pas de contrefaçon. En outre, les exemples du document (12) et (23) ne sont pas

identiques. La croscarmellose qui est utilisée dans le document (23) n'est pas un support selon l'invention.

Le fénofibrate est connu depuis 1975. Un premier dosage dans le marché était de 300mg, puis avec le Lipanthyl^R 200 M (qui correspond aux produits du document (3)) le dosage a été réduit. La présente invention permet des dosages de 160mg pour atteindre le même effet thérapeutique. La réduction de la dose démontre qu'il y a bien eu une augmentation de la biodisponibilité du principe actif fénofibrate. Au paragraphe [0001] du brevet attaqué il est clairement dit que l'objet de l'invention est une composition pharmaceutique présentant une biodisponibilité élevée. Les résultats obtenus (voir tableau 1 dans le paragraphe [0075]) démontrent que ce but est atteint. Le Secalip^R appartient à la première génération de produits commerciaux comportant le fénofibrate et le Lipanthyl^R à la deuxième. Les meilleurs résultats pharmacocinétiques (en particulier la C_{max} et l'AUC 0-∞), obtenus dans une étude faite sur des patients, sont la preuve de la meilleure biodisponibilité des compositions selon l'invention. Le fait qu'on ingère un ou deux comprimés n'a aucune importance. Pour les études de biodisponibilité on emploie aussi des gélules selon l'invention.

Quant aux études comparatives sur la solubilité qui sont illustrées dans la Fig. 1, en effet c'est le comprimé qui est défavorisé par rapport à la gélule. Les courbes de solubilité sont déterminées par une méthode différente à celle dans le document (3).

En ce qui concerne l'état de la technique il faut prendre en compte ce qui suit. Le document (1), qui a été nommé comme état de la technique le plus proche car il comporte de compositions à base de fénofibrate ayant un noyau neutre, et du fénofibrate micronisé, ne concerne pas des compositions à libération immédiate. Ceci est démontré par l'expression "à libération contrôlée" utilisée dans le document de la famille américaine (document (1a)). L'opposante O3 affirme qu'il n'y a pas de membrane dans les compositions du document (1), mais il y en a une charge de polymère importante pour générer l'enveloppe de protection. De surplus, le procédé employé dans ledit document est très particulier car on projette des microparticules de fénofibrate sur une couche humide avec évaporation puis on répète ces deux étapes plusieurs fois. Il en résulte donc une structure d'oignon à libération contrôlée. Une autre différence avec les compositions revendiquées est le pourcentage de polymère hydrophile utilisé qui est très faible. L'unique exemple à la page 3 montre une charge de seulement 15kg de PVP ce qui représente à peu près 3.7%. L'effet de ces différences est de fournir une composition pharmaceutique à biodisponibilité élevée. Ce but est atteint par une libération immédiate et un taux de polymère hydrophile d'au moins 20% qui définissent l'invention revendiquée. Le fait qu'on puisse avoir une dissolution plus rapide est un aspect différent de l'aspect concernant une meilleure biodisponibilité. L'opposante O3 affirme que, qu'elle que soit la définition du problème technique qui soit retenue, les essais dans les documents (32), (42) et (52) montrent que le problème n'est pas résolu dans toute la portée. Cependant les compositions testées ne sont pas des compositions à libération immédiate, et

par conséquent, ne sont pas des compositions selon l'invention. Le fait qu'après une heure d'agitation 65% de fénofibrate soit libéré des compositions du document (1) ne les qualifie pas comme des compositions à libération immédiate. Ces conditions expérimentales sont différentes à celles qui sont employées dans le brevet attaqué. Les gélules à 250mg de fénofibrate du document (1) n'avaient pas été l'objet de la comparaison dans le tableau 1, car elles n'étaient pas dans le marché.

Le document (3) divulgue des compositions qui donnent une biodisponibilité supérieure aux produits du document (1). Comme les compositions revendiquées donnent une biodisponibilité supérieure au produit selon le document (3), alors leur biodisponibilité est aussi meilleure à celle des produits du document (1).

Ou bien le document (1), ou bien le document (3) est l'art antérieur le plus proche car les deux documents concernent le fénofibrate micronisé. Le choix du document (1) se base sur le fait qu'il comporte un noyau neutre. Les compositions du document (1) ont donc le plus grand nombre de caractéristiques en commun avec les compositions revendiquées.

Le document (7) signale que l'absorption digestive pouvait être améliorée selon la littérature antérieure, ce qui n'a pas à faire avec la biodisponibilité. Le document (7) enseigne plutôt que la micronisation ne peut pas être considérée comme une technique d'application générale, donc il faut s'en éloigner pour obtenir de bons résultats. En effet la technique de choix dans le document (7) est la coprécipitation, ce

qui est aussi le cas des documents (6), (19) et (20). Dans le document (7) on emploie des dissolutions de principe actif et un agent dispersant (par exemple le Tween 80). On voit dans les pages 19 et 20 du document (7) qu'on dissout les substances (donc le fénofibrate perd sa structure cristalline et microparticulaire), et qu'on coprécipite. La mention de la granulométrie implique le coprécipité d'au moins deux composants. Dans les résultats à la page 19 du document (7) il est dit qu'au cours des essais pour déterminer les cinétiques de dissolution on observe une recristallisation du fénofibrate ; puis on parle de 10% de fénofibrate, mais au pourcentage de polymère on n'assigne aucune importance. L'étude permet d'évaluer la quantité de fénofibrate recristallisé qui a lieu lors de la solubilisation. En effet, les courbes dans les figures 6 et 7 du document (7) sont un peu particulières car la dissolution n'augmente pas avec le temps (contrairement à ce qu'on pouvait attendre). Dans le cas des compositions revendiquées dans le brevet contesté la quantité dissoute augmente avec le temps. Par conséquent, l'homme du métier ne peut extraire aucun enseignement utile du document (7).

Au surplus, si on revient au document (1) on a un fénofibrate micronisé, et on veut le maintenir dans cet état, car on veut empêcher qu'il se dissolve. Cependant le procédé du document (7) exige une dissolution du fénofibrate qui est après coprécipité. L'homme du métier ne serait pas en mesure de combiner l'enseignement des deux documents.

Le document (19) est en effet dédié à la griséofulvine. La griséofulvine est une substance faiblement soluble

dans l'eau, mais elle n'est pas du fénofibrate. Son comportement est donc différent. Il est certain qu'à la page 3 dudit document on mentionne que la technique de micronisation en présence d'un agent tensio-actif est utilisée avec un certain succès dans l'art antérieur pour améliorer la biodisponibilité (c'est en effet la technique de choix dans le document (3) pour le fénofibrate), mais qu'on recherche une technique différente. L'exemple 3 à la page 13 du document (19) parle d'une griséofulvine « ultramicrocristalline » (ce terme n'est pas expliqué) comme étant beaucoup plus soluble que la griséofulvine micronisée. Le document (19) enseigne donc de s'éloigner du produit micronisé. En ce qui concerne les essais de biodisponibilité dans l'exemple 16 du document (19), ils ne montrent aucune amélioration par rapport au produit commercial (qui est un produit avec la griséofulvine micronisée). La griséofulvine se comporte de façon différente au fénofibrate. De surplus, dans le document (19) le principe actif est toujours dissolu dans un solvant.

Le document (20) concerne la spiro lactone (SL), la phénytoïne (PT) et la griséofulvine (GF) et le problème de stockage dans des conditions d'humidité. Toutes les formulations dans le tableau I à la page 3 concernent des dissolutions du principe actif (« *the drug was added and completely dissolved* »), ce qui est bien différent du cas d'espèce où le principe actif doit être sous forme micronisé. De surcroît, le pourcentage de polymère utilisé est adapté dans chaque cas au principe actif. Le document (20) ne donne donc pas une solution d'application universelle. Quand on s'intéresse à la biodisponibilité, le tableau II dans le document (20) montre une biodisponibilité inférieure

pour la griséofulvine micronisée que pour la griséofulvine dispersée dans le polymère. L'homme du métier ne retiendrait donc pas la micronisation comme étant nécessaire pour améliorer la biodisponibilité.

Le document (6) concerne la nifédipine. Il s'agit toujours du même souci de dissolution. La revendication 1 mentionne le coprécipité de nifédipine et un polymère ce qui est obtenu par dissolution de la nifédipine et le polymère dans un solvant organique (voir colonne 2). Il n'y a pas d'enseignement utile dans le document (6) qui puisse être transposé aux compositions du document (1).

Quant au document (9), il faut signaler premièrement qu'il y a une différence essentielle entre la PVP et la PVP réticulée. Cette dernière n'est pas un polymère au sens du paragraphe [0026] du brevet contesté, car elle n'est pas capable ni d'être dissoute, ni de former un gel avec l'eau. Elle n'apparaît nommée que dans le paragraphe [0030] du brevet, comme excipient additionnel, c'est-à-dire en tant qu'agent gonflant ou de désintégration (ce qui est reflété par son utilisation dans la couche externe dans la formulation de l'exemple à la page 6). Retournant au document (9), on utilise bien de la PVP, bien de la PVP réticulée, mais dans différents rapports. Les quantités utilisées pour la PVP vont du 2% au 6%, préférablement du 3% au 5% (voir revendication 13), tandis que celles pour la PVP réticulée vont du 10% au 30%, préférablement du 15% au 25% (voir revendication 14). Ce qui est important aussi c'est que l'exemple à la fin de la colonne 6 du document ne montre aucune amélioration

pour la biodisponibilité par rapport aux compositions du document (3).

Le document (3) divulgue la micronisation du fénofibrate avec un agent tensio-actif qui correspond au Lipanthyl 200 M (le brevet attaqué contient une comparaison par rapport à ce produit qui montre une amélioration). Le document (3) précise certaines quantités, mais surtout utilise de la PVP réticulée et les quantités sont extrêmement faibles (inférieures au 3%).

Il faut faire une distinction entre les documents qui concernent les compositions à base de fénofibrate et ceux concernant d'autres principes actifs. Le document (8) est dédié au fénofibrate. Dans le document (8) on retrouve la PVP CL (c'est-à-dire « cross linked PVP ») et une technique de granulation humide. Ledit document montre les effets produits selon le type et quantité de désintégrant utilisé. Le document (8) enseigne (voir pages 134 et 135) de remplacer la PVP K 25 par la PVP CL, et qu'une augmentation de la quantité de PVP CL n'apporte aucun bénéfice additionnel. La PVP CL n'est pas un polymère hydrophile selon le paragraphe [0026].

Par conséquent, l'information utile que l'homme du métier retient du document (9) est d'utiliser le fénofibrate micronisé et la PVP dans des pourcentages entre 3% et 6%.

Le brevet attaqué ne laisse aucun doute au sujet du fait que le principe actif se trouve en forme micronisé. A cet effet un procédé à granulation à lit fluidisé est utilisé (voir paragraphe [0045]). Le principe actif

micronisé est utilisé suspendu dans une solution de polymère hydrophile (voir paragraphe [0044]). L'unique information additionnelle que donne le paragraphe [0047] est que la technique de lit fluidisé n'est pas toujours nécessaire. A aucun moment on utilise une solution de fénofibrate, le fénofibrate doit être et doit rester micronisé.

En résumant, les différences par rapport aux compositions du document (1) sont la libération immédiate, la nature de polymère et la quantité de polymère utilisée. Le problème à résoudre réside dans la fourniture de compositions avec une biodisponibilité améliorée. Le problème est résolu à la lumière des données dans la description du brevet. Les documents (32), (42), (52) ne concernent pas des compositions à libération immédiate, ne tombent donc pas dans la portée revendiquée. Les documents (6), (7), (19) et (20) n'envisagent pas du fénofibrate micronisé, ce qui est une condition indispensable dans le document (1). Le document (7) est l'unique qui parle de fénofibrate et manifestement la quantité de polymère n'a pas d'effet. On n'arrive donc pas à la solution proposée. Les documents (3), (8) et (9) ont trait tous les trois à une forme pharmaceutique de même biodisponibilité que le Lipanthyl^R 200 M. Il n'y a donc pas aucun effet d'amélioration atteint par le polymère. L'état de la technique ne contient aucun enseignement qui induit l'homme du métier à augmenter la quantité de polymère employée dans les compositions du document (1). De même le procédé de préparation du document (1) ne laisse pas penser à une telle alternative.

La titulaire a fourni les documents (44) à (46) qui ont trait à la procédure devant l'Agence du Médicament. Les documents (44) et (45) concernent donc des essais fournis dans un cadre réglementaire. Ces documents montrent, contrairement à ce qui a été exprimé par Ethypharm (opposante 01) (dont les essais sont contestés car les conditions expérimentales ne sont pas correctes), qu'il y a une meilleure libération de fénofibrate atteinte par la PVP K25 dans une quantité approximative de 20%. Cette limite a sans doute comme toute limite un certain caractère arbitraire, mais c'est un fait qu'un effet d'amélioration de la biodisponibilité est produit à partir de 20% de polymère hydrophile.

La technique de micronisation est une technique séparée et différente de la technique de dissolution et coprécipitation.

En ce qui concerne le document (3) comme point de départ alternatif, il est à signaler qu'il n'y a pas dans ce document ni de support neutre ni de 20% de polymère hydrophile selon l'invention.

Le protocole d'interprétation de l'article 69 CBE exige que quand on a une définition précise dans la description on ne peut pas l'ignorer.

En outre, les tests comparatifs dans le tableau 1 sont des essais valables. Il y a donc une amélioration par rapport aux compositions selon le document (3). Cette amélioration est atteinte par l'addition d'au moins 20% de polymère hydrophile. Une telle solution ne découle pas de façon évidente de l'état de la technique.

En ce qui concerne les essais sur la dissolution dans le document (51), il ne s'agit pas des études de biodisponibilité comme montre le tableau 1 du brevet.

XVIII. L'intimée a soumis par écrit (lettre du 6 juillet 2007) et pour l'essentiel les arguments suivants :

L'expression "à libération immédiate" concerne les compositions revendiquées mais pas les composants utilisés dans les mêmes. Le brevet contesté ne contient pas une définition de cette expression. Seulement le paragraphe [0017] mentionne un certain profil de dissolution, qui n'apparaît que dans la revendication 25. Cette expression représente un but à atteindre et ne peut servir à limiter la portée revendiquée.

Le polymère hydrophile tel que défini dans le paragraphe [0026] comprend des options qui ne conduisent pas à des compositions à libération immédiate. Les essais dans les documents (32), (42) et (52) montrent des compositions qui remplissent tous les conditions dans la revendication 1 et qui ne sont pas à libération immédiate. En particulier, les polymères utilisés sont des polymères hydrophiles comme le Carbopol^R 974, la Metolose et la Povidone K30 et K90 qui sont des PVP.

La titulaire a admis lors de la procédure devant la première instance que la gélatine n'est pas souhaitable pour former des compositions à libération immédiate.

D'une part le problème technique n'est pas résolu dans toute la portée revendiquée, et d'une autre part la reproduction de l'objet revendiqué exige un effort excessif de l'homme du métier.

XIX. La requérante (titulaire du brevet) a demandé l'annulation de la décision contestée et le maintien du brevet tel que délivré ou, subsidiairement, sur la base de la requête acceptée par la division d'opposition (requête subsidiaire 1) ou sur la base de la requête subsidiaire 2 déposée à la procédure orale.

La requérante (opposante O3) a demandé l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet européen.

L'opposante O2 (intimée au recours de la titulaire) a demandé par écrit le rejet du recours de la titulaire du brevet et la révocation du brevet.

Motifs de la décision

1. Aspects formels de la procédure

1.1 Les opposantes O1 et O3 ainsi que la titulaire du brevet ont formé des recours contre la décision intermédiaire de la division d'opposition.

Cependant, l'opposante O1 a retiré son opposition avec son courrier du 4 juillet 2007. Même si elle n'a pas annoncé le retrait de son recours par ce courrier, le recours de l'opposante O1 est réputé être retiré comme conséquence du retrait de l'opposition (voir décision

de la Grande Chambre de recours G008/93, JO OEB, 1994, 887).

- 1.2 Compte tenu que les deux déclarations d'intervention ont été faites par les opposantes O2 et O3 **pendant la procédure d'opposition** conformément à l'article 105 CBE, le retrait de l'opposition de l'opposante O1 (et donc de son recours) pendant la procédure de recours ne change rien à la condition de requérante pour l'opposante O3, ou à la condition d'intimée au recours de la titulaire du brevet pour l'opposante O2.

Il est aussi à signaler que la requérante-titulaire du brevet n'a pas contesté la recevabilité ni des interventions, ni du recours de l'opposante O3.

- 1.3 Les recours sont donc recevables.
- 1.4 En outre, la Chambre a pris en compte les arguments écrits de l'opposante O2-intimée au recours de la titulaire. Son absence au cours de la procédure orale 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).
- 1.5 En ce qui concerne le motif d'opposition conformément à l'article 100(c) CBE, relatif aux objections faites par écrit par l'opposante O2-intimée au recours de la titulaire et par la requérante-opposante O3 (qui, cependant, ne les a pas retenues lors de la procédure orale), ces motifs ne se trouvaient pas dans le cadre de l'opposition de l'opposante O1. De plus, ils n'ont pas été invoqués par les opposantes O2 et O3 au moment

du dépôt des déclarations d'intervention, avec les mémoires d'opposition l'accompagnant, datées du 31 mars 2005 et du 11 avril 2005, respectivement.

L'opposante 03 a déposé en procédure d'opposition par télécopie du 2 mai 2006 (c'est-à-dire, plus d'un an après le dépôt de sa déclaration d'intervention), un écrit intitulé "mémoire relatif à l'opposition", où elle a attaqué pour la première fois les **revendications 16 à 24** du brevet tel que délivré au motif de l'article 100(c) CBE.

L'article 100(c) CBE est donc un motif d'opposition invoqué tardivement en procédure d'opposition, et qui n'attaque pas le brevet en sa totalité.

Il saute aussi aux yeux que l'opposante 03 n'a pas poursuivi cette objection lors de la procédure orale devant la division d'opposition (voir procès-verbal). Par conséquent, la division d'opposition ne s'est pas prononcée sur la pertinence de l'article 100(c) CBE comme motif d'opposition recevable. Il s'en suit que le motif relatif à l'article 100(c) CBE n'est pas dans le cadre de la présente procédure de recours et donc son introduction requiert l'accord de la titulaire du brevet, qui n'a pas été donné.

- 1.6 Après que la Chambre ait rappelé durant la procédure orale que la validité du droit de priorité (article 89 CBE) n'avait pas été reconnue par la division d'opposition et que la Chambre ne voyait pas d'objections pour ne pas faire sienne cette considération, la titulaire a répondu qu'elle n'avait pas de commentaires particuliers à ce sujet.

Par conséquent, la date pertinente pour l'application de l'article 54 paragraphes (2) et (3) CBE est dans le cas présent la date de dépôt de la demande internationale, c'est-à-dire le 16 janvier 1998. Les demandes antérieures, documents (7) et (9) qui ont été publiées le 12 mars 1997 et le 10 septembre 1997, respectivement, font partie de l'art antérieur selon l'article 54(2) CBE.

1.7 Finalement, lors de la procédure orale devant la Chambre la requérante-opposante O3 a argumenté à plusieurs reprises que dans l'appréciation de la revendication 1 relative à la nouveauté et à la portée revendiquée, les déclarations faites par la titulaire dans la procédure de contrefaçon devaient être prises en compte. Cependant, il faut rappeler que la procédure de "*estoppel*" n'est pas une procédure reconnue au sein des Chambres de recours de l'OEB pour le jugement des recours techniques. En outre, si la titulaire a choisi une certaine voie argumentative dans ses allégations de contrefaçon, celle-ci a pu être basée sur une faute d'appréciation. En effet, l'allégation de contrefaçon a été rejetée par le tribunal allemand. Le fait que la titulaire ait choisi d'argumenter différemment dans le cadre du présent recours ne saurait donc pas constituer un abus de procédure.

2. *Requête principale (brevet tel que délivré)*

2.1 *Considérations préliminaires*

La requête principale correspond au jeu de revendications tel que délivré. Une multitude d'arguments fournis par les opposantes lors des

procédures écrite et orale ont trait à des motifs selon l'article 84 CBE. Cependant, la Chambre est convaincue que si le législateur avait souhaité une révision de l'objet revendiqué par rapport à l'article 84 CBE dans le cadre de la procédure d'opposition contre un brevet délivré, il aurait inclu ce motif dans la liste de motifs recevables établie par l'article 100 CBE, et qu'il l'aurait fait le plus tard avec les modifications dans le cadre de la CBE 2000.

Il faut donc établir une ligne de séparation entre les exigences de suffisance de l'exposé de l'invention exprimées dans l'article 100(b) CBE, d'une part, et les conditions de clarté et de support dans la description de l'objet revendiqué selon l'article 84 CBE, d'une autre.

La décision T 151/01, citée par la requérante-opposante O3, a trait à l'application de l'article 84 CBE dans le jugement d'une demande de brevet. Elle n'est donc pas pertinente pour le cas présent. Quant à la décision T 68/85 (date de la décision : 27 novembre 1986), elle a trait au recours dirigé contre la décision d'une division d'examen de rejeter une demande (il ne s'agit donc pas d'un brevet délivré) pour cause de suffisance de l'exposé, ainsi que par défaut d'activité inventive. En effet, dans le cas T 68/85 la Chambre a disposé que l'article 83 CBE ne pouvait pas être invoqué à l'appui de l'objection relative à la solution du problème technique dans toute la portée revendiquée, et que c'était plutôt l'article 84 CBE qu'il convient d'invoquer pour des objections à l'encontre de la portée revendiquée (voir paragraphes 8.1 et 8.2 de ladite décision). Il faut aussi signaler

que, dans le cas d'une opposition contre un brevet délivré, une objection valable ne peut pas être fondée simultanément sur une appréciation des articles 84 et 83 CBE. Il faut ici différencier entre les conditions émises dans chacun de ces deux articles au vu du fait que les motifs énoncés dans l'article 100 CBE n'incluent pas des motifs selon l'article 84 CBE.

Au surplus, il y a un principe d'application générale quand on lit une revendication telle que délivrée, et c'est qu'il faut la lire sans un esprit destructeur. En cas de doute dans l'appréciation de certains termes ambigus, ou peu clairs, il faut s'en servir comme aide de la description. La description ne sert pas à délimiter des revendications très larges, techniquement correctes, mais une interprétation des revendications complètement opposée au contenu de la description serait contraire à l'esprit de la CBE.

Au cas d'espèce il y a eu une discussion considérable entre les parties concernant l'expression "à libération immédiate", ce qui a conduit la division d'opposition à ne pas considérer cette expression comme une définition fonctionnelle valable, et donc à l'ignorer dans son jugement de la revendication 1 telle que délivrée.

La Chambre ne partage pas cette approche de la division d'opposition car, bien que relative, l'expression "à libération immédiate" a un sens technique qui la catégorise comme définition fonctionnelle acceptée dans le domaine galénique. Contrairement aux définitions structurelles avec de limites concrètes et absolues, il est naturel que les définitions fonctionnelles aient en général des limites relatives. En outre, l'utilisation

de définitions fonctionnelles est habituelle dans le domaine de technologie pharmaceutique, où il faut en principe leur attribuer le sens général donné par l'homme du métier.

Par conséquent, les compositions revendiquées à base de fénofibrate dans la revendication 1 du brevet tel que délivré sont à libération immédiate, c'est-à-dire ne sont pas des compositions à libération retard où un certain profil de libération est soutenu (ou contrôlé) dans le temps de durée de la libération. La caractéristique fonctionnelle "à libération immédiate" impose donc une certaine limitation à l'objet revendiqué, qui exige la libération d'une quantité importante de fénofibrate dans un premier temps. Cependant, compte tenu du fait que la description ne contient pas un test spécifique pour établir des limites concrets dans la définition de ce qui est une composition à libération immédiate de fénofibrate, des compositions de l'art antérieur qui montrent par exemple, une dissolution de fénofibrate importante dans un temps d'une heure remplissent aussi cette condition fonctionnelle (voir document (1), page 3).

Par contre, des compositions à base de fénofibrate qui n'aboutissent pas à une libération immédiate du principe actif ne tombent pas dans la portée revendiquée.

En outre, la revendication 1 telle que délivrée exige que le fénofibrate soit sous forme micronisée ce qui est une caractéristique technique distincte et différenciée des produits revendiqués. De plus, les

microparticules de fénofibrate doivent avoir une taille inférieure à 20 µm.

En ce qui concerne le polymère hydrophile qui doit être présent dans la couche comprenant le principe actif, et qui se trouve dans une quantité d'au moins 20% en poids du poids de l'élément a), il faut signaler que la description dans ses paragraphes [0026] et [0027] ne sert pas à restreindre la revendication 1. Cependant, une interprétation complètement opposée aux définitions du polymère hydrophile données dans ces deux paragraphes ne serait pas acceptable.

2.2 *Sur l'exposé de l'invention*

L'article 100(b) CBE institue comme motif d'opposition que le brevet n'expose pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter.

Dans son effort de reproduire l'invention l'homme du métier débute avec la reproduction des exemples et suit les instructions générales dans la description. Dans le cas d'espèce l'exemple 1 divulgue la préparation d'une composition typique de l'invention. Dans ledit exemple on choisit comme polymère hydrophile pour la couche de principe actif le Plasdone K25^R qui n'est certainement pas une PVP réticulée, et qui correspond à une polyvinylpyrrolidone PVP ISP, qui est un polymère hydrophile selon les paragraphes [0026] et [0027] du brevet. On peut donc extraire de la description dans son ensemble que le PVP à choisir favorablement doit être un PVP ayant un poids moléculaire compris entre 10.000 et 100.000. Des PVP de haut poids moléculaire

sont plutôt réservées pour la couche externe. En effet, dans l'exemple 1 on emploie aussi de la Polyplasdone XL^R, qui est une PVP réticulée (ayant un poids moléculaire d'une valeur nominale supérieure au million), mais cette PVP réticulée est choisie comme excipient (en tant qu'agent de désintégration selon le paragraphe [0063]) dans la couche (ou phase) externe.

Les opposantes n'ont pas argumenté que les compositions de l'exemple 1 ne puissent pas être reproduites. La Chambre est donc convaincue que l'information contenue dans le brevet est suffisante pour sa reproduction.

Il en reste à déterminer si les essais apportés par les opposantes dans les documents (32), (42) et (52) servent à démontrer que l'homme du métier est confronté à un effort excessif quand il essaye d'exécuter l'invention revendiquée.

En premier lieu, il n'est pas raisonnable de prétendre que l'homme du métier essayant d'exécuter l'invention débiterait avec des polymères très éloignés de celui qui est employé dans l'exemple dans le brevet, et de ceux qui sont suggérés dans le paragraphe [0027]. Bien au contraire, l'homme du métier commencerait par une reproduction de l'exemple 1, et puis il continuerait avec de polymères analogues, tout en suivant les instructions de la description. Cependant, dans les essais du document (52) on utilise deux polymères d'un très haut poids moléculaire : La Métolose 90SH100000SR^R et la Polyplasdone XL^R. Il s'agit ici de polymères qui ne sont pas suggérés dans le brevet contesté pour former partie de la couche de principe actif (et cela dans des quantités de 20% en poids de l'élément a)). La

Polyplasdone XL^R est plutôt mentionnée dans le brevet contesté comme excipient à additionner dans la couche externe. De surcroît, la véritable nature de la Métolose 90SH100000SR^R utilisée dans les essais fournis par l'opposante O1 n'a pas été établie, au contraire il y a des doutes raisonnables qu'il s'agisse plutôt d'un polymère couramment utilisé pour la manufacture de formes galéniques retard.

Au vu de ces faits, il n'est donc pas surprenant pour l'homme du métier que les compositions dans le document (52) ne soient pas à libération immédiate. Les deux polymères utilisés ne seraient pas des polymères de choix pour exécuter l'invention à la lumière du contenu du brevet. De même, cette analyse est aussi applicable aux essais dans le document (32), qui utilisent du Carbopol^R 974, qui est un dérivé d'acide polyacrylique de haute viscosité.

En ce qui concerne la gélatine, il n'y a pas d'évidence dans la présente procédure qui puisse faire douter de sa participation comme constituant utile, seule ou en mélange, du polymère hydrophile.

Il faut rappeler ici que lorsqu'il s'agit d'apprécier si l'invention est exposée de manière suffisamment claire et complète, il convient d'admettre les tâtonnements dans une mesure raisonnable. En effet, les essais dans le document (42) démontrent que des compositions selon la revendication 1 du brevet tel que délivré, différentes de l'exemple 1, peuvent bien être obtenues sans des efforts excessifs. Les compositions dans le document (42) peuvent ne pas montrer le profil de dissolution dans la revendication 25, mais elles

sont des compositions à libération immédiate selon la revendication 1. Comme il a été déjà indiqué dans les paragraphes dédiés aux considérations préliminaires ci-dessus, l'expression "à libération immédiate" n'est pas restreinte par le profil de dissolution de la revendication 25, et n'exige qu'une libération importante de fénofibrate dans un premier temps. Cela est le cas des compositions dans le document (42), où il y a une libération importante de fénofibrate dans une demi-heure. Les compositions du document (42) sont donc ainsi des compositions à libération immédiate réussites.

Par conséquent, la condition de suffisance de l'exposé de l'invention est remplie par le brevet tel que délivré (article 83 CBE).

2.3 *Sur la nouveauté*

Le document (12) qui a été invoqué par la requérante-opposant 03 comme destructif de la nouveauté, ne divulgue pas des compositions de fénofibrate où le fénofibrate se trouve sous forme micronisée. Ce document ne divulgue pas la caractéristique technique qui exige que le fénofibrate se trouve sous forme de microparticules ayant une taille inférieure à 20µm. Par conséquent, il ne détruit pas la nouveauté de l'objet revendiqué dans la revendication 1 du brevet tel que délivré. Le fénofibrate est fondu dans les préparations des compositions du document (12), qui adresse la mise à point de compositions sans comicronisation. Une composition où le fénofibrate se trouve sous forme micronisée n'est pas le résultat inévitable des "*molten-solutions*" dudit document.

De surplus, la requérante-opposante O3 a reconnu la nouveauté de l'objet revendiqué dans la revendication 1 telle que délivrée par rapport au contenu du document (1), au vu de la quantité de polymère hydrophile présente dans la couche de principe actif de l'élément a).

Il s'en suit que l'objet revendiqué dans le brevet tel que délivré est nouveau (article 54 CBE).

2.4 *Sur l'activité inventive*

Le document (1) qui divulgue des compositions pharmaceutiques à base de fénofibrate micronisé dans une couche de principe actif sur un noyau neutre, et dont ladite couche contient un polymère hydrophile tel que la PVP soluble dans l'eau, représente l'art antérieur le plus proche. Les compositions divulguées dans le document (1) sont des compositions à libération immédiate car elles sont capables de libérer en une heure au moins 65% du fénofibrate (page 3, lignes 37-38). Le polymère hydrophile est utilisé dans des quantités approximatives de 4% en poids.

C'est le document (1), et non pas le document (3), qui représente l'art antérieur le plus proche, car il partage avec les compositions revendiquées le plus grand nombre de caractéristiques techniques en commun.

Il n'a pas été démontré par le moyen d'essais comparatifs montrant l'approximation la plus proche selon la revendication 1 telle que délivrée, qu'il y ait eu une amélioration dans la biodisponibilité par

rapport aux compositions du document (1). Par conséquent, le problème technique à résoudre ne peut pas être celui d'une amélioration de la biodisponibilité, mais doit être défini autrement.

Le problème technique concerne donc la mise à point de compositions à base de fénofibrate micronisé qui représentent une alternative valable aux compositions à libération immédiate de l'art antérieur.

La solution au problème technique réside dans le fait que le polymère hydrophile, présent dans la couche contenant le principe actif, se trouve dans une quantité élevée, en particulier, dans une quantité d'au moins 20% en poids du poids de l'élément a).

Au vu des essais dans le brevet, ainsi que des essais dans les documents (44) et (45), il a été démontré de manière vraisemblable que le problème a été résolu. Il faut aussi signaler que les essais dans les documents (44) et (45) montrent que le choix de la quantité en poids n'est pas un choix arbitraire, mais qu'il contribue directement à la solution du problème posé. Ce disant, ces essais montrent aussi que la quantité de polymère choisie influence le profil de libération du fénofibrate.

Il faut maintenant déterminer si la solution proposée se découle de façon évidente de l'art antérieur.

La jurisprudence des Chambres de recours conseille d'éviter toute analyse *a posteriori*, faite avec le recul de la connaissance de la solution proposée dans

le brevet, pour effectuer une appréciation objective des documents de l'état de la technique.

Le document (1) insiste sur le fait que le fénofibrate se trouve sous forme de microparticules d'une taille égale ou inférieure à 50 microns, et de préférence de l'ordre de 10 microns (page 2, lignes 46-49) et qu'il faut éviter la destruction de la structure micronisée qui présente une surface considérable favorisant l'absorption (page 3, lignes 17-18). Pour atteindre ce but on projette les microparticules de fénofibrate sur une couche humide et collante "avec évaporation rapide de l'humidité pour empêcher l'humidité de la couche humide de dissoudre les microparticules de fénofibrate" (page 2, lignes 52-53).

Quand l'homme du métier prend la composition exemplifiée dans le document (1) comme point de départ, il est convaincu que le maintien du fénofibrate sous forme micronisée est essentiel pour le succès de ces compositions en ce qui est relatif à la libération immédiate et à la bonne biodisponibilité du principe actif. En effet, la revendication 1 telle que délivrée exige que le fénofibrate se trouve sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20µm.

Par conséquent, l'homme du métier consulterait en premier lieu ceux documents de l'art antérieur qui ont trait à des compositions à base de fénofibrate micronisé.

Le document (3) concerne des compositions à base de fénofibrate comicronisé avec un agent tensio-actif. Dans les compositions divulguées dans le document (3)

on peut ajouter "au co-micronisat de fénofibrate et du tensio-actif solide des excipients classiques de remplissage, de dispersion et de découlement, comme par exemple le lactose, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone et le stéarate de magnésium" (page 2, lignes 38-40). Les exemples du document (3) montrent qu'on emploie de la PVP réticulée, et ce qui est plus important, on l'emploie dans des quantités très faibles (inférieures au 3%). Il faut signaler aussi que les compositions du document (3) ne sont pas caractérisées par un support inerte hydrosoluble recouvert d'au moins une couche de fénofibrate et polymère hydrophile.

L'homme du métier n'extrait donc aucun enseignement utile du document (3) qui lui permette d'arriver à la solution du problème posé.

Le document (9) décrit un procédé alternatif au procédé divulgué dans le document (3) pour la préparation de compositions de fénofibrate analogues à celles du document (3). Dans les compositions du document (9) on emploie, à part d'un agent tensio-actif, de la **PVP dans des quantités faibles, entre 2% à 6% en poids par rapport au poids du granulé** (colonne 5, lignes 42-45). Dans le procédé divulgué au document (9) on emploie de la PVP **réticulée** dans des quantités entre 10% à 30% en poids par rapport **au poids du granulé** (colonne 5, lignes 46-49). Il est aussi important de signaler que dans lesdites compositions le fénofibrate est présent dans des quantités de 65% à 85% en poids du granulé (colonne 5, lignes 31-34). En effet, les compositions à base de fénofibrate obtenues selon le procédé du document (9) ne comportent pas un support inerte recouvert par au moins une couche de fénofibrate et

polymère hydrophile. Il s'en suit que les quantités relatives de polymère hydrophile par rapport au fénofibrate dans les compositions du document (9) sont plus basses que celles qui apparaissent dans la revendication 1 du brevet tel que délivré, où elles sont relatives à l'élément a) au complet, qui inclut par nécessité une quantité importante de support inerte.

De surcroît, l'homme du métier connaissant le contenu du document (9), consulterait aussi le document (8) qui a trait à une étude sur la dissolution et la solubilisation de compositions à libération immédiate à base de fénofibrate. Ce document est très pertinent pour l'appréciation de l'activité inventive, car il enseigne que le ratio de dissolution dans l'appareil gastro-intestinal apparaît comme déterminant pour l'absorption, et tout d'après pour la biodisponibilité, de principe actifs peu solubles, et que la micronisation est une mesure qui conduit à des réussites (au vu de l'amélioration de la surface aire). Le document (8) enseigne aussi qu'il faut tenir en compte que les substances hydrophobes micronisées ont une forte tendance à agglomérer, ce qui conduit à une diminution de la surface aire disponible pour la dissolution. Il se révèle important pour retenir les bénéfices de la micronisation de stabiliser les particules (pages 131-132). Le document (8) enseigne aussi (page 132) que pour atteindre cet effet les agents tensio-actifs sont un outil très puissant. Dans cette étude du document (8), il est évalué quel est l'impact de l'addition d'agents de désintégration. Les agents de désintégration utilisés sont la PVP Kollidon 25 (PVP K25), qui correspond à une PVP telle que celle qui est utilisée dans la couche contenant le

principe actif dans l'exemple du brevet contesté, et la PVP Kollidon CL qui est une PVP réticulée. Dans la discussion sur les effets du type et de la quantité du désintégrant (pages 134-135), le document (8) divulgue l'utilisation de la PVP dans des quantités de 3% en poids et l'utilisation de la PVP type CL dans des quantités analogues (premièrement 3% et après 5%) et enseigne qu'il se produit une accélération dans la dissolution au vu de la substitution de la PVP K25 par la PVP CL, mais que l'augmentation des quantités employées n'apporte aucun bénéfice additionnel.

Par conséquent, bien que le document (8) divulgue l'utilisation d'un polymère hydrophile de type désintégrant dans les compositions à libération immédiate à base de fénofibrate micronisé, son contenu n'enseigne pas l'utilisation de quantités élevées de polymère hydrophile. Au vu du contenu du document (8), l'homme du métier serait plutôt dissuadé d'augmenter de manière importante la quantité de polymère hydrophile à des fins utiles, car il craindrait de manquer les bénéfices atteints sur le fénofibrate micronisé par l'addition de l'agent tensio-actif.

A la lumière de l'art antérieur cité ci-dessus, l'homme du métier serait enclin à rechercher d'autres alternatives utiles différentes à la solution proposée dans la revendication 1 telle que délivrée.

Le document (7) ne saurait pas remédier à ce manque d'information favorable relative à une augmentation importante dans la quantité de polymère hydrophile qui forme partie de la couche contenant le principe actif micronisé. En effet, le document (7) ne concerne pas de

compositions à base de fénofibrate micronisé dans une couche recouvrant un support inerte. Le principe à la base des compositions de fénofibrate divulguées dans le document (7) est celui des dispersions solides, qui est conditionné par la dissolution du fénofibrate (ce qui est fortement déconseillé dans le document (1) pour ne pas perdre la structure micronisée) et du polymère hydrophile dans un solvant organique, suivi d'une coprécipitation. Il est douteux que l'homme du métier, découragé par le contenu du document (1) d'introduire des variations à la condition du fénofibrate micronisé, se pencherait dans le document (7) dans sa recherche d'une alternative valable. Cependant, même en considérant le contenu du document (7), il n'est pas possible d'en tirer des principes d'application générale partant des commentaires relatifs aux résultats de l'étude des cinétiques de dissolution (pages 19-20 du document (7)). Dans ces paragraphes du document (7) on décrit simplement que l'on observe une recristallisation du fénofibrate au cours de l'essai. En effet, les graphiques de cinétiques de dissolution du fénofibrate à partir de coprécipité à 10% poids/poids dans la PVP et le Tween 80 (agent tensio-actif), illustrées à la page 28, montrent une descente brusque après les 6 premières minutes dans les courbes qui montrent le pourcentage de principe actif dissout par rapport au temps. Ces résultats seraient plutôt dissuasifs pour l'homme du métier.

Le document (20) concerne des dispersions solides d'un principe actif peu soluble dans l'eau et d'un polymère, tel que la HPMC ou la PVP, dans le double but d'atteindre une bonne biodisponibilité et une stabilité face à l'humidité. En particulier, ledit document dédie

ses études à trois substances : la griséofulvine (GF), la spirolactone (SL) et la phénytoïne (PT). Les trois principes actifs sont dissous avec le polymère dans un mélange de solvants organiques et on ajoute de la lactose cristalline. Il est évident que dans le document (20) les proportions en poids de principe actif par rapport au polymère diffèrent et dépendent du principe actif choisi. On débute en cas de GF avec un ratio 1:5, et en cas de SL et PT avec un ratio 1:3 (page 3). En effet, dans le tableau 1 sont reflétées des valeurs de 25% pour le cas de la griséofulvine, des valeurs de 15% pour la PT et des valeurs de 7.5% pour la SL. Par conséquent, après la lecture dudit document, l'homme du métier ne peut pas extraire un enseignement général relatif à l'utilisation de quantités élevées de polymère qui soit directement applicable au cas des compositions de fénofibrate du document (1) sans pour autant risquer de faire une analyse ex-post-facto. Le comportement des substances peu solubles dans l'eau peut avoir certaines similarités, mais présente aussi de différences considérables quand on doit concrétiser des mesures adéquates pour la mise à point de compositions pharmaceutiques d'un agent actif en particulier.

Le document (19) n'ajoute rien de plus au contenu du document (20), car il ne divulgue pas des compositions de fénofibrate. Les compositions à base de griséofulvine du document (19) sont préparées par dissolution du principe actif qui est "ultramicrocristallisé" au cours du procédé. L'homme du métier ne dispose pas d'information suffisante pour savoir s'il réussirait à transporter cet enseignement dans sa mise à point de compositions à base de

fénofibrate micronisé de taille inférieure à 20µm, alternatives à celles du document (1).

Le document (6) a trait à la nifédipine (et à un coprécipité) et son contenu n'ajoute rien au contenu des documents déjà traités ci-dessus.

Par conséquent, l'enseignement d'augmenter la quantité de polymère à des fins utiles ne peut pas être extrait de l'état de la technique.

L'objet revendiqué dans la revendication 1 telle que délivrée implique donc une activité inventive.

En ce qui concerne les objections faites par les opposantes contre la portée revendiquée au vu des résultats dans les essais des documents (32), (42) et (52), il faut signaler que ces essais ne montrent pas que le problème technique défini ci-dessus n'est pas résolu dans toute la portée revendiquée. Les compositions dans les documents (32) et (52), n'étant pas à libération immédiate, ne tombent pas dans la portée revendiquée. Les compositions dans le document (42) sont à libération immédiate et résolvent donc le problème posé, qui ne consiste pas à rechercher une amélioration des compositions connues, mais une alternative.

Au vu du fait que les revendications 2 à 27 telles que délivrées sont des revendications dépendantes, que la revendication 28 telle que délivrée concerne un procédé de préparation d'une composition selon l'une des revendications précédentes et que les revendications 29 et 30 telles que délivrées sont des revendications

dépendantes de la revendication 28, on peut conclure que l'objet revendiqué dans le brevet tel que délivré satisfait aux exigences de l'article 56 CBE.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision attaquée est annulée.
2. Le brevet est maintenu tel que délivré.

Le Greffier :

Le Président :

N. Maslin

A. Lindner