

Code de distribution interne :

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

**Liste des données pour la décision
du 16 mai 2018**

N° du recours : T 1225/14 - 3.3.01

N° de la demande : 06744536.1

N° de la publication : 1877066

C.I.B. : A61K31/7052, A61K47/44,
A61P31/00, A61P31/04, A61P27/02

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

UTILISATION DE L'AZITHROMYCINE POUR LA FABRICATION D'UN
MEDICAMENT DE TRAITEMENT DES INFECTIONS OCULAIRES

Demanderesse :

Laboratoires THEA

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 56

Mot-clé :

Activité inventive - (non)



Beschwerdekammern
Boards of Appeal
Chambres de recours

Boards of Appeal of the
European Patent Office
Richard-Reitzner-Allee 8
85540 Haar
GERMANY
Tel. +49 (0)89 2399-0
Fax +49 (0)89 2399-4465

N° du recours : T 1225/14 - 3.3.01

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.01
du 16 mai 2018

Requérante : Laboratoires THEA
(Demanderesse) 12, rue Louis Blériot,
Zone Industrielle du Brézet
63100 Clermont-Ferrand (FR)

Mandataire : Santarelli
49, avenue des Champs-Élysées
75008 Paris (FR)

Décision attaquée : Décision de la division d'examen de l'Office
européen des brevets postée le 13 janvier 2014
par laquelle la demande de brevet européen n°
06744536.1 a été rejetée conformément aux
dispositions de l'article 97(2) CBE.

Composition de la Chambre :

Président A. Lindner
Membres : R. Hauss
M. Blasi

Exposé des faits et conclusions

- I. Le recours a été formé à l'encontre de la décision de la division d'examen, prononcée à la clôture de la procédure orale du 3 décembre 2013 et postée le 13 janvier 2014, par laquelle la demande de brevet européen n° 06 744 536.1 a été rejetée.
- II. Les documents suivants ont été cités, entre autres, au cours des procédures d'examen et de recours:
- D1: US 2004/0197340 A1
 - D2: US 2003/0206956 A1 (cité dans la demande)
 - D3: US 2003/0143259 A1
 - D4: EP 0 925 789 A1 (cité dans la demande)
 - D7: World Health Organization: Report of the First Meeting of the WHO Alliance for the Global Elimination of Trachoma, Geneva, 30 June to 1 July 1997, WHO/PBL/GET/97.1, 1-33
 - D9: Revue de Santé Oculaire Communautaire 2(1) 16-18 (août 2005)
 - D14: Expert Rev. Anti-infect. Ther. 1(2), 209-216 (2003)
 - D15: Arch. Ophthalmol. 116, 1625-1628 (1998)
 - D16: Santé Oculaire Communautaire 1(1), 21-22 (2004)
 - D17: Expert Opin. Pharmacother. 3(2), 113-120 (2002)
- III. La décision contestée se fonde sur une seule requête, déposée avec la lettre datée du 30 Octobre 2013. Le libellé de la revendication 1 indépendante de cette requête s'énonce comme suit:
- "1. Médicament pour utilisation dans le traitement du trachome, constitué d'une composition d'azithromycine à la concentration de 1 à 2 % en poids de dihydrate d'azithromycine en solution dans un véhicule liquide*

pharmaceutiquement acceptable de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne, dépourvue d'agent conservateur, à appliquer deux fois par jour par voie topique dans chaque œil à traiter pendant deux ou trois jours."

IV. Selon la décision contestée, la division d'examen a estimé que l'objet des revendications de cette requête manquait d'activité inventive en partant de l'enseignement du document D1, ou bien du document D7.

V. Avec le mémoire exposant les motifs du recours, la requérante a déposé deux requêtes modifiées.

La revendication 1 de la **requête principale** est toutefois identique à la revendication 1 de la requête qui fait l'objet de la décision contestée (voir le point III ci-dessus).

La revendication 1 de la **requête subsidiaire** précise encore que la concentration est "de 1.5% en poids de dihydrate d'azithromycine" et que le médicament est à appliquer "deux fois par jour, matin et soir, [...]" (modifications marquées par la Chambre).

VI. Une procédure orale devant la Chambre de recours s'est tenue le 16 mai 2018.

VII. Les arguments suivants ont été avancés par la requérante au sujet de l'activité inventive:

Le document D7 représentait l'art antérieur le plus proche. À partir de l'enseignement de D7, le problème technique à résoudre était la mise en place d'un traitement topique du trachome avec l'azithromycine. D7 notait que des collyres aqueux avaient tendance à être éliminés trop rapidement de l'œil, et mentionnait certains additifs gélifiants susceptibles d'améliorer

la muco-adhésion des compositions à la surface de l'œil. Cependant, ce document ne suggérait pas de solution technique concrète orientant l'homme du métier vers le choix d'un véhicule ou d'une posologie tels que définis à la revendication 1 de la requête principale.

L'homme du métier n'aurait pas nécessairement combiné l'enseignement de D7 avec celui du document D1, ce dernier ayant pour but de fournir des formulations galéniques faciles à utiliser pour le traitement d'infections oculaires en général. Même si D1 avait été consulté, ce document ne préconisait pas de posologie particulière et ne contenait aucune mention spécifique d'une application au trachome. Surtout, le schéma de dosage suivi à l'exemple 11 de D1 différait de celui défini à la revendication 1 de la requête principale.

L'invention revendiquée résultait d'un effort de développement spécial, du fait que la posologie avait été adaptée spécifiquement au cycle de développement atypique des bactéries *Chlamydia trachomatis* (les bactéries causant le trachome).

Le document D7 (complété par D9 et D14 à D17) enseignait qu'à l'époque de la rédaction de la demande en cause le traitement du trachome recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et reconnu dans le monde scientifique se faisait par administration d'azithromycine par voie orale en une prise unique, ou bien par application topique dans l'œil d'une pommade à base de tétracycline par cures de plusieurs semaines.

Toujours selon la requérante, il était connu que ce régime de traitement topique, difficile à suivre, présentait des problèmes d'observance et était moins efficace que la prise orale d'azithromycine. De plus, le document D7 mentionnait des objections valides

contre la mise en œuvre d'un traitement topique ophtalmique avec l'azithromycine (voir D7: section 8.2). Notamment, on considérait que l'administration orale permettait d'atteindre les réservoirs extraoculaires de *Chlamydia* dans l'organisme, alors que le trachome serait difficile à éradiquer par voie topique (voir D7: section 8.2 et D14: page 212, colonne de gauche, dernier paragraphe). Il n'était pas clair à l'époque si une application topique permettrait d'atteindre une concentration efficace et suffisamment persistante.

Par conséquent, l'homme du métier aurait été découragé de poursuivre un tel projet et n'aurait pas eu une espérance raisonnable de réussite. De ce fait, et comme rapporté dans D7 (section 8.2), la compagnie Pfizer avait indiqué n'avoir ni l'intérêt ni la capacité technique nécessaire pour le développement d'une forme topique ophtalmique d'azithromycine.

Les gels aqueux mentionnés dans D7 (voir section 8.3, tableau 1) ou revendiqués dans les demandes de brevet D2 et D3 n'avaient par la suite pas été utilisés dans le traitement du trachome. En effet, aucun traitement effectif du trachome correspondant à l'enseignement des documents D2 à D4 n'avait encore été réalisé et proposé industriellement, à l'exception de celui selon la revendication 1, développé et commercialisé par la requérante.

Les essais cliniques puis les traitements de masse étaient venus confirmer l'efficacité surprenante de l'invention revendiquée dans sa pratique. Le traitement défini à la revendication 1 était efficace contre le développement des *Chlamydiae* et aussi contre la composante inflammatoire du trachome (qui favorisait

la réimplantation des bactéries), permettant d'éviter l'emploi d'anti-inflammatoires additionnels.

Les arguments avancés à l'égard de l'activité inventive de la revendication 1 de la requête principale étaient également valables pour la revendication 1 de la requête subsidiaire.

VIII. La requérante a demandé l'annulation de la décision contestée et la délivrance d'un brevet sur le fondement des revendications de la requête principale, ou à défaut, des revendications de la requête subsidiaire, telles que déposées avec le mémoire exposant les motifs du recours.

Motifs de la décision

1. Activité inventive - requête principale

Contenu de la demande en cause

1.1 La présente demande a pour objet de fournir un collyre antibiotique d'azithromycine pour application topique ophtalmique, destiné au traitement et/ou à la prévention des infections oculaires et notamment du trachome (une conjonctivite provoquée par les bactéries de l'espèce *Chlamydia trachomatis*).

1.2 La revendication 1 de la requête principale définit une composition à une concentration de 1 à 2% en poids de dihydrate d'azithromycine, en solution dans un véhicule de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne, dépourvue d'agent conservateur, à appliquer deux fois par jour dans chaque œil à traiter pendant deux ou trois jours, pour utilisation dans le traitement du trachome.

Point de départ dans l'état de la technique

- 1.3 Le document antérieur D7 (le rapport d'une réunion de l'Alliance OMS pour l'élimination mondiale du trachome) concerne l'utilisation de l'azithromycine dans le traitement du trachome. Le traitement par voie orale était connu mais présentait certains inconvénients. (Dans ce contexte, les documents supplémentaires D9 et D14 à D17 n'ajoutent rien de plus pertinent que ce qui est déjà résumé dans D7.) Selon les circonstances individuelles dans chaque cas (voir D7: section 8.1), une option pour traitement topique pourrait être préférable au traitement par prise orale. D7 propose donc la mise en œuvre d'une composition topique d'azithromycine (voir D7: pages 15 à 18, section VIII et page 22: lignes 1 à 4).
- 1.4 Selon D7, il est désirable qu'une telle composition topique soit stable, efficace et bien tolérée. Surtout, le véhicule galénique devrait être choisi pour assurer un temps de présence élevé de la composition dans l'œil, dans le but de faciliter l'absorption de l'azithromycine par les tissus (voir D7: section 8.3).

Problème technique et solution

- 1.5 L'objet de la revendication 1 de la requête principale se distingue du contenu de D7 notamment par la caractéristique selon laquelle l'azithromycine est en solution dans un véhicule de triglycérides particuliers, et par le schéma posologique spécifié. La requérante n'a pas invoqué l'absence d'agent conservateur dans son raisonnement avancé en faveur d'une activité inventive.
- 1.6 La Chambre accepte comme crédible que le véhicule défini à la présente revendication 1 possède certaines

propriétés désirables et que, par conséquent, le traitement par voie topique tel que proposé peut être efficace contre le trachome.

- 1.7 En partant du document D7, le problème technique objectif à résoudre est donc la mise en place d'un traitement topique du trachome avec l'azithromycine.
- 1.8 C'est par ailleurs le problème technique explicitement mentionné dans D7 (voir page 22, lignes 1 à 4) et reconnu par la requérante.
- 1.9 La solution à ce problème technique est le médicament pour utilisation dans le traitement du trachome tel que défini à la revendication 1 de la requête principale. Cette solution a deux aspects (voir le point 1.5 ci-dessus), à savoir la galénique (choix du véhicule) et la posologie.

Évidence de la solution

- 1.10 La Chambre ne partage pas l'opinion de la requérante selon laquelle l'homme du métier, confronté avec le problème technique objectif, n'aurait pas eu une espérance raisonnable de réussite:
- Le document D7 (voir page 22, lignes 1 à 4) divulgue au contraire qu'un projet de réalisation d'une application topique de l'azithromycine, dans le but de traiter le trachome, avait déjà été initié.
 - Il était clair que des réserves de nature plutôt spéculative concernant l'accessibilité de réservoirs extraoculaires de *Chlamydia* ou, en général, les différences potentielles entre les voies d'administration orale et topique, n'avaient pas empêché les auteurs de D7 d'initier ce projet. Au vu des avantages et désavantages mentionnés dans D7 (voir

sections VIII, 8.1 et 8.2) il fallait s'attendre à ce que l'une ou l'autre voie d'administration soit mieux adaptée aux circonstances individuelles d'un cas à traiter.

- Voir aussi les documents antérieurs D1 à D4, tous concernant la mise en œuvre de préparations pour application topique ophtalmique d'azithromycine, dont D2 (revendication 21, alinéas [0023] à [0024]), D3 (alinéa [0041]) et D4 (alinéa [0006]) mentionnent explicitement le traitement du trachome. Selon D4, les types d'infections oculaires pouvant être traitées par l'administration topique d'azithromycine comprennent, de manière générale, toute infection oculaire provoquée par une espèce bactérienne connue pour être susceptible d'un traitement systémique par l'azithromycine, et en particulier, le trachome.

- Il est rappelé que la requérante soutenait qu'aucun traitement topique effectif du trachome correspondant à l'enseignement de cet état de la technique n'avait été réalisé industriellement. En l'espèce, la Chambre estime que la seule absence d'un traitement concret réalisé industriellement ne saurait remettre en cause l'enseignement technique des documents de l'art antérieur.

1.11 Le document D7 prend déjà en compte le développement, et la localisation dans les cellules épithéliales conjonctivales, des bactéries *Chlamydia* et mentionne dans ce contexte que le véhicule du collyre envisagé devrait avantageusement être choisi dans le but d'assurer un temps de présence élevé de l'azithromycine dans le milieu oculaire (voir le point 1.4 ci-dessus et D7: section 8.3). Ainsi le document D7 enseigne que la clé de la solution au problème technique posé

consiste à trouver une formulation pharmaceutique adéquate pour l'administration du médicament.

- 1.12 Par conséquent, l'homme du métier aurait assurément consulté des documents enseignant la galénique optimisée pour application ophtalmique de l'azithromycine, dont notamment D1, qui aborde justement cette problématique.
- 1.13 Le document D1 concerne notamment des compositions pour le traitement topique ophtalmique par des composés antibiotiques appartenant à la classe des macrolides, tels que l'azithromycine. Selon D1 (alinéa [0005]),
"As with all compounds which can be used in ophthalmology, the pharmaceutical industry has worked to make it possible to use macrolides by local application rather than by general administration and, as regards application into the eye, the eye lotion form immediately comes to mind. However, the attempts in this respect have come up against difficulties which the present application aims to resolve."
(Traduction: Comme pour tous les composés utilisables en ophtalmologie, l'industrie pharmaceutique s'est efforcée de rendre possible l'utilisation de macrolides par application locale plutôt que par administration générale et, en ce qui concerne l'application dans l'œil, la forme de lotion pour les yeux vient immédiatement à l'esprit. Cependant, les tentatives en ce sens se sont heurtées à des difficultés que la présente demande vise à résoudre.)
- 1.13.1 Ainsi, D1 concerne le même problème qui est mentionné dans le document D7, à savoir, la mise à disposition d'une forme galénique appropriée optimisée pour l'administration topique ophtalmique des macrolides, notamment de l'azithromycine.

1.13.2 D1 mentionne que les documents D2 et D4 proposent des suspensions d'azithromycine (voir D1: alinéa [0005]). D1 enseigne, par contre, que les macrolides (et notamment l'azithromycine) peuvent plus avantageusement être appliqués sous forme dissolue dans un véhicule huileux de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne ("TCM"), tel que défini à la présente revendication 1.

1.13.3 Aux exemples 1 et 2, D1 décrit des compositions constituées d'azithromycine dissolue dans un véhicule huileux TCM à une teneur de 1.5% et de 1% en poids. Les exemples 10 et 11 de D1 décrivent des études de pharmacocinétique oculaire conduites avec de telles compositions:

- Selon l'exemple 10 de D1, l'administration d'une seule dose d'azithromycine en solution TCM à 1% en poids sur l'œil de lapin permettait l'obtention de taux d'azithromycine considérés utiles, et cela dans la conjonctive, la cornée et les larmes, pendant plusieurs jours, contrairement à une formulation en suspension aqueuse et une prise orale.

- Selon l'exemple 11, une concentration lacrymale importante d'azithromycine était encore trouvée 24 heures après l'administration d'une seule dose en solution TCM à 1.5% en poids, sur l'œil de sujet humain sain. D'après ce test, il était en outre conclu qu'une concentration d'azithromycine de 1 à 1.5% en poids apparaissait appropriée pour le traitement chez les sujets humains. Enfin, après administration répétée d'une solution à 1.5% chez des sujets sains à raison d'une ou deux instillations par jour sur trois jours, une forte concentration d'azithromycine était encore présente dans les larmes des patients six jours après la première administration.

- Ces résultats anticipent par ailleurs ceux rapportés aux exemples 4 et 6 de la demande de brevet en cause.

- 1.13.4 D1 divulgue donc que des compositions à base d'un véhicule de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne sont la solution de choix en ce qui concerne l'aspect de la galénique, car elles sont susceptibles de fournir des concentrations topiques efficaces, avec une persistance prolongée de l'azithromycine dans les tissus ciblés, permettant une durée de traitement courte.
- 1.13.5 Dans ce contexte, le fait que le trachome n'est pas explicitement mentionné dans le document D1 (comme l'a souligné la requérante) n'est pas pertinent, car le point de départ de l'état de la technique selon D7 est justement le besoin d'un traitement topique du trachome avec l'azithromycine. Cet élément est donc déjà apporté par D7. L'enseignement supplémentaire fourni par D1 décrit un véhicule galénique qui convient pour l'azithromycine, présentant les propriétés qui sont recherchées, selon D7, pour achever la mise en œuvre de ce traitement topique du trachome.
- 1.14 Compte tenu de l'enseignement du document D1, l'homme du métier aurait eu une forte incitation à utiliser un véhicule de triglycérides d'acides gras à chaîne linéaire de longueur moyenne, considéré comme présentant les propriétés avantageuses recherchées.
- 1.15 Il appartenait alors à l'homme du métier dans le cadre de sa routine professionnelle d'établir une posologie appropriée spécifique pour les collyres à base de TCM, comme par ailleurs prévu dans D7:
- "Efficacy and dosing schedule of topical azithromycin will need to be determined." (voir D7: section 8.2;

traduction: L'efficacité et le schéma posologique de l'azithromycine topique devront être déterminés.)

- 1.15.1 Dans ce contexte, l'idée générale que tout essai clinique peut échouer n'est pas suffisante pour conclure à l'existence d'une activité inventive. La raison pour laquelle des études cliniques sont menées est qu'elles ont des résultats incertains. Mais ce sont des tests de routine et le fait que leurs résultats soient incertains ne rend pas ces résultats (dans le cas d'espèce, une bonne efficacité contre le trachome) pour autant inventifs.
- 1.15.2 Pour le reste, la requérante a établi qu'un schéma de dosage avec deux applications par jour pendant deux ou trois jours serait suffisant. Ni la durée totale de ce traitement ni l'application bi-quotidienne ne peuvent être considérées comme particulièrement surprenantes au vu des résultats expérimentaux présentés dans D1, témoignant de la bonne persistance de l'azithromycine dans l'œil atteinte avec des compositions utilisant le même véhicule galénique (voir le point 1.13.3 ci-dessus).
- 1.15.3 L'argument de la requérante selon lequel l'utilisation simultanée d'anti-inflammatoires peut être évitée n'est pas pertinent, vu que le libellé de la revendication 1 n'exclut pas l'utilisation supplémentaire d'anti-inflammatoires.
- 1.16 Pour ces raisons, la Chambre conclut que l'objet de la revendication 1 de la requête principale découle de manière évidente de l'enseignement de l'état de la technique et n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 56 CBE.

2. Activité inventive - requête subsidiaire
- 2.1 La requête subsidiaire, cherchant à introduire des restrictions quant à la concentration de l'azithromycine et la posologie, a été déposée pour le cas où la suffisance de description au sens de l'article 83 CBE ne serait pas reconnue, mais ne contient pas de caractéristique additionnelle de nature à changer les conclusions sur l'activité inventive. Notamment, il n'a pas été démontré qu'un effet technique particulier soit lié au choix spécifique d'une concentration de 1.5% de dihydrate d'azithromycine, ou à l'application "matin et soir".
- 2.2 En conséquence, la requérante n'a pas appuyé son argumentation en faveur d'une activité inventive sur ces caractéristiques additionnelles, mais a déclaré que les arguments avancés à l'égard de la requête principale étaient également valables pour la requête subsidiaire, qui se rapportait au mode spécifique préféré de l'invention (voir le point VII ci-dessus).
- 2.3 Il s'ensuit que, pour les mêmes raisons que celles qui sont détaillées dans le contexte de la requête principale, l'objet de la revendication 1 de la requête subsidiaire ne satisfait pas aux conditions de l'article 56 CBE.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit

Le recours est rejeté.

La Greffière :

Le Président :



M. Schalow

A. Lindner

Décision authentifiée électroniquement