

**Code de distribution interne :**

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

**D E C I S I O N**  
**du 16 mars 1995**

**N° du recours :** T 0604/92 - 3.3.1

**N° de la demande :** 84401984.4

**N° de la publication :** 0154756

**C.I.B. :** C07D 461/00

**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**

Citrate de vinpocetine et son procédé de préparation

**Titulaire du brevet :**

COVEX (S.A.)

**Opposant :**

Richter Gedeon

**Référence :**

Citrate de vinpocetine/COVEX

**Normes juridiques appliquées :**

CBE Art. 54(1), 54(2), 56, 83

**Mot-clé :**

"Nouveauté (oui, après modification)"

"Définition appropriée de l'objet du brevet ; activité  
inventive (oui)"

"Propriétés inattendues ; exposé de l'invention (suffisant)"

**Décisions citées :**

T 0281/86

**Exergue :**

N° du recours : T 0604/92 - 3.3.1

**D E C I S I O N**  
**de la Chambre de recours technique 3.3.1**  
**du 16 mars 1995**

**Requérant :** COVEX (S.A.)  
(Titulaire du brevet) Alberto Alcocer, 46  
E - 28016 Madrid (ES)

**Mandataire :** VOSSIUS & PARTNER  
Postfach 86 07 67  
D - 81634 München (DE)

**Intimé :** Richter Gedeon  
(Opposant) Vegyészeti Gyar RT  
H - 1475 Budapest (HR)

**Mandataire :** Kolb, Helga, Dr. Dipl.-Chem.  
Hoffmann, Eitle & Partner,  
Patentanwälte,  
Postfach 81 04 20  
D - 81904 München (DE)

**Décision attaquée :** Décision de la division d'opposition de l'Office européen des brevets du 28 avril 1992 par laquelle le brevet européen n° 0 154 756 a été révoqué conformément aux dispositions de l'article 102(1) CBE.

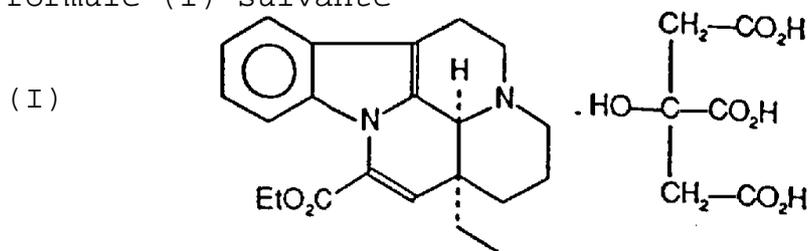
**Composition de la Chambre :**

**Président :** R. K. Spangenberg  
**Membres :** P. P. Bracke  
R. E. Teschemacher

## Exposé des faits et conclusions

I. La demande de brevet européen n° 84 401 984.4 a donné lieu à la délivrance du brevet européen 0 154 756 sur la base de 7 revendications, la première revendication s'énonçant comme suit :

"1. Sel de (+) vinpocetine présentant une solubilité dans l'eau améliorée et notamment destiné à des fins thérapeutiques, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (I) suivante



dans laquelle Et désigne le radical éthyle."

II. L'intimée (opposante) a fait opposition à ce brevet et a requis sa révocation pour défaut de nouveauté et d'activité inventive ainsi que pour insuffisance de l'exposé.

Parmi les documents mentionnés au cours de la procédure d'opposition seuls les documents suivants ont une importance pour la présente décision :

- (1) DE-C-2 253 750 et
- (2) GB-A-1 405 127.

III. Par décision signifiée le 28 avril 1992, la division d'opposition a révoqué le brevet. Il était d'abord

indiqué dans cette décision que l'objection d'insuffisance de l'exposé de l'invention n'était pas suffisamment fondée. Quant au fond, l'objet des revendications telles que délivrées était nouveau, mais n'impliquait pas d'activité inventive, parce que des propriétés surprenantes du sel revendiqué par rapport à la base et aux sels décrits dans le document (2) n'avaient pas été montrées.

- IV. La requérante (propriétaire du brevet) a formé recours contre cette décision.

Par notification en date du 4 janvier 1995 établie conformément à l'article 11(2) du règlement de procédure des chambres de recours, la Chambre a informé les parties qu'il lui semblait opportun d'évaluer la nouveauté de l'objet des revendications par rapport au document

(5) US-A-4 400 514,

mentionné dans le brevet attaqué, colonne 2, ligne 8 à 14.

Une procédure orale a eu lieu le 16 mars 1995.

- V. Au cours de la procédure orale la requérante a déclaré que l'invention ne concernait pas des solutions contenant un mélange d'acide citrique et de (+) vinpocetine, mais uniquement le sel ayant la formule (I). Elle a reconnu que certaines parties du brevet tel que délivré, notamment les revendications 2, 3 et 5 à 7, qui se référaient directement ou indirectement à la revendication 1, concernaient la préparation de telles

solutions. Par conséquent, elle a déposé à titre de requête principale un nouveau jeu de revendications consistant dans la revendication 1 telle que délivrée et des revendications 2 et 3 modifiées ainsi qu'une description adaptée. Elle a de plus déposé trois jeux de revendications modifiées à titre de requêtes subsidiaires 1 à 3. Les revendications 2 et 3 de la requête principale s'énoncent comme suit :

"2. Procédé de préparation du citrate de (+) vinpocetine de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir en milieu de l'éthanol absolu la vinpocetine avec l'acide citrique à une température de l'ordre de 20°C pendant une durée de 5 à 10 minutes pour obtenir le citrate de (+) vinpocetine (I), et le produit final est obtenu par concentration de la solution réactionnelle à la moitié de son volume initial et par refroidissement à une température de l'ordre de 0°C, provoquant la formation d'un précipité correspondant au sel recherché."

"3. Procédé de préparation du citrate de (+) vinpocetine de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir en milieu de l'éthanol absolu un sel de (+) vinpocetine, tel que le phosphate avec du citrate sodique ou potassique, à une température de 20°C pendant une durée de 5 à 10 minutes, pour obtenir le citrate de (+) vinpocetine, et le produit final est obtenu par concentration de la solution réactionnelle à la moitié de son volume initial et par refroidissement à une température de l'ordre de 0°C, provoquant la formation d'un précipité correspondant au sel recherché."

La requérante a fait valoir que la division d'opposition avait fondé sa décision sur une interprétation inexacte des données mentionnées dans le tableau à la page 2 du brevet contesté. Une interprétation correcte de ces données mettait au contraire en évidence une activité hypotensive et cérébrale du sel de (+) vinpocetine et d'acide citrique supérieure à celle de la base, ce qui n'était pas prévisible. Cette activité thérapeutique supérieure démontrait, en outre, que le sel selon la revendication 1 était une entité chimique différente des ions le constituant.

VI. L'intimée a maintenu que l'invention n'était pas divulguée d'une manière suffisante. De plus, elle a fait valoir que les données présentées dans le tableau du brevet attaqué n'étaient pas valables, parce qu'il n'est pas spécifié dans le brevet comment ces données avaient été obtenues. A défaut d'une telle indication, et étant donné que l'acide citrique était un constituant physiologique du sang, la même activité thérapeutique était à attendre du citrate de (+) vinpocetine que de la (+) vinpocetine administrée sous forme de base libre, car in vivo on obtenait dans les deux cas une solution aqueuse contenant des ions de (+) vinpocetine et d'acide citrique. En l'absence d'une activité hypotensive et cérébrale supérieure, le seul effet obtenu par le sel de (+) vinpocetine avec l'acide citrique par rapport à la base résidait dans une augmentation de l'absorption de (+) vinpocetine grâce à sa solubilité supérieure dans des milieux aqueux, ce qui n'était pas surprenant.

Finalement, l'intimée faisait valoir qu'une augmentation de l'effet hypotensif était plutôt désavantageux.

VII. La requérante conclut à l'annulation de la décision attaquée et au maintien du brevet selon la requête principale ou selon l'une des requêtes subsidiaires 1 à 3.

L'intimée conclut au rejet du recours.

A l'issue de la procédure orale le maintien du brevet selon la requête principale a été prononcé.

### **Motifs de la décision**

1. Le recours est recevable.

2. *Exposé de l'invention*

Au cours de la procédure d'opposition l'intimée a prétendu qu'en reproduisant l'exemple 1 du brevet attaqué le sel ne pouvait pas être obtenu.

L'analyse des conditions expérimentales du test présenté par l'intimée montre que celui-ci n'est pas une reproduction conforme de l'exemple 1 du brevet attaqué. En effet, alors que selon l'exemple 1 du brevet attaqué la solution de la base et de l'acide n'est pas réchauffée, dans le test réalisé par l'intimée cette solution est soumise à ébullition pendant 10 minutes (voir lettre du 16 mai 1990, pages 4 et 5). En raison de cette divergence, la preuve n'a donc pas été apportée qu'en reproduisant l'exemple 1 du brevet attaqué le sel recherché ne pouvait pas être obtenu.

De plus, dans la lettre du 1er mars 1993 l'intimée a elle-même reconnu qu'en modifiant les conditions de la

réaction décrites dans l'exemple 1 du brevet attaqué il était possible d'obtenir quelques cristaux du sel revendiqué. Ceci démontre bien que le procédé décrit pouvait être mis en oeuvre par l'homme du métier au prix d'un effort raisonnable, en tenant compte de ses connaissances générales (voir T 281/86 JO OEB 1989, 202, point 6).

En conclusion, aussi bien l'inadéquation des conditions expérimentales retenues par l'intimée que ses propres déclarations quant à la mise en oeuvre du procédé ne permettent pas de conclure à une insuffisance de l'exposé aux termes de l'article 100 (b) CBE.

### 3. *Requête principale*

#### 3.1 *Modifications*

3.1.1 La revendication 1 correspond à la revendication 1 comme délivrée.

Les revendications 2 et 3 correspondent à des combinaisons de la revendication initiale 2 respectivement 3 avec la revendication initiale 4.

Par conséquent, les revendications selon la requête principale satisfont aux dispositions de l'article 123(2) CBE.

3.1.2 Compte tenu de la déclaration (voir point V) de la requérante et des modifications apportées au texte du brevet, la Chambre interprète la revendication 1 selon la requête principale comme portant uniquement sur le citrate de (+) vinpocetine de formule (I) dans l'état

solide, à l'exclusion des solutions aqueuses contenant le cation de (+) vinpocetine et l'anion de l'acide citrique. La Chambre considère en outre que le sel qui est maintenant le seul objet de la revendication 1 est caractérisé sans ambiguïté par sa structure chimique. Il n'est donc pas nécessaire, comme l'a demandé l'intimée, de caractériser le sel en plus par son point de fusion, qui est mentionné dans le seul exemple.

### 3.2 *Nouveauté*

3.2.1 Le document (5) concerne la préparation d'esters de l'acide apovincaminique et, plus particulièrement, de (+) vinpocetine, identifié dans ce document comme "(+) apovincaminic acid ethyl ester" (voir colonne 2, ligne 51, et le titre de tous les exemples). De plus, sa conversion en sels d'addition pharmaceutiquement acceptables est décrite dans la colonne 5, lignes 7 à 22, et l'acide citrique est mentionné spécifiquement dans la colonne 5, ligne 17. Selon la colonne 5, lignes 23 à 33, ces sels sont en outre préparés en solution alcoolique en ajoutant une quantité d'acide appropriée suffisante pour obtenir un pH faiblement acide, à savoir environ pH 6.

La possibilité de convertir la (+) vinpocetine en un citrate est donc seulement divulguée d'une façon générale, sans indication du rapport moléculaire de la base et de l'acide, tandis que le sel selon la revendication 1 du brevet attaqué est caractérisé par le fait que la base et l'acide sont présents en quantités équimolaires.

Or, l'acide citrique étant un acide trivalent et la (+) vinpocetine ayant deux atomes électrophiles (azote) dans sa structure, plusieurs sels contenant la (+) vinpocetine et l'acide citrique en rapports moléculaires différents sont donc possibles.

Par conséquent, comme le document (5) ne décrit pas le sel de (+) vinpocetine et d'acide citrique contenant la base et l'acide dans une quantité équimolaire, il ne saurait détruire la nouveauté de l'objet de la revendication 1 tel que défini ci-dessus.

3.2.2 Le sel revendiqué n'étant pas décrit dans un des autres documents cités, ce qui n'a d'ailleurs pas été contesté par l'intimée, l'objet de la revendication 1 et, par conséquent, l'objet des revendications 2 et 3 concernant un procédé pour préparer un tel sel, doivent être considérés comme nouveaux.

### 3.3 *Activité inventive*

3.3.1 La Chambre estime que les documents (1) et (2), décrivant tous les deux à la fois l'activité hypotensive et l'augmentation de la circulation cérébrale de (+) vinpocetine, forment l'état de la technique le plus pertinent (voir dans les deux documents le tableau 2, les données aux lignes 1, 9 et 10). La Chambre partage donc l'approche suivie pendant les procédures d'opposition et de recours par la division d'opposition, par la requérante et par l'intimée.

3.3.2 Selon la description du brevet attaqué la (+) vinpocetine a des propriétés pharmacologiques intéressantes pour traiter les maladies cérébrales

accompagnées d'hypertension (voir la colonne 1, lignes 23 à 32). Comme la vinpocetine est très peu soluble dans l'eau (voir colonne 2, lignes 63 et 64), des sels plus solubles ayant une absorption supérieure ont été préparés (voir la colonne 2, lignes 8 à 20).

Toujours selon la description du brevet attaqué, l'objet de l'invention est tout à la fois d'augmenter la solubilité en solution aqueuse et l'absorption de (+) vinpocetine, de produire une augmentation effective de la circulation cérébrale et de réduire la toxicité par rapport à la (+) vinpocetine (voir la colonne 2, lignes 21 à 31 et 56 à 62).

3.3.3 Selon le brevet attaqué cet objectif est atteint par le monocytrate de (+) vinpocetine.

Les données pharmacologiques, résumées dans le tableau à la page 2 du brevet attaqué, sont censées démontrer que cet objet est effectivement atteint.

Même si le brevet ne démontre ni une solubilité supérieure du sel revendiqué dans les milieux aqueux, ni une absorption supérieure par rapport à la (+) vinpocetine ou de ses sels, ces améliorations ont été admises par l'intimée sur la base des connaissances générales de l'homme du métier. Par contre, les données concernant la toxicité dans le tableau (voir les valeurs  $DL_{50}$ ) ne montrent pas que le monocytrate est moins toxique que la (+) vinpocetine elle-même ; en effet, étant donné que le citrate et la base ont un poids moléculaire de 542 respectivement 350, la valeur  $DL_{50}$  relative de 1.5 du citrate par rapport à la valeur  $DL_{50}$  de la base signifie seulement que le sel revendiqué,

calculé sur la quantité de (+) vinpocetine présente dans ce sel, a à peu près la même toxicité que la (+) vinpocetine elle-même.

Par ailleurs, les données dans le tableau concernant la circulation cérébrale et l'activité hypotensive démontrent clairement que les mêmes effets sont obtenus avec des quantités du sel revendiqué inférieures à la quantité nécessaire de (+) vinpocetine.

- 3.3.4 En ce qui concerne ces données illustrant l'effet hypotensif, la circulation cérébrale et la résistance vasculaire cérébrale dans le tableau du brevet attaqué, l'intimée a considéré qu'il n'était pas spécifié comment ces données étaient obtenues. Elle a fait valoir que, dans l'espèce, l'indication de la méthode était indispensable, parce qu'une activité différente d'une base thérapeutiquement active et de son sel avec un acide physiologiquement présent dans les fluides du corps humain était contraire aux connaissances générales de l'homme du métier. Par conséquent, un tel effet ne pouvait militer en faveur d'une activité inventive. De plus, elle s'opposait au fait que les seules données fournies étaient des rapports entre des quantités nécessaires pour atteindre le même effet avec le sel revendiqué et la (+) vinpocetine, sans donner les valeurs absolues.

Cependant, en l'absence de quelque évidence supportant cette assertion, ces arguments ne peuvent être acceptés. Au contraire, la Chambre estime que l'affirmation de la requérante, selon laquelle le sel selon la revendication 1 est une entité chimique différente d'une solution aqueuse contenant les ions de (+) vinpocetine

et de l'acide citrique, est en accord avec ces connaissances générales, étant donné qu'il s'agit d'un sel d'une base organique faible se dissociant dans l'eau que très lentement. De plus, il est nullement dit dans la CBE que, pour démontrer un effet surprenant, il est nécessaire que tous les détails des tests soient décrits. Au contraire, il est généralement accepté que les conditions du test peuvent ne pas être explicitement décrites dans un brevet, à condition qu'un tel test puisse être mis en oeuvre par l'homme du métier. Or, étant donné que dans les documents (1) et (2), tous deux rédigés par l'intimée, les conditions spécifiques pour obtenir les données présentées dans les tableaux 1 et 2 ne sont pas non plus décrites, la Chambre estime que les tests mentionnés dans ces documents et, par conséquent, aussi ceux décrits dans le brevet attaqué, sont susceptibles d'être réalisés par l'homme du métier sur la seule base de ses connaissances générales. De plus, étant donné que les activités pharmacologiques de vinpocétine sont décrites, par exemple, dans les documents (1) et (2), les rapports mentionnés dans le tableau permettent à l'homme du métier de calculer au moins approximativement les valeurs absolues correspondantes. Pour ces raisons, la Chambre estime que l'intimée n'a pas démontré de manière crédible que l'activité thérapeutique du sel selon la présente revendication 1 n'était pas différente de celle de la base.

Finalement, la Chambre estime que l'argument de l'intimée, que l'augmentation de l'effet hypotensif était plutôt désavantageuse, n'est pas applicable dans le cas du traitement des maladies cérébrales

accompagnées d'hypertension, comme l'a fait valoir la requérante.

Aux fins de l'examen quant à l'activité inventive, la Chambre prend donc comme base que le problème technique que s'est proposé de résoudre le brevet attaqué était de mettre à disposition un dérivé de (+) vinpocetine, ayant une toxicité comparable à celle de la base, pouvant être appliqué en quantités inférieures à celle de (+) vinpocetine pour atteindre une circulation cérébrale similaire et s'appliquant à cause de son effet hypotensif élevé aux maladies cérébrales accompagnées d'hypertension. Les données contenues dans le fascicule du brevet montrent que ce problème technique est effectivement résolu par le sel selon la revendication 1.

- 3.3.5 Il est donc à examiner si l'homme du métier aurait pu prévoir que, par rapport à la (+) vinpocetine, le sel selon la revendication 1 conduirait à une circulation cérébrale, une résistance vasculaire cérébrale et une activité hypotensive supérieures à celles de la base.

Les documents (1) et (2) concernent une comparaison de l'effet hypotensif, de la circulation cérébrale et de la résistance vasculaire cérébrale de vincamine et des esters d'acide apovincaminique, entre autres, de (+) vinpocetine (voir dans les deux documents les données présentées dans les tableaux 1 et 2).

D'une part, dans le document (1) la possibilité de convertir un des esters d'acide apovincaminique dans un sel d'addition pharmaceutiquement acceptable n'est pas mentionnée du tout. D'autre part, bien que dans le

document (2) des sels d'addition pharmaceutiquement acceptables et, plus particulièrement, les sels d'addition avec l'acide citrique avec les esters d'acide apovincaminique soient divulgués (voir page 6, lignes 5 à 16 et, plus particulièrement, ligne 11), un sel de (+) vinpocetine et d'acide citrique n'est pas cité. Par conséquent, ni le document (1) ou (2) ni la combinaison de ces documents ne peuvent suggérer quelque activité pharmacologique du sel selon le brevet attaqué, sans parler d'une augmentation de la circulation cérébrale, de la résistance vasculaire cérébrale et de l'effet hypotensif par rapport à la (+) vinpocetine.

Comme indiqué ci-dessus (voir 3.2.1.), le document (5) concerne un procédé de fabrication de (+) vinpocetine et sa conversion en sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec, entre autre, l'acide citrique. Cependant, comme il n'est pas fait référence aux données pharmacologiques de ces sels, ce document n'est pas susceptible de guider l'homme du métier vers la solution préconisée dans le brevet attaqué.

3.3.6 Par conséquent, le sel selon la revendication 1 et les procédés pour préparer tel sel selon les revendications 2 et 3 ne découlent pas d'une manière évidente des enseignements des documents (1), (2) et (5), de sorte que l'objet de ces revendications implique une activité inventive.

3.4 Les motifs d'opposition ne font donc pas obstacle au maintien du brevet selon la requête principale. La description ne contient que des informations relatives à l'objet des présentes revendications et étant conformes à la définition de l'objet de la revendication 1 à la

base de la présente décision. Par conséquent, le brevet peut être maintenu sur la base des pièces selon la requête principale.

4. *Requêtes auxiliaires*

La requête principale étant acceptable, il n'est pas nécessaire de considérer les requêtes auxiliaires.

**Dispositif**

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

1. La décision attaquée est annulée.
2. L'affaire est renvoyé à la division d'opposition afin de maintenir le brevet sur la base des revendications 1 à 3 produites à titre de requête principale et de la description adaptée (colonnes 1 et 2 comme délivrées et colonnes 3 et 4 comme produites pendant la procédure orale).

Le Greffier :

Le Président :

E. Görgmaier

R. Spangenberg