

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 30 avril 1997

N° du recours : T 1062/93 - 3.3.2
N° de la demande : 87402614.9
N° de la publication : 0272177
C.I.B. : A61K 31/55
Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Compositions pharmaceutiques contenant du diltiazem et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Demandeur/Titulaire du brevet :
SYNTHELABO

Opposant :
GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
Hexal-Pharma GmbH & Co. KG

Référence :
Diltiazem-iACE/SYNTHELABO

Normes juridiques appliquées :
CBE Art. 54, 56

Mot-clé :

"Nouveauté (oui) : association non-individualisée"
"Activité inventive (non) : effet technique non mentionné dans la demande et prouvé postérieurement, remplacement suggéré, effet escompté, synergie"

Décisions citées :
T 0440/91

Exergue :

-



N° du recours : T 1062/93 - 3.3.2

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.2
du 30 avril 1997

Requérant :
(Opposant II)

Hexal-Pharma GmbH & Co. KG
Industriestr. 25
D - 83607 Holzkirchen (DE)

Mandataire :

Beszédes, Stephan G., Dr.
Patentanwalt
Postfach 11 68
D - 85201 Dachau (DE)

Autre partie :
(Opposant I)

GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
Werk Freiburg
Patentwesen
D - 79090 Freiburg (DE)

Mandataire :

Mansmann, Ivo
Gödecke AG
Patentwesen
Mooswaldallee 1-9
D - 79090 Freiburg (DE)

Intimé :
(Titulaire du brevet)

SYNTHELABO
22, Av. Galilée
F - 92350 Le Plessis Robinson (FR)

Mandataire:

Thouret-Lemaitre, Elisabeth
SYNTHELABO
Service Brevets
B.P. 72
F - 92352 Le Plessis-Robinson Cédex (FR)

Décision attaquée : Décision intermédiaire de la division d'opposition de l'Office européen des brevets signifiée le 21 octobre 1993 concernant le maintien du brevet européen n° 0 272 177 dans une forme modifiée.

Composition de la Chambre :

Président : M. M. Eberhard
Membres : C. Germinario
J. H. Van Moer

Exposé des faits et conclusions

- I. La demande de brevet européen 87 402 614.9 a donné lieu à la délivrance du brevet n° 0 272 177 sur la base d'un jeu de six revendications.
- II. La requérante (opposante II), ainsi que l'opposante I (partie à la procédure de recours au sens de l'article 107 CBE) ont formé opposition au brevet et requis sa révocation pour manque de nouveauté et d'activité inventive.

Au cours de la procédure d'opposition les parties ont cité notamment les documents suivants :

- (2) Clinical Research, vol. 32, 686A, 1984,
- (3) Journal of Cardiovascular Pharmacology, vol. 7, pages S88 à S90, 1985,
- (4) US-A-4 602 002,
- (10) Traduction en allemand du Kusuri no Chishiki (Pharmaceutical Review), vol. 37, n° 10, pages 12 à 18, 22 octobre 1986.
- (22) Journal of Pharmacobio.-Dyn., vol. 9, pages 257 à 264, mars 1986,
- (23) The American Journal of Cardiology, vol. 56, pages 62H à 67H, 1985.

- III. Par une décision intermédiaire signifiée par voie postale le 21 octobre 1993, la Division d'opposition a maintenu le brevet sous forme modifiée sur la base du jeu de revendications 1 à 3 selon la seconde requête subsidiaire déposée le 22 mars 1993. La revendication 1 de cette requête a le libellé suivant :

"Compositions pharmaceutiques pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque, contenant du diltiazem et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, choisi parmi les composés suivants :

captopril, enalapril, alacepril, enalaprilate, fentiapril, lisinopril, ramipril, perindopril, cilazapril, fosinopril, pivopril, quinapril et zofenopril."

Dans cette décision la Division d'opposition a refusé la requête principale et la première requête subsidiaire du 22 mars 1993 au motif que les revendications 5 et 6 et les revendications 4 et 5 de ces requêtes respectives ne satisfaisaient pas aux dispositions de l'article 123(2) CBE. Elle a considéré l'objet de la deuxième requête subsidiaire comme conforme aux dispositions de la CBE.

D'après la Division d'opposition aucun des documents cités n'individualisait l'association du diltiazem et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ci-après iACE) dans une composition. La composition de la revendication 1 selon la seconde requête auxiliaire était donc nouvelle.

La Division d'opposition a estimé que les mécanismes d'action des antagonistes du calcium comme la nifédipine, le vérapamil et le diltiazem, ainsi que leurs propriétés pharmacologiques et leurs structures chimiques étaient différents. Sur la base du mécanisme d'action, elle a considéré que le vérapamil représentait l'inhibiteur calcique le plus proche du diltiazem et que le document (3), décrivant l'association vérapamil et captopril était donc l'art antérieur le plus proche. Dans la formulation du problème technique vis-à-vis de ce document, la Division d'opposition a tenu compte d'effets synergiques secondaires de l'association diltiazem-énalapril au niveau de la fonction rénale, à savoir l'augmentation du volume urinaire et de l'excrétion du sodium, effets qui ressortiraient des résultats de l'étude présentée par l'intimée le 19 février 1993. Elle a considéré que ces effets

synergiques étaient inattendus et spécifiques des associations revendiquées, et en a conclu que l'objet de la revendication 1 de la seconde requête subsidiaire impliquait une activité inventive.

IV. La requérante a formé un recours à l'encontre de cette décision. Une procédure orale a eu lieu le 29 avril 1997.

Dans son mémoire de recours et lors de la procédure orale la requérante a contesté la nouveauté des compositions selon la revendication 1 par rapport aux documents (2) et (10). Elle a fait valoir que l'expression "concomitant" employée dans le document (2) signifiait "simultané" et a requis dans ce contexte, à titre subsidiaire, la désignation d'un expert linguistique.

Elle a en outre indiqué que les compositions revendiquées manquaient d'activité inventive au vu du document (4) qui divulguerait non seulement la combinaison d'iACE avec le diltiazem mais aussi son application pour le traitement de l'hypertension et des affections rénales et cardiaques. De plus l'enseignement du document (23) au sujet des effets des antagonistes du calcium sur la fonction rénale aurait incité l'homme du métier à remplacer le vérapamil par le diltiazem dans les associations de (3).

La requérante a aussi contesté la validité des tests du 19 février 1993 qui, effectués chez des chiens normotendus, ne permettraient pas de tirer de conclusion quant aux effets diurétique et natriurétique chez des chiens hypertendus. Finalement elle a fait valoir que les activités mises en évidence dans les tests représentaient des caractéristiques non divulguées dans la demande telle que déposée.

V. Les arguments de l'intimée peuvent être résumés comme suit :

En ce qui concerne la nouveauté des compositions revendiquées, elle a contesté que l'expression "concomitant medication" utilisée dans le document (2) dans le contexte des traitements avec le diltiazem et le captopril impliquait de manière claire et non ambiguë l'administration simultanée de deux agents actifs dans une seule composition. Vis-à-vis du document (10), elle a soutenu que ce document décrivait de manière générale et indépendante les différents groupes de médicaments anti-hypertenseurs et qu'aucune combinaison spécifique du diltiazem et d'un iACE n'y était divulguée.

En ce qui concerne l'activité inventive, l'intimée a souligné que parmi les médicaments anti-hypertenseurs, certains présentaient une action néfaste sur la fonction rénale et étaient donc à éviter. Elle a fait valoir que les tests sur la fonction rénale montraient une synergie des effets de l'association diltiazem plus énalapril et qu'aucun des documents considérés ne divulguait cette synergie.

Sur la validité de ces tests, elle a argumenté que l'anesthésie chez les chiens provoquait un faible état d'hypertension déjà comparable à l'hypertension légère ou modérée chez l'homme et donc que le modèle utilisé était valable.

L'intimée a en outre contesté la validité des résultats donnés dans les documents (22) et (23), puisque, d'une part, dans (22) ces résultats avaient été obtenus chez des chiens dont la pression artérielle diastolique avait été élevée, par injection d'angiotensine II, au-dessus des valeurs typiques d'hypertension essentielle légère

ou modérée chez l'homme, et d'autre part, dans (23) les patients traités à long terme présentaient des affections rénales.

En conclusion, rien dans l'art antérieur n'aurait pu suggérer les effets synergiques obtenus par la combinaison diltiazem-énalapril sur la fonction rénale.

VI. La requérante a requis l'annulation de la décision de la Division d'opposition et la révocation du brevet.

L'intimée a requis le rejet du recours.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.
2. Les revendications 1 à 3 satisfont aux exigences de l'article 123(2) et (3) CBE.
3. *Nouveauté*
 - 3.1 Le document (2) décrit une étude clinique visant à évaluer la tolérance à long terme à l'administration orale du diltiazem pour le traitement de l'ischémie myocardique chez des malades présentant une fonction ventriculaire gauche altérée et étant tous dans un état de post-infarctus du myocarde. Ce document, en langue anglaise, précise que :

"Concomitant medications included digitalis glycosides in 5 patients, furosemide in 3 patients, long-acting nitrates in 7 patients and captopril in 1 patient."

D'après la requérante, l'expression "concomitant medications" signifierait l'administration simultanée ("gleichzeitige Verabreichung") de deux médicaments, par

exemple du diltiazem et du captopril, qui, une fois administrés, ne pourraient agir chez le patient que de la même manière que les compositions revendiquées. Celles-ci manqueraient donc de nouveauté vis-à-vis de (2) car l'expression "composition" utilisée dans la revendication 1 n'exclurait pas une formulation comprenant deux agents physiquement séparés pour une utilisation commune et simultanée.

La Chambre ne conteste pas la signification du mot "concomitant", à savoir "simultané", qui est d'ailleurs la signification donnée par les dictionnaires cités pendant la procédure d'opposition. Dans ces circonstances il n'est pas apparu nécessaire de faire appel à un expert en langue pour confirmer la signification de ce mot, et pour cette raison la Chambre a décidé de rejeter la requête en désignation d'expert comme superflue.

Le mot "medication" désigne aussi bien un produit pharmaceutique, par exemple une composition pharmaceutique, qu'un traitement avec un tel produit. Donc, le sens de l'expression "concomitant medication" ne peut être déduit de (2) qu'en considérant l'ensemble de l'information technique donnée par le document en entier.

L'étude clinique décrite dans (2) a été conduite chez des patients ayant eu antérieurement un ou même plusieurs infarctus du myocarde et présentant une fonction ventriculaire gauche altérée. Il était donc normal qu'ils se trouvent déjà sous traitement thérapeutique par médicaments cardio-actifs. Compte tenu du fait que l'étude décrite dans (2) est un test à long terme, à savoir de 2 à 10 mois, il aurait été pratiquement impossible, pour des raisons évidentes de santé des patients, d'interrompre sans risques importants lesdits traitements antérieurs. Par

conséquent la situation envisagée dans (2) est celle de deux traitements parallèles et indépendants. Cependant, la concomitance de traitements à long terme n'implique pas, de manière claire et non ambiguë, l'administration simultanée des deux agents actifs, pour obtenir un effet thérapeutique commun, comme dans le cas des compositions revendiquées. Pour cette raison, la Chambre estime que (2) ne détruit pas la nouveauté de l'objet de la revendication 1.

- 3.2 Le document (10) décrit les différentes classes de médicaments anti-hypertenseurs connus jusqu'en 1986. Les médicaments les plus importants de chaque groupe, leurs caractéristiques thérapeutiques et leurs effets secondaires sont aussi illustrés. Parmi les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le document cite le captopril et l'énalapril (page 3, troisième paragraphe), et parmi les antagonistes du calcium la nifédipine, la nicardipine, le vérapamil et le diltiazem (page 6, quatrième paragraphe).

Des combinaisons de deux ou plusieurs médicaments appartenant à différentes classes sont aussi envisagées. Le document souligne que des associations d'iACE avec des agents anti-hypertenseurs diurétiques, bêta-bloquants ou antagonistes du calcium conduisent à une augmentation de l'effet anti-hypertenseur et que l'association d'iACE et d'antagonistes du calcium pourrait constituer le traitement de deuxième choix dans la thérapie de l'hypertension (voir page 3, lignes 23 à 27 et page 13, lignes 12 à 14).

Cependant, il est à noter, d'une part, qu'il ne ressort pas directement et sans ambiguïté du passage cité à la page 3 que la thérapie de combinaison des iACE avec les trois autres classes d'anti-hypertenseurs (diurétiques, bêta-bloquants ou antagonistes du calcium) concerne le captopril ou l'énalapril plutôt que la classe des iACE

en général étudiée au chapitre 1, et d'autre part, que ce passage ne comporte aucun renvoi aux quatre antagonistes particuliers du calcium nifedipine, nicardipine, vérapamil et diltiazem mentionnés au chapitre (3) de la page 6. Par conséquent, la Chambre estime que, parmi les nombreuses combinaisons de médicaments envisagées dans ce document, l'association spécifique du diltiazem avec l'un des iACE cités dans la revendication 1, n'est pas individualisée. Pour cette raison, ce document n'est pas considéré comme détruisant la nouveauté de la revendication 1.

- 3.3 Le document (3) décrit des associations de l'iACE captopril avec du vérapamil ou de la nitrendipine mais pas avec du diltiazem. Le document (4) divulgue des associations d'iACE avec d'autres anti-hypertenseurs, cependant les iACE envisagés dans (4) sont différents de ceux de la revendication 1. Donc les documents (3) et (4) ne peuvent antérioriser les compositions revendiquées.

En conclusion, la Chambre estime que l'objet de la revendication 1 est nouveau.

4. *Activité inventive*

4.1 L'état de la technique le plus proche

La Division d'opposition et les parties ont considéré que l'art antérieur le plus proche était constitué par le document (3). La Chambre ne voit aucune raison de ne pas suivre cette approche.

Ce document décrit deux combinaisons d'un iACE, le captopril, avec des antagonistes du calcium, à savoir le vérapamil ou la nitrendipine. Dans les deux cas on a observé une augmentation importante de l'effet anti-hypertenseur par rapport aux effets obtenus soit avec

l'antagoniste du calcium administré isolément soit avec une composition triple (béta-bloquant, diurétique et vasodilatateur). En particulier, la valeur de la pression diastolique a pu être abaissée au-dessous de 95 mmHg, effet qui n'avait pas été obtenu avec la thérapie triple ou avec la mono-thérapie. Les résultats sont illustrés par la figure 1.

De plus, le document (3) divulgue que le vérapamil, la nitrendipine et le captopril, pris isolément, présentent une activité diurétique, celle-ci étant observée principalement dans les premiers jours de thérapie dans le cas du vérapamil et de la nitrendipine (voir le chapitre "discussion", page S90, colonne de droite). Toutefois, cette activité diurétique n'a pas pu réduire une rétention très importante de sodium et de liquides dans le cadre de deux états pathologiques particuliers (page S90, colonne de droite, troisième paragraphe). Cependant, ces résultats considérés dans le contexte de l'article ne pouvaient être interprétés par l'homme du métier comme établissant un manque d'activité diurétique, contrairement à l'opinion de l'intimée, mais comme des cas exceptionnels dans lesquels ladite activité n'a pas été suffisante pour résoudre deux situations spécifiques et apparemment extrêmes.

Donc, bien que ce document ne divulgue aucune donnée chiffrée en ce qui concerne l'effet diurétique des associations décrites, cet effet ressortait clairement de (3) pour l'homme du métier, surtout du fait que les composés de l'association en tant que tels présentaient déjà cette activité.

4.2 Problème technique

4.2.1 Les compositions selon la revendication 1 engendrent d'abord un effet anti-hypertenseur. Un effet additionnel, à court terme, sur la fonction rénale de la combinaison diltiazem - énalapril a été prouvé par des tests chez le chien anesthésié. Les paramètres considérés ont été le volume urinaire, l'excrétion urinaire de sodium, la résistance vasculaire rénale et le débit sanguin rénal. Les effets cardio-vasculaire et rénaux ont été mesurés sur une période de 60 minutes après les traitements. Un effet synergique a été observé pendant les vingt premières minutes dans le cas des deux premiers paramètres.

4.2.2 L'intimée a soutenu, pendant la procédure orale, à l'appui de l'activité inventive des compositions revendiquées, que celles-ci présentaient des effets anti-hypertenseur, diurétique et natriurétique plus efficaces que ceux des associations du document (3).

Cependant, pour autant que les résultats reportés dans le brevet (voir tableau à la page 2) soient comparables à ceux de la figure 1 de (3), la Chambre ne peut déduire de la comparaison de ces données que l'effet anti-hypertenseur des associations revendiquées est plus efficace que celui engendré par les associations de (3). Par ailleurs, l'intimée n'a présenté aucun essai susceptible de prouver que l'activité anti-hypertensive, diurétique ou natriurétique des associations revendiquées était améliorée par rapport à celle des associations du document (3). Le fait que les associations revendiquées aient des effets synergiques n'implique pas que ces effets soient supérieurs à ceux des associations du document (3).

Par conséquent, en partant de (3) comme état de la technique le plus proche, le problème technique à résoudre était de procurer des compositions pharmaceutiques ayant des effets thérapeutiques à la fois sur l'hypertension et sur la fonction rénale.

4.2.3 La requérante a contesté que l'effet rénal additionnel puisse être pris en considération pour la formulation du problème technique, car, d'une part, cet effet ne serait pas dérivable de la demande telle que déposée et, d'autre part, les tests effectués par l'intimée n'auraient pas été conduits dans des conditions permettant de reconnaître la validité des résultats observés. Du fait qu'ils ont été effectués à court terme et chez des chiens normotendus, ces tests ne sauraient, d'après la requérante, prouver une activité rénale d'intérêt thérapeutique chez des sujets hypertendus.

4.2.4 Des avantages additionnels non indiqués dans la demande déposée mais concernant le domaine d'utilisation cité dans celle-ci peuvent être pris en considération pour la formulation du problème technique et pour l'appréciation de l'activité inventive dès lors que ces avantages ne changent pas le caractère de l'invention. Le fait de compléter le problème technique indiqué dans la demande d'origine par de tels avantages ne change pas le caractère de l'invention lorsqu'il existe une relation technique étroite entre ces avantages et le problème d'origine (voir décision T 440/91 du 22 mars 1994, non publiée au JO OEB).

Il était connu de l'homme du métier, comme confirmé par l'intimée à la procédure orale, qu'une altération de la fonction rénale, telle qu'une augmentation de la résistance vasculaire rénale, est une des raisons fréquentes de l'hypertension, elle-même due à la libération excessive de rénine et à l'activation d'angiotensine II qui en résulte. A long terme, une

altération de la fonction rénale peut même être la conséquence de l'état d'hypertension. Donc pour l'homme du métier, il existait une relation technique étroite entre l'effet anti-hypertenseur décrit dans la demande d'origine et une éventuelle amélioration de certains paramètres concernant la fonction rénale. Pour cette raison, les effets secondaires sur la fonction rénale peuvent être pris en considération dans l'énoncé du problème technique à résoudre, s'ils sont valablement prouvés.

4.2.5 En ce qui concerne la validité de ces tests, l'intimée a fait valoir que l'anesthésie avec le pentobarbital induit chez le chien un état d'hypertension modérée déjà comparable à l'hypertension légère ou modérée chez l'homme et donc que les résultats obtenus illustrent l'effet sur la fonction rénale de sujets hypertendus. La Chambre n'ayant aucune raison de mettre en doute les arguments de l'intimée, qui sont par ailleurs confirmés par les valeurs de la pression sanguine de chiens anesthésiés données dans la figure 4 du document (22), reconnaît la validité scientifique des tests. Le fait qu'il s'agisse de résultats observés à court terme n'affecte pas leur valeur et ne justifie donc pas qu'ils soient écartés. De plus des effets même à court terme pourraient avoir un intérêt thérapeutique important. Il résulte de ce qui précède que l'effet rénal illustré par les tests peut être pris en considération pour la formulation du problème technique.

4.3 L'une des solutions de ce problème envisagées dans la revendication 1 est une composition contenant du captopril et du diltiazem. Elle consiste donc à remplacer le vérapamil par le diltiazem dans les composition de (3). Sur la base des résultats indiqués dans le brevet (voir notamment le tableau) et des tests sur la fonction rénale, la Chambre estime à défaut de preuve contraire que le problème technique a été résolu

par les compositions revendiquées (voir aussi point 4.2.5).

- 4.4 L'homme du métier confronté au problème technique de produire des compositions ayant une activité anti-hypertensive et un effet rénal avait à sa disposition, outre les documents antérieurs décrivant l'activité anti-hypertensive des antagonistes du calcium, l'enseignement du document (23).

Le document (23) décrit l'effet des antagonistes du calcium sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, sur la fonction rénale, sur l'hémodynamique rénale, sur l'excrétion de sels et d'eau et sur la composition des fluides du corps. Les auteurs de (23) soulignent déjà dans l'introduction de l'article (voir page 62H, colonne de gauche) qu'un grand nombre d'antagonistes de l'assimilation du calcium étaient sous étude clinique, mais que seulement quatre médicaments - le diltiazem, la nifédipine, le vérapamil et la nitrendipine - avaient été étudiés suffisamment pour permettre quelque caractérisation clinique de leurs effets rénaux.

Plus précisément, l'article divulgue que le diltiazem entraîne à court terme une augmentation du taux de filtration glomérulaire (GFR) et du débit plasmatique rénal chez les animaux (voir page 64H, colonne de gauche). En ce qui concerne l'excrétion de sels et d'eau, une augmentation d'excrétion du sodium et d'urine a été observée à court terme chez des patients ayant des troubles rénaux primaires ou secondaires, chez le chien et chez le rat (voir page 65H, colonne de gauche).

En ce qui concerne les études à long terme, le diltiazem essayé chez 17 patients hypertendus a diminué la pression artérielle mais n'a pas modifié de façon significative leur fonction rénale (voir page 64H et tableau III) ni l'excrétion de sels ou d'eau (voir

page 65H, colonne de gauche et tableau VII). Cependant, d'après des études antérieures citées dans l'article, une thérapie à long terme avec le diltiazem entraîne chez les patients ayant des troubles rénaux primaires ou secondaires une augmentation du GFR et surtout du débit plasmatique rénal (voir page 63H, colonne de droite). Dans les études à long terme effectuées par les auteurs une augmentation du GFR et du débit plasmatique rénal ont aussi été observés chez huit patients présentant des troubles rénaux. Le débit sanguin rénal et la résistance vasculaire rénale ont également été améliorés par la thérapie avec le diltiazem (voir le tableau IV et page 64H, colonne de gauche).

Ces résultats ont permis aux auteurs de conclure que parmi les antagonistes du calcium à l'étude en 1985, seul le diltiazem s'est révélé avoir les effets rénaux suivants : augmentation du GFR, augmentation du débit plasmatique rénal et diminution de la résistance vasculaire rénale (voir page 66H, colonne de gauche, "Renin function and hemodynamics"), et que seuls le diltiazem et la nifédipine ont montré une activité diurétique et natriurétique à court terme sans toutefois produire un effet clinique important à long terme (voir page 66H, colonne de droite, "Salt and water excretion and body fluid composition").

4.4.1 L'intimée a contesté la validité des données présentées dans le document (23) au motif que les résultats décrits seraient contradictoires. En plus, elle a souligné que les effets rénaux à long terme avaient été observés seulement chez les patients présentant des troubles rénaux, et que les effets diurétique et natriurétique avaient été observés à court terme et donc n'avaient aucun intérêt clinique.

4.4.2 La Chambre observe d'abord, que (23) divulgue des résultats obtenus chez des groupes de patients

différents ou avec des modèles animaux différents entre eux et que, pour cette raison, une différence dans les résultats était tout à fait prévisible et n'aurait pas été considérée comme une contradiction par l'homme du métier.

La Chambre observe ensuite que des patients ayant des troubles rénaux, donc une altération de la fonction rénale, ne représentent pas nécessairement un modèle incorrect pour évaluer l'effet d'un médicament sur la fonction rénale, car cet effet ne doit pas forcément se manifester chez des personnes avec une fonction rénale non altérée. Donc l'homme du métier aurait reconnu l'importance des résultats du traitement à long terme observés chez les patients ayant des troubles rénaux. Or, il ressort de la comparaison des tableaux III et IV que les 8 patients hypertendus chez lesquels le diltiazem a entraîné une amélioration importante des paramètres rénaux (voir tableau IV) présentaient une fonction rénale initiale relativement dégradée comparativement à la fonction rénale initiale des 17 patients chez lesquels le diltiazem n'a pas entraîné d'amélioration significative. Par conséquent, l'homme du métier aurait conclu au vu de (23) que le diltiazem engendre un effet à long terme chez des patients hypertendus ayant une fonction rénale altérée mais pas nécessairement chez des patients dont la fonction rénale est normale ou presque normale.

En ce qui concerne l'absence d'effets diurétique et natriurétique cliniquement importants à long terme, la Chambre estime que cette caractéristique n'élimine pas l'intérêt clinique du diltiazem qui découle de son activité à long terme sur les autres paramètres de la fonction rénale tels que le GFR, la résistance vasculaire rénale et le débit plasmatique rénal. De plus, même une activité diurétique et d'excrétion du sodium à court terme peut néanmoins avoir un intérêt

clinique. En effet, les résultats produits par l'intimée elle-même comme preuve à l'appui de l'effet rénal des compositions revendiquées ont aussi été obtenus avec des tests à court terme. Dans ces circonstances, les arguments de l'intimée ne peuvent convaincre la Chambre du manque de validité ou d'intérêt des résultats décrits dans le document (23).

4.4.3 Par conséquent, parmi les différentes directions théoriquement envisageables afin de résoudre le problème technique, l'homme du métier aurait été clairement incité par le document (23) à remplacer le vérapamil par le diltiazem dans les associations de (3). En effet, au vu des effets rénaux avantageux du diltiazem divulgués dans (23) comparativement aux autres antagonistes du calcium, il pouvait raisonnablement escompter obtenir, par ce remplacement, l'effet rénal recherché.

4.5 L'homme du métier n'aurait pas été détourné de cette voie par des considérations sur l'effet anti-hypertenseur d'une association comprenant le diltiazem, notamment par la possibilité que le diltiazem aurait pu conduire à un effet nettement inférieur à celui du vérapamil dans l'association du document (3). En effet, il savait du document (10) que la thérapie de combinaison d'un iACE avec différents types des médicaments anti-hypertenseurs, et notamment avec les antagonistes du calcium, entraîne une augmentation de l'effet anti-hypertenseur malgré la différence dans le mécanisme d'action entre les différents groupes (voir page 3, troisième paragraphe). Cet enseignement général était confirmé par les exemples d'associations spécifiques décrites dans le document (3). Ce document ne décrit pas la seule association de vérapamil et de captopril, mais aussi celle de la nitrendipine et du captopril. Or, le vérapamil et la nitrendipine appartiennent à deux catégories chimiques différentes d'antagonistes du calcium. Néanmoins, les résultats

illustrés dans la figure 1 de (3) et discutés à la page S89, colonne de droite, montrent que, malgré cette différence, l'association avec le captopril a augmenté l'activité anti-hypertensive des deux antagonistes sans différences apparentes.

Par conséquent, l'homme du métier pouvait raisonnablement escompter, au vu des documents cités, que le remplacement du vérapamil par le diltiazem dans les associations de (3) lui permettrait d'obtenir une association ayant à la fois l'effet thérapeutique anti-hypertenseur et l'effet rénal recherchés, malgré les différences de structure chimique entre le vérapamil et le diltiazem.

- 4.6 L'intimée a aussi invoqué que l'art antérieur décrivant des associations entre un iACE et un antagoniste du calcium ne pouvait suggérer les effets synergiques, diurétique et natriurétique, des compositions revendiquées.

Cependant, comme démontré précédemment l'homme du métier, confronté au problème technique de procurer des compositions pharmaceutiques ayant des effets thérapeutiques sur l'hypertension et sur la fonction rénale, aurait suivi la direction clairement indiquée par le document (23), qui l'aurait conduit de manière évidente au remplacement du vérapamil par le diltiazem dans les associations de (3) et donc aux effets recherchés. Etant donné que la synergie invoquée, bien qu'imprévisible, se produit inévitablement en ayant suivi une voie découlant à l'évidence pour l'homme du métier de l'art antérieur, elle ne saurait rendre cette voie inventive. En fait, pour atteindre ces effets synergiques l'homme du métier n'avait pas dans le présent cas à s'écarter de la voie évidente suggérée par l'art antérieur pour résoudre le problème technique.

Il résulte de ce qui précède que les compositions de la revendication 1 ne satisfont pas aux dispositions de l'article 56 CBE.

Dispositif

Pour ces motifs, il est statué comme suit :

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

Le Greffier

Le Président :

P. Martorana

M. Eberhard



Geschäftsstelle
Beglaubigt/Certified Registry/Greffe
Certifiée conforme:
München/Munich 0 4. SEP. 1997.