

**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 28 novembre 2014**

**N° du recours :** T 1992/11 - 3.3.01

**N° de la demande :** 08161558.5

**N° de la publication :** 1987833

**C.I.B. :** A61K31/4468, A61K31/395,  
A61P43/00

**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**

Utilisation de benzoxazines pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de la tolérance aigue aux morphiniques

**Demandeur :**

Biocodex  
UNIVERSITE DE POITIERS

**Référence :**

Néfopam pour traiter la tolérance aiguë aux morphiniques/  
BIOCODEX

**Normes juridiques appliquées :**

CBE Art. 56  
RPCR Art. 15(3)

**Mot-clé :**

Activité inventive - (non)

Activité inventive -

laire invite à essayer le nofépam pour traiter la tolérance  
aigüe aux morphiniques.

Article 15(3) RPCR -

pas de raison avancée pour justifier un report de la procédure  
orale

**Décisions citées :**

T 0333/97, T 1241/03

**Exergue :**



**Beschwerdekammern  
Boards of Appeal  
Chambres de recours**

European Patent Office  
D-80298 MUNICH  
GERMANY  
Tel. +49 (0) 89 2399-0  
Fax +49 (0) 89 2399-4465

N° du recours : T 1992/11 - 3.3.01

**D E C I S I O N**  
**de la Chambre de recours technique 3.3.01**  
**du 28 novembre 2014**

**Requérant :** Biocodex  
(Demandeur 1) 7, avenue Gallieni  
94250 Gentilly (FR)

**Requérant :** UNIVERSITE DE POITIERS  
(Demandeur 2) 15, rue de l'Hôtel Dieu  
86034 Poitiers Cedex (FR)

**Mandataire :** Vial, Lionel  
Cabinet Lionel Vial  
6 rue de Vaugondran  
91190 Gif-sur-Yvette (FR)

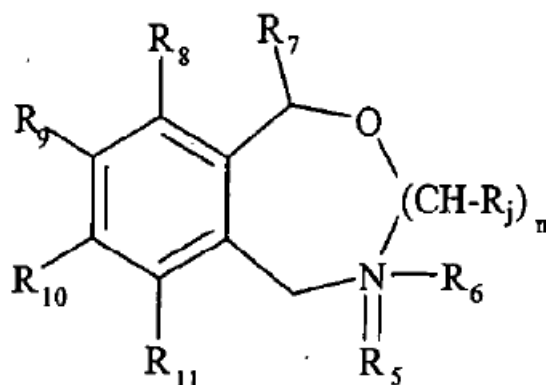
**Décision attaquée :** **Décision de la division d'examen de l'Office européen des brevets postée le 24 février 2011 par laquelle la demande de brevet européen n° 08161558.5 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 97(2) CBE.**

**Composition de la Chambre :**

**Président** A. Lindner  
**Membres :** J. Ousset  
D. Rogers

## **Exposé des faits et conclusions**

- I. Le requérant a formé un recours contre la décision de rejet de la demande de brevet européenne n° 08 161 558.5.
- II. L'art antérieur pertinent est représenté par le document suivant:
- (1) Benhamou, D (Reprint): "Néfopam et association d'analgésiques", Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, Masson, Paris, FR, décembre 2002, pages 9-14.
  - (2) Kissin, I et al; "The Effect of Ketamine on Opioid-Induced Acute Tolerance: Can It Explain reduction of Opioid Consumption with Ketamine-Opioid Analgesic Combinations?", Anesth Analg 2000;91:1483-8
- III. Dans sa décision en date du 24 février 2011, la division d'examen a considéré que la requête principale était nouvelle mais manquait d'activité inventive sur la base de la divulgation du document (2) en combinaison avec celle du document (1).
- IV. La revendication 1 de la requête principale s'énonce comme suit:
- "1. Composé de formule générale (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

- R<sub>5</sub> représente O ou aucun groupement ;
- R<sub>6</sub> représente H ou un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- n représente un nombre entier de 2 à 4 ;
- j représente un nombre entier variant de 1 à n ;
- R<sub>j</sub>, identique ou différent pour chaque carbone substitué, représente H ou un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone;
- R<sub>7</sub> représente un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisi parmi la liste comprenant H, un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement alkoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbones, un groupement trifluorométhyle, ou un atome d'halogène;
- R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> identiques ou différents représentent H, un groupement alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement alkoxy contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement trifluorométhyle, ou un atome d'halogène; ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

pour son utilisation dans la prévention ou le traitement de la tolérance aiguë aux morphiniques, chez un individu ayant reçu une administration d'un analgésique morphinique."

V. Dans son mémoire de recours le requérant a principalement argumenté comme suit:

- L'homme du métier aurait prioritairement recherché des documents appartenant au domaine technique ce qui n'est pas le cas du document (1) car seulement 7% de l'article traite d'une application éventuelle du néfopam au phénomène de tolérance aiguë.
- Le requérant a mis en avant que le document (1) ne répondait pas aux standards habituels en matière de publication scientifique. Il a été publié dans le cadre d'un fascicule regroupant des retranscriptions de communications. Un doute planerait quant à savoir si le contenu du document (1) se rapportant aux effets attribués au néfopam concernant le phénomène de tolérance aiguë reflèterait les propos du Pr. Benhamou.
- Comme le Pr. Benhamou n'était pas un spécialiste reconnu de la tolérance aiguë aux morphiniques, l'homme du métier n'aurait pas été incité à considérer le contenu du document (1).
- L'homme du métier savait qu'il n'y avait aucun lien entre les propriétés analgésiques du néfopam et ses éventuelles propriétés quant à la prévention et/ou le traitement de la tolérance aiguë aux morphiniques comme il ressortait de l'enseignement du document (2).

- L'homme du métier interpréterait ce phénomène de tolérance aiguë aux morphiniques comme une augmentation globale d'analgésique.
- L'état de la technique décrivait des composés inhibant les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ce que n'était pas le néfopam. Ceci était assimilable à un préjugé.
- Les spécialistes du domaine sont "passés à côté" du document (1) malgré une recherche active en la matière entre 2002 (date de publication du document (1)) et 2005 (date de dépôt de la demande de brevet). Ceci peut être considéré comme un indice d'activité inventive.

- VI. Dans l'annexe à l'invitation à la procédure orale, la chambre, dans son avis préliminaire, a considéré que l'objet revendiqué manquait d'activité inventive au vu du document (1) et a précisé les raisons pour lesquelles les arguments avancés par le requérant n'étaient pas convaincants.
- VII. Le requérant n'a pas commenté le contenu de cette annexe et a déclaré qu'il ne serait pas présent à la procédure orale prévue le 28 novembre 2014.
- VIII. La procédure orale s'est tenue en l'absence du requérant.
- IX. Le requérant a requis l'annulation de la décision de la division d'examen et la délivrance d'un brevet sur la base des revendications rejetées.

- X. À la fin de la procédure orale, la décision de la chambre a été annoncée.

### **Motifs de la décision**

1. Article 15(3) RPCR
  - 1.1 Le requérant a fait savoir à la chambre qu'il ne serait pas représenté à la procédure orale prévue pour le 28 novembre 2014. En vertu de l'article 15(3) des Règles de Procédure des Chambres de Recours, la chambre n'est pas tenue de différer la tenue de ladite procédure au seul motif que le requérant est absent. Comme aucun autre commentaire n'a été avancé par ce dernier, la chambre ne voit aucune raison de différer la tenue de la procédure orale.
  2. Activité inventive
    - 2.1 L'objet de l'invention porte sur un groupe de benzoxazines qui sont utiles dans la traitement et/ou la prévention de la tolérance aiguë aux morphiniques chez une personne ayant reçu une administration d'analgésique morphinique.
    - 2.2 Le document (1) représente l'art antérieur le plus pertinent puisqu'il décrit le néfopam dont la formule chimique est comprise dans la formule générale (I) de la revendication 1. Ce document traite de l'amélioration de la prise en charge de la douleur post-opératoire (voir page 9, colonne de gauche, paragraphe 1). Outre les propriétés analgésiques du néfopam, ce document fait également référence à la notion de tolérance aiguë post-opératoire (voir page 12, colonne de gauche, premier paragraphe complet).



Toutefois, au vu du paragraphe suivant, il apparaît que l'utilisation du néfopam aboutisse à une réduction de la consommation de morphine post-opératoire mais ni le traitement ni la prévention d'une quelconque tolérance aiguë aux morphiniques ne sont décrits en tant que tels dans ce document.

2.3 Le problème que se propose de résoudre la présente demande est donc la mise à disposition d'un produit pour le traitement et/ou la prévention de la tolérance aiguë aux morphiniques.

2.4 La solution proposée est représentée par l'objet de la revendication 1, dont la formule générale (I) comme mentionnée ci-dessus (voir point IV), comprend le néfopam.

2.4.1 Le second paragraphe complet du document (1) s'énonce comme suit (voir page 12, colonne de gauche):

"Le néfopam offre une réduction de la consommation de morphine post-opératoire de 30 à 50% et permet d'espérer une réduction des effets indésirables et une diminution du risque de survenue d'un phénomène de tolérance aiguë."

S'il est indubitable que le néfopam n'est pas décrit dans le document (1) pour le traitement et/ou la prévention de la tolérance aiguë aux morphiniques et qu'un tel effet pharmacologique n'est pas en lui-même prévisible, l'enseignement de ce paragraphe fournit à l'homme du métier une invite tout aussi indubitable à vérifier que le néfopam peut être utilisé pour traiter la tolérance aiguë aux morphiniques. Au vu de cet enseignement, l'homme du métier est donc invité à vérifier, avec des espoirs de succès, que le néfopam

permet une diminution du risque de survenue de la tolérance aiguë aux morphiniques (voir T 1241/03, point 31 and T 333/97, point 7, non publiées).

- 2.4.2 Le requérant a mis en avant que seulement 7% du document (1) traite de la tolérance aiguë aux morphiniques, rendant ainsi le document comme non prioritaire pour l'homme du métier par rapport à d'autres documents plus pertinents.

Le fait que ce document ne mentionne qu'en aparté que l'on peut espérer que le néfopam réduise les effets indésirables dus à la consommation de morphine post-opératoire ainsi que la diminution du risque d'un phénomène de tolérance aiguë ne le disqualifie pas pour autant aux yeux de l'homme du métier. Ce dernier dispose de la totalité de l'art antérieur dans le domaine technique. La pertinence d'un document ne se mesure pas aux nombres de lignes traitant d'un point particulier mais à ce qu'il divulgue et ce, quelle que soit la longueur et/ou l'importance de cette divulgation.

- 2.4.3 Le requérant a également ajouté que ce document ne remplissait pas les standards en matière de publication et qu'un doute raisonnable planait quant à savoir si le contenu du document (1) reflétait les propos du Pr. Benhamou qui n'est pas un spécialiste reconnu de la tolérance aiguë.

Que le document (1) ne soit pas publié dans une revue reconnue telle que « Annales françaises d'anesthésie et de réanimation » et que cette publication ait été établie d'après la communication du Pr. Dan Benhamou n'influe en aucune façon sur le fait que cet article fait partie de l'état de la technique au sens de

l'article 56 CBE et, en tant que tel, est accessible à l'homme du métier. Si, comme le sous-entend le requérant, les propos du Pr. Benhamou ont été altérés, il est hautement probable que le Pr. Benhamou ait publié un document correctif afin de clarifier les propos qui lui sont attribués. Or, un tel document correctif n'a pas été fourni et la chambre n'a pas connaissance d'un tel document. Ceci conduit la chambre à conclure que le contenu du document (1) est fidèle aux propos du Pr. Benhamou. Que le Pr. Benhamou soit un spécialiste ou non de la tolérance aiguë est sans effet sur la divulgation du document (1).

- 2.4.4 Le requérant a également fait valoir qu'il n'y avait aucun lien entre les éventuelles propriétés du néfopam quant à la prévention et/ou au traitement de la tolérance aiguë et son effet analgésique comme cela est mentionné dans le document (2).

Ce document enseigne que "...the direct analgesic effect of ketamine and its effect on opioid-induced analgesia are not necessarily related.". Cependant, la chambre ne voit aucune raison qui permette d'extrapoler au néfopam le résultat du document (2) (voir page 1483, colonne de droite, dernière phrase) qui concerne la kétamine. De plus, l'expression ci-dessus "...are not necessarily related." n'exclut pas une relation possible.

- 2.4.5 Il a également été avancé par le requérant que l'homme du métier interpréterait ce phénomène de tolérance aiguë aux morphiniques comme une augmentation globale d'analgésique.

Aucun document n'a été produit par le requérant à l'appui d'une telle affirmation. En conséquence, la chambre la considère comme sans fondement.

- 2.4.6 Le requérant a aussi argué que l'homme du métier n'aurait pas considéré le néfopam car la voie privilégiée pour traiter la tolérance aiguë utilisait des composés inhibant les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate.

Le mécanisme d'action n'est pas une caractéristique de l'objet de la revendication 1. Cette dernière n'est pas limitée en la matière. Ainsi, l'homme du métier n'avait donc a priori aucune raison de ne pas considérer le document (1).

- 2.4.7 Selon le requérant, les spécialistes du domaine sont "passés à côté" du document (1). Ceci peut être considéré comme un indice d'activité inventive.

Un tel indice ne remplace pas l'appréciation de l'activité inventive, à savoir l'approche technique faite par l'homme du métier et ne revêt de l'importance qu'en cas de doute quant au contenu technique de l'art antérieur. Ce qui, en l'espèce, n'est pas le cas (voir point 1.4.1 ci-dessus).

- 2.5 En conclusion, la chambre considère que l'objet de la revendication 1 de l'unique jeu de revendications présenté par le requérant manque d'activité inventive.

## Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit

1. Le recours est rejeté.

La Greffière :

Le Président :



M. Schalow

A. Lindner

Décision authentifiée électroniquement