

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 5 août 1999

N° du recours : T 0342/96 - 3.3.2

N° de la demande : 89400247.6

N° de la publication : 0330532

C.I.B. : A61K 9/16

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :
Nouvelle forme galénique du fénofibrate

Titulaire du brevet :
FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE

Opposant :
Claude LARUELLE

Référence :
Forme galénique/FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE

Normes juridiques appliquées :
CBE Art. 123, 56

Mot-clé :
"Requête principale et première requête subsidiaire -
Extension - oui - Suppression d'une caractéristique"
"Deuxième requête subsidiaire - Activité inventive - non -
Bénéfices escomptés par l'homme du métier - Appréciation de la
contribution du brevet à l'état de la technique"

Décisions citées :

-

Exergue :

-



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

N° du recours : T 0342/96 - 3.3.2

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.2
du 5 août 1999

Requérant : Claude LARUELLE
(Opposant) Avenue Bellevue
F - 06270 VILLENEUVE LOUBET (FR)

Mandataire : Orès, Bernard
Cabinet ORES
6, Avenue de Messine
F - 75008 Paris (FR)

Intimée : FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE
(Titulaire du brevet) 38, Avenue Hoche
F - 75008 Paris (FR)

Mandataire : Clisci, Serge
S.A. FEDIT-LORIOT & AUTRES
38, Avenue Hoche
F - 75008 Paris (FR)

Décision attaquée : Décision de la division d'opposition de l'Office européen des brevets signifiée par voie postale le 1er mars 1996 par laquelle l'opposition formée à l'égard du brevet européen n° 0 330 532 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 102(2) CBE.

Composition de la Chambre :

Président : P. A. M. Lançon
Membres : J. Riolo
M. B. Günzel

Exposé des faits et conclusions

I. Le brevet européen n° 0 330 532 a été délivré le 16 décembre 1992 sur la base de la demande européenne n° 89 400 247.6 dont le libellé de la revendication 1 s'énonçait :

"Composition thérapeutique, présentée sous forme de gélules, utile notamment dans le traitement par voie orale des hyperlipidémies et des hypercholestérolémies caractérisée en ce qu'elle comporte du fénofibrate et un agent tensio-actif solide co-micronisés."

Le brevet a été accordé avec dix revendications, dont les revendications 1 à 7 sont relatives à une composition thérapeutique, les revendications 8 et 9 sont relatives à un procédé de fabrication de ladite composition et la revendication 10 est relative à un procédé pour améliorer la biodisponibilité du fénofibrate *in vivo*.

Il comprend en outre un jeu de 8 revendications pour l'Espagne et la Grèce.

Le libellé de la revendication indépendante 1 du jeu de revendications du brevet tel que délivré pour les états contractants AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, IL, LU, NL et SE est le suivant :

"Composition thérapeutique utile notamment dans le traitement par voie orale des hyperlipidémies et des hypercholestérolémies caractérisée en ce qu'elle comporte du fénofibrate et un agent tensio-actif solide co-micronisés."

II. Le requérant a fait opposition à la délivrance de ce brevet européen, demandant sa révocation en application des articles 100 a) et c) de la CBE.

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

- (1) Boullay, "Microbroyage et dissolution", S.T.P. Pharma, 1985, pp. 296-299
- (2) "lipanthyl® 300", Dictionnaire Vidal 1987, page 882
- (3) EP-B-256 933

III. L'opposition a été rejetée par la Division d'opposition au titre de l'article 102(2) de la CBE.

La Division d'opposition a conclu que l'objet de la revendication 1, dans laquelle le membre de phrase "présentée sous forme de gélules" caractérisant la composition pharmaceutique avait été supprimé en phase d'examen, ne contrevenait pas aux dispositions de l'article 123(2) de la CBE. Selon la Division d'opposition, bien que les exemples concrets se réfèrent, en effet, à des formulations sous forme de gélules, l'enseignement du brevet contesté n'était toutefois pas restreint à la préparation de gélules (page 3, lignes 7 à 11 et 13 à 33).

En ce qui concerne la nouveauté, elle a considéré que le document (1) n'anticipait pas l'objet de la revendication 1 selon le brevet contesté. D'après la Division d'opposition, ce document ne mentionnait pas le fénofibrate et n'indiquait pas de manière non ambiguë que des agents tensio-actifs solides avaient été

envisagés (page 299, colonne de gauche, lignes 37 à 39).

La Division d'opposition a maintenu qu'aucun des documents cités dans la procédure ne rendait évident l'effet de synergie au niveau de la biodisponibilité du principe actif obtenu par la co-micronisation du principe actif avec un agent tensio-actif solide.

- IV. Le requérant a introduit un recours contre cette décision.
- V. Une procédure orale devant la chambre de recours s'est tenue le 5 août 1999.
- VI. le requérant a invoqué l'extension de l'objet du brevet européen au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée (article 100 c) CBE) ainsi que l'absence d'activité inventive (article 100 a) CBE).

D'après le requérant, suite à l'amendement introduit au cours de la phase d'examen, l'objet de la revendication englobait dorénavant toutes les formes galéniques d'une composition thérapeutique comprenant du fénofibrate et un agent tensio-actif solide co-micronisés.

Or, l'homme du métier ne pouvait trouver dans la demande telle que déposée matière à une telle généralisation et ce pour deux raisons principalement.

La première raison tenait à la rédaction même de la demande de brevet qui n'envisageait rien d'autre qu'une nouvelle forme galénique du fénofibrate i.e. sous forme de gélule et en aucun cas une nouvelle composition *per se* (titre, page 2, ligne 37 à 48).

La seconde découlait de la nature même du problème que se proposait de résoudre le brevet, à savoir, l'augmentation de la biodisponibilité du fénofibrate. Selon la requérante, le problème de la biodisponibilité ne se posait pas pour toutes les voies d'administration d'un médicament et dépendait de plus fortement du mode d'administration ainsi que de la formulation galénique. Il était donc clair que l'homme du métier ne pouvait trouver matière à généralisation.

En ce qui concerne l'activité inventive de l'objet du brevet attaqué, le requérant était de l'avis que le "lipanthyl 300^R", une composition thérapeutique comprenant une association fénofibrate/agent tensio-actif solide décrite dans le document (2), représentait l'état de la technique le plus proche.

Le problème à résoudre consistant à améliorer la biodisponibilité du fénofibrate, la requérante a soutenu que la co-micronisation des deux constituants s'imposait à l'évidence au vu de l'enseignement général du document (1), qui préconisait, dans le but d'améliorer la dissolution et donc la biodisponibilité, un broyage le plus fin possible en présence d'un agent tensio-actif afin d'éviter la formation ultérieure d'agrégats.

Le requérant a par ailleurs contesté la pertinence des essais comparatifs du titulaire du brevet fournis avec ses observations du 22 avril 1994. Selon le requérant, des essais comparatifs ne sauraient être probants dans le présent cas que s'ils étaient réalisés avec des composés présentant des solubilités comparables puisqu'il s'agit en définitive de démontrer une augmentation de la dissolution d'un principe actif.

VII. L'intimé (titulaire) a contesté les argumentations du requérant.

Concernant l'extension de l'objet de la revendication 1, l'intimé a soutenu que la divulgation dans la description de la demande telle que déposée justifiait la suppression de la restriction de l'objet de la revendication 1 à la forme galénique de gélules puisqu'il en ressortait clairement que les éléments nécessaires et suffisants à la réalisation de l'invention résidaient dans la co-micronisation du fénofibrate et d'un tensio-actif solide indépendamment d'une forme galénique précise.

L'intimé a soutenu que la combinaison des documents (2) et (1) ne mettait pas en cause l'activité inventive de l'objet du brevet car elle ne permettait pas de prédire, sans essais préalables, que la biodisponibilité du fénofibrate serait améliorée. A cet effet, l'intimé s'est appuyé sur les motifs de la décision T 345/94 concernant le brevet (3). Il ressortait de cette décision que l'importance de l'enseignement du document (1) portant sur la micronisation des principes actifs était en fait toute relative pour l'appréciation de l'activité inventive du brevet précité.

En outre, les essais comparatifs démontraient que l'amélioration de la biodisponibilité ne concernait que le seul fénofibrate.

Selon l'intimé, la mise en doute de leur pertinence par le requérant n'était, par ailleurs, pas fondée car ils concernaient en tout état de cause des composés de structures proches et présentant la même activité

pharmaceutique.

Le choix du fénofibrate présentait donc bien une activité inventive.

VIII. Le requérant a demandé l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet européen n° 0 330 532.

L'intimé a demandé le rejet du recours et, à titre subsidiaire, le maintien du brevet avec les revendications de la première requête subsidiaire déposée le 5 juillet 1999 (à savoir avec l'amendement consistant en la suppression de l'adverbe "notamment" dans la revendication 1 des deux jeux de revendications et dans la description), et, à titre plus subsidiaire, le maintien du brevet avec les revendications de la deuxième requête subsidiaire déposée à la même date (à savoir, reprise du libellé de la demande telle que déposée).

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.

2. *Article 123 CBE*

2.1 Requête principale

La revendication 1 du jeu de revendications pour la majorité des états contractants du brevet délivré, objet de la requête principale, diffère de la revendication 1 de la demande telle que déposée en ce que le membre de

phrase "présentée sous forme de gélules" caractérisant la composition pharmaceutique a été supprimé. Il s'ensuit que l'objet revendiqué ne se trouve plus limité à la forme galénique précise de gélules.

La question est de savoir si l'objet ainsi modifié s'étend au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée.

A cette fin, les parties ont été invitées à se prononcer sur la lecture à donner à la revendication ainsi modifiée et plus précisément sur la question de savoir si l'objet de cette revendication excluait ou non des formulations liquides.

En dépit de multiples questions, ce point n'a pas pu être éclairci de sorte que, en accord avec l'intimé, la revendication 1 doit être comprise comme incluant également des formulations liquides dans lesquelles le co-micronisat de fénofibrate et d'agent tensio-actif solide aurait été dissout.

Partant de là, force est de constater que la demande telle que déposée est totalement silencieuse quant à la possibilité de mettre en solution la poudre obtenue par la co-micronisation du fénofibrate et de l'agent tensio-actif solide. Les procédés de fabrication visés dans la description et les exemples de préparations sont, en effet, tous dirigés vers l'élaboration du principe actif sous forme de poudres pour gélules.

De surcroît, la description du brevet ne laisse planer aucun doute sur le fait que l'objet de l'invention réside dans la forme solide du co-micronisat de

fénofibrate avec l'agent tensio-actif. Ainsi, la demande telle que déposée enseigne et démontre que seul le mélange solide obtenu par la micronisation d'un mélange intime de fénofibrate et d'un tensio-actif solide permet d'obtenir un effet de "synergie" sur la vitesse de dissolution du principe actif et par voie de conséquence sur sa biodisponibilité (page 2, lignes 4 à 11 ; page 7, lignes 13 - pages 9, lignes 14).

Il convient, enfin, de préciser que le problème de la biodisponibilité ne se pose pas pour toutes les formes galéniques couvertes par le présent libellé. Ainsi, des formulations dans lesquelles le co-micronisat aurait été dissout en vue de préparer des formes injectables, qui assurent par définition une biodisponibilité totale du principe actif (injection intraveineuse par exemple), sortent clairement du champ de la divulgation initiale de la demande puisque le principal objectif exprimé dans la description est, avant tout, l'augmentation de la biodisponibilité du fénofibrate.

Ces formulations, quand bien même théoriques, tombent cependant dans le domaine de la revendication 1.

Au vu de ce qui précède, il est manifeste que l'objet de la revendication 1 du brevet tel que délivré englobe dorénavant des modes de réalisations qui contreviennent aux exigences de l'article 123(2) de la CBE.

2.2 Première requête subsidiaire

Le libellé de la revendication 1 du jeu de revendications pour la majorité des états contractants se distingue du libellé de la revendication 1 du brevet

tel que délivré par la suppression de l'adverbe "notamment" précédant la caractérisation du mode d'administration. Il s'ensuit que les formes galéniques couvertes par cette revendication 1 doivent être adaptées à une prise par la voie orale. Des formulations sous formes liquides se prêtant également à cet usage, les points et conclusions évoqués sous 2.1 restent pertinents pour cette requête.

2.3 Deuxième requête subsidiaire

La revendication 1 du jeu de revendications pour la majorité des états contractants reprend le libellé de la revendication 1 tel qu'initialement déposé. Il s'ensuit qu'aucune objection au titre de l'article 123(2) ne saurait être soulevée. Par ailleurs, la réintroduction du membre de la phrase "présentée sous forme de gélules" caractérisant la composition pharmaceutique conduit à une restriction de la protection. Les exigences de l'article 123(3) de la CBE sont de ce fait également respectées.

3. *Nouveauté*

Aucun des documents cités pendant la procédure ne décrit de compositions pharmaceutiques de fénofibrate telles que revendiquées. Pour cette raison, la Chambre est d'avis que l'objet de la revendication 1 du jeu de revendications pour la majorité des états contractants de la seconde requête subsidiaire est nouveau.

L'objection de nouveauté soulevée par le requérant au cours de la procédure d'opposition a été par la suite, de fait, abandonnée.

4. *Activité inventive*

4.1 Le brevet selon la deuxième requête subsidiaire auxiliaire concerne une forme galénique particulière du fénofibrate, à savoir des gélules contenant du fénofibrate et un agent tensio-actif solide co-micronisés. Le fénofibrate est un agent actif qui est préconisé dans le traitement des hyperlipidémies et des hypercholestérolémies.

Selon la description du brevet attaqué il est souhaitable de mettre au point une forme galénique présentant une biodisponibilité améliorée (page 1, lignes 14 à 16).

Le document (2) décrit, pour le traitement de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie, une formulation thérapeutique du fénofibrate avec un agent tensio-actif solide (le laurylsulphate de sodium) sous forme de gélules dosées à 300 mg : le "Lipanthyl® 300".

La Chambre considère que le document (2), qui se rapporte à des gélules de même composition et pour les mêmes indications que le brevet en cause, représente l'état de la technique le plus proche. Cet avis a été partagé par le requérant et accepté par l'intimé.

4.2 Au vu des essais comparatifs de la description du brevet en cause (page 5, ligne 54 - page 6, ligne 38), qui démontrent que la biodisponibilité *in vivo* des gélules selon l'invention dosées à 200 mg est équivalente à la biodisponibilité du "Lipanthyl® 300" dosé à 300 mg, le problème à résoudre consistait donc bien à augmenter la biodisponibilité du fénofibrate comme cela a été

mentionné dans la description du brevet.

Il est en outre manifeste, au vu de ces tests comparatifs que le problème a bien été résolu par l'objet de la revendication 1 du jeu de revendications pour la majorité des états contractants du brevet attaqué.

- 4.3 La question qui se pose à présent est donc de savoir si cette solution, objet de la revendication 1 du jeu de revendications pour la majorité des états contractants, découlait à l'évidence de l'état de la technique disponible pour l'homme du métier.

L'état de la technique selon le document (2) ne fait aucune mention d'une éventuelle micronisation du fénofibrate et donc encore bien moins d'une co-micronisation avec un tensio-actif solide.

L'article de Monsieur Boullay, objet du document (1), paru dans la revue "Sciences Pharmaceutiques", fournit quant à lui deux enseignements généraux accessibles à l'homme de l'art et permettant d'améliorer la vitesse de dissolution d'un principe actif.

En effet, il y apprend, d'une part, que la vitesse de dissolution d'un principe actif peut être augmentée par microbroyage de la substance active solide dans des broyeurs à jets d'air (voir résumé) et, d'autre part, que ce microbroyage présente toutefois l'inconvénient de la formation d'agrégats, qui ont pour effet de diminuer la vitesse de dissolution, dont il convient de prévenir la formation par une micronisation en présence d'un agent tensio-actif (page 298, paragraphe III - colonne

de droite, ligne 16).

Comme cela ressort également du brevet attaqué (page 2, lignes 17 et 18), il est en outre bien établi que l'amélioration de la dissolution a pour conséquence une amélioration de la biodisponibilité.

- 4.4 De l'avis de l'intimé, la pertinence du document (1) devrait s'apprécier dans le cas présent dans les mêmes termes que dans le cadre de la décision T 345/94 du 4 novembre 1997 (non publiée au J.O. de l'OEB) concernant le brevet (3), où il avait été considéré qu'il ne constituait pas une incitation suffisante pour que l'homme du métier envisage la micronisation comme un moyen d'augmenter la biodisponibilité d'un principe actif donné.

En l'occurrence, la Chambre avait reconnu que la micronisation du fénofibrate, objet du document (3), n'était pas évidente au vu du document (1) car elle avait considéré que "le choix d'explorer l'effet de la solubilité dans les liquides aqueux du fénofibrate sur la biodisponibilité de l'acide fénofibrique représente déjà en soi une sélection qui n'est pas suggérée" (voir le point 4.4 de la décision). De plus, les réserves émises par son auteur quant à la généralisation de sa méthode à tous les principes actifs confortait le caractère inventif de la sélection.

La situation présente n'est toutefois plus comparable. En effet, le document (3) fait maintenant partie intégrante de l'état de la technique pour le brevet en cause. Or, ce document préconise justement la micronisation du fénofibrate pour augmenter sa

dissolution en vue d'améliorer sa disponibilité dans des formulations sous forme de granules (page 2, lignes 43 à 45 et page 3, lignes 7 à 15). Ainsi, contrairement au contexte de la décision précitée, la micronisation du fénofibrate pour augmenter sa dissolution est donc chose connue à présent et elle ne peut plus, de ce fait, être considérée comme une contribution du brevet attaqué à l'état de la technique.

Il ne reste donc que l'élément de la **co**-micronisation avec un agent tensio-actif solide dont il convient d'apprécier l'évidence par rapport au document (1). A ce sujet, force est de constater, que ce document indique non seulement les effets secondaires nuisibles à la dissolution liés à la micronisation (à savoir la formation d'agrégats) mais donne également la solution technique pour les pallier.

Cette solution, qui consiste à microniser la substance active en présence d'un agent-tensio actif, est tout justement la solution retenue par le brevet attaqué.

Il est certes vrai, comme l'indique l'intimé et comme l'avait noté la Chambre dans l'affaire T 345/94, que l'article de Monsieur Boullay met en garde contre une généralisation hâtive et une simplification outrancière de sa méthode (page 299, colonne de droite, dernier paragraphe). Ce faisant, il se réfère cependant clairement à la méthode de micronisation en général et non au problème de la suppression des agrégats par **co**-micronisation avec un agent tensio-actif. Or, comme cela a été précisé ci-dessus, et largement débattu au cours de la procédure orale, le choix de la micronisation ne peut plus être considéré pour l'appréciation de

l'activité inventive de l'objet revendiqué dans le contexte présent et le passage précité perd ainsi toute sa valeur.

En outre, de l'avis de l'intimé, le choix du fénofibrate constituerait un élément non évident de l'invention puisque, comme le démontreraient les tests fournis avec la lettre du 22 avril 1999 à l'appui de cet argument, la technique de co-micronisation ne donne pas les résultats escomptés lorsqu'elle est réalisée avec des fibrates de structures voisines.

La Chambre ne saurait cependant reconnaître davantage la preuve d'une activité inventive dans ces essais comparatifs.

Tout d'abord, il convient de noter que ces essais comparatifs ont été fournis pour supporter une invention de sélection de l'agent actif, partant du document (1) de caractère général. Or, partant de (2), donc du "Lipanthyl 300", la question de cette sélection ne se pose plus.

Ensuite, étant donné que l'homme du métier disposait du document (3) à la date de priorité du brevet en cause, il savait donc déjà que le fénofibrate, quant à lui, se prêtait parfaitement bien à la technique de micronisation.

De plus, les essais mentionnés ne permettent nullement d'affirmer que la vitesse de dissolution des autres fibrates ne se trouve pas améliorée par la technique de micronisation puisque la comparaison avec leur forme non micronisée n'est pas reportée.

L'homme du métier au vu de ces tests ne pourrait en déduire que deux choses. D'une part, que l'adjonction d'un tensio-actif solide n'est pas bénéfique pour tous les fibrates et, d'autre part, que la technique de co-micronisation du principe actif avec un agent tensio-actif solide améliore dans pratiquement tous les cas (sauf un) la vitesse de dissolution par rapport à un mélange des deux micronisats.

Or, l'homme du métier sait parfaitement que l'adjonction d'un tensio-actif solide est souhaitable dans le cas du fénofibrate puisque les gélules de l'état de la technique selon le document (2) en renferment. En outre, il sait également à la lecture du document (1) qu'il doit microniser le principe actif en présence de l'agent tensio-actif solide, c'est à dire co-microniser, et non pas mélanger les deux micronisats, s'il désire éviter la formation d'agrégats qui diminue la vitesse de dissolution du principe actif.

Sur ce dernier point, la chambre ne saurait partager les doutes émis par l'intimé, ni sur le sens à donner aux termes "en présence de" utilisé dans le document (1), ni sur la forme éventuellement liquide de l'agent tension-actif.

En effet, le document (1) concerne une technique de micronisation réalisée dans des broyeurs à jets d'air (figures 1 et 2), comme c'est par ailleurs également le cas dans le brevet en cause. Il n'est donc techniquement pas plausible d'imaginer une co-micronisation avec un liquide dans les appareillages décrits dans ce document.

En outre, il convient également d'ajouter que l'homme du

métier, qui se propose précisément d'éviter la formation d'agrégats lors de la micronisation d'une poudre, tenterait d'empêcher la formation des agrégats au cours de la micronisation elle-même. Il n'envisagerait certainement pas de mélanger un tensio-actif micronisé à un micronisat du principe actif obtenu séparément puisque celui-ci contiendrait déjà les agrégats. L'enseignement du document (1) ne peut donc se comprendre autrement que par la recommandation d'une **co-**micronisation du principe actif avec un agent tensio-actif **solide**.

En conséquence de ce qui précède, la Chambre conclut que l'homme du métier qui se serait proposé d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate dans les gélules selon le document (2), aurait sans aucun doute utilisé l'enseignement de l'article scientifique (1) pour en tirer les bénéfices escomptés sur l'augmentation de la vitesse de dissolution et, par suite, sur la biodisponibilité du fénofibrate.

L'objet de la revendication 1 du jeu de revendications pour la majorité des états contractants ne satisfait donc pas aux exigences de l'article 56 de la CBE.

Dans ces circonstances, il n'y a pas lieu de considérer les autres revendications. Les mêmes motifs s'appliquant à l'objet du jeu de revendications pour l'Espagne et la Grèce, les conclusions de manque d'activité inventive restent valables pour ce jeu également.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision de la Division d'opposition est annulée.
2. Le brevet est révoqué.

Le Greffier :

Le Président :

P. Martorana

P. Lançon