



EXPOSÉ DES FAITS ET SOUMISSIONS

- 1) Le brevet européen n° 1354873 est basé sur la demande de brevet européen n° 03290383.3. Date de dépôt: 17.12.2003. Priorité revendiquée: 18.04.2002 (FR0204847). La mention de la délivrance du brevet européen a été publiée au Bulletin Européen des Brevets n° 2004/29 du 14.07.2004.

La titulaire du brevet est: Les Laboratoires Servier, 92415 Courbevoie Cedex (FR)

- 2) Dans un courrier daté du 13.04.2005 la société Teva Pharmaceutical Industries Limited, 49131 Petah Tiqva (Israël), a requis la révocation complète du brevet au titre des articles 100(a) et (b) de la CBE pour absence d'activité inventive (Art. 56 CBE) et pour insuffisance de description (Art. 83 CBE).

Les documents suivants ont été cités par l'opposante dans son mémoire d'opposition:

- D1: IR 51821 (équivalent à EP 0049 658)
- D2: "Salt Forms of Drugs and Absorption", pages 453-499, Volume 13, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc.
- D3: International Journal of Pharmaceutics (1994), 105(3), 209-17
- D4: EP0088341
- D5: EP0088 342

- 3) L'opposante affirme que le brevet contesté ne divulgue pas l'objet de la revendication 1 - pas plus que l'objet des revendications 2-5 - de façon suffisamment claire et complète pour que l'homme du métier puisse l'exécuter.

L'opposante considère que l'état de la technique le plus proche est D1 et aboutit à la conclusion qu'à la lumière de D2-D5, l'objet des revendications 1 à 5 n'implique pas d'activité inventive.

- 4) En réponse au mémoire d'opposition, la titulaire a soumis un fax daté du 24.11.2005.



La titulaire considère que le brevet contesté répond aux critères des articles 56 et 83 CBE. Elle demande donc que l'opposition soit rejetée et le brevet européen maintenu.

- 5) Conformément à la requête de l'opposante et de la titulaire, les parties ont été citées à comparaître à une procédure orale avec la lettre du 12.02.08. Dans son opinion provisoire, la division d'opposition a cité le document WO 01/87835 (D6) - cité dans le rapport de recherche et ayant pour objet le sel de tert-butylamine de perindopril - comme représentant selon elle l'état de la technique le plus proche du brevet contesté.
- 6) En réponse à cette citation l'opposante a soumis par lettre datée du 19.08.08 des essais comparatifs concernant les sels de t-butylamine et d'arginine du périndopril, ainsi que les documents suivants:

D7: WO187836

D8: WO183439

D9: Summary of product characteristics for Coversyl (perindopril erbumine)

D10: Summary of product characteristics for Coversyl arginine (perindopril arginine)

D11: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd Edition - pages sélectionnées

D12: "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design"

D13: ICH Guidelines on stability criteria for climatic zones III and IV;

Dans sa lettre, l'opposante a affirmé que même si l'on considère D6 comme étant l'état de la technique le plus proche, l'objet du brevet contesté n'implique pas une activité inventive par rapport à D6 combiné avec des enseignements général comme par exemple celui de D2. Par ailleurs, en s'appuyant sur les documents D7-D12 et sur les essais comparatifs fournis, l'opposante a douté autant de l'existence d'un problème à résoudre tel que défini par le brevet contesté, que de l'existence de preuves que le soi-disant problème ait réellement été résolu.

- 7) La procédure orale a eu lieu le 25.09.2008 en présence de l'opposante et de la



titulaire.

L'opposante a requis la révocation complète du brevet au titre de l'article 100(a) et (b) de la CBE pour défaut d'activité inventive (Art. 56 CBE) et pour insuffisance de description (Art. 83 CBE).

La titulaire a requis le rejet de l'opposition et le maintien du brevet tel que délivré.

La division d'opposition, étant d'avis que le brevet tel que délivré satisfait aux exigences des Articles 56 et 83 CBE, a décidé le maintien du brevet tel que délivré et rejeté l'opposition selon l'article 101(2) CBE deuxième phrase.

MOTIFS DE LA DÉCISION

- I) L'opposition est recevable (Article 99(1) et règle 76 de la CBE).
- II) La revendication 1 du brevet contesté concerne le sel d'arginine du perindopril ainsi que ses hydrates. Les revendications 2-5 concernent les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif le sel d'arginine de périndopril ainsi que ses hydrates.
- III) Dans son mémoire d'opposition ainsi que pendant la procédure orale, l'opposante a affirmé que le brevet contesté ne divulgue pas l'objet revendiqué de façon suffisamment claire et complète pour que l'homme du métier puisse l'exécuter. Plus précisément, l'opposante a souligné que, en ce qui concerne la préparation du sel d'arginine de périndopril ainsi que la préparation des compositions pharmaceutiques le contenant, seulement des références à des techniques standards de préparation sont données dans la description. Lesdites techniques standards peuvent bien amener l'homme du métier à obtenir certaines des formes amorphes ou cristallines du sel d'arginine du périndopril ainsi que certaines compositions pharmaceutiques les contenant, mais aucune indication n'est donnée dans la description du brevet contesté en ce qui concerne l'obtention de tous les polymorphes et toutes les compositions pharmaceutiques dudit sel répondant aux critères de stabilité requis par



le brevet, notamment une stabilité supérieure au sel de tert-butylamine et/ou aux compositions pharmaceutiques le contenant. Par ailleurs, l'opposante considère qu'aucune indication n'est donnée dans le brevet contesté en ce qui concerne la préparation des hydrates du sel d'arginine de périndopril. L'homme du métier n'aurait donc pas été capable de préparer les hydrates revendiqués dans la revendication 1 à la date de la priorité du brevet contesté.

Cependant, la division d'opposition ne considère pas l'argumentation de l'opposante très convaincante. Le périndopril ainsi que ses sels sont en soi connus, voire même commercialisés. Aucun des documents cités par l'opposante ne semble suggérer la nécessité de mettre en oeuvre des techniques ou des procédures "non-standard" pour l'obtention des sels de périndopril. Par ailleurs, dans son argumentation l'opposante n'a pas démontré qu'il n'était pas possible de préparer le sel d'arginine spécifique du périndopril par des méthodes classiques de la chimie organique. Il n'y a donc aucune raison de penser que l'homme du métier ne serait pas en mesure de préparer le sel d'arginine de périndopril par des méthodes classiques de salification de la chimie organique.

Par ailleurs, dès lors que l'homme du métier a en sa possession le sel d'arginine de périndopril, la préparation de ses hydrates et des compositions pharmaceutiques le contenant sont à sa portée et ne nécessite pas de connaissances particulières. Il semble donc que l'homme du métier serait en mesure de parvenir sans difficulté à l'ensemble de l'objet qui est défini dans les revendications 1-5 à partir de ses connaissances générales communes pertinentes et sans expérimentation excessive.

Ainsi l'objet revendiqué répond aux critères de l'article 83 CBE.

- IV) Au cours de la procédure orale, l'opposante a désigné D6 comme étant l'état de la technique le plus proche.

En citant le paragraphe C-IV, 11.9.2 des Directives de l'OEB, l'opposante a souligné l'importance, d'une part d'appréhender l'ensemble de l'état de la technique en considérant tous les éléments pertinents conformes à la situation réelle ainsi que



toutes les connaissances techniques en rapport avec l'invention et, d'autre part d'apprécier à leur juste valeur tous les arguments ou éléments de preuve présentés par la titulaire.

D6 propose une forme cristalline spécifique (définie forme "alpha" dans D6) du sel de tert-butylamine de périndopril comme solution au problème de l'obtention du périndopril sous une forme suffisamment stable pour autoriser son stockage (cf D6, page 2, ligne 1-3). Par ailleurs, d'autres formes cristallines spécifiques dudit sel sont proposées comme solution du même problème par D7 (forme "beta") et D8 (forme "gamma"). D'après l'opposante, le problème à résoudre par rapport à D6 doit donc être considéré comme étant la mise à disposition d'un sel de périndopril ayant des propriétés de stabilité supérieures à celles du sel de tert-butylamine.

A ce propos l'opposante a fait remarquer que: i) D1 divulgue la possibilité d'obtenir des sels de périndopril; ii) D2-D5 montrent que l'arginine fait partie d'un nombre réduit de sels capables d'améliorer la stabilité de composés pharmaceutiques; iii) une méthode pour tester sans effort et de façon rapide les propriétés des sels pharmaceutiques est divulguée par D3. L'homme du métier aurait donc été incité par l'enseignement de D2-D5 à préparer un nombre limité de sels de périndopril qui - une fois testés selon la méthode décrite par D3 - auraient montré la plus grande stabilité du sel d'arginine par rapport au sel de t-butylamine. Le choix du sel d'arginine comme solution au problème posé découlerait donc de manière évidente des enseignements de D1-D6.

Par ailleurs, l'opposante a remis en cause le fait qu'un problème technique existe vraiment et, le cas échéant, qu'on puisse considérer ledit problème comme résolu par le sel d'arginine revendiqué dans le brevet contesté. En s'appuyant sur les tests comparatifs qu'elle a fournis, l'opposante a fait remarquer que, d'un côté la stabilité des deux principes actifs (i.e. le sel de t-butylamine et le sel d'arginine du périndopril) ne semble pas être différente et que au contraire le sel de tert-butylamine semble être même plus stable que celui d'arginine (cf lettre du 19.08.08, Annexe A, essai comparatif A) et que, d'un autre côté, la stabilité des produits commercialisés semble être liée à la composition et/ou à l'emballage des comprimés plutôt qu'à la stabilité du



principe actif en lui-même.

De plus, l'opposante a remis en cause la pertinence des tests fournis dans le paragraphe [0021] du brevet contesté car les compositions comparées ne sont pas clairement identifiées: le brevet indique seulement qu'il s'agit de comprimés à libération immédiate contenant soit du sel d'arginine de périndopril soit du sel de t-butylamine de périndopril, sans toutefois identifier les autres composants.

Cependant, la division d'opposition ne considère pas l'argumentation de l'opposante très convaincante. La question à se poser ne semble pas être de savoir si l'homme du métier aurait été incité à considérer le sel d'arginine du périndopril comme ayant de bonnes propriétés de stabilité, mais plutôt de savoir si l'homme du métier aurait considéré que le sel d'arginine du périndopril ait des propriétés supérieures au sel de tert-butylamine correspondant. Des données comparatives entre les sels d'arginine par rapport à d'autres sels correspondants sont bien évoquées dans D2 (page 483, dernier alinéa du paragraphe "Chemical Stability") et dans D3 (page 216, paragraphe 4.4), mais elles concernent des composés qui sont - de par leur structure et/ou leur activité - éloignés du périndopril. De plus, lesdits sels d'arginine ne sont pas comparés dans D2 et D3 aux sels de tert-butylamine correspondants. D'ailleurs, aucun des documents cités par l'opposante ne semble divulguer des sels de tert-butylamine.

Il apparaît ainsi que l'homme du métier n'aurait trouvé dans l'enseignement de D1-D5 aucune suggestion pouvant l'amener à conclure de façon non ambiguë que la sélection du sel d'arginine parmi la liste de sels possibles soit à même de présenter des caractéristiques de stabilité thermique et de stockage supérieures au sel de t-butylamine correspondant.

En ce qui concerne les résultats expérimentaux, seul l'essai comparatif A fourni par l'opposante est strictement lié à la comparaison directe des stabilités des deux principes actifs. Cet essai montre que le sel d'arginine et le sel de t-butylamine du périndopril ont une stabilité comparable au bout d'un mois de stockage à 40 °C/75% d'humidité. Cela n'est pas en contradiction avec les données fournies au paragraphe

**Entscheidungsgründe (Anlage)****Grounds for the decision (Annex)****Motifs de la décision (Annexe)**

Datum
Date 28.10.2008
Date

Blatt
Sheet 7
Feuille

Anmelde-Nr.:
Application No.: 03 290 383.3
Demande n°:

[0021] du brevet, qui portent sur une durée plus longue et ne considèrent le niveau de dégradation qu'au bout de six mois. En outre la titulaire du brevet a explicitement confirmé lors de la procédure orale que les compositions comparées ne se différencieraient qu'en la nature du sel qu'elles contiennent. L'argumentation de l'opposante ainsi que les tests fournis dans l'Annexe A n'ont pas convaincu la division d'opposition qu'il faille remettre en cause ces résultats.

La division d'opposition est donc d'avis que la mise à disposition du sel d'arginine de périndopril est la solution non évidente du problème consistant à élaborer un sel de périndopril ayant des propriétés de stabilité supérieures à celles du sel de tert-butylamine.

Ainsi l'objet revendiqué répond aux critères de Article 56 CBE.

CONCLUSIONS

Au regard de ce qui précède, les arguments développés par l'opposante ne s'opposent pas au maintien du brevet européen tel que délivré. L'opposition est donc rejetée conformément à l'Article 101(2) CBE deuxième phrase.