

**TRIBUNAL
DE GRANDE
INSTANCE
DE PARIS**



3ème chambre 3ème
section

N° RG :
08/12537

N° MINUTE : *A*

Assignment du :
22 Août 2008

**JUGEMENT
rendu le 07 Mai 2010**

DEMANDERESSES

Société HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 HOLZKIRCHEN
ALLEMAGNE

S.A.S. SANDOZ
49 avenue Georges Pompidou
92593 LEVALLOIS PERRET CEDEX

représentée par Me Pierre COUSIN, avocat au barreau de PARIS,
vestiaire #R159

DÉFENDERESSE

Société BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & CoKG
Binger Str 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN
ALLEMAGNE

représentée par Me Marianne SCHAFFNER, avocat au barreau de
PARIS, vestiaire J30

COMPOSITION DU TRIBUNAL

Agnès THAUNAT, Vice-Président, signataire de la décision
Anne CHAPLY, Juge
Mélanie BESSAUD, Juge

assistée de Marie-Aline PIGNOLET, Greffier, *signataire de la décision*

DEBATS

A l'audience du 18 Janvier 2010
tenue en audience publique

N

10/05/2010

17 MAI 2010
*Expédition à
LAMY.*

JUGEMENT

Prononcé par remise de la décision au greffe
Contradictoire
en premier ressort

Faits et prétentions des parties

La société BOEHRINGER est propriétaire du Brevet EP 874 et plus particulièrement de la partie française de ce brevet :
-déposé le 21 juin 1991 par la société KARL THOMAE GmbH, sous priorité de la demande PCT WO 93/00337, publié le 7 janvier 1993, cédé à la société BOEHRINGER le 9 juin 1998, délivré le 8 septembre 1999, et intitulé « utilisation de l'acide S(+)-2-éthoxy-4-[N-[1-(2-pipéridinophenyl)-3-méthyl-1-butyl]aminocarbonylméthyl]-benzoïque pour la préparation d'un médicament antidiabétique de longue durée ».

La traduction française a été déposée à l'Institut National de la Propriété Industrielle (I.N.P.I.) et publiée au B.O.P.I. N° 51 en date du 24 décembre 1999.

Les annuités nécessaires au maintien du brevet ont été payées auprès de l'I.N.P.I.

La société BOEHRINGER a commercialisé, sur la base de ce brevet, un médicament pour le traitement du diabète comprenant en tant que principe actif l'acide (S)(+)-2-éthoxy-4-[N-[1(2-pipéridinopheéyl)-3-méthyl-1-butyl]aminocarbonylméthyl]-benzoïque.

Ce composé est connu sous la DCI (Dénomination Commune Internationale) Répaglinide.

En France, le médicament est commercialisé sous la dénomination NOVONORM par NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SAS, sur la base d'une autorisation de mise sur le marché délivrée le 17 août 1998 au profit de NOVO NORDISK A/S.

Sur la base de cette autorisation de mise sur le marché, la société KARL THOMAE GmbH a déposé le 9 décembre 1998 une demande de certificat complémentaire de protection (ci-après « CCP ») ayant pour brevet de base le brevet N° 0 147 850 (ci-après « le Brevet EP 850 »), couvrant le composé dénommé Répaglinide, ses énantiomères et ses sels.

Le CCP a été délivré le 5 mai 2000 sous le N° 98 C0044 et est resté en vigueur jusqu'au 26 décembre 2009.

Par acte d'huissier de justice en date du 22 août 2008, la société HEXAL AG et la société SANDOZ ont fait assigner la société BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH et CoKG en nullité des revendications de la partie française du brevet européen n°0589874 pour défaut de nouveauté ou à tout le moins d'activité inventive.

N

Aux termes des dernières conclusions signifiées le 23 décembre 2009, la société HEXAL AG et la société SAS SANDOZ demandent principalement au tribunal de:

déclarer les revendications n°1 à 7 de la partie française du brevet européen n°0589 874 nulles pour défaut de nouveauté ou à tout le moins d'activité inventive, en application des dispositions des articles 138-1-a), 52-1, 54-2 et 56 de la Convention sur le brevet européen,

ordonner la transmission du jugement à intervenir à l'Institut national de la propriété industrielle aux fins d'inscription au Registre national des brevets,

condamner la société défenderesse à leur payer la somme de 200 000 euros, en application des dispositions de l'article 700 du code de procédure civile ,

condamner la société défenderesse aux entiers dépens de l'instance avec distraction au profit de Maître Pierre COUSIN, avocat postulant, en application de l'article 699 du nouveau code de procédure civile.

Selon ses dernières conclusions signifiées le 15 janvier 2010, la société BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH et CoKG demande principalement au tribunal de :

La déclarer recevable et bien fondée en ses conclusions.

Déclarer les sociétés HEXAL AG et SAS SANDOZ mal fondées en toutes leurs demandes, fins et prétentions.

Dire et juger que les revendications 1 à 7 de la partie française du Brevet EP 0 589 874 sont nouvelles et impliquent une activité inventive.

En conséquence,

Dire et juger que les revendications 1 à 7 de la partie française du Brevet EP 0 589 874 sont valables.

Condamner in solidum les sociétés HEXAL AG et SAS SANDOZ à verser à la société BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH&CoKG la somme de 400 000 euros, par application de l'article 700 du code de procédure civile.

Condamner in solidum les sociétés HEXAL AG et SAS SANDOZ aux entiers dépens de l'instance lesquels seront recouverts par Maître Marianne Schaffner (Linklaters LLP), Avocat à la Cour, dans les conditions de l'article 699 du code de procédure civile.

Par dernières conclusions sur incident signifiées le 15 janvier 2010, la société BOEHRINGER a demandé :

- que soient des débats les conclusions signifiées le 23 décembre 2009 par les sociétés demanderesses,
- que soient rejetées des débats les pièces n°24, 24 bis, 25, 25 bis, 26 et 26 bis communiquées par les demanderesses,
- que soient réservés les dépens.

Par dernières conclusions sur incident signifiées le 18 janvier 2010, les sociétés demanderesse ont demandé de:

dire la société BOEHRINGER irrecevable et mal fondée en sa demande tendant à voir écarter ses conclusions n°3 ainsi que ses pièces n°24, 24 bis, 25, 25 bis, 26 et 26 bis, l'en débouter,

subsidièrement et dans l'hypothèse où par impossible le tribunal devait rejeter ces conclusions et ses pièces, rejeter les conclusions du 14 décembre 2009 de la société BOEHRINGER ainsi que ses pièces n°3.20,3.21, 4.28,5.1 à 5.5 et 6,

en tout état de cause, rejeter comme tardives et violant le principe du contradictoire: les conclusions au fond signifiées en fin de journée le 15 janvier 2010 avant l'audience de plaidoiries du lundi 18 janvier à 9H30, ainsi que les diapositives communiquées dans les mêmes conditions,

la condamner aux entiers dépens

Il convient d'observer que le calendrier de procédure qui prévoyait la signification des dernières écritures des demanderesse le 26 octobre 2009, de celles de la défenderesse le 14 décembre 2009 et le prononcé de l'ordonnance de clôture le 12 janvier 2010, n'a pas été respecté, puisque les sociétés demanderesse après avoir fait signifier des conclusions le 29 octobre 2009 ont fait signifier de nouvelles conclusions le 23 décembre 2009, la défenderesse qui avait fait signifier des conclusions le 14 décembre 2009, devait en conséquence afin que soit respecté le principe du contradictoire répliquer à ces dernières conclusions de la partie demanderesse intervenues hors calendrier.

Le prononcé de l'ordonnance de clôture a en conséquence été différé au jour de l'audience de plaidoiries. Compte tenu des vacances judiciaires ces nouvelles conclusions n'ont été signifiées que le 15 janvier 2010, soit trois jours avant l'audience.

Le principe du contradictoire ayant été respecté, la société défenderesse ayant été la dernière à communiquer ses écritures, il convient de retenir les conclusions et les pièces échangées par les parties les 23 décembre 2009 et 15 décembre 2010.

L'ordonnance de clôture a été prononcée le 18 janvier 2010.

MOTIFS DE LA DECISION

Pour mieux comprendre les développements qui suivent, il convient de rappeler les points suivants:

Un atome de carbone est appelé carbone asymétrique ou chiral lorsqu'il est lié à quatre atomes ou groupes tous différents les uns des autres. Lorsqu'une molécule a un atome chiral, elle existe sous deux formes différentes lesquelles sont des images l'une de l'autre dans un miroir non superposables l'une sur l'autre. Ces deux molécules sont appelées stéréo-isomères : ce sont des isomères car il s'agit de molécules différentes l'une de l'autre bien qu'ayant la même formule générale et sont constituées des même atomes, mais elles ont une configuration spatiale différente. Une sous catégorie de stéréo-isomères est appelée énantiomères.

Les méthodes classiques de synthèse organique de molécules comportant un carbone chiral aboutissent généralement à un mélange en quantité égale de chacun des deux énantiomères.
Un tel mélange équimoléculaire (50/50) est appelé racémate.

La nomenclature (R)/(S) décrit la configuration absolue stéréochimique d'un carbone.

Cette nomenclature reflète la structure tridimensionnelle intrinsèque et la configuration d'un atome de carbone asymétrique donné.

Par ailleurs, les pouvoirs rotatoires spécifiques des énantiomères sont opposés.

On distingue l'énantiomère (+) et l'énantiomère (-).

Les propriétés pharmaceutiques de deux énantiomères peuvent être très différentes. Il arrive souvent que l'un des énantiomères ait une activité thérapeutique complètement différente de celle de l'autre: l'un peut être actif et l'autre inactif, ou l'un peut être actif et l'autre toxique, il peut exister des interactions pharmacodynamiques entre deux énantiomères présents dans un racémate.

Les énantiomères interagissent de façon différentielle avec les systèmes vivants qui sont eux même chiraux et composés de constituants chiraux. C'est le phénomène de reconnaissance chirale en biologie. Il explique pourquoi on peut s'attendre pour les énantiomères, à des réponses pharmacocinétiques distinctes et pourquoi leurs comportements pharmaco-cinétiques diffèrent.

Sur la portée du brevet

L'invention a pour objet "l'utilisation de l'acide (S)(+) acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque pour la préparation d'un médicament antidiabétique de longue durée."

Il est rappelé dans la partie descriptive du brevet que "dans EP B 0 147 850, il est décrit entre autres le racémate de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque (n° de code AG EE 388ZW) (suit la formule) et dans EP B 0 207 331 il est décrit deux autres formes polymorphes de ce composé. Ce composé et ses sels physiologiquement acceptables présentent des propriétés pharmacologiquement précieuses, à savoir un effet sur le métabolisme intermédiaire, mais en particulier un effet abaissant la glycémie.

Les deux énantiomères de ce composé, à savoir l'acide (S) (+) acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque (code AG EE 623 ZW) et l'acide (R)(-) acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque (code AG EE 624 ZW), ont été testés sur des rats femelles concernant leur effet abaissant la glycémie. "

Le brevet indique "de manière surprenante on a constaté que l'énantiomère (S) (AG EE 623 ZW) est l'énantiomère actif et que son effet dure plus de six heures chez le rat.

Sur la base de ces résultats chez le rat, l'utilisation exclusive de AG EE 623 ZW pour l'homme semble indiquée, de sorte que la dose peut être réduite de 50% par rapport à la dose de AG-EE 388 ZW. Ceci et une durée d'action relativement longue ont pu être établis chez l'homme. En

outre, on a cependant constaté lors des études sur l'homme, que AG EE 623 ZW présente des propriétés pharmacocinétiques surprenantes qui n'étaient pas prévisibles sur la base des données pour AG EE 388 ZW. Ainsi AG EE 623 ZW présente des avantages thérapeutiques surprenants par rapport au racémate AG EE 388 ZW.

Les constatations surprenantes chez l'homme sont:

- a) les niveaux de AG EE 623 ZW décroissent vers zéro plus rapidement que les niveaux de AG EE 88 ZW, même dans le cas d'une dose absolue identique, ce qui n'était pas prévisible du fait de la durée de l'action relativement longue,
- b) en relation avec l'abaissement de la glycémie qui est obtenu, il apparaît des niveaux plasmatiques de AG EE 623 ZW sensiblement plus faibles que ceux auxquels on aurait pu s'attendre dans le cas d'une division par deux de la dose de AG EE 388 ZW,
- c) l'effet d'abaissement de la glycémie survient plus vite après l'administration de AG EE 623 ZW qu'après une administration de AG EE 388 ZW.

La différence éclatante entre les deux énantiomères consiste dans le fait que l'énantiomère actif AG EE 623 ZW, est de manière surprenante éliminé sensiblement plus rapidement que l'énantiomère inactif, AG EE 624 ZW, malgré une durée d'action relativement longue, comme le montrent les figures 1 et 2. La figure 1 représente la concentration plasmatique de AG EE 623 ZW et de AG EE 624 ZW après 1,0 mg i.v. de AG EE 388 ZW et la figure 2 représente la concentration plasmatique de AG EE 623 ZW et de AG EE 624 ZW après 1,0 mg p.o. (solution) de AG EE 388 ZW, dans chaque cas sur 12 volontaires masculins. Après l'administration du racémate, l'énantiomère inactif, AG EE 624 ZW, n'est donc pas présent seulement sous forme de lest inutile en concentrations plasmatiques aussi élevées que l'énantiomère actif, AG EE 623 ZW, mais est encore à des niveaux maximums et durables étonnamment plus élevés. Ceci a pour conséquence, par exemple lors de l'application contenant 2mg de AG EE 388 ZW ou d'un comprimé contenant 1mg de AG EE 623 ZW à 6 volontaires, que les concentrations maximales sont 84+- 25 et 28+-18 ng/ml et que les concentrations au bout de 4 heures sont 19+-8 et 0,7+-1,0 ng/ml, au bout de 5 heures 13+-6 et 0,3+-0,7 ng/ml et au bout de 6 heures 10 +-6 et 0,3+-0,7 ng/ml.(sic)

L'installation étonnamment rapide de l'abaissement de la glycémie par AG EE 623 ZW par comparaison avec AG EE 388 ZW est particulièrement avantageuse pour les diabétiques car l'installation rapide a pour conséquence une maîtrise optimale de la maladie.

Ainsi par rapport à l'application de AG EE 388 ZW l'avantage surprenant de l'application de AG EE 623 ZW réside dans le fait que l'on évite des charges de substance inutilement élevées et durables pour l'organisme, ceci est très important dans le cas d'une thérapie de longue durée comme celle du diabète sucré.

Il résulte des études sur l'homme que l'énantiomère (S), c'est à dire l'acide (S)(+) 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque comme support de l'activité d'abaissement de la glycémie, présente, par suite de son élimination du sang étonnamment rapide par rapport à AG EE 388 ZW et imprévisible sur la base de la durée d'action relativement longue, des propriétés supérieures qui vont bien au delà de l'avantage "normal" d'un

énantiomère par rapport à son racémate, à savoir l'avantage de la division par deux de la dose."

Le brevet se compose de 7 revendications:

Revendication 1 :

«Utilisation de l'acide (S)(+)-2-éthoxy-4-[N-[1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl]aminocarbonylméthyl]-benzoïque ou d'un sel physiologiquement acceptable de celui-ci comme principe actif pour la préparation d'un antidiabétique de longue durée caractérisée en ce que, par rapport à la dose unitaire multipliée par deux dans le cas d'une application de racémate, on évite des charges de substance inutilement élevées et de longue durée, de sorte qu'il en résulte des concentrations plasmatiques de principe actif sensiblement plus basses, qui vont au-delà de l'avantage normal de la division par deux de la dose dans le cas de l'application d'un énantiomère.»

Revendication n°2

« Utilisation de l'acide

(S)(+)2-éthoxy-4-[N-[1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl]aminocarbonylméthyl]-benzoïque selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'on utilise le principe actif avec une pureté optique d'au moins $ee=95$ ou un sel physiologiquement acceptable de celui-ci. »

Revendication n°3 :

« Utilisation de l'acide (S)(+) -2-éthoxy-4-[N-[1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl]aminocarbonylméthyl]-benzoïque selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'on utilise le principe actif avec une pureté optique d'au moins $ee=98$ ou un sel physiologiquement acceptable de celui-ci. »

Revendication n°4 :

« Utilisation de l'acide (S)(+)2-éthoxy-4-[N-[1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl]aminocarbonylméthyl]-benzoïque ou d'un sel physiologiquement acceptable de celui-ci comme principe actif d'un antidiabétique de longue durée selon la revendication 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que la dose unitaire est située dans un domaine de 0,25 à 5,0 mg. »

Revendication n°5 :

« Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que la dose unitaire est située dans un domaine de 0,5 mg. »

Revendication n°6 :

« Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que la dose unitaire est située dans un domaine de 1,0 mg. »

Revendication n°7 :

«Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que la dose unitaire est de 2,0 mg».

Sur la validité du brevet

Les sociétés demanderesse concluent à la nullité du brevet pour défaut de nouveauté et d'activité inventive.

Sur le défaut de nouveauté de la revendication n°1

Au soutien de leur demande en nullité pour défaut de nouveauté, les sociétés demanderesse opposent les documents antérieurs suivants:
-le brevet européen 0147 850 déposé le 27 décembre 1984 délivré le 14 juin 1989 et qui a expiré le 27 décembre 2004, (EP 850)
-le brevet européen n°0207331, déposé le 10 juin 1986, publié le 7 janvier 1987(EP331)

Il est constant en application de l'article 54 de la Convention sur le brevet européen que la nouveauté d'une invention ne peut être ruinée que par une antériorité de toutes pièces qui doit être prise telle quelle sans avoir besoin d'être complétée.

Ce qui signifie que pour être comprise dans l'état de la technique et privée de nouveauté, l'invention doit se trouver toute entière et dans une seule antériorité au caractère certain avec les éléments qui la constituent, dans la même forme, avec le même agencement et le même fonctionnement en vue du même résultat technique.

Le brevet EP 850 est relatif aux "dérivés d'acide phénylacétique, médicament contenant ces composés et procédé pour leur préparation". Il revendique dans sa revendication n°1 "les dérivés de l'acide phénylacétique de formule générale (...)" dans laquelle, R4 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle ou allyle."

La revendication n°6 de ce brevet est relative à "l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)- aminocarbonylméthyl]-benzoïque, ses énantiomères et ses sels" et sa revendication n°9 à l'"utilisation des composés selon la revendication 1 à 6, dans lequel R4 représente un groupe méthyl, éthyle ou allyle, ou un sel physiologiquement supportable de celui-ci pour la fabrication d'un médicament, lequel convient au traitement du diabète mellitus."

C'est en vain que la société défenderesse soutient que la revendication 9 relative à l'utilisation d'un composé pour la préparation d'un médicament fait référence à un groupe R4 et que seules les revendications 1 à 4 du brevet EP850 mentionnent un tel groupe R4, de sorte que la revendication 9 ne peut pas dépendre des revendications 5 et 6 mais seulement des revendications 1 à 4 et qu'en conséquence, la combinaison de la revendication 9 faisant référence au groupe R4 avec la revendication 6 qui ne mentionne pas de groupe R4 est impossible.

En effet, la revendication 1 du brevet EP 850 précise que dans la formule générale revendiquée "R4 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle ou allyle".

Or le brevet contesté EP 874, dans sa partie descriptive comporte la formule de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)- aminocarbonylméthyl]-benzoïque laquelle permet de constater que le groupe R4 est constitué par C2H5, qui correspond à la formule d'un groupe éthyle.

L'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque est un composé de la formule revendiquée dans la revendication n°1 du brevet EP 850 dans lequel: R1 représente une pipéridine

N

R2 représente un atome d'hydrogène,
R3 représente un groupe 3- méthyle-n-butyle
R4 un groupe éthyle
W représente un groupe carboxy.

Dès lors, la revendication 9 dudit brevet relative à "l'utilisation d'un composé pour la préparation d'un médicament pour traiter le diabète mellitus" vise bien l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)- aminocarbonylméthyl]-benzoïque objet de la revendication n°6.

Dans ces conditions, il est constant que le brevet EP 850 dévoile le principe actif ainsi que l'utilisation de ce principe actif comme médicament pour traiter le diabète mellitus.

Les sociétés demanderesse soutiennent que le brevet EP 850 dévoile également les moyens d'obtenir les énantiomères des racémates qu'elle divulgue.

Il convient de constater qu'en effet la partie descriptive du brevet EP 850 décrit dans son exemple 2 une voie de séparation d'un composé B structurellement très proche du racémate de la répaglinide pour conduire au composé E, énantiomère (S) (+), la seule différence entre le racémate de la Répaglinide et le composé B étant l'absence d'un radical méthyle sur la chaîne butyle R3.

Par ailleurs, le brevet EP 0 207 331 déposé le 10 juin 1986, divulgue dans sa revendication n°1 "deux nouvelles formes solides d'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque caractérisées par leurs spectres IR (Kbr) selon les figures B' et C', leurs énantiomères et leurs sels" et dans la revendication 6 "l'utilisation d'un des composés selon les revendications 1 à 3 ou ses sels physiologiquement acceptables selon la revendication 4, pour le traitement du diabète sucré".

La partie descriptive de ce brevet rappelle que dans le document EP A2 147 850, le composé acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)- aminocarbonylméthyl]-benzoïque (...) est décrit (...) qu'il est obtenu selon l'exemple 10 par hydrogénation catalytique de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque ; qu'il présente, comme ses sels d'additions physiologiquement acceptables et leurs énantiomères, les propriétés pharmacologiques intermédiaires, en particulier un effet hypoglycémiant. (...) L'effet hypoglycémiant a été testé sur des rats ainsi que l'effet toxique. Au bout de 14 jours aucun rat n'était mort.

Le tribunal relève qu'aucun de ces deux brevets, n'a étudié l'effet spécifique de l'énantiomère S(+) par rapport au racémate de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque.

Dès lors, faute d'être des antériorités de toutes pièces, les brevets EP 850 et EP 331 ne sont pas pertinents pour détruire la nouveauté de la revendication n° 1 opposée.

Sur l'activité inventive de la revendication n°1

Les sociétés demanderesse considèrent que la revendication n°1 du brevet EP 874 est nulle pour absence d'activité inventive dans la mesure où l'invention brevetée résulterait de manière évidente pour l'homme du métier de la combinaison des brevets antérieurs EP 850, EP 331, et de différents articles publiés à la date de dépôt de la demande de brevet.

L'article 56 de la Convention sur le brevet européen dispose qu'une "invention est considérée comme impliquant une activité inventive, si, pour un homme du métier, elle ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique."

Pour apprécier l'activité inventive, il faut rechercher si l'homme du métier qui a su identifier un problème technique était conduit de manière évidente à trouver la solution en combinant divers enseignements.

L'homme du métier, qui est en l'espèce un organicien spécialisé dans la synthèse de molécules organiques à visées thérapeutiques, informé de la structure et de l'activité des substances actives pharmaceutiques encore en développement ainsi que déjà utilisées, et de la préparation d'agents contenant de telles substances actives, et qui est intégré dans une équipe de spécialistes, qui est impliquée et informée de la découverte de nouvelles substances actives et de leur développement, cette équipe comprenant également compte tenu de l'objet, des pharmacologues et des médecins et vétérinaires impliqués en recherches cliniques ainsi que des chimistes et analystes, cherchait à résoudre le problème posé à savoir : préparer un antidiabétique approprié pour un traitement à long terme en utilisant une substance active appropriée, lequel agent antidiabétique possède des propriétés pharmacologiques avantageuses par rapport à l'état de la technique.

La littérature produite aux débats par les demanderesse est constituée par trois articles de E.J ARIENS :

- "stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology " (1984) publié dans le "European Journal of clinical pharmacology"

- "chirality in bioactive agents and its pitfalls" (mai 1986) publié dans TIPS

- "stereochemistry : a source of problems in medical chemistry" (1986) publié dans "Medical research reviews",

- par un article de F. JAMALI, R. MAHVAR et F.M. PASUITO, intitulé "enantioselective aspects of drug action and disposition: therapeutics pitfalls " (1989) publié dans le "Journal of pharmaceutical sciences".

- par une directive de février 1987 "pour la soumission d'un document justificatif de demande de mise sur le marché pour la fabrication de substances thérapeutiques du "center for drug evaluation and research food and drug administration department of health and human service" de Rockville, Maryland qui indique que "la réglementation exige une description complète des caractéristiques physiques et chimiques de la substance thérapeutique" et notamment la "stéréochimie (identification des centres chiraux, isomérisation cis-trans, etc...); rapports des énantiomères ou des formes solides (par exemple, pour les racémates

2

et pour les mélanges définis d'isomères ou d'énantiomères ou de formes solides.)" et rappelait que "les impuretés peuvent avoir des effets cliniques ou toxicologiques importants. Il doit être noté que (même pour le racémate) les énantiomères peuvent être considérés comme des impuretés".

Les différents articles publiés par M. ARIENS montrent que pour une molécule thérapeutique chirale "souvent un seul énantiomère est actif sur le plan thérapeutique, ce qui ne signifie pas que l'autre énantiomère n'est pas inactif. Il se peut très bien qu'il contribue aux effets secondaires", que "les énantiomères et les stéréoisomères en général doivent être considérés comme des composés chimiques différents, en particulier lorsqu'ils sont destinés à des fins biologiques. Les médicaments(...) racémiques contiennent habituellement 50% ou plus d'un isomère inactif (...); que les énantiomères doivent en particulier du point de vue biologique être considérés comme des substances différentes. Le fait de négliger la stéréochimie dans le développement et l'application de médicaments et d'agents bioactifs conduit à des idées fausses et constitue une source de problèmes en pharmacocinétique".

La conclusion de l'article paru en 1989 F. JAMALI, indique que "la communauté scientifique a généralement conscience que les énantiomères d'un médicament peuvent représenter des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différentes (...) Il y a eu des avancées très importantes dans la disponibilité commerciale des colonnes chromatographiques et des agents nécessaires à la séparation des énantiomères. En conséquence, les connaissances analytiques requises n'appartiennent plus au domaine exclusif des "spécialistes".

La société BOEHRINGER fait valoir qu'en fait à l'époque du dépôt de la demande de brevet contesté la question de l'intérêt de la séparation systématique des énantiomères d'un mélange racémique était ardemment débattue et produit à l'appui de ses dires deux articles l'un du professeur Tessa intitulé : "chiral aspect of drug metabolism" publié en février 1986 dans le journal TIPS, l'autre de A. M. KRSTULOVIC, publié en 1989 dans le "Journal of Chromatography" intitulé "racemates versus enantiomerically pure drugs: putting high-performance liquid chromatography to work in the section process".

Au soutien de son argumentation la société BOEHRINGER reprend deux passages des articles qu'elle produit:

- un extrait de l'article du professeur TESSA ainsi rédigé : "le fait d'affirmer, sans nuances, que les médicaments racémiques contiennent 50% d'impuretés, constitue une simplification grossière et vouloir rendre obligatoire la séparation de l'ensemble des médicaments chiraux sur le marché augmenterait considérablement le coût de ceux-ci".

-un extrait de l'article de M. KRSTULOVIC, aux termes duquel: "le concept de contamination à 50% a été avancé pour les substances médicamenteuses contenant un centre chirale et on s'attend à ce que les organismes de réglementation continuent à s'intéresser à ce sujet. Toutefois cette perspective doit être considérée comme une dernière extrémité, car avec le développement de médicaments hautement puissants, les doses administrées et donc la probabilité d'effets secondaires indésirables diminue également. Les exceptions concernent les médicaments dont les effets pharmaceutiques sont mal définis ou ceux pour lesquels les effets indésirables seraient stéréoselectifs".

Pour mieux comprendre la portée de ces articles, il convient de se reporter à leur contenu.

Le tribunal observe que l'article de M. KRUSTLOVIC, soulignait notamment "que la composition stéréométrique du médicament (est) devenue un sujet clé dans le développement, l'approbation réglementaire et le marketing" et que "dans la mesure où les demandes concernant la pureté des médicaments est de plus en plus importante, la question se pose de savoir si un mélange racémique doit être automatiquement considéré comme impur à 50%. La réponse est complexe et requiert des évaluations comparatives attentives d'activités, toxicités et pharmacocinétiques des deux énantiomères" et relevait que "compte tenu de ce qui précède même si la décision finale est de commercialiser un mélange racémique plutôt que le médicament énantiomiquement pur, les études de pharmacocinétique et pharmacologie clinique d'un médicament doivent être réalisées sur des isomères distincts pour justifier la décision prise" (puis l'article exposait un certain nombre de procédés pour préparer des énantiomères purs (...) et précisait que "le choix final entre l'énantiomère pur et le racémate devra être fait sur la base de considérations risques bénéfice et coût bénéfice".

Par ailleurs, le Professeur TESSA indiquait que l'homme du métier doit se poser les questions suivantes :

- " l'activité thérapeutique du principe actif est-elle énantiosélective, autrement dit l'activité thérapeutique est-elle davantage portée par un énantiomère que par l'autre?
- l'énantiomère inactif ou moins actif est-il à l'origine d'effets secondaires pharmacologiques pharmacodynamiques?
- existe-t-il des interactions pharmacodynamiques entre les deux énantiomères présents dans le racémate?
- quelles sont les conséquences thérapeutiques de l'interaction constatée entre les énantiomères?

Dans ces conditions, c'est à juste titre que les sociétés demanderesse relèvent que l'homme du métier qui était incité par l'article du Professeur TESSA à étudier si "l'activité thérapeutique du principe actif était énantiosélective" devait pour ce faire évaluer chaque énantiomère.

L'article de M. KRUSTLOVIC, l'incitait de la même manière à procéder à cette étude avant de prendre sa décision finale.

Dès lors, ces articles ne dissuadent pas l'homme du métier d'étudier chaque énantiomère.

L'homme du métier n'avait donc à l'époque aucun préjugé à vaincre pour procéder à l'étude des deux énantiomères, même si le résultat obtenu, s'il avait été sans intérêt particulier, aurait pu le dissuader d'aller plus loin et de chercher à commercialiser l'énantiomère S+.

Les parties interprètent de manières opposées les résultats figurant dans le brevet EP 850 de l'étude du composé B, dont la formule est très voisine de celle de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)- aminocarbonylméthyl]-benzoïque et de son énantiomère S+. Les demanderesse considèrent que cette étude montre que seul l'énantiomère S+ est actif ce qui ne pouvait qu'inciter l'homme du métier à penser qu'il en était de même pour l'énantiomère

S+ du racémate de la Répaglinide. La défenderesse soutient qu'au contraire les résultats obtenus auraient dissuadé l'homme du métier de procéder à l'étude de l'énantiomère S+ du racémate de la Répaglinide.

Le tribunal constate qu'en fait les résultats obtenus dans cette étude sont peu significatifs. En effet, ces résultats montrent qu'il n'y a pas d'effet dose entre ce qui est mesuré pour 1 mg/Kg de racémate et 0,5 mg/Kg, car on est probablement au plateau de l'effet.

En conséquence, l'homme du métier ne pouvait pas conclure car quant on compare une dose de 0.5 mg/Kg d'énantiomère S :

- ou bien elle est responsable de tout l'effet et on doit observer ce qu'on voit

avec 1 mg/Kg de racémate (ce qui est le cas)

- ou bien elle partage les effets avec le racémate R et on doit observer ce qu'on voit avec le racémate 0,5 (ce qui est le cas aussi).

Dans ces conditions ces données ne permettent pas de conclure lequel des énantiomères est actif.

Dès lors, ceci ne pouvait qu'inciter à réaliser la même expérience à des doses auxquelles on voit une différence d'effet entre les deux doses de racémate et ne pouvaient dissuader l'homme du métier d'étudier l'énantiomère S+ du racémate de la Répaglinide.

La société BOEHRINGER soutient qu'il lui a fallu vaincre un préjugé pour procéder à l'étude de l'énantiomère S+ de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque, car ayant à sa disposition un racémate, sous forme cristalline, très efficace dont les études avaient montré qu'il n'avait aucun effet toxique, elle n'avait donc aucun raison de procéder à l'étude de l'énantiomère S+.

Le tribunal relève que l'antériorité EP331 enseigne que le racémate de la Répaglinide est beaucoup plus efficace que les composés B et E étudiés dans le brevet EP 850.

Les données expérimentales des essais animaux du racémate de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque sont également enseignées par EP331 et montrent qu'il n'a pas d'effet toxique.

Ce composé fait l'objet d'une sélection supplémentaire en ce qu'il engendre déjà sous forme racémique une action élevée constante et durable, diminuant le sucre sanguin, déjà à un cinquième ou à un dixième de la dose unitaire d'autres dérivés de l'acide benzoïque.

Par ailleurs, l'action pharmacologique avec les paramètres déterminants est obtenue dans le document EP 331 en solution et ainsi est indépendante des propriétés de la substance solide que ce soient des formes cristallines ou d'autres aspects particuliers de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque.

Dans ces conditions, l'homme du métier, connaissant la littérature diffusée sur l'intérêt de savoir si l'activité thérapeutique du principe actif est énantiosélective, et qui souhaitait préparer un antidiabétique approprié pour un traitement à long terme en utilisant une substance active appropriée, lequel agent antidiabétique possède des propriétés

pharmacologiques avantageuses par rapport à l'état de la technique, n'avait aucun préjugé à vaincre pour étudier les effets des deux énantiomères de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque, dont le racémate se révélait très prometteur.

Au contraire, il résulte de l'étude de la littérature communiquée disponible à l'époque du dépôt de la demande de brevet que l'homme du métier était encouragé à étudier l'action de chaque énantiomère d'une molécule chirale utilisée comme médicament, la littérature communiquée par la société défenderesse ne le dissuadant pas de le faire, mais au contraire l'incitant à étudier chaque énantiomère.

C'est à juste titre que les demanderesses soulignent que l'homme du métier aurait entrepris la séparation des énantiomères de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque en utilisant la méthode décrite dans l'antériorité EP 850 pour séparer le composé E, énantiomère S+ dans le racémate qu'est le composé B.

La société BOEHRINGER soutient que l'utilisation du Répaglinide en tant que principe actif, parfaitement adapté à la préparation d'un antidiabétique de longue durée en raison de ses propriétés pharmacologiques inattendues est inventive.

Il y a lieu de rappeler qu'un effet considéré comme inattendu peut receler une activité inventive.

Cependant, dans les cas où compte tenu de l'état de la technique, l'homme du métier serait arrivé d'une manière évidente à un résultat correspondant aux termes d'une revendication, vu qu'il pouvait s'attendre à ce que la combinaison des enseignements des documents compris dans l'état de la technique apporte un avantage, une telle revendication est dépourvue d'activité inventive, indépendamment du fait qu'un effet supplémentaire éventuellement inattendu est obtenu.

En l'espèce, l'effet hypoglycémiant du racémate de la Répaglinide, était divulgué par les antériorités EP 850 et EP 331 ainsi que les méthodes pouvant être mises en oeuvre pour sélectionner les énantiomères d'un composé proche de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque.

Par ailleurs, l'homme du métier savait observer l'activité de chacun des énantiomères vis-à-vis du taux de glucose dans le sang en suivant le protocole décrit dans l'antériorité EP 850.

A supposer que l'homme du métier étudie les effets de l'énantiomère S+ de l'acide 2-éthoxy-4-[N-(1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl)-aminocarbonylméthyl]-benzoïque et trouve qu'il s'agissait de l'énantiomère actif, il pouvait s'attendre à obtenir un effet thérapeutique identique pour une dose deux fois moins importante.

Dans le cas présent, le bénéfice observé suite au remplacement du racémate par l'énantiomère S+, va au delà d'une réduction par deux des taux plasmatiques et, par voie de conséquence, de la charge que constitue le principe actif pour l'organisme.



Le tribunal considère que l'effet supplémentaire et inattendu obtenu selon lequel " par rapport à la dose unitaire multipliée par deux dans le cadre d'un racémate, on évite des charges de substance inutilement élevées et de longue durée, de sorte qu'il en résulte des concentrations plasmatiques de principe actif sensiblement plus basses, qui vont au-delà de l'avantage normal de la division par deux de la dose dans le cas de l'application d'un énantiomère " , constitue un simple effet supplémentaire qui survient de lui-même, au cours des études suggérées par l'état de la technique, qui ne confère aucun caractère inventif .

Dès lors, la revendication n°1 du brevet litigieux doit être annulée faute d'activité inventive.

Sur la nullité des revendications n°2 et 3

Les revendications 2 et 3 sont rédigées de la façon suivante:

Revendication n°2

« Utilisation de l'acide

(S)(+)2-éthoxy-4-[N-[1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl]aminocarbonylméthyl]-benzoïque selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'on utilise le principe actif avec une pureté optique d'au moins ee=95 ou un sel physiologiquement acceptable de celui-ci. »

Revendication n°3 :

« Utilisation de l'acide (S)(+) -2-éthoxy-4-[N-[1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl]aminocarbonylméthyl]-benzoïque selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'on utilise le principe actif avec une pureté optique d'au moins ee=98 ou un sel physiologiquement acceptable de celui-ci. »

Les sociétés demanderesse soutiennent que ces revendications seraient nulles pour défaut de nouveauté et défaut d'activité inventive.

Il est constant qu'en chimie organique de synthèse, il est de pratique courante pour l'homme du métier de continuer à purifier un composé chimique obtenu selon un procédé particulier jusqu'à ce qu'il atteigne le degré de pureté requis. Un composé connu n'acquiert pas la nouveauté simplement du fait qu'il est préparé sous une forme plus pure. Il en résulte qu'en général, un document divulguant un composé chimique rend disponible ce produit au sens de l'article 54 de la convention, dans tous les degrés de pureté.

En l'espèce, les antériorités EP850 et EP 331 divulguent le racémate de la répaglinide dans les degrés de pureté souhaités ainsi que son utilisation comme agent antidiabétique.

Dès lors, ces revendications sont nulles pour défaut de nouveauté.

Sur la nullité des revendications n°4 à 7

Revendication n°4 :

« Utilisation de l'acide (S)(+) 2-éthoxy-4-[N-[1-(2-pipéridinophényl)-3-méthyl-1-butyl]aminocarbonylméthyl]-benzoïque ou d'un sel physiologiquement acceptable de celui-ci comme principe actif d'un antidiabétique de longue durée selon la revendication 1, 2 ou 3

caractérisée en ce que la dose unitaire est située dans un domaine de 0,25 à 5,0 mg. »

Revendication n°5 :

« Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que la dose unitaire est située dans un domaine de 0,5 mg. »

Revendication n°6 :

« Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que la dose unitaire est située dans un domaine de 1,0 mg. »

Revendication n°7 :

« Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que la dose unitaire est située dans un domaine de 2,0 mg. »

Les sociétés demanderesse soulignent à juste titre que la partie descriptive du brevet EP 874 ne comporte aucun résultat expérimental quant à l'utilisation de ces doses. Dès lors, la fixation d'une teneur en principe actif de manière arbitraire sans être étayée par des résultats expérimentaux et sans qu'aucun effet pharmaceutique y soit associé, ne peut pas à elle seule être suffisante pour justifier d'une activité inventive.

Dans ces conditions, il y a lieu d'annuler les revendications 4 à 7 du brevet EP 874;

Sur l'application de l'article 700 du code de procédure civile

L'article 700 du code de procédure civile dispose que : " (...) dans toutes les instances, le juge condamne la partie tenue aux dépens ou, à défaut, la partie perdante à payer à l'autre partie la somme qu'il détermine, au titre des frais exposés et non compris dans les dépens. Le juge tient compte de l'équité ou de la situation économique de la partie condamnée. Il peut même d'office, pour des raisons tirées des mêmes considérations, dire qu'il n'y a pas lieu à cette condamnation".

L'équité commande d'accorder aux sociétés demanderesse une indemnité totale de 50 000 euros en application de l'article 700 du code de procédure civile.

Sur l'exécution provisoire

Il ne paraît pas nécessaire en l'espèce d'ordonner l'exécution provisoire de la présente décision.

Sur les dépens

La société défenderesse qui succombe dans ses prétentions doit être condamnée au entier dépens avec distraction au profit de Maître Pierre COUSIN, avocat, en application de l'article 699 du code de procédure civile.

PAR CES MOTIFS

Le tribunal, statuant publiquement par jugement contradictoire, rendu en premier ressort et mis à disposition au greffe,

Annule la revendication 1 de la partie française du brevet européen n° 0589 874 pour défaut d'activité inventive ;

Annule les revendications 2 et 3 de la partie française du brevet européen n° 0589 874 pour défaut de nouveauté ;

Annule les revendications 4 à 7 de la partie française du brevet européen n° 0589 874 pour défaut d'activité inventive ;

Dit que la décision sera inscrite au Registre National des Brevets à l'initiative de la partie la plus diligente ou sur réquisition du greffier, une fois la décision devenue définitive ;

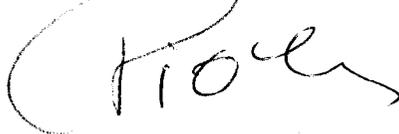
Condamne la société BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co à payer à la société HEXAL et à la société SANDOZ, la somme totale de 50 000 euros en application de l'article 700 du code de procédure civile,

Dit n'y avoir lieu au prononcé de l'exécution provisoire.

Condamne la société BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & CoKG aux dépens, avec distraction au profit de Maître P i e r r e COUSIN, avocat, en application de l'article 699 du code de procédure civile.

Fait et jugé à PARIS, le 7 mai 2010

LE GREFFIER



LE PRESIDENT

