

Copies exécutoires
délivrées aux parties le :

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS

COUR D'APPEL DE PARIS

Pôle 5 - Chambre 1

ARRÊT DU 29 OCTOBRE 2019

(n° 126/2019, 22 pages)

Numéro d'inscription au répertoire général : 18/03876 - N° Portalis 35L7-V-B7C-B5DBK

Décision déferée à la cour : Jugement du 26 Janvier 2018 - Tribunal de Grande Instance de PARIS - RG n° 16/01225

APPELANTE

SAS ETHYPHARM

Immatriculée au registre du commerce et des sociétés de NANTERRE sous le numéro 311 999 833

Agissant poursuites et diligences de ses représentants légaux domiciliés ès qualités audit siège

194 Bureaux de la Colline - Bâtiment D
92213 SAINT CLOUD CEDEX

Représentée par Me Luca DE MARIA de la SELARL PELLERIN - DE MARIA - GUERRE, avocat au barreau de PARIS, toque : L0018

Assistée de Me Raphaëlle DEQUIRÉ-PORTIER et Me Marie-Ange POZZO DI BORGO toutes deux de l'AARPI GIDE LOYRETTE NOUEL, avocats au barreau de PARIS, toque : T03,

INTIMÉE

La société MERCK SHARP & DOHME CORP

Prise en la personne de ses représentants légaux domiciliés ès qualités audit siège

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907

Rahway NJ 07065-0907

USA

Représentée par Me Jeanne BAECHLIN de la SCP Jeanne BAECHLIN, avocat au barreau de PARIS, toque : L0034

Assistée de Me Pauline DEBRÉ de LINKLATERS LLP, avocat au barreau de PARIS, toque : J030, et de Me Jean-François MERDRIGNAC, avocat au barreau de PARIS, toque : P0512

COMPOSITION DE LA COUR :

L'affaire a été débattue le 26 Juin 2019, en audience publique, devant la Cour composée de :

Monsieur David PEYRON, Président de chambre
Mme Isabelle DOUILLET, Conseillère
M. François THOMAS, Conseiller

qui en ont délibéré.

Un rapport a été présenté à l'audience dans les conditions prévues à l'article 785 du code de procédure civile.

Greffier, lors des débats : Mme Liselotte FENOUIL

ARRÊT :

- Contradictoire
- par mise à disposition de l'arrêt au greffe de la Cour, les parties en ayant été préalablement avisées dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l'article 450 du code de procédure civile.
- signé par David PEYRON, Président de chambre et par Karine ABELKALON, greffier, auquel la minute de la décision a été remise par le magistrat signataire.

EXPOSÉ DES FAITS

La société **ETHYPHARM** se présente comme étant un laboratoire pharmaceutique français, créé en 1977, qui a fabriqué et mis sur le marché plus de 50 produits thérapeutiques dans le monde et compte comme clients des laboratoires princeps et des génériqueurs.

Elle expose envisager de commercialiser un générique de l'aprépitant, principe actif utilisé notamment pour le traitement des nausées liées à la chimiothérapie, après l'expiration des droits de propriété industrielle protégeant ce principe actif. Dans le cadre de ce projet qui a démarré en avril 2012, elle a déposé plusieurs demandes d'AMM en février 2016 notamment en France.

La société américaine **MERCK SHARP & DOHME CORP** (ci après **MSD**) est une filiale du groupe pharmaceutique américain dirigé par la société **MERCK & Co, Inc**, plus particulièrement spécialisée dans les traitements du diabète, du cancer, de l'hépatite C et les vaccins. Elle indique consacrer chaque année plus de sept milliards de dollars dans ses efforts de recherche.

Le groupe MSD a mené dans les années 1990 un programme de recherche sur les antagonistes des récepteurs de la tachykinine (projet substance P). Cette substance, à l'origine de très nombreux troubles notamment du système nerveux central tels que des troubles psychiatriques, des maladies inflammatoires ou des nausées et vomissements, est activée lorsqu'elle se fixe sur ses récepteurs.

L'aprépitant est un antagoniste des récepteurs de la tachykinine et plus précisément des récepteurs de la substance P ; en empêchant la substance P de se fixer sur ses récepteurs, l'aprépitant permet donc d'éviter l'apparition de ces troubles.

Le groupe MSD a déposé le 9 décembre 2002, sous priorité d'une demande de brevet américain du 10 décembre 2001, un brevet européen EP 1 455 756 (EP 756) délivré le 9 juillet 2008 qui vise à proposer une composition nanoparticulaire du principe actif "aprépitant" présentant une meilleure biodisponibilité orale que les compositions pharmaceutiques connues et ayant pour titre "composition pharmaceutique nanoparticulaire à base d'un antagoniste du récepteur de la tachykinine".

Ce brevet a fait l'objet le 6 avril 2009 d'une opposition par deux génériqueurs, les sociétés TEVA et HEXAL.

La société MSD a alors soumis une requête en modification, et par décision du 3 décembre 2010, la division de l'opposition de l'OEB a rejeté l'opposition et jugé que le brevet sous sa forme modifiée était valide.

Par décision du 17 juillet 2014, la chambre des recours a rejeté les recours engagés par les sociétés TEVA et HEXAL à l'encontre de la décision du 3 décembre 2010.

La publication de ce brevet, dont est titulaire la société MSD, est intervenue le 23 septembre 2015 et il est à jour du paiement de ses annuités.

La forme nanonisée de l'aprépitant revendiquée par le brevet EP 756 est un médicament dénommé EMEND, dont la structure chimique était protégée par le brevet EP 394. Ce médicament est commercialisé en France depuis septembre 2004.

Le 9 novembre 2015, la société ETHYPHARM a écrit à la société MSD pour lui indiquer qu'elle estimait que le brevet EP 756 était nul et lui demander d'y renoncer. Puis, le 2 décembre 2015, elle l'a assignée en nullité de la partie française du brevet EP 756.

Par jugement contradictoire du 26 janvier 2018, le tribunal de grande instance de Paris a :

- rejeté la fin de non-recevoir tirée de la prescription de l'action en nullité du brevet EP 756,
- débouté la société ETHYPHARM de l'ensemble de ses demandes,
- condamné la société ETHYPHARM à verser à la société MSD la somme de 200 000 euros en application de l'article 700 du code de procédure civile,
- condamné la société ETHYPHARM aux dépens qui seront recouverts conformément à l'article 699 du code de procédure civile,
- ordonné l'exécution provisoire.

La société ETHYPHARM a fait appel et, par conclusions du 14 mai 2019, demande à la Cour de:

- infirmer le jugement du tribunal de grande instance de Paris en ce qu'il a:
 - / débouté Ethypharm de ses demandes en nullité des revendications n°1 à 9 de la partie française du brevet EP 1 455 756 B2
 - / condamné Ethypharm aux dépens et à verser à la société Merck Sharp & Dohme Corp la somme de 200 000 euros au titre de l'article 700 du code de procédure civile,

Et statuant à nouveau, de,

- juger que les revendications n°1 à 9 de la partie française du brevet EP 1455 756 B2 ont été étendues au-delà de la portée du brevet délivré,
- juger que les revendications n°1 à 9 de la partie française du brevet EP 1455 756 B2 doivent être annulées pour insuffisance de description,
- juger que les revendications n°1 à 9 de la partie française du brevet EP 1455 756 B2

- sont dépourvues d’activité inventive,
- En conséquence, prononcer la nullité des revendications n°1 à 9 de la partie française du brevet EP 1 455 756 B2,
- ordonner la transmission de la décision à intervenir à l’INPI et à l’OEB aux fins d’inscription au Registre national des brevets et au Registre européen des brevets, à l’initiative du greffier ou de la partie la plus diligente et aux frais de Merck Sharp & Dohme Corp,
- ordonner à la société Merck Sharp & Dohme Corp de payer à Ethypharm la somme de 300. 000 euros, en application de l’article 700 du code de procédure civile,
- condamner la société Merck Sharp & Dohm Corp aux entiers dépens.

Par conclusions du 20 mai 2019, la société MERCK Sharp & Dohme Corp demande à la Cour de:

A titre principal,

- infirmer le jugement dont appel en ce qu’il a jugé recevables comme non prescrites les demandes de la société Ethypharm à l’encontre de la société Merck, Sharp & Dohme Corp,

Et statuant à nouveau,

- déclarer irrecevables car prescrites les demandes de la société Ethypharm à l’encontre de la société Merck, Sharp & Dohme Corp.,

A titre subsidiaire,

- confirmer le jugement dont appel en ce qu’il a jugé que la demande de nullité des revendications du brevet européen n° 1 455 756 B2 est mal fondée,

A titre infiniment subsidiaire,

- juger que, indépendamment de la revendication 1, les revendications dépendantes 2 à 9 du brevet européen n° 1 455 756 B2 sont valides,

En conséquence,

- débouter la société Ethypharm de l’ensemble des demandes, fins et prétentions à l’égard de la société Merck, Sharp & Dohme Corp.,

En tout état de cause, et ajoutant au jugement,

- condamner la société Ethypharm à payer à la société Merck Sharp & Dohme Corp. la somme de 300 000 €, sauf à parfaire, en application de l’article 700 du code de procédure civile,
- condamner la société Ethypharm aux entiers dépens, dont distraction au profit de la SCP Jeanne Baechlin, avocats au barreau de Paris, conformément à l’article 699 du code de procédure civile.

L’ordonnance de clôture a été prononcée le 21 mai 2019.

MOTIVATION

Présentation du brevet EP1455 756

Ce brevet a été déposé le 9 décembre 2002 sous priorité américaine du 10 décembre 2001, il a été délivré le 9 juillet 2008. A la suite de sa modification, il contient 9 revendications.

Il s'intitule "*composition pharmaceutique nanoparticulaire à base d'un d'antagoniste du récepteur de la tachykinine*" et avait pour titulaire la société Merck Sharp & Dohme Corp, laquelle l'a cédé dans le cadre d'une restructuration interne à la société Schering Corporation, désormais MSD.

Il porte sur une composition d'aprépitant ayant une taille de particule inférieure à environ 1000 nm. La composition brevetée comprend des particules d'aprépitant ayant adsorbé sur leur surface un stabilisant de surface permettant de maintenir une taille de particule inférieure à environ 1000 nm.

Le brevet expose que la substance P est un undécapeptide appartenant à la famille des tachykinines et que des preuves ont été étudiées quant à l'utilité des antagonistes des récepteurs de tachykinines dans le traitement de différentes douleurs, maladies et troubles.

Des tentatives ont été faites pour fournir des antagonistes des récepteurs de la substance P et d'autres peptides tachykinines pour traiter plus efficacement ces douleurs, maladies et troubles.

Il cite plusieurs brevets, dont le brevet US 5.719.147 qui divulgue un composé "2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)éthoxy)-3-(S)-(4-fluoro)phényl-4-(3-(5-oxo-1H,4H,-1,2,4-triazolo)méthylmorpholine)" visé à la revendication 1 du présent brevet, composé dont le principe actif est l'aprépitant.

Il ajoute que des compositions de nanoparticules décrites dans le brevet US 5.145.684 sont constituées d'un agent thérapeutique ou diagnostic faiblement soluble ayant adsorbé à sa surface un stabilisant de surface non-réticulé.

L'invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques qui emploient des compositions nanoparticulaires du composé d'aprépitant et au moins un stabilisant de surface, adsorbé à la surface du composé.

Selon le brevet, il a été découvert qu'une suspension, une dispersion ou une formulation à dosage solide du composé (dont le principe actif est l'aprépitant) à une taille de particule inférieure à 1000 nm et d'un stabilisant de surface améliore substantiellement la biodisponibilité du composé.

Le brevet précise que les stabilisants de surface utiles, connus de l'état de la technique et notamment décrits dans le brevet US 51.145.684 sont réputés inclure ceux qui adhèrent physiquement à la surface de l'agent actif mais ne se lient pas chimiquement et n'interagissent pas avec l'agent actif, que le stabilisateur de surface est adsorbé à la surface du composé dans une quantité suffisante pour maintenir une taille moyenne de particule efficace inférieure à 2000nm pour l'agent actif, et que les molécules individuellement adsorbées du stabilisant de surface sont essentiellement exemptes de réticulation intermoléculaire.

L'invention porte, selon sa description, sur une composition nanoparticulaire comprenant ledit composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, la composition ayant, adsorbé à la surface, un stabilisant de surface dans une quantité suffisante pour maintenir une taille de particules moyennes inférieure à environ 1000 nm, de préférence inférieure à environ 400 nm, plus préférentiellement inférieure à environ 250 nm, et encore plus préférentiellement inférieure à environ 100 nm.

La revendication 1 se lit comme suit

“Composition nanoparticulaire comprenant le composé 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)éthoxy)-3-(S)-(4-fluoro)phényl-4-(3-(5-oxo-1H,4H,-

1,2,4-triazolo)méthylmorpholine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, le composé ayant, adsorbé sur sa surface, au moins un stabilisant de surface en une quantité suffisante pour maintenir une taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000nm, où ‘taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000nm’ veut dire qu’au moins 95% en poids des particules ont une taille de particule inférieure à environ 1000nm”.

Selon la société MSD, le brevet porte sur la composition de particules du principe actif “aprépitant” ayant adsorbé sur leur surface un stabilisant de surface permettant de maintenir une taille de particule inférieure à 1000 nm. La société MSD ajoute que cette composition d’aprépitant sous forme de très petites particules permet d’améliorer substantiellement la biodisponibilité du principe actif, que la mise au point de cette composition est à la base du développement de l’EMEND, seul médicament à usage humain à base d’aprépitant administré par voie orale.

Selon ETHYPHARM, la revendication 1 porte sur une composition comprenant le principe actif d’aprépitant et ses sels, et la présence d’un stabilisateur de surface en quantité suffisante pour maintenir les particules à une taille suffisamment réduite.

Sur la prescription de l’action en nullité du brevet EP 756

Dans son jugement, le tribunal a considéré que l’action n’était pas prescrite en retenant que la société ETHYPHARM n’avait pas nécessairement connaissance du brevet 756 dès sa publication le 9 janvier 2008, ce d’autant qu’il a été modifié au cours d’une procédure d’opposition, et que ce n’est que le 7 juillet 2014 - date de la décision de la chambre de recours de l’OEB validant sa version modifiée-, que la rédaction du brevet dont la nullité est demandée a été stabilisée.

La société MSD soutient que l’action d’Ethypharm est prescrite, le point de départ du délai de prescription étant le jour où le demandeur à l’action en nullité a connu, ou aurait dû connaître, le fait que le brevet constituait ou pouvait constituer une entrave à l’activité économique qu’il exerce ou projette d’exercer dans le domaine de l’invention, et qu’en l’espèce ETHYPHARM connaissait nécessairement, dès 2008 et au plus tard en juillet 2010, le brevet de MSD et l’entrave qu’il pouvait constituer. Elle ajoute que même en retenant comme point de départ la stabilisation du texte du brevet, son champ maximal de protection était connu dès sa publication, le 9 juillet 2008.

Elle relève que les chefs de nullité invoqués par la société ETHYPHARM étaient connus dès cette délivrance, que la revendication 1 du brevet a été modifiée après les observations accessibles sur le site de l’OEB depuis le 30 novembre 2009, soit plus de cinq ans avant l’assignation, et que la publication d’une version B2 du brevet après l’opposition ne peut relancer le délai de prescription.

La société ETHYPHARM soutient que son action porte sur la version du brevet EP756 B2 tel que modifié, dont la version limitée a été publiée le 23 septembre 2015, et que c'est cette date, ou au plus tôt le 7 juillet 2014, soit la date de la décision de la chambre de recours de l'OEB, qui devrait être retenue comme celle formant le point de départ de la prescription. Elle considère que chaque modification par le breveté du texte de son brevet fait courir un nouveau délai de prescription, et que ce n'est qu'après sa publication que la version B2 du brevet est devenue opposable aux tiers.

Ayant assigné le 2 décembre 2015, son action a été introduite deux mois et demi après la publication du brevet EP756B2, seize mois après la date à laquelle le texte et la portée de ce brevet ont été stabilisés, et trois ans et huit mois après la date à laquelle elle a démarré son projet de lancer un générique de l'aprépitant en avril 2012, de sorte qu'elle n'est pas prescrite.

Sur ce

L'article 2224 du code civil dispose que "les actions personnelles ou mobilières se prescrivent par cinq ans à compter du jour où le titulaire d'un droit a connu ou aurait dû connaître les faits lui permettant de l'exercer".

L'article 64 de la convention sur le brevet européen prévoit notamment que celui-ci "confère à son titulaire, à compter de la date à laquelle la mention de sa délivrance est publiée au Bulletin européen des brevets et dans chacun des Etats contractants pour lesquels il a été délivré, les mêmes droits que lui conférerait un brevet national délivré dans cet Etat".

Le texte du brevet ayant été modifié à l'occasion d'une procédure d'opposition engagée à son encontre, la chambre des recours de l'OEB a rendu le 17 avril 2014 sa décision sur les recours engagés à l'encontre de la décision du 3 décembre 2010 de la division de l'opposition de l'OEB qui n'avait pas fait droit à l'opposition et jugé que le brevet sous sa forme modifiée était valide.

La version limitée du brevet EP756 B2 a ensuite été publiée le 23 septembre 2015, et c'est alors que ledit brevet dans sa forme modifiée est devenu opposable aux tiers.

Ce n'est qu'à cette date que la société ETHYPHARM a pu prendre connaissance de la version stabilisée du brevet EP756 B2 modifié et appréhender le brevet et son étendue de manière utile.

La société MSD ne peut soutenir qu'il convient de prendre en considération la date de délivrance du brevet, soit le 9 juillet 2008, comme point de départ du délai de prescription, alors qu'après cette date le brevet pourrait voir sa protection étendue par une limitation intervenant à l'occasion d'une opposition.

Le jugement sera donc confirmé en ce qu'il a écarté la prescription invoquée par la société MSD.

Sur l'extension de la protection du brevet

Le tribunal a retenu que la précision apportée à la revendication 1 n'étend pas la protection, et que la revendication initiale ne pouvait être comprise comme indiquant que "100% des particules ont une taille inférieure à 1000 nm", ce d'autant que la précision en cause était mentionnée au paragraphe 78 de la description du brevet, au vu de laquelle s'interprètent les revendications.

La société ETHYPHARM analyse la revendication 1 du brevet tel que délivré comme indiquant que toutes les particules devaient avoir une taille moyenne efficace inférieure à environ 1000nm, et qu'à la suite de la modification seulement 95% des particules en poids doivent avoir une taille inférieure à 1000 nm, de sorte que certaines compositions, exclues de la revendication 1 délivrée, entrent dans le champ de la revendication 1 modifiée. Elle ajoute que "diamètre moyen d'une particule" renvoie à la taille de chaque particule individuelle et non à la moyenne des tailles de particules, et soutient que la description du brevet tel que délivré comportait deux définitions contradictoires et incompatibles de la notion "taille moyenne efficace", aux §39 et §78.

La société MSD déclare avoir apporté la précision à la revendication 1 du brevet au cours de la procédure d'opposition devant l'OEB, afin d'éviter toute discussion sur la "taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000 nm". Selon elle, la modification est plus contraignante car elle impose que les compositions contiennent des particules dont 95% en poids ont une taille inférieure à 1000nm, alors que la version délivrée protégeait des particules dont au moins 50% en poids avaient une taille inférieure à 1000 nm. Elle affirme que la revendication 1 telle que délivrée ne signifiait pas que toutes les particules devaient avoir une taille moyenne efficace inférieure à 1000 nm.

Sur ce

La revendication 1 du brevet 756 telle que délivrée était la suivante :

“Composition nanoparticulaire comprenant le composé 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)éthoxy)-3-(S)-(4-fluoro)phényl-4-(3-(5-oxo-1H,4H,-1,2,4-triazolo)méthylmorpholine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, le composé ayant, adsorbé sur sa surface, au moins un stabilisant de surface en une quantité suffisante pour maintenir une taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000nm”.

La revendication 1 du brevet 756 telle que modifiée est la suivante :

“Composition nanoparticulaire comprenant le composé 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)éthoxy)-3-(S)-(4-fluoro)phényl-4-(3-(5-oxo-1H,4H,-1,2,4-triazolo)méthylmorpholine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, le composé ayant, adsorbé sur sa surface, au moins un stabilisant de surface en une quantité suffisante pour maintenir une taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000nm, où 'taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000nm' veut dire qu'au moins 95% en poids des particules ont une taille de particule inférieure à environ 1000nm”.

Ainsi, la revendication modifiée précise que la "la taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000nm" prévue initialement doit être interprétée en ce "qu'au moins 95% en poids des particules ont une taille de particule inférieure à environ 1000nm".

Si la description du brevet (§39) tel que délivré prévoyait "une granulométrie efficace moyenne inférieure à environ 1000nm" signifie qu'au moins 50% des particules" d'après "présentent une granulométrie moyenne inférieure à environ 1000nm lorsqu'elle est mesurée par les techniques ci-dessus", le paragraphe précédent précise que "la taille des particules est déterminée par la taille de particule moyenne en poids telle que mesurée par des techniques de mesures conventionnelles de taille de particule, bien connues de l'homme de l'art".

Ainsi, la mesure de la granulométrie alors prévue s'effectuait en poids, tout comme dans le §78 du brevet délivré selon lequel *“par ‘une taille moyenne de particule inférieure à environ 1000nm’, on entend qu’au moins 90% en poids des particules ont une taille de particule inférieure à environ 1000nm quand on la mesure par les techniques mentionnées ci-dessus. (...) De préférence, au moins 95% et, de façon préférentielle, au moins 99% des particules ont une taille de particule inférieure à la moyenne efficace, e.g. 1000nm”*.

En imposant *“qu’au moins 95% en poids des particules ont une taille de particule inférieure à environ 1000nm”*, la revendication 1 modifiée du brevet est plus restrictive que la revendication 1 du brevet tel que délivré, qui ne prévoyait pas un tel quantum de particules de taille inférieure à 1000 nm environ et se limitait à prévoir que la moyenne des particules devait avoir une taille inférieure à environ 1000 nm, ce qui ne signifiait pas que toutes les particules devaient avoir une taille moyenne efficace inférieure à 1000 nm, la précision *“taille moyenne”* indiquant qu’il s’agissait d’une moyenne appliquée à l’ensemble des particules.

La précision apportée à la revendication 1 du brevet tel que modifié constitue une limitation par rapport à la revendication 1 du brevet tel que délivré, lequel n’imposait pas ce seuil au vu duquel au moins 95% des particules doivent présenter une taille inférieure à environ 1000nm ; ainsi, tous les produits répondant aux spécificités posées par la revendication 1 du brevet tel que modifié répondaient aux critères de la revendication 1 du brevet tel que délivré.

Aussi, il convient de confirmer le jugement en ce qu’il a retenu que la revendication 1 du brevet tel que modifié n’avait pas étendu la protection du brevet tel que délivré.

Sur l’insuffisance de description

Le jugement a retenu que la revendication 1 prévoit que le stabilisant de surface doit se trouver en une quantité suffisante pour maintenir une taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000 nm, qu’elle précise que cette taille signifie qu’au minimum 95% en poids des particules ont une taille de particule inférieure à environ 1000nm, et que la description du brevet indique que la granulométrie moyenne en poids est mesurée par les techniques de mesure conventionnelles bien connues de l’homme de l’art. Aussi, l’homme du métier comprend que le terme *“environ”* de la revendication 1 (*“taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000nm”*) fait référence à la marge d’approximation du fait des variations de résultats obtenus selon la technique de mesure, et peut choisir la méthode de mesure adaptée parmi celles citées au brevet. Il a retenu qu’il n’existe pas non plus d’imprécision quant à la quantité de stabilisant de surface, au vu des éléments présents dans la description du brevet, et de l’exemple qui y est fourni.

La société ETHYPHARM rappelle l’exigence d’une description *“claire et complète”* de l’invention pour qu’un homme du métier puisse l’exécuter, et ajoute que l’effet technique doit être obtenu sur toute la portée du brevet, faute de quoi le brevet doit être annulé pour insuffisance de description.

Elle avance que les affirmations d’un brevet de médicament destiné à l’humain doivent être étayées par des tests suffisamment pertinents, rendant plausible l’existence d’un effet thérapeutique. Affirmer comme MSD que le *“seul et unique critère de la suffisance de description consiste à vérifier si au regard du contenu de la description et des connaissances générales, l’homme du métier est en mesure de réaliser l’invention”*, serait contraire à la jurisprudence.

Elle affirme que le brevet revendique l'amélioration de la biodisponibilité des compositions d'aprépitant, sans fournir d'élément permettant de le vérifier, et ajoute que le tribunal a, à tort, déduit de l'absence pour l'homme du métier de raisons de douter des indications contenues dans le brevet 756 que la fourniture de tests n'était pas nécessaire, alors que le brevet doit contenir une démonstration positive ; de même le tribunal a étendu abusivement aux nanoparticules visées par le brevet une observation s'appliquant à des nano-particules de tailles inférieures.

Elle avance que la mise en oeuvre des seules caractéristiques revendiquées, soit une taille de particules inférieures à 1 micron et un surfactant adsorbé à leur surface, ne permet pas d'obtenir une amélioration de la biodisponibilité, que notamment le recours à un redispersant serait nécessaire pour exécuter l'invention dans toute sa portée. La société MSD dénaturerait ses observations, alors qu'elle démontre l'existence d'un doute sérieux quant à l'effet technique en cause. Selon l'appelante, le brevet devrait enseigner à l'homme du métier comment mettre en oeuvre l'invention quel que soit le stabilisant, ou limiter la portée de l'invention à la seule combinaison de stabilisant procurant l'effet technique. Elle ajoute que le brevet ne précise pas quelle méthode de référence utiliser pour mesurer la taille des particules et vérifier que l'on se trouve sous le seuil de 1000 nm couvert par la revendication 1, se bornant à citer plusieurs techniques permettant de mesurer la taille des particules, alors que les méthodes de mesure mènent à des résultats différents.

La société MSD affirme que le seul critère de suffisance de description consiste à vérifier que l'homme du métier peut, au vu de ses connaissances et de la description, réaliser l'invention, et que la société ETHYPHARM cherche à ajouter la condition de la portée et de la clarté des revendications, qui ne peut fonder une demande de nullité du brevet. Elle ajoute qu'il n'existe pas de doute sur les techniques de mesure de la taille des particules et que l'homme du métier peut, au vu de sa compétence, choisir la méthode de mesure appropriée au vu du brevet EP 756 -qui précise bien que la taille moyenne des particules est déterminée en poids-, de sorte qu'il trouvera dans la description et dans ses connaissances générales toutes les informations nécessaires pour procéder à la mesure de la taille de particules aux fins de réaliser l'invention objet du brevet 756.

Le choix de la technique de mesure appropriée relève de la compétence de l'homme du métier, qui s'attend à des variations en fonction de la méthode de mesure utilisée ; aussi, retenir que le degré de variation ou d'approximation inhérente aux techniques connues de mesure de taille de particule aurait pour conséquence une insuffisance de description du brevet serait un non-sens technique. La société MSD précise avoir fait réaliser des tests, dont les résultats sont homogènes.

Elle affirme que le brevet EP 756 mentionne l'effet technique allégué, souligne que ni la loi ni la jurisprudence n'exigent la présence de tests dans le brevet pour satisfaire au critère de suffisance de description ; c'est l'effet technique ou le résultat, qui doit être indiqué, mais il n'est pas soumis à l'exigence de suffisance de description, à moins qu'il ne soit lui-même revendiqué. La présence de tests démontrant l'effet technique n'est pas exigée et n'est recherchée que pour déterminer si, en l'absence d'indication des propriétés pharmacologiques, celles-ci ne peuvent pas se déduire de ces tests ; dans les décisions annulant les brevets, ce n'est pas l'absence de tests qui a caractérisé l'insuffisance de description, mais l'absence d'indication des propriétés pharmacologiques.

La condition de suffisance de description impose d'indiquer dans la description l'effet technique, ou résultat, que procure l'invention, et pas de démontrer cet effet technique ou résultat, notamment par des tests, dans cette description. C'est dans les cas où l'effet technique est une caractéristique de la revendication, comme les revendications couvrant une nouvelle application thérapeutique d'un principe actif connu, que la demande de brevet doit comporter des éléments qui reflètent l'application thérapeutique ; même dans ce cas, il s'agit d'un seuil d'appréciation qui ne requiert pas, par principe, l'intégration de tests dans la description. Or, non seulement cette exigence ne s'applique pas quand la revendication ne comporte pas l'effet thérapeutique, comme ici avec une revendication de produit, mais en l'espèce l'effet technique est indiqué dans la description.

Sur ce

L'article 138 de la convention sur le brevet européen prévoit que

“(1) Sous réserve de l'article 139, le brevet européen ne peut être déclaré nul, avec effet pour un Etat contractant, que si :

a) l'objet du brevet européen n'est pas brevetable en vertu des articles 52 à 57 ;

b) le brevet européen n'expose pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter ;

c) l'objet du brevet européen s'étend au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée ou, lorsque le brevet a été délivré sur la base d'une demande divisionnaire ou d'une nouvelle demande déposée en vertu de l'article 61, si l'objet du brevet s'étend au-delà du contenu de la demande antérieure telle qu'elle a été déposée ;

d) la protection conférée par le brevet européen a été étendue ; ou

e) le titulaire du brevet européen n'avait pas le droit de l'obtenir en vertu de l'article 60, paragraphe 1.

(2) Si les motifs de nullité n'affectent le brevet européen qu'en partie, celui-ci est limité par une modification correspondante des revendications et est déclaré partiellement nul.

(3) Dans les procédures devant la juridiction ou l'administration compétente concernant la validité du brevet européen, le titulaire du brevet est habilité à limiter le brevet en modifiant les revendications. Le brevet ainsi limité sert de base à la procédure”.

L'article 83 prévoit que

“ L'invention doit être exposée dans la demande de brevet européen de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter”.

La description de l'invention présente un lien étroit avec les revendications qu'elle permet de fonder, elle doit permettre à l'homme du métier de comprendre l'invention mais aussi le mettre en mesure de l'exécuter. Elle doit indiquer le résultat technique que le titulaire prétend atteindre, au vu de l'état de la technique et des moyens techniques qu'il estime aptes à produire le résultat recherché, sans nécessairement avoir à expliquer pourquoi ces moyens produisent ce résultat.

L'article 42 du règlement d'exécution de la convention sur le brevet européen prévoit notamment que *“La description doit :*

a) préciser le domaine technique auquel se rapporte l'invention ;

b) indiquer l'état de la technique antérieure qui, dans la mesure où le demandeur le connaît, peut être considéré comme utile à la compréhension de l'invention, à l'établissement du rapport de recherche européenne et à l'examen de la demande de brevet européen, et de préférence citer les documents reflétant cet état de la technique ;

c) exposer l'invention, telle qu'elle est caractérisée dans les revendications, en des termes permettant la compréhension du problème technique, même s'il n'est pas expressément désigné comme tel, et celle de la solution de ce problème ; indiquer en outre, le cas échéant, les avantages apportés par l'invention par rapport à l'état de la

technique antérieure ;
d) décrire brièvement les figures des dessins, s'il en existe ;
e) indiquer en détail au moins un mode de réalisation de l'invention revendiquée, en utilisant des exemples, si cela s'avère approprié, et en se référant aux dessins, s'il y en a ;
f) expliciter, dans le cas où elle ne résulte pas à l'évidence de la description ou de la nature de l'invention, la manière dont celle-ci est susceptible d'application industrielle”.

Ainsi, si le point e) prévoit notamment que soit indiqué un mode de réalisation de l'invention *“en utilisant des exemples, si cela s'avère approprié, et en se référant aux dessins s'il y en a”*, la présence dans la description de tests de nature à démontrer l'effet technique n'est pas imposée.

Le critère de suffisance de description n'impose pas de démontrer cliniquement l'effet thérapeutique recherché mais, lorsque l'obtention de cet effet thérapeutique est une caractéristique technique fonctionnelle de la revendication et que celle-ci porte sur une seconde application thérapeutique d'une substance ou d'une composition, la demande de brevet doit refléter directement et sans ambiguïté l'application thérapeutique revendiquée.

Pour autant, il n'est pas alors systématiquement nécessaire que la partie descriptive du brevet contienne des tests, cette condition n'est pas exigée lorsqu'il s'agit d'une revendication de produits.

En l'espèce, la description du brevet 756 identifie l'amélioration de la biodisponibilité des compositions d'aprépitant comme effet technique de l'invention.

Le brevet 756 fait mention du brevet US684 qui permet d'obtenir des compositions nanoparticulaires comportant un modificateur de surface adsorbé sur leur surface pour maintenir une taille moyenne inférieure à environ 400nm et enseigne que ces compositions nanoparticulaires permettent d'améliorer la biodisponibilité des principes actifs faiblement solubles dans l'eau.

Dès lors, l'effet technique allégué par ce brevet 756, soit l'amélioration de la biodisponibilité d'une forme nanonisée de l'aprépitant, était plausible pour l'homme du métier à la lecture du brevet, et il appartient à la société ETHYPHARM, qui conteste la validité du brevet, de démontrer que l'homme du métier est dans l'impossibilité, au vu de ses connaissances et des indications du brevet, d'exécuter l'invention, ce qui ne peut être déduit de l'absence de test illustrant l'efficacité de l'invention.

L'absence de démonstration de l'existence d'un effet technique sur toute la portée des revendications ne saurait justifier que le brevet 756 soit annulé pour insuffisance de description.

Le brevet précise que *“la taille des particules est déterminée par la taille de particule moyenne en poids”*, et est *“mesurée par des techniques de mesures conventionnelles de taille de particule, bien connues de l'homme de l'art”* parmi lesquelles sont citées le fractionnement d'écoulement de champ par sédimentation, la spectroscopie à corrélation de photons, ou la centrifugation sur disque, méthodes connues de l'homme du métier. La description du brevet apportant en outre une indication particulière à l'utilisation de la spectroscopie à corrélation de photons, il est établi que l'homme du métier sait ainsi mesurer la taille des particules aux fins de réaliser l'invention couverte par le brevet 756.

Si la société ETHYPHARM souligne la différence de résultats obtenus en fonction des méthodes de mesures mises en oeuvre, l'homme du métier sait que des variations peuvent exister dans les résultats obtenus en fonction des différentes méthodes, au vu notamment de la forme des particules, et peut ainsi choisir la plus appropriée, en fonction des spécificités des particules à mesurer -notamment leur forme-.

Il pourra ensuite, au vu de la méthode retenue, atteindre l'objectif de taille moyenne de particule efficace inférieure à "environ" une certaine taille définie par les revendications, taille qu'il pourra mesurer en utilisant la méthode qui lui aura semblé appropriée, étant relevé que la taille de particule inférieure à environ 1000nm prévue par la revendication 1 du brevet 756 a été obtenue selon les trois méthodes utilisées dans le rapport d'essai auquel a fait procéder la société ETHYPHARM.

En conséquence, l'homme du métier peut réaliser l'invention, même si les résultats peuvent varier en fonction de la méthode retenue.

Le rapport d'essai du laboratoire LNE versé par la société ETHYPHARM pour souligner l'importante amplitude de résultats de mesures de nano-particules en fonction de la méthode utilisée révèle qu'un échantillon a été agité manuellement pendant 30 secondes, qu'un autre a été soumis à un agitateur mécanique, et aucune précision n'est apportée quant à la méthode d'agitation subie par le troisième échantillon, ce alors qu'il n'est pas contesté qu'un écart de taille peut résulter de la façon dont l'agitation a été effectuée ; par ailleurs, la mesure sur le 3^{ème} échantillon, effectuée par granulométrie laser, a été sous-traitée par le laboratoire LNE, de sorte que les conditions dans lesquelles le test sur ce 3^{ème} échantillon ont été réalisées sont inconnues.

Enfin, la société MSD produit une analyse effectuée sur deux échantillons sur lesquelles les mesures ont été effectuées par deux laboratoires différents en utilisant la méthode de DLS (correspondant à "*Photon Correlation Spectroscopy*") et celle de "*sedimentation field flow fractionation*", mesures qui présentent deux résultats très comparables (365 et 373 nm).

Si la société ETHYPHARM conteste les résultats de ces tests commandés par MSD, c'est à elle qu'il revient d'établir que l'homme du métier ne sait pas mettre en oeuvre l'invention qui serait insuffisamment décrite, ce qu'elle ne démontre pas au vu de ce qui précède. Elle sera en conséquence déboutée de ce chef de demande.

Sur le défaut d'activité inventive

Le jugement, après avoir rappelé que l'état de la technique mentionné dans le brevet était le brevet US 5719147 qui enseigne plusieurs compositions comprenant l'aprépitant comme ingrédient actif sans divulguer une composition nanoparticulaire d'aprépitant ayant adsorbé en surface un stabilisateur de surface, et que la demande de brevet EP299 divulgue un procédé de broyage humide permettant d'obtenir des nanoparticules comportant un modificateur de surface adsorbé sur la surface de la substance médicamenteuse dans une quantité permettant de maintenir une taille de particule inférieure à environ 400 nm, retient que la société ETHYPHARM ne démontre pas l'évidence de l'amélioration de la biodisponibilité du principe actif d'aprépitant du fait de sa nanonisation, qui aurait incité l'homme du métier à appliquer la technologie Nanocrystal à l'aprépitant, le brevet EP 299 ne divulguant pas les structures chimiques ou les caractéristiques des médicaments destinés à être utilisés par ce procédé mais indiquant seulement qu'elle peut être mise en pratique avec une large variété de substances médicamenteuses, "la substance devant être "médiocrement soluble" soit inférieure à environ 10 mg/ml.

L'homme du métier, ignorant quels principes actifs pourraient être testés avec une chance raisonnable de succès, n'était pas incité à appliquer cette technologie à l'aprépitant, ce d'autant que ce principe de nanonisation, qui présente des contraintes et un problème de stabilité, n'était utilisé que sur quatre principes actifs, et que l'homme du métier disposait d'autres techniques pour tenter d'améliorer la biodisponibilité de l'aprépitant.

Le tribunal en a déduit qu'il n'est pas démontré qu'en cherchant à améliorer la biodisponibilité de l'aprépitant, l'homme du métier pouvait parvenir à une composition

nanoparticulaire d'aprépitant ayant, absorbé sur sa surface, au moins un stabilisant de surface en une quantité suffisante pour maintenir une taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 1000nm.

La société ETHYPHARM dénonce l'absence d'éléments probants dans le brevet 756 démontrant que la solution brevetée résout effectivement le problème technique mis en avant, et soutient qu'il y a défaut d'activité inventive en l'absence de preuve de l'effet technique du brevet. L'homme du métier doit pouvoir, à la lecture du brevet, vérifier que l'effet technique existe, tant au vu de la jurisprudence française que de la position de l'OEB. Elle ajoute que l'effet technique doit exister sur toute la partie de la revendication et que cela doit être démontré notamment, quand les revendications définissent une fourchette de valeurs, pour les valeurs seuils de la fourchette. Elle souligne qu'il existait déjà des compositions d'aprépitant micronisées dans l'art antérieur, que MSD ne justifie pas que la résolution du problème technique soit plausible, et que les documents externes au brevet confirment l'absence d'effet technique des compositions revendiquées.

Elle affirme que l'invention découle d'une manière évidente de l'état de la technique lorsque plusieurs documents pertinents de l'état de la technique offrent plusieurs solutions possibles à l'homme du métier pour résoudre le problème technique, dont celle retenue par l'invention.

Selon elle, l'homme du métier sait qu'un principe actif faiblement soluble dans l'eau aura une mauvaise vitesse de dissolution et donc une mauvaise biodisponibilité, et qu'une solution est de réduire la taille des particules de principes actifs, ce qui accélère la vitesse de dissolution et augmente la biodisponibilité. L'homme du métier était incité à réduire la taille des particules en dessous du micron, mais connaissait le risque de réagglomération des particules ; il savait également que la technologie NanoCrystal permet d'améliorer la biodisponibilité de tous les principes actifs faiblement solubles dans l'eau, et que l'aprépitant est faiblement soluble dans l'eau. La société ETHYPHARM fait état du brevet US 6,096,742 et de la demande de brevet EP299, laquelle décrit des nanoparticules comportant un modificateur de surface adsorbé sur leurs surfaces, dans une quantité maintenant une taille moyenne de particule inférieure à 400nm.

Elle soutient que l'homme du métier serait allé consulter la demande EP299 et aurait compris qu'il avait des chances raisonnables d'améliorer la biodisponibilité de l'aprépitant, qu'il était incité à utiliser le procédé NanoCrystal, et pouvait parvenir par de simples opérations d'exécution aux compositions revendiquées.

Selon elle, le document de l'art antérieur le plus proche n'est pas le brevet US735 mais US742 qui décrit une composition pharmaceutique de la forme la plus stable d'aprépitant comprenant un stabilisateur de surface ; elle ajoute que l'homme du métier est un galéniste, puisqu'il ne s'agit pas de développer une nouvelle formule d'aprépitant, dont le tribunal a dénaturé les connaissances générales. Elle avance que la société MSD oppose artificiellement solubilité et vitesse de dissolution, exclut à tort la réduction de la taille des particules pour résoudre le problème de la biodisponibilité. Elle reproche à MSD, outre une présentation trompeuse du brevet EP299 et de deux articles de doctrine, de méconnaître les critères de l'activité inventive, et de développer un raisonnement mal fondé en fait.

De son côté, la société MSD relève qu'il revient au demandeur, au stade de l'activité inventive, de prouver l'existence d'un doute sérieux sur la plausibilité de l'effet technique allégué, ce qui ne peut résulter de la seule absence de tests dans le brevet. Il doit être tenu compte des informations contenues dans le brevet, des connaissances de l'homme du métier et des éléments extérieurs au brevet, antérieurs ou postérieurs à la date du dépôt ou de priorité (dès lors que ces éléments postérieurs ne servent pas de base unique) ; il doit également être établi que l'homme du métier aurait été incité à réaliser l'invention, avec une espérance raisonnable de succès, en partant de l'art antérieur le plus proche. Elle souligne la différence entre l'évidence et la plausibilité, qui doivent

être considérées à des moments distincts.

Selon elle, le brevet EP 756 contient des éléments rendant plausible l'effet technique allégué, et elle déclare démontrer que la réalité de cet effet technique a été vérifiée avant le dépôt de ce brevet. Elle s'appuie sur des éléments de preuve postérieurs se référant à des essais antérieurs au brevet démontrant l'effet technique réel du brevet 756, lequel a été reconnu tant par l'OEB que par le tribunal, et relève que la société ETHYPHARM ne démontre pas l'existence d'un doute sérieux sur ledit effet technique. Elle souligne qu'il n'existait dans l'art antérieur aucune composition d'aprépitant ayant une taille de particule de quelques microns.

Elle détaille les documents pouvant relever de l'art antérieur le plus proche et, après avoir analysé les pièces invoquées par la société ETHYPHARM, en déduit que l'état de la technique le plus proche est constitué du brevet US735. Elle considère que l'homme du métier, confronté à la faible dissolubilité intrinsèque de l'aprépitant, cherchera d'autres approches que celle de l'augmentation de la surface d'échange via la réduction de taille des particules. Elle ajoute que la nanonisation de la taille des particules ne fait pas partie des connaissances générales de l'homme du métier, qui n'était pas incité à s'engager dans cette voie, et qu'il aurait testé les techniques classiques dont il disposait qui lui permettraient d'agir sur la solubilité intrinsèque de l'aprépitant. Selon elle, si l'homme du métier s'était engagé sur la voie de la réduction de la taille des particules, il était dissuadé de la réduire en-deçà de quelques microns, ce d'autant que les méthodes connues de micronisation n'étaient pas efficaces en ce qu'elles n'amélioraient pas la biodisponibilité des particules ; il n'était pas incité à mettre en oeuvre les techniques de nanonisation, qui étaient très peu exploitées, ce d'autant qu'elles présentent de nombreuses contraintes, et qu'il ne disposait pas de recul sur son efficacité.

Sur ce

L'article 138 de la convention sur le brevet européen prévoit notamment qu'un "*brevet européen ne peut être déclaré nul, avec un effet pour un Etat contractant, que si : a) l'objet du brevet européen n'est pas brevetable en vertu des articles 52 à 57 ;(...)*"

L'article 56 de la même convention précisant

"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"(...)

Il convient d'apprécier si l'homme du métier, faisant face à la date du brevet au problème technique à résoudre, aurait été incité, au vu de l'art antérieur, à s'engager dans la voie de l'invention avec des chances raisonnables de succès, jusqu'à l'atteindre.

Le composé aprépitant (qui est un antagoniste du récepteur de tachykinine) a été, comme des procédés de préparation dudit composé, révélé par des brevets antérieurs.

Le brevet 756 (§6) indique que l'"*invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques du composé*" d'aprépitant, qui "*sont avantageuses par rapport aux autres compositions pharmaceutiques connues*" de l'aprépitant, "*en termes d'augmentation de la biodisponibilité orale*". La société ETHYPHARM en déduit que l'invention tend à développer une nouvelle composition d'aprépitant ou de ses sels présentant une biodisponibilité améliorée.

Il convient néanmoins de relever, outre la présentation très succincte du problème technique par le brevet, que dans son assignation la société ETHYPHARM considérait que l'objet du brevet 756 était d'améliorer la biodisponibilité orale de l'aprépitant. Au vu de la diversité des causes pouvant expliquer la biodisponibilité limitée de l'aprépitant,

et des différentes solutions pour y remédier (nouvelles formulations de ce principe actif ou la modification de sa structure chimique), il est retenu que l'homme du métier est confronté au problème de la mauvaise biodisponibilité de l'aprépitant, et que l'invention tend à augmenter la biodisponibilité orale des compositions de l'aprépitant.

Le tribunal a retenu que l'homme du métier était constitué d'une équipe composée d'un chimiste médicinal et d'un pharmacien galéniste dont le rôle est d'améliorer la biodisponibilité du principe actif "aprépitant", soit la définition retenue par la société MSD.

Si la société ETHYPHARM soutient que l'homme du métier est un pharmacien galéniste, puisque le développement d'une composition pharmaceutique d'aprépitant présentant une meilleure biodisponibilité orale n'induit pas de modifier la forme chimique de l'aprépitant et ne relève que de la galénique, cette observation découle en partie de la connaissance de l'invention, alors que d'autres solutions pour optimiser la biodisponibilité orale de l'aprépitant existent, comme le pro-médicament -qui relève du domaine de compétence du chimiste-, et qui ne peut être écarté au motif que cette voie avait déjà été explorée.

Aussi, il convient de confirmer que l'homme du métier est une équipe composée d'un chimiste médicinal et d'un pharmacien galéniste.

S'agissant des connaissances générales de l'homme du métier, les deux parties conviennent qu'il sait qu'il existe de multiples paramètres à prendre en compte pour régler un problème de biodisponibilité. Sur ce point, l'homme du métier sait que, face à une faible dissolution, il peut chercher à réduire la taille des particules afin d'augmenter la surface d'échange et donc la vitesse de dissolution, ou chercher à augmenter la solubilité intrinsèque du principe actif.

La pièce Liversidge I, qui fait la distinction entre vitesse de dissolution et solubilité, conclut en proposant de réduire la taille des particules jusqu'à un niveau nanométrique, afin d'amplifier la biodisponibilité par voie orale, méthode qui pourrait s'appliquer "*à de nombreux médicaments médiocrement solubles ayant une absorption limitée par la taux de dissolution*". Il est ainsi envisagé de réduire la taille des particules pour améliorer la biodisponibilité des médicaments ayant un faible taux de dissolution.

De même le professeur Dufour explique que la présence du principe actif dans le tractus gastro-intestinal ayant une durée limitée, il est intéressant d'augmenter sa vitesse de dissolution car cela permet d'absorber plus de principe actif pendant ce transit, donc d'augmenter la quantité de principe actif absorbée et sa biodisponibilité ; il déduit ensuite de la réduction de la taille des particules qu'elle permet d'agir tant sur la surface d'échange entre le principe actif non dissous et le solvant, que sur la solubilité du principe actif, ce qui permet d'améliorer la vitesse de dissolution et la biodisponibilité du principe actif.

La société MSD cite plusieurs techniques dont disposait l'homme du métier pour faire face à un problème de biodisponibilité limitée principalement par la solubilité intrinsèque du principe actif, mais estime, au contraire de la société ETHYPHARM, que la réduction de la taille des particules ne faisait pas partie des approches à la disposition de l'homme du métier.

Pour autant, l'attestation du professeur Dufour, produite par l'appelante, repose sur une équation d'Ostwald-Freundlich, également présente dans l'ouvrage GALENICA de 1982 de sorte que l'homme du métier l'aurait considérée, équation citée pour justifier qu'en dessous du micron, la réduction de la taille des particules permet d'améliorer la solubilité intrinsèque d'un principe actif.

Selon le professeur Dufour, cette équation expliquerait pourquoi la réduction de la taille des particules, en dessous du micron, permet d'améliorer la solubilité intrinsèque d'un principe actif.

L'ouvrage GALENICA indique qu'au vu d'équations *“montrant que la vitesse de dissolution est directement proportionnelle à la surface effective du principe actif en contact avec le solvant, il est logique de penser à diminuer la taille des particules du principe actif pour augmenter la surface de contact entre principe actif et solvant”*. Cet ouvrage indique que la réduction de la taille des particules est en principe à envisager systématiquement pour augmenter la vitesse d'absorption d'un principe actif peu soluble. Il précise que la diminution de la taille des particules *“jouerait non seulement sur la vitesse de dissolution, mais aussi à un faible degré sur la solubilité du produit”*, précisant que cette solubilité ne pouvait augmenter que de 1% même si la taille des particules obtenues était voisine d'un micron (soit 1000 nm).

Le professeur LAMPRECHT, dont l'attestation est versée par la société MSD, reconnaît que certains auteurs ont envisagé *“que l'amélioration de la biodisponibilité observée en-deçà d'une taille de particule réduite à l'extrême pouvait s'expliquer par une certaine amélioration de la solubilité”*. Il avait précédemment attesté que *“pour les principes actifs de très faible solubilité dans l'eau... une méthode très courante... est la réduction de la taille des particules des principes actifs pour augmenter la vitesse de dissolution”*, méthode appliquée en l'espèce à un principe actif de très faible solubilité. Il indiquait aussi *“en 1992, il fait donc partie de l'art antérieur qu'une réduction de la taille de particules de l'actif cible à améliorer sa dissolution afin d'obtenir une meilleure absorption de l'actif, c'est-à-dire d'augmenter la quantité d'actif absorbé”*.

Il en résulte que la réduction de la taille de particules faiblement solubles dans l'eau, qui revient à augmenter la taille de la surface d'échange constituait ainsi une approche connue de l'homme du métier.

La société MSD soutient que les techniques de nanonisation ne faisaient pas partie des connaissances générales de l'homme du métier à la date de priorité du brevet EP756, en décembre 2001 car, si elles faisaient partie de l'état de la technique, elles étaient peu explorées, peu testées, et n'étaient pas mentionnées dans les ouvrages de pharmacologie ou de galénique.

Cependant, deux articles Liversidge de 1995 qui étudient la biodisponibilité du produit Danazol nanocristallin sur les chiens beagle et l'administration de naproxène chez les rats, envisagent la nanonisation, le premier indiquant notamment *“les biodisponibilités de la dispersion de nanoparticules et du complexe de cyclodextrine ne sont pas significativement différentes... ce qui suggère que la dispersion de nanoparticules a surmonté la biodisponibilité limitée par le taux de dissolution observée avec des suspensions conventionnelles de danazol. Cette approche devrait avoir une applicabilité générale à de nombreux médicaments médiocrement solubles ayant une absorption limitée par le taux de dissolution”*, et le deuxième que la réduction de la taille du médicament à l'échelle nanoparticulaire *“était également associée à une augmentation apparente de la vitesse d'absorption... attribuée à une augmentation de l'aire pour la dissolution de la formulation de NanoCristaux”*.

De la même façon, un article Kondo de 1992 a observé sur les rats que la réduction de la granulométrie dans la région sous-micronique parvenait à un meilleur taux de dissolution.

Il s'en suit que, de même que la réduction de la taille de particules faiblement solubles dans l'eau, la nanonisation des particules, était un procédé connu de l'homme du métier.

Quant au document constituant l'art antérieur le plus proche, la société MSD revendique celui retenu par le jugement, soit le document "MSD I" correspondant au brevet US 735 délivré le 22 mai 2001 intitulé "morpholines et thiomorpholine antagonistes du récepteur de tacksykinine"; la société ETHYPHARM demande de retenir le document "MSD II" soit le brevet US 742 délivré le 1^{er} août 2000 intitulé "forme polymorphe d'un antagoniste du récepteur de tachykinine".

Le premier, cité par le brevet EP756B2, dévoile certains composés de morpholine et de thiomorpholine antagonistes de la substance P, dont la structure chimique du composé d'aprépitant.

Le deuxième porte sur une nouvelle forme du composé d'aprépitant, qui revendique notamment présenter des avantages par rapport aux autres formes connues d'aprépitant, "*en termes de stabilité thermodynamique et d'aptitude à être contenue dans des formulations pharmaceutiques*", à partir de laquelle l'homme du métier -cherchant à améliorer la biodisponibilité de l'aprépitant afin d'en faire un médicament- aurait commencé ses travaux.

Le brevet EP299 déposé le 20 janvier 1992 et intitulé "*Nanoparticules médicamenteuses à surface modifiée*" couvre notamment dans sa revendication 1 des "*particules consistant essentiellement en une substance médicamenteuse cristalline comportant un modificateur de surface adsorbé sur sa surface dans une quantité suffisante pour maintenir une taille moyenne de particule effective inférieure à environ 400nm*".

Il revendique la biodisponibilité particulièrement élevée de ces particules. La partie descriptive du brevet précise qu'il s'applique aux substances médicamenteuses "*médiocrement solubles*" - ce qui est le cas de l'aprépitant - et dispersible dans au moins un milieu liquide.

Sa partie descriptive contient également trois exemples de mise en oeuvre du procédé sur trois principes actifs différents (danazol, stéroïde A, composé Win) sans lien avec l'aprépitant, permettant de constater une biodisponibilité améliorée, étant indiqué "*ces exemples démontrent que le procédé de broyage humide de la présente invention est largement applicable à une large variété de classes de substances médicamenteuses médiocrement solubles...*".

Ainsi ce brevet divulgue un procédé prévoyant un broyage permettant d'obtenir des compositions nanoparticulaires stables par broyage humide et adsorption d'un stabilisant de surface, et l'amélioration de la biodisponibilité par la mise en oeuvre de ce procédé pour trois principes actifs dont la biodisponibilité est limitée par une faible vitesse de dissolution, ce que reconnaît MSD.

Il est rappelé que le premier article Liversidge envisageait expressément une généralisation de l'application du procédé d'amélioration de la biodisponibilité d'un produit médiocrement soluble par la nanonisation de ses particules.

Si la société MSD indique que l'absence de résultat sur la biodisponibilité par la micronisation aurait incité l'homme du métier à ne pas poursuivre ses recherches dans le sens d'une plus grande réduction de taille, elle s'appuie notamment sur un document interne dont l'homme du métier ne pouvait disposer, et qui ne peut l'avoir dissuadé de pousser ses recherches dans ce sens.

De plus, plusieurs documents précités ont fait état, avant la date de priorité du brevet EP756B2, de l'amélioration de la biodisponibilité de produits médiocrement solubles par le recours à la nanonisation, ce qui incitait l'homme du métier à envisager la nanonisation sans considérer la micronisation comme un nécessaire préalable.

Les articles Liversidge mettent en oeuvre la technologie NanoCrystal, développée par la société Nanosystems et détenue depuis par la société Elan Technologies, qui part du constat que de nombreuses nouvelles entités chimiques ont une mauvaise solubilité dans l'eau, problème auquel elle apporte comme solution les médicaments nanoparticulaires. Le 30 août 2000, la société Elan Technologies a diffusé un communiqué indiquant

qu'elle venait d'obtenir de la "Food and Drug Administration" américaine le premier agrément pour un médicament, le Rapamune, mettant en oeuvre la technologie NanoCrystal.

Après avoir énoncé que "plus de 40% de principes actifs potentiels souffrent d'une faible solubilité dans l'eau", ce communiqué indique "Selon Elan, NanoCrystals est bénéfique à toute formulation de principe actif. Les avantages incluent un début d'action plus rapide, une amélioration de l'uniformité de la dose, moins d'effets secondaires, une biodisponibilité améliorée, une proportionnalité de dosage améliorée, une élimination de l'effet food,(...)".

Si cette déclaration tend à assurer la promotion de la société Elan, l'agrément donné à un produit mettant en oeuvre la technologie NanoCrystal n'est pas contesté, et était précédé des articles Liversidge faisant état de l'amélioration de la biodisponibilité obtenue par la nanonisation des particules.

Le brevet EP299 constitue également un élément incitant l'homme du métier à rechercher l'amélioration de la biodisponibilité des produits présentant une faible solubilité par la nanonisation, ce d'autant qu'il indique que *"la présente invention est basée en partie sur la découverte selon laquelle des particules de médicament ayant une taille moyenne de particule effective extrêmement petite peuvent être préparées par broyage humide en présence d'un milieu de broyage conjointement avec un modificateur de surface, et que de telles particules sont stables et ne flocculent ni ne s'agglomèrent de façon appréciable en raison de forces d'attraction interparticulaires et peuvent être formulées en compositions pharmaceutiques affichant une biodisponibilité étonnamment élevée"*,

ce dont il ressort que le recours à un tel broyage exclut les risques d'instabilité et de ré-agglomération retenus antérieurement en cas de réduction de taille des particules.

Il est à relever que le "food effect" est également amélioré par le brevet EP299 qui relève la diminution de la "variabilité "nourri à jeun" ", et la société Elan Technologies revendique aussi dans sa communication l'avoir éliminé.

La durée importante nécessaire au broyage (5 jours) évoquée dans les articles Liversidge, est la même que celle énoncée dans le brevet EP756B2, laquelle est reprise du brevet EP299 qui évoque aussi des durées de traitement inférieures à un jour, de sorte qu'elle ne saurait être considérée comme un obstacle à l'exploitation industrielle du produit ayant dissuadé l'homme du métier de rechercher par la voie de la nanonisation.

L'existence d'autres techniques n'était pas de nature à dissuader l'homme du métier d'essayer, au vu des parutions récentes l'y incitant, de rechercher par la nanonisation à améliorer la biodisponibilité de l'aprépitant, la société MSD ne justifiant pas que l'homme du métier - qui ne disposait pas des rapports internes confidentiels de la société MSD, et l'attestation du Dr Lamprecht n'étant accompagnée d'aucune pièce appuyant ses dires - était alors incité à poursuivre ses recherches par le recours à ces autres techniques, lesquelles ne sont pas exemptes d'inconvénients.

Ainsi, l'article Liversidge I relève que les cyclodextrines présentent des problèmes de toxicité et que les modifications chimiques d'une molécule peuvent en altérer l'efficacité ; le traité de biopharmacie et pharmacocinétique versé mentionne que si la formation de sels est utilisée pour augmenter la solubilité des acides peu solubles en milieu gastrique, dans certains cas l'administration de sels ne favorise pas, voire diminue, l'absorption, cet ouvrage précisant aussi que d'une façon générale les esters retardent la dissolution ; s'agissant des capsules molles, le brevet EP299 souligne la trop grande quantité requise de liposomes, le fait que ses techniques de préparation tendent

à être complexes, et relève les risques liés à l'usage de solutions solides de nature à dissuader l'homme du métier.

S'il avait d'autres méthodes à sa disposition, et que le brevet EP299 ne présentait d'essais que sur trois principes actifs différents, l'homme du métier -qui cherchait à améliorer la biodisponibilité de l'aprépitant- savait que la nanonisation améliorait la biodisponibilité de principes actifs faiblement solubles et était incité, au vu des indications concordantes de ce brevet, de l'article Liversidge 1 et de la communication Elan sur la large applicabilité de la nanonisation à de nombreux médicaments médiocrement solubles, à engager ses recherches par cette voie en vue d'améliorer la biodisponibilité de l'aprépitant pour son utilisation comme médicament.

Par conséquent, la revendication 1 du brevet EP756B2 ne présente pas d'activité inventive.

Sur l'activité inventive des revendications 2 à 9

2- *Composition selon la revendication 1, dans laquelle les nanoparticules ont une taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 400nm.*

3- *Composition selon la revendication 2, dans laquelle les nanoparticules ont une taille moyenne de particule efficace inférieure à environ 250nm.*

Ces deux revendications, qui portent sur des tailles de particules inférieures à environ 400nm (revendication 2) et environ 250nm (revendication 3), ne présentent pas d'activité inventive, ces tailles étant prévues par le brevet EP299.

4. *Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le stabilisant de surface est choisi parmi l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose de viscosité super basse, l'hydroxypropylcellulose de viscosité basse, une polyvinylpyrrolidone, les copolymères séquencés d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, le sodium sulfosuccinate de dioctyle, et le laurylsulfate de sodium.*

5. *Composition selon la revendication 3, dans laquelle le stabilisant de surface est l'hydroxypropylcellulose de viscosité super basse ou le laurylsulfate de sodium.*

Les revendications 4 et 5 portent sur les stabilisants de surface, dont deux figurent expressément dans la partie descriptive du brevet EP299 (hydroxypropylcellulose et le laurylsulfate de sodium), ce qui les prive d'activité inventive.

6. *Composition pharmaceutique comprenant la composition nanoparticulaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.*

Cette revendication porte sur une composition pharmaceutique associant une composition nanoparticulaire à un véhicule pharmaceutiquement acceptable, ce qui est également prévu par la partie descriptive du brevet EP299.

7. *Composition pharmaceutique comprenant la composition nanoparticulaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 qui a été séchée par pulvérisation ou appliquée par pulvérisation sur un support solide.*

8. *Composition pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle le support solide est choisi parmi les sphères de cellulose microcristalline, les sphères de sucre-amidon et les sphères de lactose.*

Les revendications 7 et 8 du brevet 756B2 prévoient le recours à la méthode de pulvérisation ou d'application par pulvérisation sur un support solide, sur des sphères de sucre-amidon ou de lactose, soit des techniques prévues dans l'art antérieur (ainsi le

brevet EP1027888A2, pièce 54 appelante).

9. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'un médicament pour traiter ou prévenir une anxiété ou des vomissements.

L'utilisation d'une composition prévue par les revendications 1 à 8 du brevet 756 pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou prévenir l'anxiété ou des vomissements est prévue par le brevet US 6096742 antérieur intitulé "forme polymorphe d'un antagoniste de récepteur de tachykynine", de sorte que la revendication 9 ne comporte pas non plus d'activité inventive.

En conséquence, les revendications 1 à 9 de la partie française du brevet 756 B2 seront déclarées nulles comme dépourvues d'activité inventive, et le jugement sera réformé sur ce point.

Sur les autres demandes

Le jugement sera réformé s'agissant des condamnations au paiement des dépens et prononcées sur le fondement de l'article 700 du code de procédure civile.

La société MSD, succombant, sera condamnée au paiement des dépens ainsi qu'au versement à la société ETHYPHARM d'une somme de 100.000 euros sur le fondement de l'article 700 du code de procédure civile.

PAR CES MOTIFS

LA COUR,

Confirme le jugement en ce qu'il a rejeté la fin de non-recevoir tirée de la prescription de l'action en nullité du brevet EP 756,

Le confirme en ce qu'il a écarté les moyens de nullité tirés de l'extension de l'objet du brevet et de son insuffisance de description,

L'infirme pour le surplus,

Dit que les revendications n°1 à 9 de la partie française du brevet EP 1455 756 B2 sont dépourvues d'activité inventive,

Prononce la nullité des revendications n°1 à 9 de la partie française du brevet EP 1 455 756 B2,

Ordonne la transmission de la décision à intervenir à l'INPI et à l'OEB aux fins d'inscription au Registre national des brevets et au Registre européen des brevets, à l'initiative du greffier ou de la partie la plus diligente et aux frais de Merck Sharp & Dohme Corp,

Condamne la société Merck Sharp & Dohme Corp au versement de la somme de 100.000 euros à la société ETHYPHARM, en application de l'article 700 du code de procédure civile,

Condamne la société Merck Sharp & Dohm Corp aux entiers dépens.

LE PRÉSIDENT

LE GREFFIER