

**TRIBUNAL
DE GRANDE
INSTANCE
DE PARIS**



3ème chambre 2ème
section

N° RG :
15/12348

N° MINUTE :

**JUGEMENT
rendu le 23 Mars 2018**

Assignation du :
29 Juillet 2015

DEMANDERESSE

Société BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Mullerstrasse 170
13342 BERLIN (ALLEMAGNE)

représentée par Maître Dariusz SZLEPER de l'AARPI SZLEPER
HENRY Avocats, avocats au barreau de PARIS, vestiaire #R0017

DÉFENDERESSE

Société GUERBET
15 rue des Vanesses
BP 57400
93420 VILLEPINTE

représentée par Maître Raphaëlle DEQUIRÉ-PORTIER de l'AARPI
GIDE LOYRETTE NOUEL AARPI, avocats au barreau de PARIS,
vestiaire #T0003

**Expéditions
exécutoires
délivrées le:**

COMPOSITION DU TRIBUNAL

François ANCEL, Premier Vice-Président adjoint
Marie-Christine COURBOULAY, Vice Présidente
Françoise BARUTEL, Vice-Présidente

assistés de Jeanine ROSTAL, Faisant fonction de Greffier,

DÉBATS

A l'audience du 02 Février 2018 tenue en audience publique devant François ANCEL, Françoise BARUTEL, juges rapporteurs, qui, sans opposition des avocats, ont tenu seuls l'audience, et, après avoir entendu les conseils des parties, en ont rendu compte au Tribunal, conformément aux dispositions de l'article 786 du Code de Procédure Civile.

JUGEMENT

Prononcé publiquement par mise à disposition
Contradictoire
en premier ressort

FAITS, PROCEDURE ET PRETENTIONS DES PARTIES :

La société BAYER PHARMA, société allemande fondée en 1863, se présente comme ayant pour activité les produits pharmaceutiques et médicaux et notamment dans le domaine des formulations pharmaceutiques d'agents de contraste qui sont utilisés pour l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

La société GUERBET, fondée en 1926, se présente comme spécialisée dans l'imagerie médicale et indique commercialiser une large gamme de produits de contraste auprès des hôpitaux, cliniques et radiologues libéraux.

Elle commercialise en particulier un agent de contraste gadoliné sous la dénomination DOTAREM pour lequel elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1989.

Elle est titulaire de plusieurs brevets protégeant le procédé de fabrication de ce produit, utile en tant qu'agent de contraste pharmaceutique en imagerie médicale, en particulier, en IRM et notamment :

- le brevet français n°2 927 539 (ci-dessous brevet FR 539) délivré le 30 juillet 2010 ayant pour intitulé « Procédé de préparation d'une

formulation pharmaceutique d'agents de contraste ».

- le brevet européen n° 2 242 515 (ci-dessous brevet EP 515) déposé le 18 février 2009 sous priorité du brevet FR 539 et délivré le 2 avril 2014. Sur la base de ce brevet européen EP 515, la société GUERBET a également déposé quatre demandes divisionnaires de brevet européen, à savoir les demandes de brevet EP 2 799 089, EP 2 799 090, EP 3 159 014 (toujours en cours d'examen) et EP 2 591 807 (demande rejetée par l'OEB le 24 janvier 2017), dont deux bénéficient de la date de dépôt du 18 février 2009 (le brevet européen n° 2 799 089 délivré le 3 août 2016 et n° 2 799 090 délivré le 29 juin 2016).

Le procédé couvert par la revendication 1 du brevet FR 539 correspond à celui du brevet EP 515, le procédé couvert par la revendication 2 du brevet FR 539 correspond à celui du n° 2 799 089.

Par exploit du 29 juillet 2015, la société BAYER PHARMA a assigné la société GUERBET en nullité de l'ensemble des revendications du brevet FR 539.

La société GUERBET a déposé une demande de limitation de son brevet auprès de l'INPI qui a été acceptée le 17 mai 2016.

Dans ses dernières conclusions récapitulatives notifiées par voie électronique le 31 janvier 2018, la société BAYER PHARMA, au visa de l'article L. 613-25 du code de la propriété intellectuelle, demande au Tribunal en ces termes de :

DEBOUTER la société GUERBET de sa demande de rejet des conclusions et des pièces de la société BAYER du 30 janvier 2018 comme ne pouvant en aucun cas être considérés comme tardive ;

REJETER des débats les pièces n° 19, 20 et 33 de GUERBET comme ne répondant pas aux conditions de moyens de preuve telles que définies notamment par les art. 201 et suiv. du Code de Procédure Civile

DECLARER irrecevable et en tout cas non fondée la société GUERBET en toutes ses demandes, fins et conclusions ; l'en débouter.

Vu l'article L. 613-25 du Code de la Propriété Intellectuelle,

PRONONCER la nullité des revendications 1 à 11 du brevet FR 08 51055 pour insuffisance de description, ainsi que pour absence de nouveauté et d'activité inventive, ainsi que la revendication 2 et suivantes pour l'extension de leur objet ;

ORDONNER l'inscription du Jugement à intervenir au Registre National des brevets ;

CONDAMNER la société GUERBET à payer à la société BAYER PHARMA une indemnité de 85.000 € en application des dispositions de l'article 700 code de procédure civile ;

CONDAMNER la société GUERBET en tous les dépens qui pourront être recouvrés directement par Me Dariusz SZLEPER, Avocat postulant, conformément aux dispositions de l'article 699 code de procédure civile.

Dans ses dernières conclusions récapitulatives notifiées par voie électronique le 31 janvier 2018, la société GUERBET, au visa de l'article 6§1 de la CESDH et les articles 15, 16, 135, 779, 783, et 907 du code de procédure civile, L.612-5, L.611-11 et L.611-14 du code de la propriété intellectuelle, demande au Tribunal en ces termes de :

In limine limitis, ECARTER des débats les conclusions n°4 signifiées par Bayer Pharma AG le 30 janvier 2018 et les pièces n°28 à 30 ;

DEBOUTER la société Bayer Pharma AG de sa demande en nullité du brevet français n° 2 927 539 ;

CONDAMNER la société Bayer Pharma AG à verser à la société Guerbet la somme de 96.000 euros, en application de l'article 700 du Code de Procédure Civile ;

CONDAMNER la société Bayer Pharma AG aux entiers dépens, dont distraction au profit de Me Raphaëlle Dequiré-Portier en application de l'article 699 du Code Procédure Civile ;

Avant l'ouverture des débats, le tribunal, souhaitant pouvoir disposer des éléments de réponse contradictoires de la société GUERBET sur les dernières conclusions produites par la société BAYER PHARMA, a proposé le renvoi de l'affaire afin de permettre à la société GUERBET de conclure sur ces derniers éléments. Après consultation de son client opposé au renvoi de l'affaire, le conseil de la société GUERBET a indiqué renoncer à sa demande de voir écarter les dernières écritures de la société BAYER PHARMA pour que l'affaire puisse être retenue et plaidée en l'état.

La mise en état a été clôturée avant l'ouverture des débats.

MOITFS DE LA DECISION

Sur la présentation du brevet

Le brevet FR 539 porte sur un « *Procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique d'agents de contraste* ». Il concerne un procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique liquide, utile en tant qu'agent de contraste pharmaceutique en imagerie médicale, en particulier, en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), l'agent de contraste étant une substance qui permet de visualiser, par augmentation du contraste, une structure anatomique (un organe par exemple) ou une pathologie (une tumeur par exemple) naturellement peu ou pas contrastée, et que l'on aurait sinon eu du mal à distinguer des tissus voisins.

La description du brevet indique que « *l'invention concerne des formulations pharmaceutiques d'agents de contraste, en particulier des complexes de chélates avec des ions de métaux paramagnétiques, notamment pour l'Imagerie par Résonance Magnétique, et des procédés*

d'obtention performants sur le plan industriel de ces formulations ».

Les chélates (tel que le DOTA) se lient avec un métal, tel le gadolinium, pour former le « *complexe* ». Le métal de la famille des lanthanides, lorsqu'il est libre, c'est-à-dire lorsqu'il n'est pas complexé par un chélate, est toxique pour les humains de telle sorte qu'il est impossible de l'injecter directement dans le corps humain.

C'est pourquoi, afin d'empêcher que les lanthanides ne « *s'échappent* » des complexes après leur administration et se retrouvent à l'état libre dans l'organisme, les formulations pharmaceutiques décrites dans le brevet FR 539 comprennent également entre 0,002 et 0,4% mol/mol d'excès de chélate macrocyclique « *libre* ». Le rôle de cet excès, tel qu'annoncé par le brevet, est de « *capturer* » les atomes de lanthanide qui se retrouveraient libres. Ainsi, le rôle du brevet est d'éviter une libération non souhaitée du gadolinium dans l'organisme humain.

Le brevet expose qu'une libération non souhaitée du gadolinium dans l'organisme humain présente des risques que l'homme du métier a cherché à résoudre et que plusieurs axes « *d'amélioration de la tolérance des complexes de chélates avec le gadolinium sont décrits dans l'art antérieur* » et notamment le fait de fabriquer des formulations comportant un excès de chélate libre de façon à complexer toute libération ultérieure non souhaitée de lanthanide.

L'excès de chélates présente cependant des risques de toxicité pour le corps humain de telle sorte que l'inventeur a mis en évidence pour les chélates macrocycliques « *l'intérêt de l'utilisation d'une quantité de chélate libre particulièrement avantageuse en matière de tolérance* » et montré qu'en « *utilisant un taux d'excès de chélate libre très faible (entre 0,02 et 0,4 %) on obtient des «résultats en terme de tolérance» (...)* » « *très avantageux* ».

L'inventeur parvient ainsi à déterminer non seulement un excès de chélate macrocyclique suffisant pour permettre de complexer toute libération fortuite de gadolinium, mais également suffisamment faible pour éviter toute toxicité liée à la présence de chélates (DOTA) libres.

Cependant, la description du brevet indique que « *au vu de ce faible taux, un nouveau problème se pose, inconnu de l'art antérieur, à savoir la nécessité d'une maîtrise extrêmement précise et délicate à l'échelle industrielle des concentrations en chélate libre et donc de la fabrication du produit pour arriver à cette plage de valeurs cibles de taux de chélate libre, ces valeurs devant être stables y compris après un stockage pendant plusieurs mois ou années* ».

Il est en effet précisé que l'inventeur « *a dû mettre au point un procédé de préparation qui permette de garantir la fiabilité et la reproductibilité de la composition des lots commercialisés* » après avoir constaté que le mélange des quantités théoriques des réactifs (DOTA et Gd) « *ne permet pas d'obtenir de manière assez satisfaisante à l'échelle industrielle les quantités respectives de complexe de chélate avec le lanthanide et de chélate libre en faible concentration dans la formulation pharmaceutique* ». Ce problème rend nécessaire de réaliser plusieurs étapes d'analyse, « *ce qui peut prendre plusieurs heures, et augmente significativement le prix de revient industriel du produit* » et

que le « *procédé du demandeur permet au contraire notamment de préparer à l'avance et d'optimiser le dispositif analytique important de par son impact sur la qualité du produit final* ».

Le brevet indique que le problème a été résolu par le demandeur grâce à l'utilisation d'au moins une étape de mesure dans la formulation pharmaceutique liquide des concentrations en chélate macrocyclique libre et/ou en lanthanide libre et d'au moins une étape d'ajustement de façon à obtenir la concentration voulue.

Il précise que l'invention concerne donc un procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique liquide contenant un complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide (Gd-DOTA), avec un taux de chélate macrocyclique (DOTA) libre compris entre 0,002 et 0,4% mol/mol (revendications 1 et 2, ainsi que les revendications dépendantes 3 à 6), la formulation pharmaceutique liquide susceptible d'être ainsi obtenue (revendications 7 à 9), et les utilisations de celle-ci pour la préparation d'une composition diagnostique pour imagerie médicale (revendications 10 et 11).

Sur la demande de rejet des pièces 19, 20 et 33 produites par la société GUERBET ;

La société BAYER PHARMA demande le rejet des pièces 19, 20 et 33, qui sont constituées d'un rapport intitulé « Supplemental Experimental Data » et sa traduction libre, d'un rapport émanant de la société GUERBET sur la mise en oeuvre de l'exemple 2 du brevet EP 515 et sa traduction libre et d'un rapport de la société GUERBET sur la mise en oeuvre du procédé décrit dans le brevet EP 2 799 089.

Cependant, il n'y a pas lieu d'écarter d'emblée ces pièces, dont la société BAYER PHARMA conteste essentiellement leur force probante, celle-ci devant être appréciée par le tribunal dans le cadre de l'examen au fond de la présente affaire.

Sur la demande en nullité du brevet FR 539 pour défaut de nouveauté ;

Il est constant que si dans le dispositif de ses dernières conclusions récapitulatives, la société BAYER PHARMA persiste à demander au tribunal de prononcer nullité des revendications 1 à 11 du brevet FR 08 51055 « *pour absence de nouveauté* », le moyen tiré de la nullité fondée sur le défaut de nouveauté n'est nullement discuté dans les motifs de ses conclusions et que cette mention constitue manifestement une erreur matérielle.

Il ne sera en conséquence pas statué sur cette demande.

Sur la demande de nullité des revendications 2 à 11 du brevet FR 539 pour extension de leur objet au-delà du contenu de la demande de brevet ;

La société BAYER PHARMA soutient que la revendication 2 entend protéger un procédé qui n'est pas contenu dans le texte de la demande telle que déposée puisqu'elle prévoit que la composition

pharmaceutique contient, à l'étape b), du lanthanide libre tout en exigeant que tout le lanthanide soit complexé et qu'indépendamment de la contradiction manifeste qui existe entre ces deux exigences, une telle composition ne se retrouve pas dans la demande initiale du brevet FR 539 dont la description, à aucun moment, ne décrit une composition pharmaceutique qui répondrait à cette double exigence cumulative de l'étape b) à savoir la présence de lanthanide libre et la complexation de tout le lanthanide. Elle ajoute que les revendications 3 à 11 incluent l'objet de la revendication 2 de telle sorte que les revendications 2 à 11 s'étendent au-delà du contenu de la demande de brevet telle que déposée et doivent être annulées conformément aux dispositions de l'article L. 613-25, c) code de la propriété intellectuelle. En réponse à la société GUERBET, la société BAYER PHARMA considère que dans le texte de la demande de brevet telle que déposée, les passages repris dans le tableau produit par la société GUERBET n'étaient pas liés entre eux, ni destinés à l'être et notamment que le passage de la description qui décrit une « *Préparation d'une composition pharmaceutique liquide contenant d'une part le complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide et d'autre part du chélate macrocyclique libre et/ou du lanthanide libre* » ne peut être relié à la revendication 5 alors que celle-ci est relative au seul mode de réalisation du procédé selon le cas B, où tout le lanthanide est complexé et que ce passage est relatif au procédé général décrit dans la demande de brevet, lequel englobe trois modes de réalisation différents. Elle considère qu'en combinant une caractéristique propre au seul cas B avec des caractéristiques relatives au procédé général, la société GUERBET procède à une généralisation intermédiaire qui n'est pas admissible selon la jurisprudence constante de l'OEB qui considère qu'elle n'est admissible que si l'homme du métier peut déduire sans aucun doute de la demande telle que déposée que ces caractéristiques ne sont pas étroitement liées aux autres caractéristiques du mode de réalisation, mais qu'elles s'appliquent directement et sans ambiguïté au contexte plus général, ce qui ne pouvait être le cas en l'espèce puisque cette combinaison conduit à une impossibilité puisque lors de l'étape b), la formulation doit contenir à la fois un excès de gadolinium alors que tout le gadolinium doit être complexé.

En réponse, la société GUERBET rappelle que l'appréciation de l'extension de l'objet du brevet au-delà du contenu de sa demande implique simplement d'apprécier si l'objet revendiqué par le brevet délivré ou ultérieurement modifié était bien compris dans la demande prise dans son ensemble et qu'en l'espèce la comparaison de la demande de brevet au brevet limité permet de constater que la revendication 2 et plus particulièrement l'ensemble des caractéristiques de l'étape b) correspondent à la combinaison des revendications 1, 2, 3 et 5 telles que déposées de telle sorte que l'ensemble des caractéristiques de l'étape b) de la revendication 2 du brevet limité étaient divulguées dans les revendications et la description telles que déposées et que l'objet de l'étape b) de la revendication 2 ne s'étend donc pas au-delà du contenu de la demande.

Sur ce ;

En application de l'article L. 613-25 du code de la propriété intellectuelle, « *le brevet est déclaré nul par décision de justice : (...) c) Si son objet 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, si son objet s'étend au-delà du contenu de la demande initiale telle qu'elle a été déposée ».

Sur la nullité de la revendication 2 ;

La revendication 2 du brevet limité est ainsi rédigée : « *Procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique liquide contenant un complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide et un taux de chélate macrocyclique libre mol/mol compris entre 0,002 et 0,4%, avantageusement entre 0,02 et 0,3%, très avantageusement entre 0,025 et 0,25%, le chélate macrocyclique étant le DOTA, et le lanthanide étant le gadolinium, ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes :*

a) détermination d'une concentration cible théorique en chélate macrocyclique libre C_{tcl} dans la formulation pharmaceutique liquide finale ;

b) préparation d'une composition pharmaceutique liquide contenant d'une part le complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide et d'autre part du chélate macrocyclique libre et/ou du lanthanide libre par mélange en solution de chélate macrocyclique libre et de lanthanide libre de façon à obtenir la complexation du lanthanide par le chélate macrocyclique, les quantités en chélate macrocyclique et lanthanide libres ajoutées étant telles qu'un écart existe entre les quantités de chélate macrocyclique libre et de lanthanide libre ajoutées et les proportions stœchiométriques, et telles que tout le lanthanide soit complexé et que $C_{cl} > C_{tcl}$, le ratio chélate macrocyclique / lanthanide (mol/mol) étant avantageusement inférieur à 1,2 ;

c) mesure dans la formulation pharmaceutique obtenue à l'étape b) de la concentration en chélate macrocyclique libre C_{cl} , la concentration en lanthanide libre C_{ll} étant égale à 0; d) ajustement de C_{cl} de façon à obtenir $C_{cl} = C_{tcl}$ et C_{ll} étant égale à 0, par suppression de chélate macrocyclique libre et/ou par ajout de lanthanide libre et/ou par modification de pH ».

Il résulte de la comparaison entre la demande initiale de brevet et la revendication 2 limitée, que l'ensemble des caractéristiques de l'étape b) de cette dernière se retrouve dans la combinaison des revendications 1, 2, 3 et 5 telles que déposées :

Ainsi le préambule de la revendication 2 ci-dessus rappelé est énoncé dans le préambule de la revendication 1 de la demande de brevet qui décrit un « *Procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique liquide contenant un complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide et un taux de chélate macrocyclique libre mol/mol compris entre 0,002 et 0,4%, avantageusement entre 0,02 et 0,3%, très avantageusement entre 0,025 et 0,25%, le chélate macrocyclique étant avantageusement choisi parmi le DOTA, le NOTA, le DOTA.GA, le D03A, le BT D03A, le HP D03A et le PCTA, de façon préférée le DOTA, ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes : (...)* », la circonstance que d'autres chélates sont visés dans la demande initiale étant indifférent à cet égard puisque celle-ci vise en tout état de cause celui qui a été finalement retenu dans la revendication limitée (le

DOTA).

De même, l'étape a) de la revendication 2 limitée était présente dans la revendication 1.a) déposée selon laquelle cette étape consiste aussi en la « *détermination d'une concentration cible théorique en chélate macrocyclique libre Ctcl dans la formulation pharmaceutique liquide finale* ».

En outre, l'étape b) de la revendication 2 limitée est bien décrite d'une part, dans la revendication 1. b) et dans la page 5 de la description (lignes 12 à 14) qui vise une « *préparation d'une composition pharmaceutique liquide contenant d'une part le complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide et d'autre part du chélate macrocyclique libre et/ou du lanthanide libre* » ; d'autre part dans la revendication 2 de la demande initiale qui divulgue un « *Procédé de préparation selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'étape b) consiste en le mélange en solution de chélate macrocyclique libre et de lanthanide libre de façon à obtenir la complexation du lanthanide par le chélate macrocyclique* » ; dans la revendication 3 de la demande initiale qui divulgue un « *Procédé de préparation selon la revendication 2 caractérisé en ce que dans l'étape b) il existe un écart entre les quantités de chélate macrocyclique libre et de lanthanide libre ajoutées et les proportions stœchiométriques* » ; et enfin dans la revendication 5 de la demande initiale et les lignes 12 à 15 de la page 11 de la description qui divulguent un « *procédé de préparation selon la revendication 3 caractérisé en ce que dans l'étape b) les quantités en chélate macrocyclique et lanthanide libres ajoutées sont telles que tout le lanthanide soit complexé et que $Ccl > Ctcl$, le ratio chélate macrocyclique / lanthanide (mol/mol) étant avantageusement inférieur à 1,2* ».

Ainsi, la revendication 5 de la demande de brevet divulgue précisément un procédé de préparation de la formulation pharmaceutique caractérisée en ce que dans l'étape b) les quantités en chélate macrocyclique et lanthanide libres ajoutés sont telles que « *tout le lanthanide soit complexé* », à l'instar de ce qui est envisagé dans la revendication 2 du brevet limité.

Si cette caractéristique fonctionnelle est explicitée pour l'une des trois variantes du procédé de fabrication (le cas « B »), sans être envisagée dans les cas A et C, il n'en demeure pas moins qu'elle est bien envisagée comme une option divulguée dans la demande initiale dont l'intitulé, qui porte sur un procédé de fabrication d'une formulation, peut conduire l'homme du métier, chimiste habitué à combiner différentes formules, à ne pas considérer que cette caractéristique était exclue de tous autres modes de réalisation, le fait que cette exigence de la revendication 2 du brevet limité puisse être contradictoire avec une autre caractéristique de cette même revendication (à savoir la présence de lanthanide libre) relevant le cas échéant d'un défaut de clarté mais pas d'une extension induite de l'objet du brevet.

En conséquence il convient de rejeter la demande en nullité de la revendication 2 pour extension induite de l'objet.

Sur la nullité des revendications 3 à 11 ;

La société BAYER PHARMA n'ayant soutenu la nullité pour extension induite des revendications 3 à 11 comme la seule conséquence de la nullité de la revendication 2 parce que ces revendications 3 à 11 incluent l'objet de la revendication 2, sans expliciter davantage ce moyen revendication par revendication, elle sera dès lors déboutée de cette demande également, la revendication 2 ayant été validée.

Sur la demande en nullité pour insuffisance de description des revendications 1 et 2 ;

La société BAYER PHARMA soutient que l'invention faisant l'objet des revendications 1 et 2, qui sont des revendications indépendantes n'est pas suffisamment décrite dans le texte du brevet, pour que l'homme du métier puisse la reproduire.

S'agissant de la revendication 1, la société BAYER PHARMA précise que l'homme du métier qui met en œuvre exactement l'enseignement du brevet GUERBET et notamment l'exemple n°2 n'est pas en mesure par la simple mise en application des préconisations du brevet et de ses connaissances générales, de disposer, à l'issue de l'étape b), de la solution comportant uniquement le complexe Gd-DOTA et le gadolinium libre de telle sorte que le brevet ne permet pas à l'homme du métier de mettre en œuvre l'invention revendiquée dans sa totalité.

La société BAYER PHARMA expose ainsi que l'unique exemple destiné à illustrer la mise en œuvre de la prétendue invention de la revendication 1 du brevet FR 539, à savoir l'exemple n° 2, décrit un procédé de préparation d'un complexe Gd-DOTA en partant d'une quantité de gadolinium (sous forme d'oxyde de gadolinium) légèrement supérieure à la quantité de DOTA et que deux experts ont tenté, indépendamment l'un de l'autre, de reproduire cet exemple n°2. Elle précise que les résultats de leurs essais montrent que la revendication 2 est insuffisamment décrite une grande quantité de DOTA n'étant pas complexée au terme de l'étape b) puisqu'une quantité importante de gadolinium reste nécessairement à l'état libre. Elle considère ainsi qu'on ne peut pas aboutir à une complexation complète du gadolinium, comme l'exigent les étapes b) et c) de la revendication 2.

Elle ajoute que l'interprétation des revendications 1 et 2 de la société GUERBET, où l'étape de mesure c) effectuée sur un échantillon prélevé du réacteur n'est pas censée représenter l'état de la formulation à l'issue de l'étape b), mais plutôt l'état « fictif » de cette formulation, n'est enseignée ni par le texte, ni par des exemples, ni par des revendications du brevet FR 539. Elle considère que contrairement à ce qu'affirme la société GUERBET, l'homme du métier ne sait pas, sur la base de ses connaissances générales, à quel pH la réaction de complexation est complète et que ce faisant l'invention est donc insuffisamment décrite.

S'agissant de la revendication 2, la société BAYER PHARMA fait valoir qu'elle ne peut être considérée comme suffisamment décrite alors que la description du brevet ne comporte aucun exemple illustrant cette revendication. Elle ajoute que les rapports de Monsieur WELZIG et HAHN permettent cependant de mettre en évidence que l'on ne peut

obtenir de complexation complète du DOTA avec le gadolinium au terme de l'étape b) sauf à ajuster le pH avec de la méglumine et qu'il en sera également de même si au lieu de partir d'une quantité de gadolinium supérieure à celle du DOTA, on part de proportions inverses.

Elle précise que la revendication 2 exige pourtant explicitement que l'étape b) conduise à l'absence de gadolinium libre de telle sorte que la revendication 2, ne précisant pas le pH auquel l'étape b) doit être réalisée, couvre des modes de réalisation qui ne peuvent pas être reproduits. Elle considère en outre que la pièce n°33 intitulée « Fabrication d'un lot pilote d'une formulation pharmaceutique liquide selon le procédé dans le brevet EP 2 799 089 » versée par la société GUERBET ne remplit même pas les conditions minimales de forme pour pouvoir être considérée comme admissible dans un débat portant sur la suffisance de description d'une invention brevetée dès lors qu'elle apparaît avoir été réalisée en interne par la société GUERBET, même s'il ne figure aucune indication quant à l'auteur de cette note ni quant aux personnes qui auraient effectué la prétendue mise en œuvre du procédé faisant l'objet de la revendication 2 du brevet FR 539 après limitation de telle sorte qu'elle ne remplit pas les conditions des articles 201 et 202 du code de procédure civile. Elle ajoute que cette pièce n'est pas pertinente car elle ne contient aucune indication sur le pH de l'étape b) celle-ci ayant été réalisée sans méglumine, alors qu'il a été établi que sans ajustement du pH il était impossible que tout le gadolinium soit complexé au cours de l'étape b).

La société BAYER PHARMA fait en outre valoir que la revendication 2 prévoit aussi que l'ajustement du DOTA se fasse par suppression de la quantité de DOTA libre en excès par rapport à la quantité de DOTA libre ciblée et que cette suppression est réalisée par passage sur une résine échangeuse d'ions, comme des résines anioniques et soutient qu'il est matériellement impossible avec une résine échangeuse d'ions d'éliminer seulement une partie du DOTA libre, de sorte à maintenir dans la formulation pharmaceutique la quantité précise de DOTA libre ciblée. Elle estime dans ces conditions qu'il aurait donc été nécessaire que le brevet illustre la faisabilité d'un tel procédé, en explicitant les paramètres (dimension de la colonne de filtration, débit du flux, temps de rétention, etc.) que l'homme du métier aurait pu suivre, pour rendre plausible un tel procédé et qu'en l'absence de telles données, il est impossible à l'homme du métier de reproduire ce mode de réalisation, qui est simplement spéculatif étant précisé que le rapport produit par la société GUERBET intitulé « Rapport sur l'efficacité de résine pour éliminer une faible quantité de DOTA libre » ne donne pas les paramètres tels que dimension de la colonne de filtration, débit du flux, etc., qui auraient permis à l'homme du métier de fabriquer du DOTAREM.

La société BAYER PHARMA estime en conséquence que les revendications 1 et 2, ainsi que les revendications 3 à 11 qui s'y réfèrent couvrent des modes de réalisation qui ne peuvent être reproduits de telle sorte qu'elles sont insuffisamment décrites et doivent être annulées.

En réponse, la société GUERBET conclut au rejet de ce moyen de nullité et fait valoir que le raisonnement de la société BAYER PHARMA repose sur trois postulats erronés selon lesquels la

complexation devrait être totale dans le réacteur à l'étape b), le procédé de la revendication 1 exclurait tout ajustement de pH, et l'homme du métier ne saurait pas se mettre dans les conditions requises à l'étape c).

Elle rappelle que l'étape b) couvre à la fois des modes de réalisation dans lesquels la complexation est totale à l'étape b), et des modes de réalisation dans lesquels les conditions réactionnelles sont telles que la complexation a atteint l'équilibre, mais n'est pas complète, ce qui dépend, comme le sait l'homme du métier, du pH auquel l'étape b) a été réalisée étant connu que l'équilibre de complexation est déplacé vers la formation totale du complexe uniquement si le pH est suffisamment élevé.

Elle rappelle que la société BAYER PHARMA ne peut soutenir que le procédé de la revendication 1 exclurait tout ajustement de pH en se fondant sur le fait qu'à la page 12 ligne 17 du brevet, ce procédé est désigné comme "sans ajustement par le pH" alors que cette mention permet uniquement de distinguer le procédé de la revendication 1 d'un autre procédé (non revendiqué) comportant une étape b1 avec un ajustement de pH très spécifique puisqu'il s'agit de monter jusqu'à 12 et que le procédé de la revendication 1 ne comporte pas une telle étape b1 étant précisé que l'exemple 2 décrit expressément un ajustement de pH dans le réacteur lors de l'étape d.

La société GUERBET précise que contrairement à ce que prétend la société BAYER PHARMA, c'est uniquement dans l'étape c) que la complexation doit être totale afin que la concentration en gadolinium libre puisse être mesurée, car la revendication 1 contient une caractéristique fonctionnelle imposant à l'homme du métier de se mettre, lors de l'étape c) dans des conditions telles que la concentration en DOTA libre soit nulle, cette exigence ne s'appliquant pas à la solution présente dans le réacteur mais à la solution prélevée à titre d'échantillon.

La société GUERBET rappelle que pour apprécier si un brevet est suffisamment décrit, il convient de combiner son enseignement avec les connaissances générales de l'homme du métier et qu'il n'est pas exigé qu'un brevet décrive à nouveau des informations déjà connues de l'homme du métier et qu'en l'espèce à la date de priorité plusieurs articles décrivaient les constantes conditionnelles de formation du complexe Gd-DOTA à tous les pH permettant de déterminer la plage de pH dans laquelle la complexation est complète de telle sorte qu'au regard de telles informations, l'homme du métier peut, sans difficulté, déterminer les conditions requises pour la mesure du Gd libre dans l'étape c) revendiquée et celui-ci sachant ensuite comment se conformer à de telles conditions c'est-à-dire se placer à un pH entre 4 et 7, il sait en effet comment modifier le cas échéant le pH de la solution contenue dans l'échantillon pour arriver dans la gamme de pH préalablement déterminée. La société GUERBET considère ainsi qu'au regard des ouvrages, des nouveaux articles et des tests versés aux débats, il est établi que l'homme du métier sait déterminer grâce à ces documents ou par l'expérimentation, les conditions de pH requises pour la mesure de l'étape c) et qu'il peut donc, sans difficulté excessive, mettre en œuvre le procédé de la revendication 1.

La société GUERBET ajoute que les rapports produits aux débats par la société BAYER PHARMA sont inopérants puisqu'ils ne cherchent pas à mettre en œuvre le procédé breveté dans sa globalité mais en reproduisent uniquement l'étape b), se contentant de montrer que la complexation n'est pas totale à l'issue de l'étape b) lorsqu'on reproduit l'exemple 2 alors que contrairement à ce que soutient la société BAYER PHARMA, la revendication 1 n'exige pas que la complexation soit totale à l'étape b).

La société GUERBET précise enfin qu'elle a réalisé des tests avec des quantités industrielles et que ces tests qui ont été réalisés au sein de son laboratoire par un expert indépendant comme le Professeur Guillon vont tous dans le même sens et démontrent que l'homme du métier est en mesure grâce aux enseignements du brevet et à ses connaissances générales de mettre en œuvre le procédé de la revendication 1 du brevet FR 539 et que le procédé revendiqué permet d'obtenir la concentration cible de DOTA libre.

S'agissant de la revendication 2, la société GUERBET fait valoir que le fait qu'aucun exemple n'illustre le mode de réalisation de la revendication 2 n'est pas de nature à démontrer que cette revendication est insuffisamment décrite dès lors qu'il n'est en aucun cas nécessaire pour qu'un brevet soit suffisamment décrit qu'il comporte des exemples ni a fortiori que chaque mode de réalisation de l'invention revendiquée soit assorti d'un exemple étant observé que le procédé objet de la revendication 2 comporte les mêmes étapes que la revendication 1 à la différence près que les rôles respectifs du DOTA et du gadolinium sont inversés, le DOTA étant alors en excès lors de la formulation à l'étape b) si bien que tous les résultats obtenus lors de la mise en œuvre du procédé de la revendication 1 peuvent être extrapolés directement au procédé de la revendication 2. Elle ajoute qu'elle a versé aux débats des tests réalisés à l'échelle pilote montrant que le procédé de la revendication 2 peut aisément être reproduit par l'homme du métier et résout le problème technique.

La société GUERBET ajoute que la revendication 2 prévoit expressément la possibilité de présence de lanthanide libre lors de l'étape b) et qu'il n'y a aucune contradiction en ce qu'elle exigerait également que la complexation soit totale lors de cette étape quand bien même il ne peut y avoir à la fois présence de lanthanide libre et complexation totale du lanthanide dès lors qu'il n'est jamais exigé que tout le lanthanide soit complexé lors de l'étape b) et que la complexation totale n'était requise que lors de la phase c) de mesure et non à l'étape b). La société GUERBET considère enfin que la société BAYER PHARMA ne peut soutenir qu'il ne serait pas possible de mettre en œuvre l'étape d) de la revendication 2 dans sa variante consistant à supprimer du chélate macrocyclique libre alors que dans la description, cette suppression est réalisée par passage sur une résine échangeuse d'ions et que si le brevet ne contient pas d'exemple à cet égard, cela ne le rend pas en soi insuffisamment décrit car spéculatif, alors qu'un brevet spéculatif est un brevet qui n'est étayé sur aucun travail de recherche ou aucun début de travail de recherche et qu'en l'espèce, le procédé revendiqué est illustré par un exemple.

Sur ce ;

En application de l'article L. 612-5 du code de la propriété intellectuelle, l'invention doit être exposée dans la demande de brevet de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter.

Il ressort en outre de l'article L. 613-25 de ce même code que le brevet « est déclaré nul par décision de justice (...) b) S'il n'expose pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter ».

L'exigence de suffisance de description, qui a pour finalité de garantir la possibilité pour l'homme du métier, définit comme celui qui est celui qui possède les connaissances normales de la technique en cause, d'exécuter l'invention sans effort excessif grâce aux informations fournies par l'ensemble du brevet et ses propres connaissances techniques, est satisfaite dès lors que la description indique les moyens qui donnent à l'homme du métier, doté des capacités et des connaissances que l'on est en droit d'attendre de lui, la possibilité d'exécuter ou de mettre en œuvre l'invention en faisant un effort raisonnable de réflexion par exemple des essais de routine.

En l'espèce, l'homme du métier doit être assimilé à un chimiste ayant une expérience, notamment, en chimie des procédés.

Sur l'insuffisance de description de la revendication 1 limitée ;

En l'espèce, la revendication 1 qui porte sur un procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique contenant un complexe de gadolinium avec le chélate macrocyclique DOTA (Gd-DOTA), cette formulation contenant un excès de chélate macrocyclique DOTA libre de 0,002% à 0,4% mol/mol, décrit expressément les « étapes successives » que comprend ce procédé en ces termes :

« a) détermination d'une concentration cible théorique en chélate macrocyclique libre C tcl dans la formulation pharmaceutique liquide finale ;

b) préparation d'une composition pharmaceutique liquide contenant d'une part le complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide et d'autre part du chélate macrocyclique libre et/ou du lanthanide libre par mélange en solution de chélate macrocyclique libre et de lanthanide libre de façon à obtenir la complexation du lanthanide par le chélate macrocyclique, les quantités en chélate macrocyclique et lanthanide libres ajoutées étant telles qu'un écart existe entre les quantités de chélate macrocyclique libre et de lanthanide libre ajoutées et les proportions stœchiométriques, et telles que tout le lanthanide ne soit pas complexé, le ratio lanthanide / chélate macrocyclique (mol/mol) étant avantageusement inférieur à 1,2 ;

c) mesure dans la formulation pharmaceutique obtenue à l'étape b) de la concentration en lanthanide libre C ll , la concentration en chélate macrocyclique libre C cl étant égale à 0;

d) ajustement de C cl par addition à la formulation obtenue à l'étape b) de la quantité de chélate macrocyclique libre nécessaire pour d'une part achever la complexation du lanthanide libre de façon à obtenir $C_{ll} = 0$ et d'autre part obtenir que $C_{cl} = C_{tcl}$ ».

Il ressort de cette revendication, que celle-ci décrit les quatre étapes permettant à l'homme du métier de réaliser l'invention, l'étape a) ayant pour objet de déterminer une concentration cible théorique de chélate macrocyclique libre (DOTA libre) C_{tc} dans la formulation liquide finale ; l'étape b) ayant pour objet de mélanger le chélate macrocyclique libre (DOTA) et le lanthanide libre (gadolinium), afin d'obtenir par le jeu des quantités un excès de gadolinium libre (revendication 1) - ou un excès de DOTA libre (revendication 2) ; l'étape c) consistant à mesurer dans la formulation obtenue à l'étape b) la concentration de chélate macrocyclique libre ou la concentration de lanthanide libre dans des conditions telles que la concentration en DOTA libre (revendication 1) ou gadolinium libre (revendication 2) soit égale à 0 ; et l'étape d) ayant pour objet d'ajuster la formulation obtenue à l'étape b) à partir de la mesure réalisée à l'étape c) de façon à ce qu'elle ne contienne plus de lanthanide libre et qu'elle contienne une concentration de chélate macrocyclique libre égale à la concentration cible théorique définie à l'étape a).

A cet égard, quand bien même l'étape a) est d'ordre intellectuel puisqu'elle vise à fixer de manière théorique la concentration en chélate libre dans la formulation finale, elle ne peut être écartée par la société BAYER PHARMA au motif qu'elle n'aurait aucun caractère technique alors que cette concentration cible doit être comprise dans la fourchette qui est décrite dans le préambule de la revendication ce qui lui confère un caractère technique et qu'en tout état de cause, s'agissant en l'espèce d'apprécier une éventuelle insuffisance de description de l'invention, cette étape participe précisément de la compréhension globale par l'homme du métier du processus de réalisation de l'invention et donc de sa description.

En outre, il est constant également que le brevet comporte dans sa description un exemple de réalisation de la revendication 1 (l'exemple 2) étant observé qu'il n'est nullement exigé pour qu'une invention soit suffisamment décrite que tous les modes de réalisation soient présentés dans le brevet.

En substance, la société BAYER PHARMA considère que l'invention est insuffisamment décrite parce que son exemple 2 n'est pas réalisable par l'homme du métier aux motifs qu'il n'est pas possible de parvenir à une complexation totale à l'issue de l'étape b) sans ajout de méglumine et que cette étape n'est ni décrite ni revendiquée.

Elle produit au soutien de ce moyen un rapport du docteur WELZIG selon lequel l'exemple 2 du brevet ne serait pas conforme à la revendication 1 car il resterait une quantité très importante de DOTA libre à l'issue de l'étape b) alors que celle-ci postule, selon la société BAYER PHARMA, une complexation totale du DOTA à l'issue de cette étape, à défaut de quoi il ne serait pas possible de mesurer dans l'étape c) la concentration en Gd libre dans la formulation de l'étape b), mais la mesure d'une autre teneur en gadolinium que celle contenue dans la formulation de l'étape b).

Cependant, il convient d'observer que la revendication 1 ne décrit nullement expressément que la complexation du DOTA doit être totale à l'issue de l'étape b), aucune mention ne venant corroborer cette interprétation restrictive du brevet. Si au sein de la description du brevet il est indiqué « *en conséquence à l'issue de cette étape b), la formulation pharmaceutique comprendra typiquement du complexe chélate macrocyclique-lanthanide et soit du chélate macrocyclique libre, soit du lanthanide libre* », cette insertion n'a pas vocation à être généralisée, l'emploi de l'adverbe « typiquement » permettant à l'homme du métier de considérer qu'il s'agit là d'une possibilité qui n'est pas limitative.

En outre, si cette interprétation devait être retenue, elle rendrait inutile l'étape c) qui précisément a pour objet de mesurer la concentration en lanthanide libre dans la formulation pharmaceutique obtenue à l'étape b) dans des conditions telles que la concentration en DOTA libre soit égale à zéro, ce qui nécessite que tout le DOTA soit complexé par le gadolinium. Il en résulte nécessairement que cette étape c) comporte ainsi une caractéristique fonctionnelle – parvenir à la complexation totale du DOTA - pour réaliser la mesure du gadolinium libre qui sera opérée précisément sur l'échantillon prélevé lors de cette étape c), et qui n'aurait aucune utilité si la complexation du DOTA devait être totale à l'issue de l'étape b) comme le soutient la société BAYER PHARMA.

Ainsi, même si l'étape c) de la revendication 1 ne décrit pas explicitement qu'elle implique une modification de l'échantillon prélevé, cette modification résulte implicitement de la caractéristique fonctionnelle qu'elle impose pour réaliser la mesure souhaitée, à savoir une concentration en chélate macrocyclique libre Ccl devant être égale à zéro.

Ce faisant, l'homme du métier comprendra que la complexation totale ainsi recherchée pour mesurer le gadolinium libre sera celle résultant de l'échantillon et ne sera pas nécessairement celle présente dans le mélange de la cuve issue de l'étape b). Cette interprétation est corroborée par l'exemple 2 de la description qui décrit une étape 5 correspondant à l'étape d) d'ajustement de la revendication 1 et aux termes de laquelle il est précisé que cette étape comporte un « ajustement du PH et de la masse volumique » avec introduction dans la cuve de méglumine.

Au demeurant, c'est précisément ce qu'a fait le docteur WELZIG aux termes du rapport produit par la société BAYER PHARMA puisque celui-ci, ayant constaté que la complexation n'était pas complète à l'issue de l'étape b) et précisé qu'un « *ajustement du DOTA libre dans le mélange réactionnel par ajout de DOTA solide ou d'une solution n'a par conséquent, pas été possible* », a ajouté de la méglumine, laquelle conduit à une augmentation du pH et a permis, comme cet expert l'a constaté, une réduction en teneur en DOTA libre et donc une complexation complète, ce qui tend à établir précisément que l'homme du métier, qui sait que le pH peut avoir un impact sur la complexation, et confronté à la même difficulté, agira de même pour pouvoir réaliser l'invention.

En outre, si l'homme du métier ne dispose pas de la plage de pH permettant la complexation complète, la société GUERBET justifie de ce que cette information découle d'un article consacré aux « Chélates bifonctionnels stables de métaux utilisés en radiothérapie » de Monsieur Min K. Moi et autres, présenté lors d'un Congrès sur la radioimmunodétection, qui comporte un graphique divulguant les constantes conditionnelles à tous les pH de la complexation du Gd-DOTA et en outre de ce que les formules de calcul de la constante conditionnelle en fonction du pH sont décrites dans un manuel paru en 2001 en Belgique destiné aux étudiants de 1er et 2e cycle universitaires intitulé « Équilibre *chimiques en solution* » qui se présente comme ayant pour « *objectif de décrire diverses situations d'équilibres chimiques, d'abord simples, puis de plus en plus complexes selon le nombre de réactions impliquées* » et dont il ressort que « *les variations de pH peuvent avoir un effet indirect considérable sur les équilibres de complexation* » de telle sorte qu'il s'agit donc de connaissances générales de l'homme du métier.

La société BAYER PHARMA ne peut donc être suivie lorsqu'elle indique que « *l'homme du métier en reproduisant l'exemple 2 conformément à la description du brevet ne doit pas effectuer un ajustement de pH pour pousser la réaction jusqu'à ce qu'elle soit complète, sauf à dénaturer l'enseignement du brevet au moment de la réalisation de la composition pharmaceutique* ».

Outre que cette interprétation méconnaît le fait que l'homme du métier cherchant à reproduire l'invention doit aussi privilégier une lecture du brevet qui lui confère un effet au détriment de celle qui ne lui en fait produire aucun, elle revient à lui interdire de faire appel à ses connaissances générales pour réaliser une invention.

Au regard de ces éléments, en l'espèce, l'homme du métier qui sait que l'invention comprend comme le rappelle la description du brevet « au moins un étape de mesure » et « au moins une étape d'ajustement », comprend qu'elle ne peut se concevoir qu'en plusieurs étapes qui ne sont pas nécessairement autonomes les unes des autres, mais qu'au contraire la complexation pourra n'être le cas échéant obtenue qu'à l'issue de l'ensemble des étapes une fois réalisée les opérations de dissolution, de mesure et d'ajustement décrites par les étapes b), c) et d).

Le moyen tiré de l'insuffisance de description de la revendication 1 limitée sera en conséquence rejeté.

Sur l'insuffisance de description de la revendication 2 ;

La revendication 2 limitée est ainsi rédigée :

« Procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique liquide contenant un complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide et un taux de chélate macrocyclique libre mol/mol compris entre 0,002 et 0,4%, avantageusement entre 0,02 et 0,3%, très avantageusement entre 0,025 et 0,25%, le chélate macrocyclique étant le DOTA, et le lanthanide étant le gadolinium, ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes :

a) détermination d'une concentration cible théorique en chélate macrocyclique libre C_{cl} dans la formulation pharmaceutique liquide finale ;

b) préparation d'une composition pharmaceutique liquide contenant d'une part le complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide et d'autre part du chélate macrocyclique libre et/ou du lanthanide libre par mélange en solution de chélate macrocyclique libre et de lanthanide libre de façon à obtenir la complexation du lanthanide par le chélate macrocyclique, les quantités en chélate macrocyclique et lanthanide libres ajoutées étant telles qu'un écart existe entre les quantités de chélate macrocyclique libre et de lanthanide libre ajoutées et les proportions stœchiométriques, et telles que tout le lanthanide soit complexé et que $C_{cl} > C_{tcl}$, le ratio chélate macrocyclique / lanthanide (mol/mol) étant avantageusement inférieur à 1,2 ;

c) mesure dans la formulation pharmaceutique obtenue à l'étape b) de la concentration en chélate macrocyclique libre C_{cl} , la concentration en lanthanide libre C_{ll} étant égale à 0;

d) ajustement de C_{cl} de façon à obtenir $C_{cl} = C_{tcl}$ et C_{ll} étant égale à 0, par suppression de chélate macrocyclique libre et/ou par ajout de lanthanide libre et/ou par modification de pH ».

Il est constant que la revendication 2 n'est pas illustrée par un exemple dans le brevet.

Il ressort cependant de la revendication 2 que celle-ci comporte les mêmes étapes de réalisation que la revendication 1 pour réaliser la formulation pharmaceutique, les rôles respectifs du DOTA et du gadolinium étant inversé, un excès de DOTA étant envisagé pour l'étape b) dans cette revendication contrairement à la revendication 1 qui envisage un excès de gadolinium.

Dès lors, l'homme du métier qui est en mesure de réaliser la revendication 1 comme indiqué ci-dessus, et pour les mêmes motifs auxquels il convient de se référer, est en mesure de réaliser la revendication 2 en faisant notamment appel à ses connaissances générales de telle sorte que l'absence d'exemple pour illustrer cette revendication n'est pas de nature à l'affecter d'un vice de défaut de description.

A cet égard, la rédaction de la revendication 2 suggère effectivement comme le fait observer la société BAYER PHARMA que lors de l'étape b) la complexation du lanthanide est complète puisqu'elle divulgue une « *préparation d'une composition pharmaceutique liquide contenant d'une part (...) et d'autre part (...) de façon à obtenir la complexation du lanthanide par le chélate macrocyclique, les quantités en chélate macrocyclique et lanthanide libres ajoutées étant telles (...) que tout le lanthanide soit complexé (...)* ».

Toutefois, cette même étape envisage bien la présence, d'une part d'un complexe de chélate macrocyclique avec un lanthanide et, d'autre part, du chélate macrocyclique libre « et/ou du lanthanide libre » et il ressort des connaissances générales de l'homme du métier qu'il ne peut être constaté à la fois la présence de lanthanide libre et la complexation

totale du lanthanide de telle sorte que faisant une lecture ayant pour objet de donner un effet au brevet, qui prévoit diverses étapes de réalisation du procédé de dissolution, de mesure et d'ajustement, il comprendra que la complexation totale du lanthanide pourra être réalisée ultérieurement et que cette circonstance n'est pas de nature à rendre impossible la reproductibilité de la revendication, laquelle suppose d'envisager la réalisation de la revendication 2 dans sa globalité sans s'arrêter à l'une seule de ses étapes sans prendre en compte les autres.

Enfin, à l'étape d), il est envisagé un ajustement de la préparation « *par suppression de chélate macrocyclique libre* ». Ce mode de réalisation est bien explicité dans la description du brevet qui précise que « *Avantageusement la suppression de lanthanide libre est réalisée par passage sur une résine d'ions. On peut ainsi par exemple utiliser une résine de copolymères styrène/divinylbenzène qui contient des ions iminodiacébate agissant en tant que groupe chélatant pour la liaison avec les ions métalliques* ». Si la société BAYER PHARMA fait valoir qu'il est impossible avec une résine échangeuse d'ions d'éliminer seulement une partie du DOTA libre, elle ne justifie de cette allégation par aucun élément versé aux débats alors que la charge de la preuve du caractère spéculatif du brevet sur ce point lui incombe.

En l'état de ces éléments, le moyen tiré de l'insuffisance de description de la revendication 2 sera également rejeté.

Sur l'insuffisance de description des revendications 3 à 11 ;

La société BAYER PHARMA n'ayant pas développé et argumenté la nullité pour insuffisance de description des revendications 3 à 11 si ce n'est en précisant que cette nullité résulte de celles-ci se référant toutes à la revendication 1, elle sera également déboutée de ce moyen s'agissant des revendications 3 à 11.

Sur l'absence d'activité inventive de la revendication 1 ;

La société BAYER PHARMA, qui rappelle que les formulations pharmaceutiques utiles comme agents de contraste, à base de complexes formés à partir d'un chélate et de gadolinium et comprenant un léger excès de chélate libre étaient parfaitement connues de l'homme du métier bien avant le 19 février 2008, date de dépôt du brevet FR 539 puisque tel est le cas du produit DOTAREM de la société GUERBET, autorisé en France en 1989 ainsi que du brevet US 5 876 695 de la société SCHERING dont la date de priorité est 1986 et qui décrit dans son exemple 2 la préparation d'une formulation pharmaceutique comprenant un complexe de gadolinium avec le DPTA, soutient que le procédé de la revendication 1 n'est pas inventif.

Elle expose qu'en vue de préparer un tel produit, l'homme du métier (un chimiste des procédés) mettrait nécessairement en œuvre des procédés connus pour la fabrication des formulations d'agents de contraste, et cela avec un espoir de réussir à tout le moins raisonnable. Elle fait valoir que les étapes envisagées dans les revendications 1 et 2 qui comprennent une étape de complexation b) où l'on met en œuvre des quantités non égales (s'écartant de la stœchiométrie) de DOTA et

de gadolinium, suivie d'une étape de mesure de l'excès de l'un ou l'autre du DOTA et du gadolinium, et une étape d'ajustement de cet excès pour parvenir à la concentration en DOTA libre désirée et obtenir une formulation pharmaceutique connue de l'homme du métier, relèvent d'une procédure de routine pour un homme du métier, comme le démontrent plusieurs documents de l'état de la technique, HAGAN et al., WO 91/10645, US 5,049,667 et AIME et al.

Elle considère en outre que les problèmes techniques mis en avant par le brevet relatif à l'utilisation de quantités stœchiométriques de chélate et de gadolinium qui poserait des problèmes de pesée particuliers pour obtenir des formulations comportant un léger excès de chélate et au fait que les chélates comportent des fonctions acides qui peuvent fixer de l'eau, par exemple l'eau de l'air (c'est pourquoi ces produits sont dits « hygroscopiques ») faussant la pesée, ont été résolus par l'homme du métier, bien avant la date du brevet GUERBET puisque l'homme du métier qui utilise des quantités stœchiométriques à l'échelle industrielle, va tout simplement contrôler dans le milieu réactionnel les quantités de chacun des réactifs et si l'un des deux réactifs est en excès, il va simplement ajuster sa concentration en ajoutant une quantité adéquate de l'autre réactif pour atteindre la formulation pharmaceutique désirée. Elle expose ainsi qu'un tel contrôle et un tel ajustement ne sont rien d'autre que les étapes c) de mesure et d) d'ajustement des revendications 1 et 2 du brevet GUERBET de telle sorte que cette société a soulevé dans la description de son brevet, des problèmes techniques artificiels qu'un homme du métier pouvait résoudre aisément en appliquant des méthodes de routine et qu'elle n'a pas démontré que, si ces problèmes devaient exister, les procédés revendiqués permettent de les résoudre d'une façon qui implique une activité inventive.

Elle précise notamment que les étapes du procédé de la revendication 1 sont identiques, dans leur combinaison, à celles de l'exemple 17 de la demande PCT WO 91/10645, le procédé revendiqué étant différent seulement par la nature du chélate mis en œuvre qui n'est qu'un simple procédé par analogie de celui décrit dans l'exemple 17. Elle considère qu'un tel procédé par analogie n'est pas inventif dès lors qu'il conduit à un produit connu et que l'homme du métier qui, à la date de dépôt du brevet FR 539, avait connaissance de la formulation DOTAREM telle que décrite dans la notice DOTAREM, et qui cherchait un procédé pour la fabriquer, n'avait qu'à mettre en œuvre le procédé décrit dans l'exemple 17 du document WO 645, en l'adaptant de manière évidente pour parvenir au procédé objet de la revendication 1.

La société BAYER PHARMA ajoute que la revendication 1 du brevet GUERBET est dépourvue d'activité inventive par rapport à l'enseignement de la notice DOTAREM combinée avec l'exemple 2 du brevet US 5,049,667. Elle considère en effet que l'homme du métier souhaitant fabriquer le DOTAREM n'a qu'à suivre l'exemple 2 de ce brevet américain et faire deux adaptations de routine consistant à utiliser du DOTA plutôt que le dérivé diméthylé du DOTA et à ajouter une quantité suffisante de chélate pour atteindre l'excès de 0,12 % de DOTA du produit DOTAREM.

La société BAYER PHARMA fait valoir également que la caractéristique selon laquelle son procédé serait particulier du fait de la

détermination d'une concentration de chélate libre cible à atteindre dans la formulation finale (étape a)), est sans portée pour l'appréciation de la prétendue activité inventive du procédé suivant la revendication 1 dans la mesure où il s'agit d'un élément non technique, car purement théorique, et que l'homme du métier connaissait cette caractéristique par la divulgation de la notice DOTAREM bien avant la date de priorité du brevet GUERBET.

Elle considère que le fait d'utiliser, dans la formulation initiale, un excès de gadolinium, est une caractéristique qui était parfaitement divulguée dans l'état de la technique, comme en témoignent les antériorités versées aux débats, et notamment l'exemple 17 de l'antériorité WO 645, dans lequel la réaction de complexation est réalisée avec un excès de gadolinium par rapport au ligand et le fait que la mesure doit être quantitative et pas seulement qualitative est une caractéristique parfaitement banale pour l'homme du métier, spécialiste des produits pharmaceutiques, qui doit se préoccuper tous les jours des quantités précises de substances susceptibles d'affecter la santé des patients et vérifier ces substances non seulement qualitativement, mais aussi quantitativement.

En réponse, la société GUERBET expose que les documents constituant l'art antérieur le plus proche, que sont la notice du DOTAREM et le brevet US 5 876 695 ne permettent pas à l'homme du métier de parvenir de manière évidente à l'invention et qu'aucun document présenté par la société BAYER PHARMA ne concerne le problème de la fabrication à une échelle industrielle d'un agent de contraste comportant un faible excès de chélate macrocyclique libre ni n'enseigne comment obtenir de façon fiable et reproductible un faible excès de chélate libre prédéterminé. Elle considère que l'art antérieur enseignait uniquement, pour des procédés de laboratoire, de synthétiser, dans un premier temps, le complexe "stœchiométrique" de Gd-DOTA afin d'obtenir la formulation pharmaceutique visée, comme indiqué dans l'exemple 22 et dans la description de la demande WO 91/10645 et que ces procédés permettaient d'obtenir une solution sans excès de gadolinium mais ne permettaient aucune maîtrise de l'excès final de chélate libre de telle sorte qu'il n'était donc pas évident pour l'homme du métier d'arriver aux étapes spécifiques du procédé de la revendication 1. Elle précise en particulier qu'il n'était pas évident pour l'homme du métier d'arriver à concevoir qu'une seule étape de mesure et d'ajustement, dans les conditions spécifiques revendiquées, pouvait permettre de résoudre le problème technique.

La société GUERBET fait valoir que les documents de l'art antérieur invoqués par la société BAYER PHARMA reposent sur une reconstruction a posteriori totalement prohibée en matière d'appréciation de l'activité inventive dans la mesure où l'homme du métier n'aurait pas été incité à consulter spécifiquement de tels documents pour résoudre le problème technique faute de porter sur des procédés industriels et ce alors que la description du brevet insiste bien sur le fait que la mise en œuvre du procédé à une échelle industrielle est un paramètre essentiel du problème technique. Elle précise à cet égard que la notice du DOTAREM contient uniquement les informations relatives à la composition du DOTAREM commercialisé par elle et que ce document n'enseigne en aucun cas à l'homme du métier comment parvenir à ce résultat et notamment pas les étapes du procédé de

fabrication permettant d'obtenir un produit composé d'un complexe de Gd-DOTA et 0,12% mol/mol d'excès de DOTA libre étant observé qu'à partir de la seule formulation du produit, il n'est pas possible à l'homme du métier d'en déterminer le procédé de fabrication.

Elle ajoute que la demande WO 645 a pour objectif de proposer de nouveaux agents chélatants présentant une meilleure stabilité, solubilité dans l'eau et une meilleure sélectivité ou une meilleure biodistribution que les chélates de l'art antérieur, notamment le DOTA et qu'elle propose de résoudre cette difficulté par des nouveaux composés qui présentent une structure particulière de telle sorte qu'en aucun cas la solution à ce problème technique n'est présentée comme résidant dans la formulation particulière de ces nouveaux composés et précise que l'exemple 17 de ce document dont les proportions de départ ne sont pas stœchiométriques ne décrit pas une mesure quantitative précise comme enseigné dans l'étape c) de l'invention, que l'objectif de la demande WO 645 au stade de la synthèse du principe actif est seulement de s'assurer de l'absence de tout gadolinium et non d'obtenir une solution comprenant un quelconque excès de chélate libre et que la solution de l'exemple 17 n'est pas présentée comme une formulation pharmaceutique directement injectable. La société GUERBET ajoute que l'objectif est donc la disparition du gadolinium libre et non l'obtention d'un excès de chélate libre étant précisé que la méthode d'ajouts successifs n'est pas maîtrisée, qu'il est donc impossible de prévoir si on obtiendra un excès de chélate et en quelle quantité, et qu'il est vérifié que l'éventuel excès ne dépasse pas 0,05% de telle sorte qu'on est donc loin de l'ajustement maîtrisé permettant d'obtenir un excès déterminé tel que revendiqué à l'étape d) de la revendication 1.

La société GUERBET considère ainsi que la demande WO 645 n'a pas pour objet de proposer un procédé utilisable à l'échelle industrielle d'un complexe chélate/gadolinium.

La société GUERBET expose en outre que chacune des étapes des procédés des revendications 1 et 2 ne sont pas des étapes conventionnelles pour l'homme du métier relevant d'un simple travail de routine étant précisé que la société BAYER PHARMA ne peut s'appuyer pour illustrer ces prétendues connaissances générales sur les demandes WO 645 et le brevet US 667 et que s'agissant du document intitulé « Guidance for industry PAT – a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance » il souligne précisément la nécessité de concevoir des mécanismes de contrôle pour chaque produit pharmaceutique, ce qui signifie qu'il est impossible d'appliquer pour tous les procédés de fabrication, d'une formulation pharmaceutique de façon systématique les mêmes mécanismes, de mesure, de contrôles et d'ajustement mais qu'il est nécessaire, au cas par cas de les développer.

La société GUERBET considère que la société BAYER PHARMA dénature les revendications 1 et 2 et les enseignements des documents de l'art antérieur alors que les procédés des revendications 1 et 2 ne se résument pas à des procédés de complexation comprenant une étape de complexation suivie de mesures et d'ajustements et omet de rappeler le fait qu'il s'agit de procédés industriels mettant en œuvre en une seule étape la synthèse du principe actif et la formulation de la composition pharmaceutique finale, c'est-à-dire prête à être injectée au patient ; la

détermination d'une concentration de chélate libre cible à atteindre dans la formulation finale ; le fait de délibérément s'écarter de la cible en décidant d'obtenir dans un premier temps un excès de gadolinium ou un excès de chélate libre cible différent de la concentration cible avec une proportion spécifique des produits de départ ; les conditions dans lesquelles la mesure d'entités libres doit être réalisée : à une concentration nulle de chélate libre (revendication 1) ou de gadolinium libre (revendication 2) ; le fait que cette mesure doit être quantitative et non uniquement qualitative ; le fait que l'on obtient de façon fiable et reproductible la concentration en chélate libre déterminée au début du procédé.

La société GUERBET soutient ainsi qu'aucun des documents cités par la société BAYER PHARMA ne mentionne le problème du brevet ni, a fortiori, ne propose de solution pour le résoudre puisqu'aucun document cité ne porte sur un procédé industriel, et qu'aucun document ne cherche à obtenir une concentration précise d'excès de DOTA libre dans la formulation finale.

Elle considère en outre que la société BAYER PHARMA ne rapporte aucunement la preuve que les procédés revendiqués ne permettraient pas de résoudre le problème invoqué et que le problème d'hygroscopie faussant les mesures des produits de départ, le fait de s'écarter des proportions stœchiométriques ne résoudrait pas le problème alors au contraire que le choix des quantités de départ, des conditions de mesure et du moment de l'ajustement permet de s'affranchir du problème d'hygroscopie. Elle précise qu'une seule étape de mesure et d'ajustement est nécessaire pour parvenir à ce résultat et que cette étape de mesure effectuée dans un échantillon est primordiale et innovante car elle permet à l'homme du métier d'effectuer une mesure extrêmement précise et fiable afin de pouvoir reproduire, également de manière extrêmement précise et fiable, ces conditions mesurées dans le réacteur, ce qui permet à l'homme du métier de reproduire, à une échelle industrielle, les conditions de la formulation lors d'une seule étape globale de formulation pharmaceutique de telle sorte qu'il n'est pas nécessaire, comme dans l'art antérieur, de procéder par tâtonnements en ajoutant successivement et au hasard de petites quantités de chélate libre.

La société GUERBET fait valoir que l'homme du métier aurait consulté la notice du DOTAREM qui lui indiquait l'objectif à obtenir puis le document US 695 puisqu'il s'agit du seul document mentionnant le problème de la libération du gadolinium in vivo et décrivant un procédé de fabrication d'une formulation avec excès de chélate et qu'il n'aurait pas consulté les documents WO 645 et US 667 qui ne mentionnent ni a fortiori ne résolvent le problème technique en cause. Elle précise qu'au regard de la notice du DOTAREM et du brevet US 695, l'homme du métier était incité à adopter un procédé très différent du procédé de la revendication 1 pour résoudre le problème technique de telle sorte que l'homme du métier n'arriverait pas de façon évidente à l'objet de la revendication 1 qui fait donc preuve d'activité inventive.

Elle estime en outre que la revendication 1 est aussi inventive au regard de la combinaison de la notice du DOTAREM et de WO 645 invoquée par la société BAYER PHARMA puisque aucun des exemples de WO 645 ne se rapporte à un procédé d'obtention d'une composition finale

prête à être administrée au patient à l'exception de l'exemple 22, ce qui aurait mené l'homme du métier à synthétiser, dans un premier temps, le complexe "stœchiométrique" de Gd-DOTA, et mélanger ce complexe stœchiométrique à l'excès cible de DOTA libre afin d'obtenir la formulation pharmaceutique visée, comme indiqué dans l'exemple 22 et dans la description de la demande WO 91/10645 et que ce procédé est différent du procédé de la revendication 1 dont il ne divulgue aucune des étapes de telle sorte qu'il n'était pas évident pour l'homme du métier en partant d'un procédé ne divulguant aucune des étapes de la revendication 1 d'arriver à l'enchaînement spécifique des étapes du procédé revendiqué. La société GUERBET ajoute que même si l'homme du métier avait été incité à consulter l'exemple 17 alors qu'il ne décrit aucune étape du procédé revendiqué, cet exemple ne permet de résoudre la difficulté technique puisqu'il ne permet pas d'obtenir de façon reproductible et fiable un excès de chélate libre prédéterminé mais procède par tâtonnements et ajouts au hasard de quantités de chélate et qu'il est ainsi impossible de savoir si cette concentration est bien supérieure à 0.002%, avantageusement à 0.02% et très avantageusement à 0.025%, ni même s'il existe un quelconque excès de chélate libre, cette incertitude étant contraire à l'objectif du brevet qui est justement de permettre de s'assurer, à chaque reproduction du procédé, que la formulation contient un excès spécifique et prédéterminé de chélate libre.

Enfin, la société GUERBET soutient que la revendication 1 est inventive au regard de la notice du DOTAREM combinée au brevet US 667 aux motifs que le problème technique objectif est de fournir un procédé sûr et fiable pour la préparation à une échelle industrielle d'une formulation pharmaceutique liquide d'un complexe Gd-DOTA comportant un faible excès de DOTA libre prédéterminé tel que le DOTAREM, les concentrations du complexe de Gd-DOTA et de DOTA libre devant être stables, y compris après un stockage de plusieurs mois ou années et que le brevet US 667 enseigne, pour obtenir un complexe chélate/gadolinium à l'échelle laboratoire, de partir de quantités stœchiométriques de gadolinium et de DOTA pour obtenir une solution comprenant uniquement le complexe sans gadolinium libre ni chélate libre et ne décrit aucune des étapes du procédé de la revendication 1 ni, a fortiori, leur enchaînement spécifique de telle sorte qu'on voit mal ce qui aurait permis à l'homme du métier partant d'un procédé différent de celui revendiqué d'arriver à ce dernier sans que l'art antérieur ne lui donne la moindre indication en ce sens.

Sur ce ;

Il ressort de l'article L. 613-25 a) du code de la propriété intellectuelle que le brevet est déclaré nul par décision de justice si son objet n'est pas brevetable aux termes des articles L. 611-10, L. 611-11 et L. 611-19.

En application de l'article L. 611-10 du code de la propriété intellectuelle, sont brevetables les « inventions nouvelles impliquant une activité inventive (...) ».

Selon l'article L. 611-14 du code de la propriété intellectuelle, « 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 ».

Ainsi, pour apprécier l'activité inventive d'un brevet, il convient de déterminer d'une part, le problème technique objectif à résoudre, d'autre part, l'état de la technique le plus proche et enfin d'examiner si l'invention revendiquée, en partant de l'état de la technique le plus proche et du problème technique objectif, aurait été évidente pour l'homme du métier, qui en l'espèce doit être assimilé, comme indiqué ci-dessus, à un chimiste ayant une expérience, notamment, en chimie des procédés.

Sur le problème technique objectif à résoudre ;

Il résulte de la description du brevet FR 539 que celui-ci a pour objet de déterminer non seulement un excès de chélate macrocyclique suffisant pour permettre de complexer toute libération fortuite de gadolinium, mais également suffisamment faible pour éviter toute toxicité liée à la présence de DOTA libre et que « *au vu de ce faible taux, un nouveau problème se pose, inconnu de l'art antérieur, à savoir la nécessité d'une maîtrise extrêmement précise et délicate à l'échelle industrielle des concentrations en chélate libre et donc de la fabrication du produit pour arriver à cette plage de valeurs cibles de taux de chélate libre, ces valeurs devant être stables y compris après un stockage pendant plusieurs mois ou années* ».

Il est en effet précisé que l'inventeur « *a dû mettre au point un procédé de préparation qui permette de garantir la fiabilité et la reproductibilité de la composition des lots commercialisés* » après avoir constaté que le mélange des quantités théoriques des réactifs (DOTA et Gd) « *ne permet pas d'obtenir de manière assez satisfaisante à l'échelle industrielle les quantités respectives de complexe de chélate avec le lanthanide et de chélate libre en faible concentration dans la formulation pharmaceutique* ».

A cet égard, la société GUERBET verse plusieurs documents et tests qui, sans être contredits par d'autres documents en sens inverse par la société BAYER PHARMA, et notamment un article daté de 2006 intitulé « *Comment déterminer Gd libre et un ligand libre dans une solution de chélates de Gd.* », établissent que le mélange dans des conditions stœchiométriques de DOTA et de gadolinium conduit à une solution finale comportant un excès de DOTA de 0.42% mol/mol et donc qu'il n'est pas possible d'utiliser les quantités théoriques des réactifs pour une application industrielle.

En l'état de ces éléments, le problème technique à résoudre vise à proposer un procédé pour la préparation du produit DOTAREM, permettant de déterminer de manière fiable les quantités respectives de complexe de chélate avec le lanthanide et de chélate libre en faible concentration dans la formulation pharmaceutique, afin qu'il soit reproductible et qu'il permette une application à l'échelle industrielle.

Sur l'état de la technique le plus proche à prendre en compte ;

Sur la pertinence de la combinaison de la notice du DOTAREM et la demande de brevet internationale PCT n°WO 91/10645 comme état de la technique le plus proche ;

Il convient de constater que la société BAYER PHARMA, qui invoque plusieurs documents, ne précise pas expressément ce qui constitue selon elle l'état de la technique le plus proche. Cependant, dès lors qu'elle invoque en premier lieu un défaut d'activité inventive de la revendication 1 par rapport à la demande internationale WO 91/10645 en combinaison avec la notice du DOTAREM, il peut être considéré que c'est cette combinaison que la société BAYER PHARMA entend opposer à la société GUERBET comme étant l'état de la technique le plus proche.

Il y a lieu de suivre la société BAYER PHARMA lorsqu'elle retient la notice du DOTAREM puisque la revendication 1 a pour objet de divulguer un procédé de préparation d'une formulation pharmaceutique comportant un complexe de Gd-DOTA ayant un très faible excès de DOTA compris entre 0.002% et 0.4 % mol/mol et que la notice du produit DOTAREM commercialisé dès 1989 sur le marché français décrit une composition pharmaceutique pour injection comprenant un excès de DOTA correspondant à cette plage, ce point n'étant pas contesté.

Cependant, ce seul document qui divulgue le produit n'est pas suffisant pour divulguer le procédé de préparation de la formulation pharmaceutique de celui-ci de telle sorte que l'homme du métier sera incité en premier lieu à rechercher un document qui divulgue un procédé de préparation de formulation pharmaceutique.

Tel n'est pas le cas du document PCT WO 91/10645 invoqué par la société BAYER PHARMA puisque cette demande de brevet internationale publiée le 25 juillet 1991 intitulée « Chélatants » concerne « *certaines nouveaux agents chélateurs, en particulier des polyamines, et leurs utilisations, notamment leurs utilisations médicales* » et constate qu'il existe « *un besoin général et continu pour de tels agents chélateurs à base de polyamine qui forment des chélates métalliques de toxicité réduite, de stabilité améliorée ou de solubilité dans l'eau améliorée ou ayant des caractéristiques améliorées de bio-distribution* », et propose « *maintenant une nouvelle classe d'agents chélateurs à base de polyamine, qui incorporent au sein de leur structure au moins un cycle hétérocyclique de 5 ou 6 chaînons* ».

Ainsi, l'homme du métier, qui dispose d'ores et déjà de la composition de la formulation dont il cherche uniquement à réaliser le procédé, n'a aucune raison objective de consulter un document, au surplus publié de nombreuses années avant (en 1991) dont l'objet est de proposer de nouveaux chélates, ce dont il n'a nullement besoin pour son invention.

La combinaison de la notice DOTAREM et de la demande internationale PCT WO 91/10645 invoquée par la société BAYER PHARMA ne peut être retenue comme étant l'état de la technique le plus proche de telle sorte que tous les développements de la société BAYER PHARMA sur cette combinaison ne sont pas pertinents pour apprécier l'activité inventive.

Sur la combinaison entre la notice DOTAREM et le brevet US 5 049 667 ;

La société BAYER PHARMA considère en second lieu que la revendication 1 est dépourvue d'activité inventive par rapport brevet US 5 049 667 en combinaison avec la notice du DOTAREM.

Le brevet US 5 049 667 délivré le 17 septembre 1991 est intitulé « *Ligands cycliques contenant de l'azote* » et porte sur une invention qui « *concerne des ligands cycliques contenant de l'azote et des complexes métalliques formés par ces ligands, les utilisations de ces complexes en tant qu'agents d'imagerie par résonance magnétique (IRM), en tant qu'agents de contraste aux rayons X et en tant que réactifs de déplacement chimique in vivo* » ainsi qu'en outre « *un procédé pour la préparation des ligands* ».

Toutefois, d'une part, ce brevet ne porte pas sur un procédé de réalisation d'une formule pharmaceutique liquide prête à l'injection dans le corps humain, tel que le propose le brevet FR 539. D'autre part, il concerne uniquement un procédé de « *préparation des ligands* » de telle sorte que ce point ne correspond que très partiellement à la recherche que doit mener l'homme du métier qui souhaite réaliser une invention portant sur un procédé de fabrication qui ne concerne pas uniquement les ligands.

Enfin, en tout état de cause, à supposer qu'il constitue l'état de la technique le plus proche en ce que l'exemple 2 de ce document décrit une réaction de complexation dans laquelle il est fait réagir des quantité stoechiométrique d'un dérivé du DOTA et de gadolinium, puis ensuite détermine le gadolinium libre pour enfin ajouter du chélate macrocyclique afin de parvenir à une complexation complète du gadolinium résiduel, cet exemple a pour objet « *la détermination globale du gadolinium dans la solution* » et ce pour en corriger l'excès et non comme la revendication 1 de définir une quantité précise très faible de chélate macrocyclique dans la formulation finale en choisissant un ratio lanthanide/chélate inférieur à 1,2.

Il ressort de ces éléments que l'homme du métier n'aurait pas été incité à consulter ce document de telle sorte qu'il ne peut être considéré comme pertinent pour apprécier l'activité inventive du brevet litigieux.

Sur la combinaison de la notice du DOTAREM avec le brevet US 5 876 695 ;

Le brevet US 5 876 695 délivrée le 2 mars 1999 est intitulé « *agents pharmaceutiques contenant un complexe métallique* » et porte sur une invention qui « *concerne des agents pharmaceutiques améliorés contenant un complexe métallique, qui comprennent, comme additif un ou plusieurs agents complexants et/ou un ou plusieurs complexe de métal faible ou des mélanges de ceux-ci* ». Il est précisé que cette invention porte aussi sur « *un procédé de production* » d'un tel agent pharmaceutique.

En outre la description de ce brevet précise « *qu'il faut accorder la plus grande attention à la question de la tolérance à long terme de ces substances contenant des métaux lourds* » et mentionne que « *de plus*

in vivo une concurrence entre les différents ions est impliquée dans la liaison aux agents complexants de sorte que la probabilité qu'une libération indésirable et parfois dangereuse des ions de métaux lourds dans l'organisme augmente » et que « ainsi à différentes fins, il existe un besoin en agents mieux tolérés dans lesquels une libération de l'ion des métaux lourds en question à partir d'un composé de complexe est évitée dans la mesure du possible ».

Il ressort de ces éléments que le brevet US 695 a pour objet de résoudre un problème proche de celui du brevet FR 539 visant à concevoir un procédé de fabrication d'un agent permettant d'assurer une moindre nocivité des formulations pharmaceutiques à base de complexe métallique pour le corps humain de telle sorte que, combiné avec la notice du DOTAREM, qui divulgue la composition de la formulation pharmaceutique à atteindre, il doit être considéré comme étant l'état de la technique le plus proche afin d'apprécier l'activité inventive du brevet FR 539.

Sur l'appréciation de l'activité inventive du brevet FR 539 ;

A titre liminaire, il convient de constater que le produit DOTAREM a été commercialisé en 1989 et qu'aucun procédé permettant d'obtenir la formulation pharmaceutique du DOTAREM, n'a été divulgué avant le procédé du brevet FR 539 déposé le 19 février 2008 et délivré le 30 juillet 2010, soit près de 20 ans après, ce qui permet de caractériser en soi un indice d'inventivité dudit brevet étant au surplus ajouté qu'aucun des documents produits par la société BAYER PHARMA n'envisage le problème technique objectif susvisé.

Sur l'assimilation des étapes du procédé breveté à des opérations de routine pour l'homme du métier ;

Si les étapes de procédé pour préparer une composition liquide, comprenant un complexe d'un chélate macrocyclique avec un lanthanide, une étape de mesure suivi d'une étape d'ajustement peuvent être considérées comme faisant partie des connaissances générales de l'homme du métier comme cela ressort notamment de l'article datant de 1988 de J. HAGAN et autres intitulé « *détection par fluorescence des chélates de gadolinium séparés par chromatographie haute performance en phase inverse* » qui décrit une méthode pour détecter une faible quantité d'ion de gadolinium en milieu aqueux dans une solution de chélate, ce document ne divulgue nullement les caractéristiques de la revendication 1 à savoir le fait qu'elle exige une préparation d'un complexe chélate/gadolinium dans des conditions qui ne sont pas stoechiométriques, la détermination d'un excès de chélate cible et le fait de partir d'un ratio lanthanide /chélate inférieur à 1,2 ou encore l'opération consistant à effectuer une mesure quantitative de lanthanide libre dans des conditions telles que la concentration en DOTA libre est égale à zéro.

A cet égard, la société BAYER PHARMA ne peut sans inverser la charge de la preuve soutenir que la société GUERBET « *ne démontre pas pourquoi l'homme du métier n'aurait pas eu un « espoir raisonnable de réussite* » en mettant en œuvre des procédés de l'art antérieur parfaitement accessibles à l'homme du métier pour parvenir aux procédés des revendications 1 et 2.

La seule considération du caractère banal pour un chimiste de procéder à des opérations de mesure et d'ajustement ne suffit pas à résumer l'invention du brevet litigieux, faute pour la société BAYER PHARMA de préciser en quoi la détermination des conditions précitées pour arriver au résultat souhaité ne serait pas le fruit d'une activité inventive alors que comme le fait observer la société GUERBET le procédé revendiqué ne comportent pas n'importe quelle étape de dissolution des produits de départ, ni n'importe quelle étape de mesure.

Sur l'absence d'effet technique alléguée par la société BAYER PHARMA ;

Il n'est pas davantage pertinent pour la société BAYER PHARMA de soutenir que la société GUERBET ne rapporte pas la preuve de ce que le procédé revendiqué est plus efficace qu'un autre procédé, le procédé du brevet FR 539 ayant été le premier à être divulgué, de telle sorte qu'il n'y a pas lieu de s'interroger pour apprécier l'activité inventive sur l'existence ou non d'un effet amélioré par ce brevet par rapport à d'autres procédés.

En toute état de cause, il est établi notamment par des essais que le procédé peut être réalisé à une telle échelle industrielle plus grande que celle dans l'exemple 2 du brevet litigieux et que la quantité en excès de DOTA libre dans la composition finale de DOTAREM est toujours contrôlée ce qui tend à démontrer que le procédé peut effectivement être réalisé de manière sûre, fiable et reproductible et est compatible avec des quantités industrielles.

Si la société BAYER PHARMA critique ces tests au motif qu'aucune étape d'ajustement des quantités de DOTA ou de gadolinium n'a été réalisée après l'étape de dissolution, cette critique n'est pas pertinente puisque ces tests avaient pour seul objet de montrer la réalité des problèmes de manque de fiabilité de l'utilisation de quantités stœchiométriques invoquées dans le brevet et non d'illustrer le comportement de l'homme du métier.

Au regard de ces éléments, la société BAYER PHARMA ne rapporte pas la preuve qui lui incombe pour contester l'activité inventive de l'absence d'effet technique de l'invention.

Sur l'activité inventive de la revendication 1 par rapport à l'état de la technique le plus proche ;

Par rapport au brevet US 695 et précisément son exemple 2 et son application à la fabrication du DOTAREM, le brevet FR 539 s'en distingue en ce qu'il ne prévoit pas le mélange de quantités stœchiométriques des composés de départ (chélate et ligand), mais au contraire un excès de gadolinium et qu'il ne prévoit pas non plus explicitement une étape de mesure de cette substance.

Si la société BAYER PHARMA considère que l'homme du métier savait par l'antériorité consistant en l'exemple 17 de la demande PCT WO 91/10645 15 que, pour préparer une formulation pharmaceutique à base d'un complexe de Gd avec un chélate, il pouvait partir d'un mélange contenant un excès du même gadolinium, il convient

d'observer d'une part que comme indiqué ci-dessus, l'homme du métier n'aurait pas été incité à consulter ce document, et que d'autre part, celui-ci ne revendique nullement de manière délibérée le choix de conditions non stœchiométriques ni n'explique les raisons de ce choix de telle sorte que l'on ne peut en déduire que l'homme du métier, souhaitant résoudre le problème technique du brevet litigieux considèrera qu'il est nécessaire de partir de quantités non stœchiométriques.

Ainsi, il n'est pas démontré en quoi cette démarche pourtant contre-intuitive, qui consiste alors que le résultat final est selon le brevet d'obtenir un excès en faible quantité mesurable de chélate (DOTA) libre, de débiter la préparation par une étape consistant à introduire un excès de gadolinium, serait dépourvue d'inventivité.

En outre, la combinaison de ces documents n'incite pas l'homme du métier à prévoir une étape de mesure du gadolinium libre correspondant à l'étape c) de la revendication 1 dans les conditions telles que la concentration en DOTA libre est égale à zéro.

Il résulte de ces éléments que le procédé décrit par la revendication 1, en ce qu'il s'écarte non seulement des quantités stœchiométriques mais également des quantités cibles prédéterminée, n'est pas le simple résultat de d'opérations d'exécution connues de l'homme du métier mais l'agencement de plusieurs étapes répondant à des conditions précises qui ne ressortent pas des données de l'état de la technique antérieur.

Il convient en conséquence de rejeter la demande en nullité pour défaut d'activité inventive de la revendication 1.

Sur le défaut d'activité inventive de la revendication 2

La société BAYER PHARMA expose que le procédé de la revendication 2 n'est pas inventif dès lors que l'article de AIME et al. décrit un procédé pour préparer un complexe entre le gadolinium et un dérivé du DOTA et que les étapes du procédé de la revendication 2 sont en tous points conformes à celles décrites dans l'article de AIME et al., le procédé revendiqué n'étant différent de celui de l'article de AIME et al. seulement par la nature du chélate mis en œuvre et la concentration en ce chélate libre dans la formulation finale (0,49% au lieu de 0,4%). Elle précise que le procédé revendiqué n'est qu'un simple procédé par analogie de celui décrit dans AIME et al. et qu'un tel procédé par analogie n'est pas inventif, dès lors qu'il conduit à un produit connu, car il ne requiert que de simples adaptations (en l'occurrence, utiliser du DOTA dans le procédé de AIME et al. au lieu de l'un de ses dérivés).

La société GUERBET fait valoir en réponse que le problème technique objectif résolu par le procédé de la revendication 2 est exactement le même que celui résolu par la revendication 1 de telle sorte que les documents constituant l'art antérieur le plus proche sont les mêmes, à savoir la Notice du DOTAREM et le brevet US 695 et considère que si la société BAYER PHARMA invoque un document de l'art antérieur différent pour tenter de démontrer l'absence d'activité inventive de la revendication 2 c'est parce qu'elle procède à un raisonnement a posteriori. Elle expose qu'au regard de la notice du DOTAREM et du document US 695, l'homme du métier n'est pas incité à prévoir des

quantités de réactifs de départ telles qu'elles permettent d'obtenir un excès de DOTA libre supérieur à l'excès cible dans la formulation finale. Elle précise que le document Aime ne décrit ainsi pas de procédé à l'échelle industrielle mais uniquement des expériences à l'échelle du laboratoire, n'enseigne jamais comment obtenir un quelconque excès de chélate libre mais uniquement comment ne pas obtenir d'excès de gadolinium de telle sorte que l'homme du métier qui cherche un procédé permettant, à l'échelle industrielle, d'obtenir une formulation pharmaceutique avec un excès de DOTA libre spécifique de façon fiable et reproductible n'avait donc aucune raison de consulter ce document pour résoudre ce problème technique. Elle considère que l'homme du métier avait encore moins de raison de se focaliser particulièrement sur l'exemple 6a et que le document Aime et al. incitait au contraire l'homme du métier à adopter un procédé différent de celui de la revendication 2 puisqu'il l'incite à développer un procédé comprenant les étapes de préparation d'un complexe, de purification du complexe par filtration, d'isolement sous forme solide, de formulation par dissolution du complexe Gd-DOTA sous forme solide, et de DOTA libre, dans la solution aqueuse finale. Elle explique que ce procédé diffère du procédé objet de la revendication 2 qui présente l'avantage, outre le fait d'apporter un contrôle très précis de l'excès de chélate libre, de combiner les étapes de synthèse et de formulation, ce qui aboutit à un procédé à la fois robuste et économique à l'échelle industrielle.

Sur ce,

Il est constant que la revendication 2 est le pendant de la revendication 1 et divulgue les mêmes étapes du procédé et s'en diffère en ce que l'étape b) qui a pour objet de faire réagir des quantités de chélate macrocyclique libre (DOTA) et de lanthanide libre (gadolinium) vise à obtenir cette fois un excès de DOTA libre (et non comme à la revendication 1 un excès de gadolinium libre) de telle sorte que la formulation comprendra du gadolinium libre en cas de complexation incomplète.

En outre l'étape c) a pour objet de mesurer la concentration en chélate libre (DOTA), dans des conditions telles que la concentration en gadolinium libre est égale à zéro (alors que dans la revendication 1 l'étape c) vise à mesurer la concentration en gadolinium libre dans des conditions telles que la concentration en DOAT libre est égale à zéro).

Aussi, comme indiqué ci-dessus, la société BAYER PHARMA n'explique pas en quoi, pour l'examen de l'activité inventive de la revendication 2, alors que celle-ci se présente comme le miroir de la revendication 1, il y aurait lieu de prendre en compte un nouveau document au titre de l'état de la technique antérieur le plus proche et plus précisément le document de S. AIME datant de 1992 et ce d'autant que ce document ne porte pas sur la réalisation d'un procédé de fabrication d'une formulation pharmaceutique mais sur la synthèse de deux nouveaux ligands de type DOTA et leurs complexes de gadolinium, seul l'exemple 6a de ce document mentionnant une préparation d'un complexe entre le gadolinium et un dérivé du DOTA qui comporte des étapes de mélange, de mesure et d'ajustement.

Outre que ce document ne vise nullement à résoudre le même problème technique que le brevet litigieux de telle sorte que l'homme du métier ne serait pas incité à le consulter, il ne vise également nullement à obtenir un excès de chélate (la mention d'un excès de chélate de 0,49 % dans les conclusions de la société BAYER PHARMA ne ressortant nullement dudit document), ni ne divulgue l'ajout de DOTA au delà d'une valeur cible déterminée initialement, ni une mesure du chélate libre dans des conditions telles que la concentration en gadolinium libre est égale à zéro.

En l'état de ces éléments, à supposer que l'homme du métier fût inciter à consulter ce document, il ne serait pas parvenu, par de simples mesures d'exécution, à concevoir l'invention présentant les caractéristiques de la revendication 2 comportant une succession d'étapes précisément agencées.

La demande en nullité de la revendication 2 pour défaut d'activité inventive sera en conséquence rejetée.

Sur la nullité des revendications dépendantes de procédé (revendications 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) pour défaut d'activité inventive ;

Il n'est pas contesté que les revendications 3, 4, 5, 6 sont dépendantes des revendications 1 et 2 de telle sorte que de la validité de ces deux revendications principales au titre de l'activité inventive s'infère nécessairement une activité inventive pour les revendications dépendantes et que la demande en nullité formée par la société BAYER PHARMA sera en conséquence rejetée.

S'agissant des revendications 7 et 8, celles-ci sont ainsi rédigées : « 7. *Formulation pharmaceutique susceptible d'être obtenue par un procédé selon la revendication 6 caractérisée en ce que la formulation contient entre 0,02 et 0,08 % mol/mol de taux de DOTA libre* ». « 8. *Formulation pharmaceutique susceptible d'être obtenue par un procédé selon la revendication 6 caractérisée en ce que la formulation contient entre 0,15 et 0,25 % mol/mol de taux de DOTA libre*».

Outre que ces revendications dépendent du procédé de la revendication 6, elle-même inventive, la société BAYER PHARMA ne démontre pas en quoi le fait précisément de s'écarter de la valeur d'excès de DOTA libre divulguée dans la notice du DOTAREM, pour choisir une plage particulière soit de 0,02 à 0,08% mol/mol d'excès de DOTA libre, soit comprise entre 0,15 et 0,25% mol/mol, serait dépourvue d'activité inventive.

La revendication 9 est ainsi rédigée : « *Formulation pharmaceutique selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de calcium inférieure à 15 ppm, avantageusement inférieure à 10 ppm* ».

La revendication 10 est ainsi rédigée : « *Utilisation d'une formulation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 7 à 9 pour la préparation d'une composition diagnostique pour imagerie médicale*».

La revendication 11 est ainsi rédigée : « *Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'imagerie médicale est l'Imagerie par Résonance Magnétique et en ce que la composition diagnostique est destinée à l'administration intraveineuse en solution saline* ».

S'agissant des revendications 9 à 11, celles-ci étant dépendantes des revendications 7 et 8, dont l'activité inventive a été reconnue, la demande en nullité formée par la société BAYER PHARMA sera en conséquence rejetée.

Sur les dépens et les frais irrépétibles

Il y a lieu de condamner la société BAYER PHARMA, partie perdante, aux dépens qui seront recouvrés conformément aux dispositions de l'article 699 du code de procédure civile.

En outre, elle doit être condamnée à verser à la société GUERBET, qui a dû exposer des frais irrépétibles pour faire valoir ses droits, une indemnité au titre de l'article 700 du code de procédure civile qu'il est équitable de fixer à la somme de 90 000 euros.

PAR CES MOTIFS

Le tribunal, statuant publiquement par décision mise à disposition au greffe rendue en premier ressort et contradictoire,

- DIT n'y avoir lieu à écarter des débats les pièces 19, 20 et 33 produites par la société GUERBET ;
- DIT n'y avoir lieu à statuer sur la demande de nullité du brevet pour défaut de nouveauté ;
- DEBOUTE la société BAYER PHARMA de ses demandes en nullité du brevet français n°2 927 539 ;
- CONDAMNE la société BAYER PHARMA à payer à la société GUERBET la somme de 90 000 euros au titre de l'article 700 du code de procédure civile ;
- CONDAMNE la société GUERBET aux dépens, qui seront recouvrés conformément aux dispositions de l'article 699 du code de procédure civile.

Fait et jugé à Paris le 23 Mars 2018

Le Greffier

Le Président

Décision du 23 Mars 2018
3ème chambre 2ème section
N° RG : 15/12348