

**TRIBUNAL DE GRANDEINSTANCE DE PARIS**  
**JUGEMENT rendu le 30 Septembre 2010**

3ème chambre 4ème section  
N°RG : 10/08089

**DEMANDERESSE**

**Société RATIOPHARM GmbH**

Graf-Arco-Strasse 3 D-89070 ULM  
ALLEMAGNE

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

**DÉFENDERESSE**

**Société H. LUNDBECK A/S**

Ottiliavej 9,  
DK-2500 Copenhague - Valby  
DANEMARK

représentée par Me Marina COUSTE-HOWREY LLP, avocat au barreau de PARIS,  
vestiaire L295

**COMPOSITION DU TRIBUNAL**

Marie-Claude, HERVE, Vice-Présidente  
Agnès MARCADE, Juge  
Rémy MONCORGE, Juge  
assistés de Katia CARDINALE, Greffier

**DÉBATS**

A l'audience du 16 Juin 2010  
tenue publiquement

**JUGEMENT**

Rendu par mise à disposition au greffe  
Contradictoirement en premier ressort

**FAITS ET PROCEDURE**

La société H Lundbeck A/S est titulaire d'un brevet européen désignant la France EP 0 347 066 BI déposé le 1<sup>er</sup> juin 1989 sous priorité d'un brevet britannique en date du 14 juin 1988, et délivré le 15 mars 1995.

La protection de ce brevet en France a été prolongée par le certificat complémentaire (CCP) correspondant n°02 C 0050 dev ant expirer le 31 mai 2014. Elle indique commercialiser sur la base de ce brevet un médicament antidépresseur SEROPLEX (DCI - escitalopram) pour lequel elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté européenne le 7 décembre 2001.

Par acte en date du 8 mars 2007, la société Ratiopharm GmbH l'a fait assigner devant le tribunal de grande instance de Paris en nullité des revendications 1 à 5 de

la partie française du brevet européen E 0 347 066 BI ainsi que du CCP correspondant n°02 C 0050.

Par ordonnance du 11 février 2009, le juge de la mise en état a constaté que les demandes d'AMM en France sur lesquelles la société Ratiopharm GmbH fonde son intérêt à agir en nullité de la partie française du brevet européen ont été retirées et a dit n'y avoir lieu à constater que la société Ratiopharm GmbH ne peut plus justifier « *d'un processus visant au dépôt, auprès de l'Association Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) d'une demande d'autorisation de mise sur le marché* ». Il a en outre débouté la société H Lundbeck A/S de sa demande au titre de l'article 700 du Code de procédure civile et renvoyé l'affaire à l'audience de plaidoirie du 4 mai 2009 uniquement sur la question de la recevabilité de l'action de la société Ratiopharm GmbH.

Par jugement en date du 16 juin 2009, le tribunal de céans a déclaré la société Ratiopharm GmbH recevable à agir en nullité de la partie française du brevet européen E 0 347 066 BI ainsi que du CCP correspondant n°02 C 0050 et a débouté la société H Lundbeck A/S de sa demande de sursis à statuer.

Par jugement du 8 décembre 2009, le présent tribunal a déclaré la société Ratiopharm GmbH irrecevable en sa demande de nullité des revendications 6 et 7 de la partie française du brevet européen E 0 347 066 BI ainsi que du CCP correspondant n°02 C 0050 et réservé les demandes au titre de l'article 700 ainsi qu'aux dépens.

Dans ses dernières conclusions en date du 12 mai 2010, la société Ratiopharm GmbH demande de :

- déclarer nulles les revendications n° 1 à 5 de la partie française du brevet européen E 0 347 066 BI pour défaut de nouveauté ou à tout le moins d'activité inventive en application des articles 138- la), 52-1, 52-4 et 56 de la Convention sur le brevet européen,
- prononcer la nullité du certificat complémentaire de protection n°02 C 0050 en application des dispositions des articles 15c), 15a), 3c) et 3d) du Règlement CE n°1789/92,  
3c) au motif que l'EsciTalopram a déjà fait l'objet d'un CCP n°95C0009 et  
3d) au motif que la présence de l'AMM du Citalopram ayant pour seul principe actif l'EsciTalopram, l'AMM relative à l'EsciTalopram ne peut être considérée comme la première AMM au sens du Règlement CE n°1789/92,
- ordonner la transmission du jugement à intervenir à l'INPI aux fins d'inscription au Registre National des Brevets ;  
l'allocation de la somme de 100.000 € au titre de l'article 700 du Code de procédure civile.

Sur la recevabilité de ses demandes, elle tire argument du jugement du 16 juin 2009, considère que l'intérêt à agir doit s'apprécier à la date de l'assignation et précise que c'est postérieurement à la délivrance de l'assignation que ses demandes d'AMM d'escitalopram ont été retirées en France.

Elle ajoute qu'en tant que concurrent actuel ou éventuel, elle a intérêt à agir en nullité de la partie française du brevet européen en cause car elle commercialise

déjà un générique du citalopram et que, déjà présente sur le marché des antidépresseurs de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, elle a naturellement vocation et souhaite développer sa gamme de médicaments par un produit comprenant de l'escitalopram et ce, avant 2014.

Sur la validité, elle explique que le Citalopram est un composé racémique qui comprend en quantité égale l'énantiomère (+) et l'énantiomère (-) et qu'il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine qui est utilisé en tant que principe actif dans le médicament SEROPRAM commercialisé par la société LUNDBECK pour les épisodes dépressifs majeurs et la prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.

Elle considère que le brevet a pour objet un énantiomère particulier du Citalopram qu'est son énantiomère (+) de formule (+)-l-(3-diméthylaminopropyl)-l-(4'fluorophényl)-l ,3-dyhydro-isobenzofuranne-5-carbonitrile, et dont la DCI est Escitalopram.

Selon elle, la description du brevet énonce que la quasi-totalité de l'activité thérapeutique vis-à-vis en particulier de la dépression est portée par l'énantiomère (+), l'énantiomère (-) étant dépourvu d'activité.

Elle en déduit que lors de l'administration du racémique (citalopram), la moitié de la quantité administrée est inefficace pour le traitement de la dépression et que, pour une même quantité de produit, l'énantiomère (+) est deux fois plus actif que le mélange racémique comprenant les deux énantiomères en quantités égales.

Elle considère qu'en présence d'un racémique, l'homme du métier devait nécessairement, dans le cadre de l'exercice normal de ses opérations de routine, envisager que l'un des énantiomères présente une activité différente, soit en particulier l'hypothèse que ce soit dans l'un des énantiomères que réside toute l'activité et vérifier cette hypothèse en testant l'activité de chacun des énantiomères du mélange. Elle précise que pour vérifier cette hypothèse, il devait nécessairement séparer chacun des énantiomères du mélange racémique et les tester. Elle ajoute que les opérations de séparation permettant ainsi de tester chacun des énantiomères relèvent encore des opérations de routine. Elle considère alors qu'en effectuant toutes ces opérations de routine, l'homme du métier ne pouvait pas être étonné de constater que l'activité du Citalopram était en réalité exclusivement due à son énantiomère (+) qu'est l'Escitalopram et que c'est en vain que la société Lundbeck prétend faire état de l'efficacité supérieure de l'Escitalopram.

Pour contester la validité de la revendication 1 du brevet européen en cause, la demanderesse soutient que celle-ci est nulle pour défaut de nouveauté au regard des antériorités, soit les brevets KEFALAS FR numéro 2.338.271 déposé le 14 janvier 1977 ou LUNDBECK E 0.171.943 déposé le 19 juillet 1985 ou, subsidiairement, pour défaut d'activité inventive au regard de la séparation des énantiomères par chromatographie chirale HPLC.

Selon elle, ces antériorités divulguaient à l'homme du métier l'énantiomère (+) ainsi que le moyen de l'isoler et d'en tester l'activité anti dépressive pour vérifier une connaissance technique qui s'identifie à la revendication 1 du brevet LUNDBECK

E 0.171.943. Elle précise que, si le tribunal venait à considérer que les antériorités citées n'ont pas rendu accessible au public l'énantiomère (+) du Citalopram avant la date de priorité du brevet critiqué, cet énantiomère en découle de manière évidente pour l'homme du métier qui savait que l'activité thérapeutique d'un composé racémique peut être due à un seul de ses énantiomères. Elle en déduit que cet homme du métier ne pouvait être que soucieux de ne pas administrer, dans une composition pharmaceutique, un composé non actif qui pourrait même s'avérer toxique et qu'il était donc immédiatement incité à séparer les énantiomères du Citalopram décrit dans l'antériorité KEFALAS ou LUNDBECK. Elle ajoute que celui-ci, connaissant des colonnes chirales susceptibles d'être utilisées ou d'autres méthodes antérieures, aurait séparé les deux énantiomères sans exercer la moindre activité inventive.

La société RATIOPHARM soutient également le défaut d'activité inventive de la revendication 1 au regard de la possibilité pour l'homme du métier d'obtenir les énantiomères du Citalopram par d'autres méthodes. Elle invoque alors la résolution d'un mélange racémique par formation de diastéréoisomères du citalopram et la synthèse stéréospécifique de l'énantiomère souhaité. Elle s'appuie pour ce faire sur un rapport du Professeur R.

S'agissant de la validité des revendications 2 et 3 la société RATIOPHARM oppose le brevet français KEFALLAS FR 2.338.271 au titre de l'absence de nouveauté ou à tout le moins d'activité inventive.

Pour les revendications 4 et 5, la société demanderesse oppose au titre de la nouveauté et de l'activité inventive les brevets KEFALAS numéro FR 2.338.271 et LUNDBECK numéro E 0.171.943

En ce qui concerne le CCP, elle considère que les revendications 1 à 5 dont la nullité a été démontrée sont des revendications relatives au principe actif et à la composition pharmaceutique le comprenant et il s'agit des revendications qui assurent la protection du produit objet de l'AMM du médicament visé par le CCP. Elle en déduit que le CCP est nul en application de l'article 15 du règlement CE 1768/92.

Elle ajoute que le CCP en cause est également nul en application des dispositions précitées au motif que l'AMM sur la base de laquelle a été accordé le CCP n'est pas la première AMM du produit qu'est le principe actif du médicament contrairement aux dispositions de l'article 3-2 du règlement précité.

Elle considère également que sur la base du brevet KEFALAS numéro FR 2.338.271, un CCP a été délivré. Elle en déduit que le produit ayant déjà fait l'objet d'un certificat, le CCP querellé est nul en application de l'article 3 b) du règlement précité.

Dans ses conclusions récapitulatives signifiées le 27 mai 2010, la société H Lundbeck A/S entend voir :

qu'il lui soit donné acte que la société Ratiopharm GmbH a reconnu et admis dans son assignation et dans ses écritures subséquentes que « le délai de 10 ans de protection des données accordé pour la spécialité « escitalopram » expirera en décembre 2011 » ;

A titre principal,  
déclarer irrecevable l'action en nullité de la société Ratiopharm Gmbh pour défaut d'intérêt à agir ;  
surseoir à statuer à tout le moins jusqu'à ce que la société Ratiopharm Gmbh puisse justifier de la délivrance d'AMM en France qui démontreront sa « volonté de commercialiser » ;

A titre subsidiaire,  
rejeter l'ensemble des demandes de la société Ratiopharm Gmbh ;  
dire les revendications 1 à 5 de la partie française du brevet européen E 0 347 066 BI valables ;  
dire le CCP n°02 C 0050 valable ;  
dire que le CCP n°02 C 0050 expirera le 31 mai 2014 ;

A titre infiniment subsidiaire,  
désigner un expert pour examiner le caractère inventif du brevet européen dans la cause à sa date de priorité ;  
dire que la mission de l'expert portera sur la résolution par diastéréoisomères et la synthèse stéréospécifique des énantiomères du citalopram à la date de priorité du brevet européen et qu'elle ne devra pas excéder quatre mois ;

A titre principal, subsidiaire et infiniment subsidiaire,  
condamner la société Ratiopharm Gmbh à lui rembourser, sur présentation des justificatifs, l'intégralité des frais avancés par elle pour assurer sa défense ;  
condamner la société Ratiopharm Gmbh à lui payer la somme de 600.000 € au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ;  
ordonner l'exécution provisoire de la décision ;  
condamner la société Ratiopharm Gmbh aux entiers dépens.

Elle fait valoir en substance que :  
la société demanderesse est irrecevable à agir faute d'intérêt, les demandes d'AMM déposées en France ayant été retirées et aucune demande n'est actuellement pendante ; de plus, les demandes d'AMM déposées dans les autres États de l'Union ont été suspendues ;  
si l'action est considérée comme recevable, il convient de surseoir à statuer jusqu'à ce que la société demanderesse justifie avoir rempli les obligations administratives imposées par les textes applicables, le brevet européen en cause couvre un médicament anti-dépresseur (escitalopram) plus efficace que le Citalopram et possède un mécanisme d'action pharmacologique distinct, il s'agit d'entités chimiques distinctes ;

les revendications 1 à 5 sont nécessairement nouvelles au regard du brevet français KEFALAS et du brevet européen LUNDBECK, ce que confirment les nombreuses décisions judiciaires qui ont déjà eu à connaître de la validité de ce brevet ;  
le problème posé à l'homme du métier était de préparer un médicament antidépresseur plus efficace que le citalopram ;  
en l'absence de toute information susceptible d'orienter l'équipe du métier vers la séparation des énantiomères du citalopram pour obtenir un médicament antidépresseur plus efficace que le citalopram, des connaissances normales et des

essais de routine ne permettaient pas en 1988, date de priorité du brevet et alors que le citalopram rencontrait un vif succès, de préparer l'escitalopram sauf à faire œuvre inventive ;

il n'était pas évident en 1988 de rechercher un antidépresseur plus efficace par le biais de la séparation des ses énantiomères par chromatographie chirale HPLC ;

la demande de nullité pour défaut d'activité inventive basée sur la synthèse stéréospécifique de l'énantiomère « souhaité » procédé couvert par la revendication 6 du brevet européen, est irrecevable car il s'agit mot pour mot des arguments développés à l'appui de la nullité de cette revendication 6 considérée comme irrecevable par jugement du 8 décembre 2009 ;

le CCP ne saurait être annulé car le brevet est valable ;

l'AMM du citalopram et celle de l'escitalopram sont distinctes et celle accordée pour le citalopram ne saurait être considérée comme la première AMM d'une spécialité à base d'escitalopram, qui est une nouvelle substance active, car elle n'aurait pas permis sa commercialisation ;

l'escitalopram n'a pas déjà fait l'objet du CCP qui a prolongé la protection du citalopram.

La clôture de la procédure a été ordonnée le 2 juin 2010.

## **MOTIFS**

### Sur la fin de non recevoir

L'article 31 du Code de procédure civile dispose que l'action est ouverte à tous ceux qui ont un intérêt légitime au succès ou au rejet d'une prétention, sous réserve des cas dans lesquels la loi attribue le droit d'agir aux seules personnes qu'elle qualifie pour élever ou combattre une prétention ou pour défendre un intérêt déterminé.

Selon la société H. Lundbeck, la société Ratiopharm a fondé la recevabilité de son action en nullité sur des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour des génériques de la spécialité de référence SEROPLEX qui sont aujourd'hui retirées pour la France ou suspendues pour les autres pays européens et qu'en conséquence l'action est irrecevable pour défaut d'intérêt ne pouvant plus être considéré comme étant un concurrent direct ou potentiel car elle ne justifie pas répondre aux obligations administratives qui interdisent toute commercialisation en l'absence d'une AMM.

Il est constant que l'intérêt au succès ou au rejet d'une prétention s'apprécie au jour de l'introduction de la demande en justice.

En outre, aucun texte ne précise les personnes autorisées à tenter une action en nullité de brevet et en particulier de brevet de médicament. Il convient donc de considérer que toute personne intéressée, soit tout concurrent actuel ou éventuel, a un intérêt à agir en nullité d'un brevet d'invention.

En l'espèce, ainsi que l'a déjà relevé le tribunal dans son jugement en date du 16 juin 2009, à la date de délivrance de l'assignation, soit le 8 mars 2007, la volonté de la société Ratiopharm de commercialiser des génériques de la spécialité de référence SEROPLEX était démontrée. En effet, les demandes d'AMM en France

pour cette spécialité étaient en cours devant l'AFSSAPS et, des AMM pour l'escitalopram avaient été obtenues dans d'autres pays européens. En outre, la société Ratiopharm commercialise un générique du citalopram qui présente des indications thérapeutiques très proches de l'escitalopram.

L'existence du brevet en cause et du CCP y afférent est donc susceptible de l'empêcher de développer son activité dans le domaine des antidépresseurs de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

La circonstance selon laquelle les demandes d'AMM en France de la société Ratiopharm ont été retirées et celles des autres pays européens suspendues, est inopérante. En effet, aucun texte porté à la connaissance du Tribunal n'exige l'existence d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en cours pour justifier de la recevabilité d'une action en nullité de revendications d'un brevet portant sur un médicament.

Ainsi, la société Ratiopharm justifie d'un intérêt légitime à agir en nullité des revendications 1 à 5 de la partie française du brevet européen numéro E 0 347 066 BI.

La fin de non recevoir de la société H. Lundbeck sera rejetée.

#### Sur la demande de sursis à statuer

La société H. Lundbeck sollicite qu'il soit sursis à statuer jusqu'à ce que la société demanderesse justifie de la délivrance d'une AMM caractérisant sa « *volonté de commercialiser* » au motif qu'il serait parfaitement inéquitable, voire discriminatoire, de ne pas tenir compte des contraintes administratives propres à la mise sur le marché des produits génériques.

Toutefois, l'intérêt à agir en nullité du brevet en cause de la société Ratiopharm n'étant pas lié à l'existence d'une AMM en cours sur le territoire français, il n'apparaît pas d'une bonne administration de la justice de sursoir à statuer dans l'attente de l'obtention par la demanderesse d'une telle autorisation.

La demande de sursis à statuer de la société H. Lundbeck sera également rejetée.

#### Sur la validité du brevet européen

Il convient à ce stade de constater que le brevet européen numéro E 0347066 déposé le 1<sup>er</sup> juin 1989 n'est plus en vigueur et que c'est en tant que brevet ayant servi de base à la délivrance d'un certificat complémentaire de protection numéro 02 C 0050 qui expire le 31 mai 2014 que la nullité des revendications 1 à 5 de la partie française de ce brevet européen est recherchée.

Selon l'article L 614-12 du Code de la propriété intellectuelle, la nullité du brevet européen est prononcée en ce qui concerne la France par décision de justice pour l'un quelconque des motifs visés à l'article 138, paragraphe 1, de la convention de Munich. Si les motifs de nullité n'affectent le brevet qu'en partie, la nullité est

prononcée sous la forme d'une limitation des revendications, de la description ou des dessins.

L'article 138, paragraphe 1, de la Convention de Munich prévoit que le brevet européen ne peut être déclaré nul, en vertu de la législation d'un État contractant, avec effet sur le territoire de cet État que :

- si l'objet du brevet européen n'est pas brevetable aux termes des articles 52 à 57 ;
- si le brevet européen n'expose pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter;
- si l'objet du brevet européen s'étend au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée, ou lorsque le brevet a été délivré sur la base d'une demande divisionnaire ou d'une nouvelle demande déposée conformément aux dispositions de l'article 61, si l'objet du brevet s'étend au-delà du contenu de la demande initiale telle qu'elle a été déposée ;
- si la protection conférée par le brevet européen a été étendue ;
- si le titulaire du brevet européen n'avait pas le droit de l'obtenir aux termes de l'article 60 paragraphe 1.

- Le domaine de l'invention

Le brevet en cause est intitulé énantiomères et leur isolation. L'invention concerne les deux nouveaux énantiomères du médicament antidépresseur citaloprame et l'utilisation de ces énantiomères comme composés antidépresseurs, ainsi que leur utilisation possible en gériatrie ou dans le traitement de l'obésité ou de l'alcoolisme.

Le breveté expose que le composé connu, la Citaloprame, qui a été décrite par exemple dans le brevet US n°4 136 193, s'est révélée être un composé antidépresseur efficace chez l'homme et dont les travaux de mise au point ont été effectués avec le racémate. Il ajoute que la Citaloprame s'est révélée pharmacologiquement être un inhibiteur très sélectif de la recapture de la 5-HT (ou sérotonine) mais que les tentatives précédentes de cristallisation des sels diastéromères des énantiomères de la Citaloprame ont échoué.

Il poursuit en indiquant que de façon surprenante, il s'est révélé possible de dédoubler le produit intermédiaire II (diol) en ses énantiomères et, finalement, de façon stéréosélective, de transformer ces énantiomères en énantiomères correspondants de la Citaloprame.

Il indique (page 3 de la description lignes 15 à 17) « *de plus, nous avons découvert avec surprise que la quasi-totalité de l'inhibition de la recapture de la 5-HT résultait de l'énantiomère (+)-citaloprame* ».

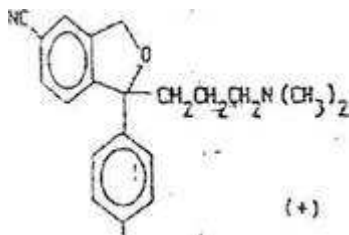
Le brevet comporte 7 revendications, les revendications 2 à 5 étant des revendications dépendantes.

Seule la validité des revendications 1, 2, 3, 4, 5, de ce brevet européen est en l'espèce contestée.

Elles se lisent ainsi :

- 1 - (+)-1—(3-diméthylaminopropyl)-1-(4'-fluorophényl)-1,3—dihydro-isobenzofuranne-5-carbonitrile répondant à la formule générale





et ses sels d'addition d'acides non toxiques.

2 - Sel d'addition de l'acide pamoïque du composé de la revendication 1.

3 - Composition pharmaceutique sous forme d'une dose unitaire comprenant, comme ingrédient actif, un composé tel que défini dans la revendication 1.

4 - Composition pharmaceutique sous forme d'une dose unitaire comprenant, comme ingrédient actif, le composé de la revendication 2.

5 - Composition pharmaceutique sous forme d'une dose unitaire selon la revendication 3 ou 4, dans laquelle l'ingrédient actif est présent en une quantité de à 0,1 à 100 milligrammes par dose unitaire.

- Sur le défaut de nouveauté

Selon la société demanderesse, la revendication 1 du brevet en cause qui tend à couvrir l'énantiomère (+) du citalopram est nulle pour défaut de nouveauté.

Elle invoque deux antériorités à savoir les brevets :

- français n° 2 338 271 déposé le 14 janvier 1977 par la société KELAFAS (ci-après brevet KELAFAS) qui décrit le Citalopram,
- européen n° 0 171 943 déposé le 19 juillet 1985 par la société LUNDBECK (ci-après brevet LUNDBECK) qui décrit un intermédiaire de synthèse du Citalopram et une voie de synthèse du Citalopram.

La société Ratiopharm invoque tout d'abord l'exemple 3 du brevet KELAFAS qui décrit le Citalopram et ses sels d'addition acide. Elle invoque également l'exemple 2 du brevet LUNDBECK qui décrit le Citalopram et un sel d'addition de celui-ci : le bromohydrate.

Selon elle, il apparaît de ces deux exemples qu'ils décrivent le Citalopram, composé racémique, c'est-à-dire comprenant, dans une proportion de 50% l'énantiomère (+) sous sa forme pure ainsi que le moyen de l'isoler et d'en tester l'activité antidépressive pour vérifier une connaissance technique qui s'identifie à la revendication 1 du brevet argué de nullité.

Il n'est pas contesté que la molécule Citalopram, divulguée sous forme de racémate par le brevet KELAFAS, possède un carbone asymétrique et présente ainsi deux dispositions différentes non superposables dans un miroir soit un énantiomère (+) et un énantiomère (-).

Toutefois, il ne peut être déduit par l'homme du métier des deux exemples précités que l'invention objet de la revendication 1, soit l'énantiomère (+) du citalopram, se retrouve toute entière, avec les mêmes éléments qui la constituent dans la même forme, le même agencement et le même fonctionnement en vue du même résultat technique.

Si les deux exemples décrivent le Citalopram, composé racémique qui comprend l'énantiomère (+), il ne peut être déduit que ceux-ci enseignaient à l'homme du métier, à la date de priorité du brevet argué de nullité, l'existence de cet énantiomère et surtout la possibilité de l'isoler.

En effet, aucun de ces exemples ne fait référence à la stéréochimie ou à une méthode pour obtenir les énantiomères séparés.

En conséquence, le moyen de nullité tiré du défaut de nouveauté n'est pas fondé, étant rappelé que les revendications 2 à 5 sont dans la dépendance de la première.

*- Sur le défaut d'activité inventive*

Selon la demanderesse, les revendications 1 à 5 de la partie française du brevet européen sont nulles pour défaut d'activité inventive car l'homme du métier qui savait que l'activité thérapeutique d'un composé racémique peut être due à un seul de ses énantiomères et qu'il ne pouvait être que soucieux de ne pas administrer dans une composition pharmaceutique un composé non actif qui pourrait même s'avérer toxique, était immédiatement incité à séparer les énantiomères du Citalopram décrits dans les brevets KEFALAS ou LUNDBECK.

Elle définit l'homme du métier comme faisant partie d'une équipe comprenant un chimiste organicien ou pharmacien spécialiste des molécules organiques à visée thérapeutique et de leur synthèse, un pharmacien spécialiste de l'étude des molécules organiques ainsi que, le Citalopram étant une molécule chirale, un chimiste analyste spécialiste de l'analyse et de la séparation des molécules organiques à visée thérapeutique.

Elle ajoute que l'homme du métier sachant, sur la base de ses connaissances générales, que « la chromatographie en phase liquide était une méthode de choix pour séparer les énantiomères » et connaissant des colonnes chirales susceptibles d'être utilisées, il aurait séparé les deux énantiomères sans exercer la moindre activité inventive. Selon elle, à la lecture du brevet KEFALAS, il savait tester l'activité antidépressive de chacun de ces énantiomères et il aurait de manière évidente, isolé en particulier l'énantiomère (+) sous sa forme pure. Elle en déduit que l'homme du métier serait parvenu, par de simples opérations d'exécution dépourvues d'activité inventive au produit objet de la revendication numéro 1 de brevet en cause.

L'homme du métier avait à sa disposition à la date de priorité du brevet argué de nullité, soit le 14 juin 1988, le Citalopram divulgué dans les brevets KEFALAS et LUNDBECK, ce qui n'est pas contesté.

Bien que cela ne soit pas clairement indiqué dans la description de l'invention en cause, il apparaît de l'exposé qu'en a fait le breveté et ci-dessus rappelé, que le

problème posé à l'homme du métier était de proposer une alternative au composé connu, la Citaloprame, qui s'est révélée être un composé antidépresseur efficace chez l'homme.

L'homme du métier doit donc être défini comme une équipe composée par un chimiste médicinal, un pharmacologue et un biochimiste, tous cliniciens, travaillant dans l'industrie pharmaceutique.

Aucun élément versé au débat ne vient démontrer que le problème posé était la séparation des énantiomères composant le Citalopram, sauf à partir de la solution retenue par l'invention. Ainsi, il n'y a pas lieu d'adjoindre à cette équipe un chimiste analyste spécialiste de l'analyse et de la séparation des molécules organiques à visée thérapeutique.

Pour résoudre ce problème, l'homme du métier en présence d'une molécule thérapeutique chirale pouvait être certes incité, notamment par la réglementation de la Food and Drug Administration du mois de février 1987 qui recommandait une description complète des caractéristiques physiques et chimiques des nouveaux médicaments, ou encore une recommandation similaire des autorités japonaises de l'année 1985, à séparer les énantiomères la composant.

En outre, il ressort des éléments versés aux débats et notamment des contributions de Monsieur Robert R que la première séparation d'énantiomères date de la fin du 19<sup>ème</sup> siècle et été l'œuvre de Louis P et, qu'à la date de priorité du brevet en cause, plusieurs médicaments chiraux étaient déjà commercialisés sous la forme de l'un des deux énantiomères (celui qui présentait la plus grande activité pharmaceutique) et qu'en conséquence on savait qu'il était possible de séparer les deux énantiomères des médicaments chiraux, ladite séparation étant plus ou moins aisée.

Toutefois, il n'est pas démontré, sauf à entériner le postulat que toutes les autres solutions étaient a priori écartées et donc à procéder à un raisonnement à rebours c'est-à-dire en partant de l'invention querellée, que l'homme du métier ait, à tout prix, choisi la voie de la séparation des énantiomères du Citalopram parmi celles qui s'offraient à lui pour résoudre le problème qui lui était posé.

En effet, ainsi que le relève la société défenderesse, rien n'obligeait l'homme du métier à obtenir les énantiomères séparément d'un point de vue réglementaire et ce malgré les recommandations de certaines autorités nationales telles que la FDA. De plus, alors que la préparation des énantiomères d'un composé racémique était aléatoire et onéreuse, Robert R indiquant lui-même que cette séparation était plus ou moins aisée, aucun élément n'était à la disposition de l'homme du métier pour présager que l'un des énantiomères du Citalopram, soit l'énantiomère (+), serait plus efficace, le Citalopram étant une molécule qui donnait satisfaction dans le traitement de la dépression. Cette molécule ne présentait en outre aucune toxicité qui nécessitait la séparation des énantiomères pour ne pas administrer un composé non actif qui pourrait s'avérer toxique.

Enfin, il ne ressort pas des éléments versés aux débats comme le soutient la société demanderesse qu'à la date de priorité du brevet, « la chromatographie en phase liquide était une méthode de choix pour séparer les énantiomères » et que,

connaissant des colonnes chirales susceptibles d'être utilisées, l'homme du métier aurait séparé les deux énantiomères sans exercer la moindre activité inventive.

En effet, s'il ressort des articles versés aux débats par la société demanderesse qu'à la date de priorité du brevet, la méthode de chromatographie liquide haute performance (HPLC) appropriée à une séparation était connue en tant que telle, cette méthode apparaissait être au stade expérimental en 1988.

En outre, la disponibilité sur le marché de la colonne CHIRALCEL OD à même de mettre en œuvre cette méthode n'est pas avérée car il ressort de l'attestation du Docteur Nishimura, Président de la société DAICEL versée à la procédure par la défenderesse que la colonne CHIRALCEL OD fabriquée par cette société n'a été lancée sur le marché qu'en 1989. Cette déclaration est soutenue par la P Clark qui travaillait en relation avec Monsieur O et qui précise n'avoir pu se procurer une colonne CHIRALCEL OD qu'en 1989.

Ainsi, il n'est pas démontré que pour l'homme du métier la séparation des énantiomères de Citalopram au moyen de la méthode de chromatographie liquide haute performance (HPLC) était évidente à la date de priorité du brevet.

La société Ratiopharm soutient également le défaut d'activité inventive de la revendication 1 au regard de la possibilité pour l'homme du métier d'obtenir les énantiomères du Citalopram par d'autres méthodes.

Elle invoque alors la résolution d'un mélange racémique par formation de diastéréoisomères du citalopram et la synthèse stéréospécifique de l'énantiomère souhaité.

Elle considère tout d'abord que l'homme du métier, en mettant en œuvre la méthode bien connue de la séparation des isomères par résolution de diastérisomères et en prenant comme produit de départ des intermédiaires ou dérivés du Citalopram comme ceux que l'inventeur du brevet en cause, le Dr B indique avoir mis en œuvre dans un affidavit du 8 septembre 2008, aurait obtenu le Citalopram par de simples opérations d'exécution dépourvues d'activité inventive, ce dont sont également dépourvues les revendications du brevet européen en cause couvrant le produit.

Toutefois, il ressort de la description même du brevet en cause page 2 lignes 26 à 28 que les tentatives précédentes de cristallisation des sels de diastérisomères des énantiomères du citalopram ont échouées. Il apparaît également de la nombreuse littérature versée aux débats que cette méthode était connue à la date de priorité du brevet pour les difficultés qu'elle engendrait et les résultats incertains qu'elle procurait. Ainsi, l'homme du métier, s'il avait envisagé cette méthode, s'en serait rapidement détourné. Monsieur R, expert de la demanderesse estime d'ailleurs que, notamment, la cristallisation de sels de diastérisomères, la synthèse asymétrique, la synthèse multi étapes relevaient d'une démarche exigeant a priori beaucoup de temps.

Le Dr B indique de même au point 49 dans son affidavit du 8 septembre 2008 qu'en ce qui concerne ses tentatives pour dédoubler directement le Citalopram, il a mis en œuvre de nombreuses techniques standard pour induire une cristallisation dans

l'espoir que des cristaux finissent par se former. Toutefois, il a été incapable de produire de quelconques cristaux de ces dérivés du Citalopram.

En outre, sauf ici encore à procéder à un raisonnement à rebours c'est-à-dire en partant de l'invention, le tribunal ne peut suivre la société demanderesse dans sa démonstration dans le cadre de laquelle l'homme du métier opère des choix sans qu'aucun élément de l'état de la technique ne l'amène à y procéder.

Concernant la synthèse stéréospécifique de l'énantiomère souhaité, la société Ratiopharm considère que l'homme du métier part du brevet LUNDBECK E 943 et que, pour résoudre le problème qui consiste à modifier la voie de synthèse décrite dans ce brevet afin d'obtenir non pas un mélange racémique mais un énantiomère optiquement pur, il y a lieu de partir d'un précurseur sous forme d'un seul énantiomère qui est le diol. Elle s'emploie alors à démontrer que l'homme du métier afin de résoudre le problème technique qui se posait à lui au vu de l'état antérieur de la technique le plus proche, était conduit à utiliser un énantiomère pur du diol en (S), puis à former un groupe partant sur l'alcool primaire en formant un ester sulfonique puis à appliquer des conditions de réaction Sn2 basiques afin d'obtenir un énantiomère pur du Citalopram.

Cet argument développé à l'appui de la nullité des revendications 1 à 5 de la partie française du brevet européen en cause l'a été dans des conclusions signifiées le 31 juillet 2009 et il ne saurait être considéré comme déloyal pour le demandeur à la nullité d'un brevet d'articuler un nouvel argument à l'appui du moyen tiré du défaut d'activité inventive soulevé depuis le début de la présente instance.

En outre, il y a lieu de distinguer entre une demande nouvelle qui peut être considérée comme irrecevable, en application de l'article 70 du Code de procédure civile, si elle ne se rattache pas à l'instance principale par des liens suffisants, et les nouveaux arguments développés par une partie à l'appui d'une demande déjà formée. Ainsi, les développements de la demanderesse concernant la synthèse stéréospécifique de l'énantiomère souhaité le sont pour étayer le défaut d'activité inventive et donc la nullité de la revendication principale qu'est la revendication 1 et ne saurait être considérée comme une demande nouvelle.

Elle ne se heurte donc pas à l'autorité de la chose jugée tirée du jugement en date du 8 décembre 2009 qui a déclaré la société Ratiopharm irrecevable en sa demande de nullité des revendications 6 et 7.

L'irrecevabilité soulevée par la défenderesse sera donc écartée.

En revanche, ainsi que le fait justement valoir la défenderesse, la voie de la synthèse stéréospécifique qui vise à obtenir l'énantiomère souhaité ne peut être explorée par l'homme du métier que pour tenter d'isoler un énantiomère dont les propriétés étaient nécessairement connues par celui-ci et ce, avant toute mise en œuvre d'un procédé permettant de l'obtenir.

Or, ainsi qu'il a été démontré ci-avant, il n'est pas établi par la demanderesse, sauf à procéder à un raisonnement à rebours c'est-à-dire en partant de l'invention querellée, que l'homme du métier ait, à tout prix, choisi la voie de la séparation des

énantiomères du Citalopram parmi celles qui s'offraient à lui pour résoudre le problème qui lui était posé.

Ainsi, en l'absence de document de l'art antérieur qui permet de justifier d'un pareil choix, la synthèse stéréospécifique de l'énantiomère souhaité ne pouvait être poursuivie de manière évidente par l'homme du métier à la date de priorité du brevet.

La société RATIOPHARM échoue donc dans sa démonstration du défaut d'activité inventive de la revendication 1 de la partie française du brevet européen numéro E 0 347 066.

En conséquence, le moyen de nullité tiré du défaut d'activité inventive n'est pas fondé, étant rappelé que les revendications 2 à 5 sont dans la dépendance de la première.

Les revendications 1 à 5 du brevet européen n°E 0 347 066 sont en conséquences valables.

#### Sur la validité du certificat complémentaire de protection (CCP) numéro 02 C 0050

La demande de nullité de la société Ratiopharm du CCP en cause fondée sur les dispositions de l'article 15 1°c) du règlement CE n°1768/92 devenu n°469/2009 ne peut être que rejetée, les revendications 1 à 5 de la partie française du brevet de base constitué par le brevet européen E 0 347 066 ayant été considérées comme valables.

La société Ratiopharm soutient alors que ce CCP est nul en application des dispositions de l'article 15 1°a) et de l'article 3 b) et d) du règlement précité au motif que l'AMM NL 27 538 indiquée dans la demande de délivrance du CCP en cause n'est pas la première autorisation de mise sur le marché du produit qu'est le principe actif du médicament.

Elle fait valoir qu'une précédente AMM NL 16 222 du 26 décembre 1994 sur laquelle était basée le CCP 95 C 0009 avait déjà été obtenue pour ledit produit au motif que c'est le S-Citalopram qui est le principe actif aussi bien lorsqu'il est seul présent dans le médicament que lorsqu'il est présent avec son énantiomère R c'est-à-dire lorsque le Citalopram est présent sous forme de racémate.

Il ressort des éléments versés aux débats que le 23 août 1995 a été délivré à la société H Lundbeck le CCP numéro 95 C 0009 avec comme brevet de base le brevet numéro FR 2.338.271 dit brevet KEFALAS et visant l'AMM NL 16 222 du 26 décembre 1994 ainsi que la dénomination de produit « bromhydrate de Citalopram ».

Le CCP numéro 02 C 0050 dont le brevet de base est le brevet européen numéro E 0 347 066 vise comme première AMM ayant effet en France l'AMM NL 27538 octroyée le 21 août 2002 et la dénomination de produit « Escitalopram ». Conformément aux dispositions de l'article 13 du règlement précité, il s'éteindra le 31 mai 2014 ce qui n'est pas contesté par la demanderesse.

Selon les dispositions de l'article 3 b) et d) du règlement communautaire précité, un certificat est délivré si le produit, en tant que médicament, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en cours de validité conformément à la directive 2001/83/CE ou à la directive 2001/82/CE suivant les cas et que cette autorisation est la première autorisation de mise sur le marché du produit, en tant que médicament. Le produit est défini à l'article 1<sup>er</sup> b) du même texte comme le principe actif ou la composition de principes actifs d'un médicament.

La demanderesse considère que l'Escitalopram n'est pas une nouvelle substance active et que l'AMM de l'Escitalopram fait partie de l'AMM globale obtenue pour le Citalopram ce qui est confirmé selon elle par la décision du Collège d'évaluation du médicament Néerlandais CBG qui a considéré que l'AMM générique de l'Escitalopram pouvait être demandée sur la base de l'article 10 (1) de la directive 2001/83/CE.

Il est constant que la société H. Lundbeck a obtenu deux AMM distinctes pour commercialiser d'une part les médicaments à base de Citalopram et ceux à base d'Escitalopram. Toutefois, l'obtention d'AMM distinctes ne signifie pas qu'il s'agit de produits différents selon la définition qu'en donne le règlement communautaire.

Si comme le soutient la défenderesse, le tribunal ne peut aller à l'encontre de décisions de la Commission européenne quant à la durée de protection des données précliniques et cliniques notamment de l'escitalopram en tant que nouvelle substance active, il appartient au Tribunal d'apprécier si les conditions de validité du CCP en cause sont bien remplies au regard des dispositions du règlement communautaire précité et notamment de vérifier si l'AMM visée dans la demande est bien la première autorisation de mise sur le marché du produit, en tant que médicament.

Il ne peut toutefois être soutenu comme le fait la défenderesse que l'Escitalopram doit être considéré comme une simple variante du Citalopram au motif que l'énantiomère (-) n'a que peu d'effet dans ce dernier produit et doit être assimilé à une impureté ou à un composant inerte.

Les déclarations de la société H Lundbeck dans le cadre d'une procédure de délivrance d'AMM devant l'autorité suédoise ne saurait être considérée comme démontrant que le Citalopram et l'Escitalopram sont un seul et même produit.

En effet, outre que ces déclarations qui ont été faites dans le cadre de la délivrance d'une autorisation est sans portée pour apprécier la validité d'un CCP, l'énantiomère (-) qui compose 50% du racémate Citalopram ne peut être réduit à une simple impureté même si son efficacité est moindre que l'énantiomère (+). En effet, il apparaît des éléments fournis que l'énantiomère (-), quelque soit son activité, est une substance qui contribue aux actions pharmaceutiques du racémate du Citalopram. De plus, selon le dictionnaire Vidal, pour une indication thérapeutique commune, le dosage de l'escitalopram (20mg) ne correspond pas à la moitié de celui du citalopram (60mg).

En outre, il ressort des éléments versés aux débats que l'objet de l'AMM NL 16 222 est un médicament ayant la forme racémique du Citalopram et non un mélange de

ses énantiomères, et que l'objet de l'AMM NL 27538 est un médicament ayant la forme d'un énantiomère l'escitalopram.

Le produit objet du CCP en cause est donc un autre produit que le Citalopram car la forme racémique et un énantiomère individuel sont des principes actifs distincts qui présentent des mécanismes d'action pharmacologique spécifiques et distincts.

Enfin, il convient de préciser que l'escitalopram qui fait l'objet de la revendication 1 du brevet européen numéro E 0347066 ne peut être considéré comme un simple dérivé du Citalopram, s'agissant d'un produit nouveau au sens du droit des brevets.

Il résulte de ce qui précède que l'AMM NL 27 538 indiquée dans la demande de délivrance du CCP en cause est bien la première autorisation de mise sur le marché du produit Escitalopram.

La société demanderesse invoque enfin les dispositions de l'article 3 c) du règlement communautaire selon lequel un CCP ne peut être délivré que si le produit n'a pas déjà fait l'objet d'un certificat. A ce titre, elle considère que le brevet KEFALAS couvre aussi bien le racémate que chacun des énantiomères et que le produit escitalopram protégé par le brevet KEFALAS a déjà fait l'objet du CCP 95 C 0009.

Toutefois, ainsi qu'il a été précédemment exposé, le produit objet de l'AMM visée dans le CCP 95C009 est un médicament ayant la forme racémique du Citalopram et non comme le soutient la demanderesse les énantiomères.

En outre, si la Cour de justice a considéré que l'article 3 b) devait être interprété en ce sens qu'un produit sous la forme mentionnée dans l'AMM est protégé par un brevet de base en vigueur, le certificat est susceptible de couvrir le produit, en tant que médicament, sous toutes les formes relevant de la protection du brevet de base, il n'est pas clairement établi que la portée du brevet français KEFALAS couvre non seulement le racémate et chacun des énantiomères et particulièrement un énantiomère sous forme pure, le Citalopram et l'escitalopram étant des produits différents au sens du droit des brevets.

La demande de nullité du CCP numéro 02 C 0050 est en conséquence rejetée.

#### Sur les autres demandes

Il n'y a pas lieu de donner acte de la société H Lundbeck de ce que la société Ratiopharm a reconnu et admis dans son assignation et dans ses écritures subséquentes que « le délai de 10 ans de protection des données accordé pour la spécialité « escitalopram » expirera en décembre 2011 » cette demande n'étant pas créatrice de droit.

Il y a lieu de condamner la société Ratiopharm, partie perdante, aux dépens qui seront recouverts conformément aux dispositions de l'article 699 du Code de procédure civile.



Elle doit être condamnée à verser à la société H Lundbeck, 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 150.000 euros.

Cette somme apparaît suffisante et il n'y a pas lieu de faire droit à la demande de la société H Lundbeck tendant à condamner la demanderesse à lui rembourser, sur présentation des justificatifs, l'intégralité des frais avancés par elle pour assurer sa défense.

Les circonstances de l'espèce ne justifient pas le prononcé de l'exécution provisoire.

### **PAR CES MOTIFS**

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

Rejette la fin de non recevoir de la société H. LUNDBECK ;

Rejette la demande de sursis à statuer de la société H. LUNDBECK ;

Dit les revendications 1 à 5 de la partie française du brevet européen numéro E 0 347 066 BI dont la société H. LUNDBECK est titulaire, valables ;

Dit le Certificat complémentaire de protection numéro 02 C 0050 qui expire le 31 mai 2014 et dont la société H. LUNDBECK est titulaire, valable ;

En conséquence,

Déboute la société RATIOPHARM Gmbh de l'ensemble de ses demandes ;

Déboute la société H LUNDBECK de sa demande de condamnation de la société RATIOPHARM Gmbh à lui rembourser, sur présentation des justificatifs, l'intégralité des frais avancés par elle pour assurer sa défense ;

Dit n'y avoir lieu adonner acte à la société H LUNDBECK de ce que la société RATIOPHARM Gmbh a reconnu et admis dans son assignation et dans ses écritures subséquentes que « le délai de 10 ans de protection des données accordé pour la spécialité « scitalopram » expirera en décembre 2011 » ;

Condamne la société RATIOPHARM Gmbh à payer à la société H LUNDBECK la somme de 150.000 € au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ;

Condamne la société RATIOPHARM aux dépens qui seront recouverts conformément aux dispositions de l'article 699 du Code de procédure civile ;

Dit n'y avoir lieu à exécution provisoire.