

171

Document de
Recherche

31 janvier 2023

DIRECTIVES POUR L'EXAMEN DES DEMANDES DE BREVET RELATIVES AUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Carlos M Correa



 **SOUTH
CENTRE**



DOCUMENT DE RECHERCHE

171

DIRECTIVES POUR L'EXAMEN DES DEMANDES DE BREVET RELATIVES AUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES*

Carlos M Correa†

SOUTH CENTRE

31 JANVIER 2023

* Ce document est une traduction de la version originale des "Directives pour l'examen des demandes de brevet relatives aux produits pharmaceutiques" publiées en anglais par le Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD). Le South Centre remercie le PNUD pour l'aimable autorisation de publier cette version non officielle. Traduit pour le South Centre par M. Natanael França.

† Carlos M Correa est directeur exécutif du South Centre.

SOUTH CENTRE

En août 1995, le South Centre a été créé en tant qu'organisation intergouvernementale permanente. Il est composé des États membres des pays en développement et responsable devant eux. Il mène des recherches orientées sur les questions clés de la politique du développement et aide les pays en développement à participer efficacement aux processus de négociation internationaux qui sont pertinents pour la réalisation des objectifs de développement durable (ODD). Le Centre fournit également une assistance technique et un renforcement des capacités dans les domaines couverts par son programme de travail. Partant du principe que la réalisation des ODD, en particulier l'éradication de la pauvreté, nécessite des politiques nationales et un régime international qui soutient et ne compromet pas les efforts de développement, le Centre promeut l'unité du Sud tout en reconnaissant la diversité des intérêts et des priorités nationales.

REMARQUE

Les opinions contenues dans ce document sont à attribuer à l'auteur/aux auteurs et ne représentent pas les vues institutionnelles du South Centre ou de ses États membres. Toute erreur ou omission dans cette étude relève de la seule responsabilité de l'auteur ou des auteurs.

Tout commentaire sur ce document ou sur son contenu sera très apprécié. Veuillez contacter :

South Centre
International Environment House 2
Chemin de Balexert 7-9
CP 228, 1211 Genève 19
Suisse
Tel. (41) 022 791 80 50
south@southcentre.int
www.southcentre.int

Suivez le Twitter de South Centre : [South_Centre](#) 

TABLE DES MATIERES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS	1
REMERCIEMENTS	2
AVANT-PROPOS	3
SOMMAIRE EXÉCUTIF	4
RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS.....	6
1. INTRODUCTION.....	10
2. RÈGLES GÉNÉRALES CONCERNANT LA BREVETABILITÉ	11
2.1 <i>Le concept d'invention</i>	11
2.2 <i>Normes de brevetabilité</i>	12
Nouveauté.....	12
Activité inventive.....	14
Applicabilité/utilité industrielle	17
2.3 <i>Caractère suffisant de la divulgation</i>	18
2.4 <i>Flexibilités prévues dans l'Accord sur les ADPIC</i>	19
3. REVENDICATIONS TYPIQUES RELATIVES AUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES	23
3.1 <i>Revendications de type Markush</i>	23
3.2 <i>Brevets de sélection</i>	26
3.3 <i>Polymorphes</i>	28
3.4 <i>Enantiomères</i>	32
3.5 <i>Sels</i>	34
3.6 <i>Éthers et esters</i>	39
3.7 <i>Compositions</i>	42
3.8 <i>Doses</i>	45
3.9 <i>Combinaisons</i>	48
3.10 <i>Promédicaments</i>	50
3.11 <i>Métabolites</i>	53

3.12 Nouvelle utilisation médicale	55
--	----

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

5ASA	5-acide aminosalicylique
5-FU	5-fluorouracile
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
AZT	Zidovudine
DTA	Démence de type Alzheimer
DCL	Descarboéthoxyloratadine
OEB	Office européen des brevets
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
CICDD	Centre international pour le commerce et le développement durable
IR	Spectre d'absorption des infrarouges
NIF	Facteur d'inhibition des neutrophiles
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
RMN	Résonance magnétique nucléaire
NOS	Oxyde nitrique synthase
INTI	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
R&D	Recherche & Développement
ODD	Objectif de développement durable
ADPIC	Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
CNUCED	Conférence des Nations Unies sur le commerce et le développement
PNUD	Programme des Nations Unies pour le développement
USPTO	Office américain des brevets et des marques
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMC	Organisation mondiale du commerce

REMERCIEMENTS

Le document *Directives pour l'examen des demandes de brevet relatives aux produits pharmaceutiques* a été rédigé par Carlos Correa.

Ce document fait suite à un document antérieur, *Directives applicables à l'examen des brevets pharmaceutiques: examen des brevets pharmaceutiques du point de vue de la santé publique*, publié en 2007 comme document de travail par le Centre international pour le commerce et le développement durable (CICDD), la Conférence des Nations Unies sur le commerce et le développement (CNUCED) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Le présent document tient compte des évolutions survenues depuis la publication du document de travail CICDD-CNUCED-OMS en 2007. Il comprend de nouveaux exemples de demandes et/ou de délivrance de brevets, ainsi qu'une analyse et des références aux initiatives d'un certain nombre de pays qui ont adopté des lois et/ou des politiques visant à prendre en compte les considérations de santé publique dans l'examen des demandes de brevets.

Avec ce document, l'objectif est de fournir des orientations pour l'élaboration ou la révision de directives sur les processus d'examen des brevets dans les pays en développement, en réponse aux préoccupations concernant l'augmentation du nombre de brevets dans le secteur pharmaceutique. À cette fin, un certain nombre de recommandations sont formulées en ce qui concerne l'examen des demandes de brevetabilité relatives aux produits et procédés pharmaceutiques.

La version préliminaire de ce document a également été examinée par des experts politiques et techniques de Chine, d'Indonésie, de Malaisie, de Thaïlande et du Vietnam lors de la consultation régionale sur l'intégration des considérations de santé publique dans le brevetage des produits pharmaceutiques dans les pays à revenu faible et intermédiaire, qui s'est tenue à Bangkok (Thaïlande) les 6 et 7 mai 2015.

Ce document a bénéficié d'un processus de révision, de commentaires et de contributions d'un certain nombre d'experts dans le domaine. Il s'agit de Susana Piatti (consultante, Argentine) ; Suchart Chongprasert (Agence des produits alimentaires et médicamenteux, Thaïlande) ; Barbara Milani (consultante, Genève) ; et Srividya Ravi (consultante, Inde). Nous tenons à leur exprimer toute notre reconnaissance pour leurs contributions.

AVANT-PROPOS

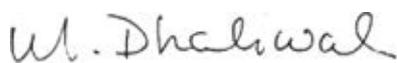
L'un des enseignements importants de la lutte mondiale contre le sida est que les efforts visant à encourager l'innovation et la R&D pour les traitements vitaux doivent s'accompagner de mesures destinées à garantir un accès rapide et abordable à ces traitements.

L'Agenda 2030 pour le développement durable a intégré cette leçon. En aspirant à assurer la santé et le bien-être de tous, l'objectif de développement durable (ODD) 3 a aussi pour but de mettre fin aux épidémies de sida, de tuberculose, de paludisme et de maladies tropicales négligées d'ici 2030. Ce faisant, il reconnaît que le soutien à la recherche et au développement est essentiel pour atteindre ce but, mais que ce soutien doit être assorti d'un accès abordable.

L'ODD 3 souligne en outre la relation entre les brevets et l'accès, en précisant que l'accès doit être assuré conformément à « la Déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique, qui affirme le droit des pays en développement d'utiliser pleinement les dispositions de l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce concernant les flexibilités pour protéger la santé publique et, en particulier, assurer l'accès de tous aux médicaments... ». Cela reflète le consensus croissant selon lequel un équilibre approprié doit être maintenu entre la protection des droits des inventeurs et l'incitation, d'une part, à l'innovation, et d'autre part à la promotion de l'accessibilité et du caractère abordable des traitements.

Reconnaissant le rôle clé que jouent les offices de brevets et les examinateurs de brevets dans la sauvegarde de cet équilibre, certains pays ont pris des mesures pour fournir des orientations sur la manière dont les considérations de santé publique peuvent être prises en compte dans l'examen des demandes de brevets. Ce document examine les initiatives de pays tels que l'Argentine, l'Équateur, l'Inde et les Philippines, visant à intégrer des considérations de santé publique dans les procédures d'octroi de brevets de produits pharmaceutiques. Il propose un certain nombre de recommandations sur les directives qui peuvent être adoptées comme critères pour l'examen des demandes de brevet. L'adoption de critères clairs permettra de garantir l'intégration correcte de la perspective de santé publique dans le processus d'examen des brevets.

Nous espérons que les directives recommandées dans ce document contribueront efficacement à améliorer le fonctionnement et la transparence du système des brevets dans l'intérêt public.



Mandeep Dhaliwal
Directeur : Groupe VIH, santé et développement
Bureau d'appui aux politiques et aux programmes
Programme des Nations Unies pour le développement

SOMMAIRE EXÉCUTIF

L'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) établit des normes minimales pour la protection des droits de propriété intellectuelle par les membres de l'Organisation mondiale du commerce (OMC). Au-delà de ces normes minimales, toutefois, il reste beaucoup de «flexibilités» qui permettent aux membres de l'OMC de définir leurs propres politiques et normes sur divers sujets.

Une flexibilité importante accordée aux membres de l'OMC consiste à déterminer ce qu'il faut entendre par «invention», un concept qui n'est pas défini dans l'Accord sur les ADPIC. En réalité, la législation et les pratiques nationales relatives à la notion d'invention sont très diverses et, à ce jour, aucune plainte n'a été adressée à l'OMC concernant la définition de ce concept. En particulier, les législations nationales peuvent exiger de déterminer l'existence d'une invention avant de se lancer dans une analyse de conformité avec les conditions de brevetabilité.

De même, l'Accord sur les ADPIC oblige les membres de l'OMC à délivrer un brevet lorsque les conditions de brevetabilité sont remplies, mais il ne définit pas ces conditions. Ainsi, les membres de l'OMC peuvent adopter différents concepts (universels, locaux ou mixte) de nouveauté; activité inventive ou non-évidence; et applicabilité ou utilité industrielle.

Rien n'empêche les membres de l'OMC d'appliquer des critères de brevetabilité rigoureux pour éviter les brevets de mauvaise qualité. De même, les membres de l'OMC conservent la possibilité de déterminer les règles applicables à la divulgation d'une invention afin de garantir sa reproductibilité et d'éviter des revendications générales et génériques.

Une attention croissante a été portée, notamment dans les domaines de la santé publique et des produits pharmaceutiques, à la nécessité d'assurer un équilibre approprié entre les intérêts des titulaires de brevets et des utilisateurs de technologies (conformément aux exigences des articles 7 et 8 de l'Accord sur les ADPIC). À cet égard, plusieurs pays (par exemple l'Argentine, l'Équateur, l'Inde et les Philippines) ont adopté des lois ou des politiques permettant d'examiner les demandes de brevet relatives à des produits et procédés pharmaceutiques d'une manière qui tient compte des considérations de santé publique. L'analyse des revendications de brevets pharmaceutiques a montré que la bonne application des normes de brevetabilité peut empêcher la délivrance de brevets «de mauvaise qualité» ou triviaux, ce qui, en empêchant l'entrée de la concurrence générique en temps voulu, peut nuire à la santé publique.

Ce document, intitulé *Directives pour l'examen des demandes de brevet relatives aux produits pharmaceutiques*, vise à contribuer aux efforts visant à améliorer le fonctionnement et la transparence du système de brevets dans l'intérêt public. Il propose des recommandations pouvant être adoptées pour intégrer les perspectives de la santé publique dans les procédures de délivrance de brevets pharmaceutiques.

Il est important de noter que les directives recommandées ne visent pas à modifier les normes de brevetabilité établies par le droit des brevets, ni à ajouter des normes supplémentaires. Ils visent plutôt à garantir l'application correcte de ces normes compte tenu de la nature spécifique de l'objet revendiqué et de la pertinence des décisions pour la santé publique. Ces directives conseillent donc aux examinateurs de brevets d'évaluer les exigences de brevetabilité des demandes relatives aux produits et procédés pharmaceutiques, ainsi que de l'utilisation des produits pharmaceutiques.

L'adoption de ces directives est importante pour quatre raisons.

Premièrement, bien que les produits pharmaceutiques partagent des caractéristiques communes avec d'autres inventions, il existe des éléments de revendications de brevet relatifs à des produits pharmaceutiques qui sont uniques, déterminés par leur utilisation prévue.

Deuxièmement, un ensemble de critères d'examen contribuera à accélérer les procédures de brevet, à uniformiser le traitement des demandes et à offrir aux demandeurs une plus grande certitude quant à l'issue possible des procédures.

Troisièmement, il y a une prolifération de demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques revendiquant des polymorphes, des sels, des formulations, etc., souvent destinés à empêcher la concurrence générique plutôt qu'à protéger les inventions authentiques. Les stratégies de «perpétuation des brevets» (*evergreening*) ne contribuent pas au bassin technologique et limitent l'entrée sur le marché de produits génériques.

Enfin, compte tenu de l'impact des brevets sur la disponibilité, l'accessibilité et le caractère abordable des traitements et des technologies, la manière dont les demandes de brevets pharmaceutiques sont examinées peut avoir des conséquences critiques pour la santé publique. Les offices de brevets et les examinateurs jouent un rôle essentiel en garantissant un équilibre approprié entre la protection des inventions et la stimulation de l'innovation, et en promouvant l'accessibilité et le caractère abordable des traitements et des technologies de la santé. Ce procédé d'équilibrage est également important pour atteindre des priorités de développement plus larges, allant des efforts nationaux pour promouvoir la recherche-développement (R-D), le transfert de technologie et la production pharmaceutique, à la réalisation de la couverture sanitaire universelle.

RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS

1. Le concept d'invention

- Les matériaux trouvés dans la nature (tels que les gènes) et les propriétés et formes nouvellement retrouvées dans des produits connus (par exemple, la forme cristalline d'un composé à utilisation médicale) ne doivent pas être considérés comme des inventions.
- Le concept d'invention doit être compris comme englobant un effet technique.
- Lorsqu'il est établi qu'une demande de brevet ne couvre pas une invention, aucune autre analyse de conformité aux exigences de brevetabilité n'est nécessaire.

2. Normes de brevetabilité

Nouveauté

- Pour évaluer la nouveauté, il faut prendre en compte ce qui a été divulgué de manière explicite, implicite ou inhérente dans l'état de la technique. La découverte d'une propriété auparavant inconnue d'une substance ne la rend pas brevetable. Plusieurs documents peuvent être utilisés pour établir l'absence de nouveauté.
- La détermination de la nouveauté doit inclure les informations divulguées dans les demandes de brevet déposées dans le même pays et publiées à la date de dépôt de la demande examinée ou ultérieurement.

Activité inventive

- Les brevets ne devraient être délivrés que lorsque l'objet revendiqué est le résultat d'une activité inventive. Le fait de trouver une solution à un problème ou d'obtenir un avantage, même inattendu, n'est pas suffisant pour prouver l'existence de cette activité.
- Une invention revendiquée devrait être évaluée à la lumière des connaissances d'un expert, ou d'une équipe d'experts, disposant d'une créativité ordinaire dans le domaine technique. Un document spécifique de l'état de la technique n'est pas indispensable pour prouver qu'une invention revendiquée relève de la notoriété publique ou qu'elle est évidente pour un expert du domaine.

Applicabilité/utilité industrielle

- Dans les pays qui appliquent une norme d'applicabilité industrielle, une invention doit pouvoir être produite dans l'industrie pour être brevetable.
- L'utilisation ou les méthodes d'utilisation d'un médicament, y compris la spécification d'une certaine dose, et les procédés ne permettant pas à un homme du métier d'obtenir un produit dans l'industrie, doivent être considérés comme dépourvus d'applicabilité industrielle.

3. Suffisance de la divulgation

- La divulgation de l'invention revendiquée doit être suffisamment précise et claire pour qu'une personne ayant des connaissances moyennes dans le domaine puisse reproduire l'invention sans effort excessif d'expérimentation.
- La divulgation requise doit être suffisante pour mettre en œuvre tous les modes de réalisation de l'invention.

4. Flexibilités prévues dans l'Accord sur les ADPIC

- Les lois nationales et les pratiques des offices de brevets devraient utiliser les flexibilités autorisées par l'Accord sur les ADPIC en ce qui concerne le concept d'invention et la définition des normes de brevetabilité et du caractère suffisant de la divulgation.
- Des directives spécifiques pour l'examen des demandes de brevets liées à des produits pharmaceutiques devraient être publiées afin de protéger le public contre la délivrance de brevets non justifiés qui pourraient limiter indûment l'accès à des médicaments abordables.

5. Revendications typiques relatives aux produits pharmaceutiques

1. Revendication de type Markush

- Une demande comportant une revendication de type Markush doit contenir suffisamment d'informations pour permettre à un homme du métier d'exécuter l'invention sur l'ensemble du domaine revendiqué, en utilisant ses connaissances générales communes, sans effort excessif ni expérimentation, et sans avoir besoin de compétences inventives.
- La couverture du brevet devrait être limitée aux modes de réalisation revendiqués qui sont réellement activés par la divulgation dans le mémoire descriptif.
- Les revendications de portée limitée pourraient être acceptées si la preuve est fournie que la même fonction revendiquée sera obtenue par la substitution de tout membre de la même famille. Ces preuves devraient inclure le point de fusion, le spectre d'absorption infrarouge (IR) ou la résonance magnétique nucléaire (RMN) obtenue par des tests et des expériences, ainsi que d'autres informations nécessaires pour permettre la reproduction par le procédé divulgué de chaque mode de réalisation de l'invention. Les demandeurs peuvent également être tenus de soumettre des fichiers électroniques pour faciliter la recherche dans l'état de la technique.

2. Brevets de sélection

- La sélection d'éléments inclus dans un groupe divulgué manque de nouveauté, comme dans le cas de composés divulgués dans une structure chimique générique antérieure ou inclus dans une plage numérique. Les brevets ne devraient pas être accordés ni dans les cas où une sélection d'éléments est faite à partir d'une liste de composés connus, ni dans le cas d'une sélection de matériaux de départ et de procédés alternatifs pour obtenir un composé.

3. Polymorphes

- Les brevets sur les polymorphes devraient être refusés en raison de l'absence d'une invention brevetable ou d'une activité inventive. Cette conclusion peut être atteinte même dans les cas où un document constituant la base d'une analyse de l'activité inventive en relation avec le polymorphe revendiqué spécifique n'est pas identifié; l'obtention d'un polymorphe est une activité courante dans la production pharmaceutique, réalisée à l'aide de méthodes largement connues de l'homme du métier. Toutefois, un procédé utilisé pour la préparation d'un polymorphe, s'il est nouveau et impliquant une activité inventive, peut être brevetable.

4. Énantiomères

- Les énantiomères isolés ne doivent pas être considérés comme brevetables lorsque le mélange racémique a été divulgué auparavant. Les procédés de séparation et de purification d'énantiomères ne peuvent être brevetés que s'ils sont nouveaux et inventifs. Toute difficulté à mettre au point et à appliquer de tels procédés ne suffit pas en soi à prouver l'activité inventive.

5. Sels

- La préparation de sels ayant des propriétés avantageuses sur le médicament sous sa forme acide/base libre fait partie des connaissances communes de l'homme du métier. Les demandes de brevet portant sur des sels particuliers seront normalement confrontées à une objection d'absence d'activité inventive. Les références génériques aux sels pharmaceutiquement acceptables dans les demandes de brevet couvrant un composé ne devraient pas non plus être autorisées, car elles ne satisferaient pas à l'exigence de divulgation suffisante.

6. Ethers et esters

- La préparation d'éthers ou d'esters en vue d'obtenir des propriétés avantageuses par rapport au médicament sous sa forme base libre ou acide, fait partie des connaissances communes de l'homme du métier. Les demandes de brevet portant sur des éthers et des esters particuliers n'auront normalement pas d'activité inventive. Les références génériques aux éthers ou aux esters dans les demandes de brevet couvrant un principe actif ou un autre objet ne devraient pas être autorisées.

7. Compositions

- La préparation de compositions pharmaceutiques (formulations) nécessite l'utilisation de techniques et de composés généralement connus de l'homme du métier. Les demandes de brevet sur des compositions se heurteront normalement à une objection d'absence d'activité inventive. Les revendications génériques sur des compositions associées à de nouveaux principes actifs, promédicaments, etc., avec des supports ou excipients non spécifiés, ne seront également pas acceptés.

8. Doses

- Les revendications relatives à la dose d'un médicament ne satisfont pas à l'exigence d'applicabilité industrielle. Elles doivent être traitées comme une méthode de traitement médical, malgré leur apparence, par exemple, comme une revendication de composition (ou de combinaison).

9. Combinaisons

- Les combinaisons de médicaments connus peuvent être considérées comme une méthode de traitement et, partant, être jugées non brevetables en raison de leur absence d'application industrielle ou de leur exclusion de la protection en vertu du droit national. Dans certains cas, les revendications de combinaison ne répondent pas à la norme de nouveauté, par exemple lorsque la combinaison était connue et pratiquée auparavant par la profession médicale. En outre, une telle combinaison ne satisfera pas la norme d'activité inventive, à moins qu'un effet synergique, justifié par des essais cliniques appropriés, puisse être démontré. Cependant, les effets synergiques pouvant être raisonnablement attendus de la combinaison de deux médicaments ou plus appartenant à des classes thérapeutiques connues ne répondent pas à la norme d'activité inventive.

10. Promédicaments

- Les examinateurs devraient, lors de la première étape de l'examen des revendications concernant des promédicaments, déterminer si le brevet sur le médicament de base couvre le promédicament. Si tel est le cas, la nouvelle demande ne sera pas recevable. En règle générale, une revendication relative à un promédicament ne satisfait pas à la norme d'activité inventive, à moins que des éléments prouvant qu'elle surmonte les problèmes pharmaceutiques ou pharmacocinétiques du médicament mère de manière non évidente. Les

revendications génériques sur des promédicaments spécifiques ne devraient pas être autorisées.

11. Métabolites

• Les revendications sur les métabolites ne sont pas admissibles. Elles peuvent être rejetés pour défaut d'invention ou d'absence de nouveauté/d'activité inventive.

12. Nouvelle utilisation médicale

• Les revendications relatives à la nouvelle utilisation d'un médicament connu peuvent être rejetées pour différents motifs:

- a) c'est la découverte d'une propriété;
- b) il n'existe pas d'invention, étant donné l'absence de caractère technique;
- c) il n'existe pas de nouveauté, une fois que le composé et son procédé de fabrication sont connus;
- d) il n'existe pas d'application industrielle, puisque les effets se produisent dans le corps;
et
- e) exclusion des méthodes de traitement médical, lorsque cette exclusion est prévue par une loi nationale sur les brevets.

1. INTRODUCTION

Ces directives conseillent aux examinateurs de brevets d'évaluer les critères de brevetabilité des demandes relatives aux produits et procédés pharmaceutiques, ainsi que l'utilisation¹ de produits pharmaceutiques. L'adoption de telles directives est importante pour quatre raisons.

Premièrement, bien que les produits pharmaceutiques partagent des caractéristiques communes avec d'autres inventions, les revendications de brevet relatives à des produits pharmaceutiques comportent des éléments uniques, déterminés par leur utilisation prévue.

Deuxièmement, un ensemble de critères d'examen contribuera à accélérer les procédures de brevet, à uniformiser le traitement des demandes et à offrir aux demandeurs une plus grande certitude quant à l'issue possible des procédures.

Troisièmement, il y a une prolifération de demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques revendiquant des polymorphes, des sels, des formulations, etc., souvent destinés à empêcher la concurrence générique plutôt qu'à protéger les inventions authentiques. Les stratégies de «perpétuation des brevets» (*evergreening*)² ne contribuent pas au bassin technologique et limitent l'entrée sur le marché de produits génériques.

Enfin, compte tenu de l'impact des brevets sur la disponibilité, l'accessibilité et le caractère abordable des traitements et des technologies, la manière dont les demandes de brevets pharmaceutiques sont examinées peut avoir des conséquences critiques pour la santé publique. Les offices de brevets et les examinateurs jouent un rôle essentiel pour assurer un équilibre approprié entre la protection des inventions et la stimulation de l'innovation, et pour la promotion de l'accessibilité et de l'abordabilité des traitements et des technologies de la santé. Ce procédé d'équilibrage est également important pour atteindre des priorités de développement plus larges, allant des efforts nationaux pour promouvoir la recherche-développement (R-D), le transfert de technologie et la production pharmaceutique, à la réalisation de la couverture sanitaire universelle.

Plusieurs pays (par exemple l'Argentine, l'Équateur, les Philippines et l'Inde) ont adopté une législation ou des politiques permettant d'examiner les demandes de brevet relatives à des produits et procédés pharmaceutiques d'une manière qui tienne compte des considérations de santé publique. L'analyse des revendications de brevets pharmaceutiques a montré que la bonne application des normes de brevetabilité peut empêcher la délivrance de brevets «de mauvaise qualité» ou triviaux, ce qui, en empêchant l'entrée de la concurrence générique en temps voulu, peut nuire à la santé publique.

Il est important de noter que ces directives ne visent pas à modifier les normes de brevetabilité établies par le droit des brevets ni à ajouter des normes supplémentaires. Elles visent plutôt à garantir l'application correcte de ces normes compte tenu de la nature spécifique de l'objet revendiqué et de la pertinence des décisions pour la santé publique.

¹ L'Accord sur les ADPIC (Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) n'oblige pas les membres de l'Organisation mondiale du commerce à accorder des brevets revendiquant une utilisation particulière d'un produit; de nombreux pays n'accordent pas de brevets pour la deuxième utilisation et les utilisations ultérieures de médicaments (voir ci-dessous).

² *Evergreening* («perpétuation des brevets») est une stratégie à travers laquelle les sociétés pharmaceutiques déposent des demandes de brevet portant sur des dérivés, des formulations, des formes posologiques, etc. de médicaments connus, afin d'étendre leurs droits exclusifs au-delà de l'expiration du brevet initial.

2. RÈGLES GÉNÉRALES CONCERNANT LA BREVETABILITÉ

2.1 Le concept d'invention

La plupart des lois sur les brevets ne définissent pas le terme « invention »,³ laissant aux offices de brevets et aux tribunaux le soin de déterminer les limites spécifiques de ce concept. En règle générale, une invention peut être comprise comme un développement technique conçu par un inventeur. Cette notion exclut quelque chose qui a été simplement découvert ou trouvé par hasard ou à la suite de recherches. Par exemple, un gène naturel pour lequel une fonction a été identifiée est une découverte, pas une invention.⁴ En fait, de nombreuses lois sur les brevets excluent spécifiquement les découvertes.⁵

L'identification de propriétés particulières ou de formes physiques d'un produit connu ne constitue pas non plus une invention, malgré les efforts déployés pour identifier ces propriétés ou formes.⁶

Le Projet révisé de directives relatives à l'examen des demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques de l'Inde précise ce qui suit:

il convient de garder à l'esprit que le fait de retrouver la nouvelle propriété d'une substance déjà connue ne rend pas la substance nouvelle et/ou inventive.⁷

Comme discuté ci-dessous, l'identification du polymorphe le plus approprié pour un produit pharmaceutique ne peut pas non plus être considérée comme une invention: un polymorphe est une caractéristique inhérente d'un composé sous sa forme solide qui n'a pas été découverte. De même, trouver une nouvelle utilisation pour un médicament connu n'est pas une invention.

Le concept d'invention peut être considéré comme englobant un effet technique, comme c'est le cas en droit européen. Bien que la Convention sur le brevet européen n'énonce pas cette exigence, le caractère technique d'une invention est généralement considéré comme une condition essentielle de sa brevetabilité. L'Office européen des brevets (OEB), par exemple, a déclaré dans la décision T 154/04 (JO 2008, 46) que le « caractère technique » était une

³ La loi indonésienne n° 14, année 2001, sur les brevets contient des définitions du terme « invention » (Article 1: l'invention est « l'idée d'un inventeur qui se déverse dans toute activité de résolution d'un problème spécifique dans le domaine de la technologie, soit sous la forme d'un produit ou d'un procédé, ou de l'amélioration et du développement d'un produit ou d'un procédé »), ainsi que dans la loi mexicaine du 25 juin 1991 sur la propriété industrielle (Article 15: « Toute création humaine permettant à une matière ou à une énergie existant dans la nature d'être transformé pour être utilisé par l'homme pour la satisfaction de ses besoins spécifiques est considéré comme une invention. »).

⁴ Le Ministère de la Justice des États-Unis a fait valoir dans un *amicus curiae* présenté dans une affaire relative à la brevetabilité des revendications sur l'ADN, selon lequel « la structure chimique des gènes humains natifs est un produit de la nature et n'est pas moins un produit de la nature lorsque la structure est « isolée » de son environnement naturel, contrairement aux fibres de coton séparées des semences de coton ou du charbon extrait de la terre. » Disponible à l'adresse www.pubpat.org/assets/files/brca/CAFC/United%20States%20Amicus%20Brief.pdf.

⁵ Voir, par exemple, l'article 52(2) de la Convention sur le brevet européen.

⁶ Les efforts importants ou les difficultés rencontrées pour trouver une solution technique ne constituent pas une preuve d'une invention, qui nécessite une activité inventive. Disponible à l'adresse http://ipindia.nic.in/iponew/draft_Pharma_Guidelines_12August2014.pdf.

⁷ L'Office du Contrôleur général des brevets, des dessins et modèles et des marques, Revised Draft Guidelines for Examination of Patent Applications in the Field of Pharmaceuticals, 2014. Par. 6.2, Disponible à l'adresse http://ipindia.nic.in/iponew/draft_Pharma_Guidelines_12August2014.pdf.

condition implicite d'une invention au sens de l'Article 52(1) de la Convention sur le brevet européen.

RECOMMANDATIONS

Les matériaux présents dans la nature (tels que les gènes) et les propriétés et formes nouvellement retrouvées dans des produits connus (par exemple, la forme cristalline d'un composé à utilisation médicale) ne doivent pas être considérés comme des inventions. La notion d'invention doit être comprise comme englobant un effet technique.

Lorsqu'il est établi qu'une demande de brevet ne couvre pas une invention, aucune autre analyse de la conformité aux exigences de brevetabilité est nécessaire.

2.2 Normes de brevetabilité

Nouveauté

En règle générale, la nouveauté universelle (ou absolue) est requise pour un brevet valide. Le concept de nouveauté peut toutefois être appliqué de différentes manières, en fonction de la législation et de l'interprétation donnée par les offices de brevets et les tribunaux. En particulier, il est possible que les politiques nationales déterminent la portée de ce qui a été divulgué et fait donc partie de l'état de la technique.

La divulgation d'une invention dans l'état de la technique peut ne pas avoir été faite expressément, mais peut être implicite dans un document de l'état de la technique. Les enseignements implicites peuvent être considérés comme faisant partie de l'état de la technique, détruisant ainsi la nouveauté d'une invention. Cette approche est préférable à l'approche «photographique» de la nouveauté, qui repose sur des informations explicitement divulguées. L'approche photographique implique une évaluation formelle et rigide de la nouveauté, qui peut conduire à l'octroi injustifié de droits de brevet. La jurisprudence de l'OEB s'appuie clairement sur des caractéristiques implicites pour établir la nouveauté. Dans l'affaire T 0701/09, par exemple, la chambre de l'OEB a constaté que:

la divulgation directe et non équivoque ne se limitait pas à des déclarations explicites ou littérales, elle comprenait également des informations divulguées implicitement qu'un lecteur spécialisé dans le domaine rassemblerait sans équivoque à partir du contexte général d'un document cité.⁸

Conformément aux directives appliquées par l'Office américain des brevets et des marques (USPTO):

les divulgations expresses, *implicites* et inhérentes d'une référence de l'état de la technique peuvent être invoquées pour le rejet des revendications dans le document 35 U.S.C. 102 ou 103.⁹

⁸ Disponible à l'adresse www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t090701du1.html.

⁹ USPTO, Requirements of Rejection Based on Inherency; Burden of Proof [R-08.2012], Disponible à l'adresse: www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2112.html (non souligné dans l'original).

Le Projet révisé de directives relatives à l'examen des demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques de l'Inde note à cet égard:

Divulgate implicite: le manque de nouveauté doit normalement ressortir clairement de l'enseignement explicite de l'état de la technique. Toutefois, si l'état de la technique décrit l'objet revendiqué de manière implicite de sorte que l'examineur n'a aucun doute sur le contenu de l'état de la technique et les effets pratiques de son enseignement, une objection quant à l'absence de nouveauté devrait être soulevée.¹⁰

La nouveauté peut également être exclue lorsque les informations disponibles dans l'état de la technique décrivent les éléments essentiels d'une invention, que les données permettant l'exécution de l'invention soient disponibles ou non. Ainsi, la nouveauté sera détruite si un composé a été fabriqué et testé, même si une description claire de ses propriétés ou un procédé de fabrication n'a pas été divulgué.

Dans l'affaire *Enercon (India) Limited c. Aloys Wobben* ORA/6/2009/PT/CH, ORDONNANCE (n° 18 de 2013), le Comité d'appel de la propriété intellectuelle de l'Inde a fait observer que la nouveauté pouvait être refusée sur la base d'une «anticipation inhérente». Il a déclaré:

la référence de l'état de la technique peut anticiper sans divulguer une caractéristique de l'invention revendiquée si cette caractéristique manquante est nécessairement présente ou inhérente à l'un des éléments de l'état de la technique qui l'attendait... il n'est pas nécessaire que l'anticipation inhérente exige qu'une personne normalement compétente dans le métier à l'époque ait reconnu la divulgation inhérente. Mais il est nécessaire que le résultat soit une conséquence nécessaire de ce qui était délibérément prévu dans l'invention.

Conformément à la jurisprudence américaine:

«La découverte d'une propriété auparavant inconnue d'une composition de l'état de la technique, ou d'une explication scientifique du fonctionnement de l'état de la technique, ne rend pas l'ancienne composition de manière brevetable pour le découvreur.» *Atlas Powder Co. v. Ireco Inc.*, 190 F.3d 1342, 1347, 51 USPQ2d 1943, 1947 (Fed. Cir. 1999). Ainsi, la revendication d'une nouvelle utilisation, d'une nouvelle fonction ou d'une propriété inconnue qui est intrinsèquement présente dans l'état de la technique ne rend pas nécessairement la revendication brevetable (*In re Best*, 562 F.2d 1252, 1254, 195 USPQ 430, 433 (CCPA 1977)).¹¹

Le nombre de documents que les examinateurs peuvent prendre en compte pour déterminer si la nouveauté a été détruite est une question importante. Bien que la pratique générale ait été de considérer un seul document, le droit des brevets n'exclut pas la possibilité de prendre en compte plus d'un document.¹²

¹⁰ Projet révisé de directives relatives à l'examen des demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques] Revised Draft Guidelines for Examination of Patent Applications in the Field of Pharmaceuticals, para. 7.4.

¹¹ Voir USPTO, Requirements of Rejection Based on Inherency; Burden of Proof [R-08.2012], disponible à l'adresse www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2112.html.

¹² La politique régionale de la propriété intellectuelle de la CEA (Communauté est-africaine) sur l'utilisation des éléments de flexibilité de l'Accord sur les ADPIC de l'OMC relatifs à la santé publique et le rapprochement des législations nationales en matière de propriété intellectuelle (*EAC Regional Intellectual Property Policy on the Utilisation of Public Health-Related WTO-TRIPS Flexibilities and the Approximation of National Intellectual Property Legislation*), 2013, propose de combiner les publications pour établir l'absence de nouveauté. Disponibles à l'adresse www.cehurd.org/wp-content/uploads/downloads/2013/05/EAC-TRIPS-Policy.pdf.

De nombreuses lois spécifient que l'état de la technique doit être considéré comme comprenant les demandes déposées dans le même pays qui sont publiées à compter de la date de dépôt de la demande en cours d'examen.¹³

RECOMMANDATIONS

Pour évaluer la nouveauté, il faut prendre en compte ce qui a été divulgué de manière explicite, implicite ou inhérente dans l'état de la technique. La découverte d'une propriété auparavant inconnue d'une substance ne la rend pas brevetable. Plusieurs documents peuvent être utilisés pour établir l'absence de nouveauté.

La détermination de la nouveauté devrait inclure les informations divulguées dans les demandes de brevet déposées dans le même pays qui sont publiées à compter de la date de dépôt de la demande en cours d'examen.

Activité inventive

Le système des brevets a été conçu pour récompenser l'inventivité, encourager le progrès technique et favoriser la diffusion des innovations. Restreindre la libre circulation des idées, comme l'entend l'octroi d'un brevet, n'est justifié que lorsque le demandeur a conçu un nouveau produit ou procédé à la suite d'une «activité inventive».

En règle générale, les lois sur les brevets définissent l'activité inventive (ou non-évidence) sur la base d'une fiction juridique. Ces lois prennent en compte un jugement rendu par une personne du métier possédant des connaissances ou une expertise ordinaires dans un domaine technique donné. La détermination des connaissances et des capacités de cette personne est cruciale afin de garantir que le système des brevets récompense ceux qui apportent de nouvelles solutions techniques et pour éviter la délivrance de brevets pour des développements mineurs ou insignifiants susceptibles de bloquer l'innovation ou d'exclure la concurrence légitime. Ceci est particulièrement important dans le secteur pharmaceutique, où les brevets sont souvent utilisés de manière stratégique pour décourager l'entrée sur le marché de médicaments génériques à des prix plus bas.

Un système de brevets qui récompense l'innovation devrait reposer sur une analyse de ce qui est évident pour un expert ou une équipe d'experts. Dans de nombreux cas, une invention nécessite des contributions techniques de spécialistes de différents domaines. En conséquence, il serait insuffisant de prendre en compte les connaissances d'une personne.

Dans une affaire relative au brevet européen EP 0 347 066 sur deux énantiomères de l'antidépresseur citalopram, par exemple, le Tribunal de grande instance de Paris (30-09-10) a jugé que «l'homme du métier» devait être défini comme une équipe composée d'un chimiste médical, d'un pharmacologue et d'un biochimiste travaillant dans l'industrie pharmaceutique.¹⁴

Les examinateurs doivent analyser non seulement ce qui est formellement documenté dans l'état de la technique, mais également ce qu'un expert, tel qu'une personne formée et expérimentée dans des disciplines relevant du secteur pharmaceutique, pourrait considérer

¹³ Voir, par exemple, l'article 3 (3) de la loi indonésienne sur les brevets n° 14 de 2001.

¹⁴ Société Ratiopharm GmbH v. Société H. Lundbeck AIS, disponible à l'adresse http://kluwerpatentblog.com/files/2011/02/2010-09-30_TGI_Paris_Ratiopharm_vs_Lundbeck.pdf.

comme évidente à la lumière de l'état de la technique. Ainsi, l'identification d'un sel pharmaceutiquement approprié pour fabriquer un médicament, ou sa formulation pour assurer une certaine caractéristique de libération (par exemple, une libération lente) du principe actif, fait partie des connaissances communes des personnes travaillant dans ces domaines. Ce n'est que dans de très rares cas qu'un sel ou une formulation, même nouvelle, répondra à une exigence d'activité inventive rigoureusement appliquée. En ce qui concerne le brevet américain n° 4 879 303 sur le bésylate de sel d'amlodipine, par exemple, la Cour d'appel américaine pour le circuit fédéral a déclaré que:

une suggestion, un enseignement ou une motivation pour combiner les enseignements de l'état de la technique pertinents afin de réaliser l'invention revendiquée ne doit pas nécessairement être trouvé explicitement dans les références de l'état de la technique que l'on cherche à combiner, mais peut plutôt se trouver dans un nombre quelconque de sources, y compris la connaissance commune, l'état de la technique dans son ensemble ou la nature du problème lui-même.¹⁵

Conformément aux directives d'examen de l'OEB:

Les connaissances générales communes peuvent provenir de diverses sources et ne dépendent pas nécessairement de la publication d'un document spécifique à une date précise. L'affirmation selon laquelle quelque chose est une connaissance générale commune n'a besoin que de preuves documentaires (par exemple, un manuel) si cela est contesté.¹⁶

Bien que certaines lois sur les brevets se réfèrent à une personne possédant des connaissances «moyennes» ou «ordinaires»¹⁷, cela ne signifie pas qu'elle n'a aucune créativité. Dans l'affaire *KSR c. Teleflex*, par exemple, la Cour suprême des États-Unis a statué que:

une personne de compétence ordinaire est aussi une personne de créativité ordinaire, pas un automate.¹⁸

Cela signifie que l'homme du métier doit être considéré comme une personne pouvant tirer de nouvelles connaissances de l'état de la technique, même à l'aide d'expérimentations, lorsque celles-ci ne font pas appel à des méthodes inconnues des experts en la matière. Conformément au *Projet révisé de directives relatives à l'examen des demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques* de l'Inde:

Cette personne hypothétique [l'homme du métier] est censé connaître toute la technique antérieure à cette date, même l'état de la technique des non-brevets accessibles au public. Il a une connaissance de l'avancement technique à cette date et l'habileté à effectuer des expériences avec la connaissance de l'état de la technique. Il n'est pas un idiot et a un minimum de créativité.¹⁹

Dans de nombreux cas, l'examineur devra déterminer s'il était évident pour un homme du métier de réaliser certaines activités, par exemple l'obtention d'un sel ou d'un polymorphe d'un composé à utilisation médicale. Le test «évident d'essayer», tel qu'appliqué dans certaines juridictions, nécessite de prendre en compte les attentes raisonnables de succès, même lorsque des expériences sont nécessaires. Par exemple, l'avant-projet de directives

¹⁵ *Pfizer, Inc. v. Apotex, Inc.*, 2006-1261; 22 mars 2007.

¹⁶ Disponible à l'adresse www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/g_vii_3_1.htm.

¹⁷ Par exemple, aux États-Unis, la non-évidence est jugée à la lumière de la connaissance «d'une personne ayant des compétences ordinaires dans le domaine» (35 U.S.C. § 103 (A)).

¹⁸ Voir *KSR Int'l Co. v. Teleflex, Inc.*, 550 U.S. 398 (2007).

¹⁹ Revised Draft Guidelines for Examination of Patent Applications in the Field of Pharmaceuticals. Par. 18.

concernant l'examen des demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques par l'Inde prévoit que:

l'attente raisonnable de succès incorporée dans l'état de la technique, qui motive l'homme du métier à accéder à l'invention, est le facteur déterminant le plus déterminant pour l'établissement de l'activité inventive. L'évidence ne peut être évitée simplement en montrant un certain degré d'imprévisibilité dans la technique aussi longtemps qu'il existait une probabilité raisonnable de succès. L'évidence n'exige pas une prévisibilité absolue du succès. Tout ce qui est requis est une attente raisonnable de succès. En ce qui concerne les inventions pharmaceutiques, la similitude structurelle et fonctionnelle du produit fournit cette motivation afin de combiner les enseignements de l'état de la technique. Un effet surprenant, le résultat synergique des combinaisons, un préjudice de l'état de la technique, etc., démontre généralement le caractère non évident de l'invention.²⁰

Dans les pays qui appliquent ce qu'on appelle l'approche «problème-solution»²¹ pour déterminer l'activité inventive, trouver une solution à un problème ne suffit pas pour établir une invention brevetable. La solution doit être, en soi, le résultat d'une activité inventive. En particulier, le fait d'affirmer que la solution proposée offre certains avantages (par exemple, une biodisponibilité accrue d'un médicament) ne suffit pas à établir une activité inventive.

Dans certains cas, le caractère surprenant ou inattendu des résultats pouvant être obtenus avec un nouveau produit peut être un indicateur de l'activité inventive. Toutefois, ce n'est pas nécessairement le cas. La chambre de recours de l'OEB, par exemple, a décidé que:

dans le cas où, compte tenu de l'état de la technique, l'homme du métier serait déjà arrivé d'une manière évidente à un résultat correspondant aux termes d'une revendication, vu que l'on pouvait s'attendre à ce que la combinaison des enseignements des documents compris dans l'état de la technique apporte un avantage, une telle revendication est dépourvue d'activité inventive, indépendamment du fait qu'un effet supplémentaire (éventuellement inattendu) est obtenu (T 21/81).²²

en raison d'une partie essentielle du problème technique existant, à choisir une solution déterminée, le fait que cette solution permette aussi de résoudre simultanément et de façon inattendue un problème partiel ne la rend pas nécessairement inventive. Un effet supplémentaire imprévu ne confère donc pas de caractère inventif à une solution évidente.²³

²⁰ Ibid., Par. 8.8.

²¹ Cette méthode a été élaborée par l'OEB conformément à la règle 27(1)(c) de la Convention sur le brevet européen. Elle est appliquée par de nombreux pays dont la pratique a été influencée par l'assistance technique et la formation offertes par l'OEB.

²² Disponible à l'adresse www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/caselaw/2013/e/clar_i_d_10_8.htm

²³ Ibid.

Bien que certains offices de brevets aient limité le nombre de documents pouvant être pris en compte dans l'évaluation de l'activité inventive, ces limitations ne sont pas justifiées. L'évaluation devrait inclure l'état de la technique dans son ensemble.

RECOMMANDATIONS

Les brevets ne devraient être délivrés que lorsque l'objet revendiqué est le résultat d'une activité inventive. Le fait de trouver une solution à un problème ou d'obtenir un avantage, même inattendu, n'est pas suffisant pour prouver l'existence de cette activité.

Une invention revendiquée devrait être évaluée à la lumière des connaissances d'un expert ou d'une équipe d'experts possédant une créativité ordinaire dans le domaine technique. Un document spécifique de l'état de la technique n'est pas indispensable pour prouver qu'une invention revendiquée relève de la connaissance commune ou qu'elle est évidente pour un expert du domaine.

Applicabilité/utilité industrielle

Bien que certains pays, tels que les États-Unis, exigent seulement que l'utilité d'une invention revendiquée soit démontrée dans la demande de brevet, la plupart des pays appliquent une norme d'applicabilité industrielle.

Une norme d'applicabilité industrielle impose au demandeur une charge plus lourde que la norme d'utilité et exclut la brevetabilité de certains types de revendications courantes dans le secteur pharmaceutique. L'applicabilité industrielle signifie qu'un produit peut être fabriqué ou un procédé technique appliqué conformément aux enseignements divulgués dans un brevet. Ainsi, une demande de brevet décrivant un procédé qui ne pourrait être appliqué que dans un laboratoire, ou la manière d'utiliser un médicament pour obtenir un certain effet thérapeutique, ne serait pas brevetable.

L'applicabilité industrielle signifie qu'une invention peut être faite dans l'industrie.²⁴ Une exigence d'applicabilité industrielle exclut la brevetabilité des inventions dont les effets résultent d'actions physiologiques ou pharmacologiques survenues dans le corps. Par exemple, un nouvel usage thérapeutique ou une modification de la posologie d'un médicament connu ne seraient pas brevetables.

La détermination de l'applicabilité ou de l'utilité industrielle des revendications relatives à des médicaments nouveaux et non encore prouvés pose des problèmes complexes. Les sociétés pharmaceutiques déposent généralement des demandes de brevet avant la fin des études cliniques. Par conséquent, l'efficacité et la sécurité du médicament n'a pas été déterminée. Les offices de brevets et les tribunaux acceptent généralement ce fait, mais demandent que des preuves soient fournies avec la demande. Aux États-Unis, par exemple, l'examineur n'est pas censé rechercher des preuves de sécurité ou d'efficacité des traitements chez l'homme pour démontrer son utilité, mais examinera la nature de la maladie en relation avec l'utilité revendiquée. Dans le cas de maladies dont on sait qu'elles sont incurables au moment du dépôt, l'examineur examinera l'utilité revendiquée en gardant cela à l'esprit. Les revendications visant à guérir ou à prévenir une maladie nécessitent généralement une preuve

²⁴ Le terme «industrie» s'entend au sens large de l'article 1(3) de la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle, y compris ce qui est applicable «à l'industrie et au commerce proprement dits, mais également aux industries de l'agriculture et de l'extraction et à toutes produits naturels, par exemple vins, céréales, feuille de tabac, fruits, bétail, minéraux, eaux minérales, bière, fleurs et farine».

d'utilité plus grande que les revendications de méthode de traitement ou de traitement d'un symptôme; dans ce dernier cas, des données d'essai adéquates peuvent constituer une preuve suffisante d'utilité.²⁵

RECOMMANDATIONS

Dans les pays qui appliquent une norme d'applicabilité industrielle, une invention doit pouvoir être produite dans l'industrie pour être brevetable.

L'utilisation ou les méthodes d'utilisation d'un médicament, y compris la spécification d'une certaine dose, et les procédés ne permettant pas à un homme du métier d'obtenir un produit dans l'industrie, doivent être considérés comme dépourvus d'applicabilité industrielle.

2.3 Caractère suffisant de la divulgation

En plus de respecter les exigences de brevetabilité, la délivrance d'un brevet est généralement subordonnée à la divulgation suffisante de l'invention. En d'autres termes, les spécifications devraient fournir des informations permettant à l'homme du métier de réaliser ou de mettre en oeuvre l'invention revendiquée. Conformément à l'article 83 de la Convention sur le brevet européen, par exemple, une demande doit «divulguer l'invention de manière suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter». Cette exigence vise à garantir qu'une «contribution technique réelle à l'état de la technique» est apportée; cela justifie l'octroi d'un monopole de brevet²⁶. Aux États-Unis, le fascicule du brevet devrait permettre à une «personne du métier» de fabriquer et d'utiliser l'invention sans «expérimentation induite».²⁷

L'absence de divulgation suffisante est souvent la raison du refus d'une demande de brevet ou de la révocation d'un brevet.²⁸ Il s'agit d'une question de fond et non de forme. Les revendications de type Markush discutées ci-dessous, par exemple, ont soulevé une question de divulgation insuffisante: seuls quelques exemples de réalisation pour un grand nombre de composés sont décrits. La même objection peut être soulevée lorsqu'une demande de brevet revendique de manière générique des formulations, des sels, des polymorphes, etc. sans les caractériser, comme indiqué ci-dessous.

Les connaissances attribuées à un homme du métier pour évaluer le caractère suffisant de la divulgation ne doivent pas nécessairement être identiques à celles attribuées à l'évaluation de l'activité inventive. Pour assurer une description de l'invention compréhensible pour une personne ayant une connaissance moyenne, «l'homme du métier, dans le contexte d'une

²⁵ Carlos Correa (editor), *A Guide to Pharmaceutical Patents*, South Centre, 2012, p. 103.

²⁶ Voir, par exemple, T 409/91, Par. 155-156.

²⁷ 35 USC 112: «Le mémoire descriptif doit contenir une description écrite de l'invention, ainsi que de la manière, des procédés, de la fabrication et de l'utilisation de celle-ci, en des termes complets, clairs, concis et exacts permettant à tout homme du métier à laquelle il appartient, ou avec lequel il est le plus étroitement lié, de pouvoir faire et utiliser le même.»

²⁸ Voir, par exemple, *Fuel Oils/EXXON* [1994] OJEP 653; *Biogen v Medeva* [1997] RPC 1 (HL). Voir de manière générale sur le sujet de common law, Sivaramjani Thambisetty, *The Evolution of Sufficiency in Common Law*, LSE Law, Society and Economy Working Papers 6/2013 London School of Economics and Political Science, 2013, disponible à l'adresse www.lse.ac.uk/collections/law/wps/WPS2013-06_Thambisetty.pdf.

divulgation suffisante, devrait être une personne qui, sans effort excessif d'expérimentation, serait en mesure de traduire la spécification dans la réalité technique».²⁹

RECOMMANDATIONS

La divulgation de l'invention revendiquée doit être suffisamment précise et claire pour qu'une personne possédant des connaissances moyennes dans le domaine puisse reproduire l'invention sans effort excessif d'expérimentation.

La divulgation requise devrait être suffisante pour mettre en oeuvre tous les modes de réalisation de l'invention.

2.4 Flexibilités prévues dans l'Accord sur les ADPIC

L'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) établit des normes minimales pour la protection des droits de propriété intellectuelle par les membres de l'Organisation mondiale du commerce (OMC). Cependant, il a laissé beaucoup de «flexibilités» permettant aux membres de définir leurs propres politiques et normes sur divers sujets.

Une flexibilité importante accordée aux membres de l'OMC consiste à déterminer ce que l'on entend par «invention», un concept qui n'est pas défini dans l'Accord sur les ADPIC. En fait, il existe une grande diversité de législations et de pratiques nationales en matière de notion d'invention et, à ce jour, aucune plainte n'a été adressée à l'OMC concernant une définition de l'invention. En particulier, les législations nationales peuvent exiger de déterminer l'existence d'une invention avant de se lancer dans une analyse de la conformité avec les conditions de brevetabilité.

De même, l'Accord sur les ADPIC oblige les membres de l'OMC à délivrer un brevet lorsque les conditions de brevetabilité sont remplies, mais il ne définit pas ces conditions. Ainsi, les membres de l'OMC peuvent adopter différents concepts de nouveauté (universel, local ou mixte); activité inventive ou non-évidence; et applicabilité ou utilité industrielle.

Rien n'empêche les membres de l'OMC d'appliquer des critères de brevetabilité rigoureux pour éviter les brevets de basse qualité.³⁰ De même, les membres de l'OMC conservent la possibilité de déterminer les règles applicables à la divulgation de l'invention, afin de garantir sa reproductibilité et d'éviter des revendications générales et génériques, comme c'est le cas avec les revendications de Markush (voir la discussion ci-dessous).

Le Haut-Commissariat des Nations unies aux droits de l'homme a déclaré que:

Les prescriptions de l'Accord sur les ADPIC en matière de délivrance de brevets – nouveauté, activité inventive et applicabilité industrielle – peuvent être interprétées selon la législation nationale et chaque pays peut décider en fonction des conditions locales. En conséquence, le Haut-Commissariat encourage que les interprétations de

²⁹ Intervention de l'Inde sur une étude sur l'activité inventive (SCP/22/3) devant le Comité permanent des brevets de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle, P/22, 28 juillet 2015, disponible à l'adresse <http://keionline.org/node/2298>.

³⁰ The Global Commission on HIV and the Law, Risks, Rights and Health, New York, 2012, p. 80.

ces exigences ne perdent pas de vue l'intérêt du public pour la large diffusion des connaissances.³¹

La Commission des droits de propriété intellectuelle, de l'innovation et de la santé publique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a également noté que:

L'accord sur les ADPIC laisse aux pays un degré de liberté considérable dans la manière dont ils appliquent leur législation en matière de brevets, sous réserve du respect de ses normes minimales, y compris des critères de brevetabilité énoncés dans les ADPIC. Étant donné que les avantages et les coûts des brevets sont inégalement répartis entre les pays, en fonction de leur niveau de développement et de leurs capacités scientifiques et technologiques, les pays peuvent concevoir leurs systèmes de brevets de manière à rechercher le meilleur équilibre, dans leurs circonstances, entre avantages et coûts. Ainsi, les pays en développement peuvent déterminer à leur manière la définition d'une invention, les critères de jugement de la brevetabilité, les droits conférés aux titulaires de brevets et les exceptions à la brevetabilité autorisées, à condition que celles-ci soient compatibles avec les articles pertinents de l'Accord sur les ADPIC (pour les membres de l'OMC).³²

La Déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique a confirmé le droit des membres de l'OMC d'utiliser les éléments de flexibilité de l'Accord sur les ADPIC.³³

L'adoption de directives spécifiques concernant l'examen des demandes de brevet relatives à des produits pharmaceutiques ne constitue pas une violation de la disposition de non-discrimination contenue à l'Article 27.1 de l'Accord sur les ADPIC. Les pays qui décident d'élaborer et d'appliquer des directives spécifiques afin de garantir que les demandes de brevet relatives aux produits pharmaceutiques soient examinées de manière rigoureuse sont conformes à l'Accord sur les ADPIC. La *Declaration on Patent Protection: Regulatory Sovereignty under TRIPS* [Déclaration sur la protection des brevets: Souveraineté réglementaire dans le cadre des ADPIC] élaborée sous les auspices de L'Institut Max-Planck de propriété intellectuelle et droit de la concurrence confirme que:

Chaque technologie est plus ou moins unique en ce qui concerne son exposition aux défaillances du marché, sa susceptibilité à la protection par brevet et ses implications socio-économiques... Les mesures prises pour remédier à ces différences ne peuvent être considérées comme contraires à l'Article 27.1 de l'Accord sur les ADPIC. Si cette disposition interdit la discrimination dans le domaine technologique, elle n'empêche pas les États de traiter différemment des situations différentes. La différenciation qui permet de niveler les conditions de concurrence réelles dans tous les domaines de la technologie n'est pas discriminatoire, mais plutôt l'inverse.

Il constitue une réponse nécessaire à la diversité des technologies et, par conséquent, une condition sine qua non à un système de protection intrinsèquement équilibré qui

³¹ UN High Commissioner for Human Rights, The impact of the Agreement on Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights on human rights: Report of the High Commissioner, E/CN.4/Sub.2/2001/13, 27 June 2001, para 62.

³² WHO Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health, Report, 2006, p. 21, disponible à l'adresse www.who.int/intellectualproperty/documents/thereport/ENPublicHealthReport.pdf?ua=1.

³³ Paragraphe 4: «Nous convenons que l'Accord sur les ADPIC n'empêche pas et ne devrait pas empêcher les Membres de prendre des mesures pour protéger la santé publique. En conséquence, tout en réitérant notre attachement à l'Accord sur les ADPIC, nous affirmons que ledit accord peut et devrait être interprété et mis en œuvre d'une manière qui appuie le droit des Membres de l'OMC de protéger la santé publique et, en particulier, de promouvoir l'accès de tous aux médicaments. À ce sujet, nous réaffirmons le droit des Membres de l'OMC de recourir pleinement aux dispositions de l'Accord sur les ADPIC, qui ménagent une flexibilité à cet effet.» Disponible à l'adresse www.wto.org/english/thewto_e/minist_e/min01_e/mindecl_trips_e.htm.

reste neutre dans ses effets sur la concurrence. La différenciation peut être liée aux exigences de brevetabilité, d'admissibilité au brevet et de divulgation. . . , à l'exclusion des objets de la brevetabilité, ainsi que de l'étendue de la protection.³⁴

RECOMMANDATIONS

Les lois nationales et les pratiques des offices de brevets devraient utiliser les éléments de flexibilité autorisés par l'Accord sur les ADPIC en ce qui concerne le concept d'invention et la définition des normes de brevetabilité et du caractère suffisant de la divulgation.

Des directives spécifiques pour l'examen des demandes de brevets liées à des produits pharmaceutiques devraient être publiées afin de protéger le public contre la délivrance de brevets non justifiés, susceptibles de limiter indûment l'accès à des médicaments à prix abordables.

³⁴ Disponible à l'adresse www.ip.mpg.de/en/pub/news/patentdeclaration.cfm.

ENCADRE 1. EXEMPLE D'UNE REVENDEICATION DE TYPE MARKUSH

Composés de 1,2,3,5-tétrahydro-3H-benzazépine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

Numéro de publication: US 2009/0069296 A1 / Date de publication: 12 mars 2009

Abrégé: Composés de formule (I)

Revendications:

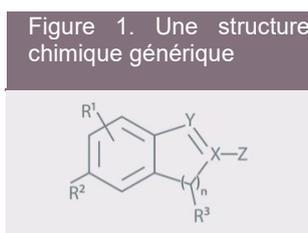
1.1. Composé de formule (I): dans laquelle: R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes cycloalkyle en C3-C7, benzyle et alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, le groupe alkyle étant saturé ou non saturé et éventuellement substitué par un groupe hydroxyle ou un groupe cycloalkyle en C3-C7 ou par un ou plusieurs atomes d'halogène, R2, R3, R4 et R5, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle; groupe méthyle; groupe —OSO₂R₁₀; groupe —OCOR₁₀; ou un groupe alcoxyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un groupe méthoxyle ou —(CO)—NR₁₂R'₁₂, ou R2 et R3, ou R3 et R4, ou R4 et R5 forment ensemble un groupe —O—(CH₂)_q—O—, —O—CH=CH—O— ou —O—CH=CH—, R6, R7, R8 et R9, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe linéaire ou un groupe alcoxyle en C1-C6 ramifié, saturé ou insaturé, ou R6 et R7, ou R7 et R8, ou R8 et R9 forment ensemble un groupe —O—(CH₂)_q—O—, R10 représente un groupe choisi parmi un alcoxy en C1-C6 linéaire ou ramifié, NR₁₁R'₁₁ et un alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, R11 et R'₁₁, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, ou bien R11 et R'₁₁ forment avec l'atome d'azote qui les porte un azote monocyclique ou bicyclique à 5 à 8 chaînons hétérocycle contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O et N, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, R12 et R'₁₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, X représente O, NH ou CH₂, m et p, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun 0 ou 1, n et q, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun 1 ou 2, ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3. REVENDEICATIONS TYPIQUES RELATIVES AUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

3.1 Revendications de type Markush

Les revendications de type Markush³⁵ consistent en une structure chimique générique comportant de nombreuses variantes permettant de protéger, sous un seul brevet, plusieurs variantes d'une invention revendiquée. L'admission de brevets pharmaceutiques pour de telles revendications soulève des questions complexes, car un seul brevet peut potentiellement bloquer la recherche et le développement et la commercialisation de plusieurs millions de molécules.³⁶ Des études récentes montrent une utilisation croissante des revendications de type Markush dans plusieurs pays en développement, où de telles revendications ont représenté pour plus de 50% de toutes les demandes de brevet relatives aux produits pharmaceutiques.³⁷

La figure 1 montre un exemple de structure chimique générique et l'Encadré 1 un exemple de brevet fondé sur une revendication de type Markush. Les composés couverts par une revendication de type Markush peuvent être déterminés par une combinaison de variations pouvant donner lieu à un ensemble potentiellement limité de solutions de remplacement. Les variations comprennent:



- variation de substituant basée sur des valeurs alternatives pour un groupe R.
- variation de la position en fonction du point d'attache.
- variation de fréquence due à l'occurrence multiple de groupes.
- variation d'homologie en fonction des groupes attachés (par exemple alkyle, méthyle ou éthyle).

En règle générale, les demandes de brevet fondées sur les revendications de type Markush présentent quelques exemples de mise en œuvre, alors que la formule générale peut couvrir des milliers ou des millions de formes de réalisation possibles de l'invention revendiquée. Par conséquent, les revendications de type Markush soulèvent des questions concernant le caractère suffisant de la divulgation: il est impossible de connaître les particularités du procédé

³⁵ Le Dr Eugene A. Markush était le fondateur et le président de la Pharma Chemical Corporation de Bayonne (New Jersey). Il était l'un des principaux fabricants de colorants aux États-Unis et détenait plus de 20 brevets sur les colorants synthétiques et les domaines connexes. En 1924, il obtint un brevet sur les colorants à base de pyrazolone (US N° 1 506 316), qui protégeait une structure chimique générique, en plus des produits déjà synthétisés, en utilisant l'expression «où R est un groupe choisi parmi». Markush n'a pas déposé le premier brevet avec une structure chimique générique, il a été impliqué dans une affaire judiciaire qui a créé un précédent aux États-Unis pour ce type de revendication.

³⁶ Le brevet CA 1.075.687 (1975) d'Eli Lilly, par exemple, couvrait 15 000 milliards de composés «utiles dans le traitement des états d'angoisse légers et de certains types de troubles psychotiques tels que la schizophrénie».

³⁷ Voir Carlos Correa (éditeur), *Pharmaceutical innovation, incremental patenting and compulsory licensing*, South Centre, Geneva, 2013, p. 18.

d'obtention de chacun des modes de réalisation non illustrés et de savoir s'ils réaliseront les fonctions décrites.

Les revendications de type Markush sont devenues de plus en plus complexes et excessivement larges, par exemple: «R1 est un système à noyau carbocyclique ou hétérocyclique, mono, di ou polycyclique, substitué ou non substitué, ou. . . »³⁸ Ces revendications peuvent dissimuler la véritable nature de l'invention et couvrir des composés n'ayant pas l'activité indiquée dans la demande de brevet.

En outre, il est pratiquement impossible d'effectuer des recherches dans l'état de la technique pour établir la nouveauté et l'activité inventive de milliers ou de millions de composés. Bien que certains outils puissent faciliter le procédé d'examen, ils ne permettent pas une évaluation complète et précise. Plusieurs outils informatiques peuvent être nécessaires pour une récupération complète, mais leur utilisation est complexe et ils ne garantissent pas des résultats précis.

Les offices de brevets ont adopté ou proposé différentes mesures visant à réduire la portée des revendications de type Markush.³⁹ Le *Projet révisé de directives relatives à l'examen des demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques* de l'Inde, par exemple, exige que le mémoire descriptif complet soit «soumis à un examen critique»; des orientations spécifiques sont également fournies dans les directives argentines (voir Encadré 2).

³⁸ Voir J. F. Sibley, "Too broad generic disclosures: a problem for all", *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1991, 31 (1) p. 5–8.

³⁹ Par exemple, en 2007, l'USPTO a publié de nouvelles règles dans le document «Examination of Patent Applications That Include Claims Containing Alternative Language». En vertu de ces règles, les structures de Markush imbriquées seraient interdites et une énumération de solutions de remplacement serait nécessaire. Les règles proposées stipulaient également que «le nombre et la présentation des solutions de remplacement dans la revendication ne rendent pas celle-ci difficile à interpréter». Les Directives supplémentaires pour la détermination de la conformité avec le code 35 U.S.C. 112 et pour le traitement des questions connexes dans les demandes de brevet, 76 Fed. Reg. 7162 (9 février 2011) exigeaient une «similarité structurelle unique» pour que les revendications de type Markush soient admissibles et précisait que «les membres d'un groupement de type Markush partagent une» similarité structurelle unique «lorsqu'ils appartiennent à la même classe physique ou chimique reconnue ou à la même classe reconnue dans l'état de la technique. Il est également indiqué que les membres d'un groupement de type Markush partagent une utilisation commune «lorsqu'ils sont divulgués dans le mémoire descriptif ou sont réputés être fonctionnellement équivalents». Voir Kimberly J. Prior, *The USPTO's Historic Struggle with Markush Claims: Will the 2011 Guidelines Provide Relief?* (2012), Student Scholarship, Paper 114. Disponible à l'adresse http://erepository.law.shu.edu/student_scholarship/114.

ENCADRE 2. CRITERES D'EXAMEN DES REVENDEICATIONS DE TYPE MARKUSH

Inde

Lors de l'examen des revendications de type Markush, le mémoire descriptif complet doit être examiné de manière critique afin de déterminer si (i) il divulgue les meilleurs représentants, ceux connus du demandeur, des modes de réalisation possibles; (ii) ces modes de réalisation partagent une utilisation ou une propriété commune; (iii) ces modes de réalisation possibles partagent une structure commune; (iv) les propriétés physiques et/ou chimiques du composé revendiqué sont décrites; (v) un test effectué pour les représentants de ces modes de réalisation est fourni... (vi) dans le cas de revendications de produit, au moins un procédé de préparation des composés devrait être divulgué à condition que le procédé permette de couvrir tout le champ d'application de l'invention.

De plus, si l'une quelconque des alinéas (i) à (vi) n'est pas satisfaite, cette revendication de type Markush peut être contestée en fonction des circonstances de la demande ainsi examinée au regard de «l'unité de l'invention» et de l'insuffisance de la divulgation.⁴⁰

Lorsque le groupement de type Markush correspond à des alternatives de composés chimiques, les alternatives sont considérées comme étant de même nature lorsque les critères suivants sont remplis: (A) toutes les alternatives ont une propriété ou une activité commune; et (B) (1) une structure commune est présente, c'est-à-dire qu'un élément structural important est partagé par toutes les alternatives; ou bien (B) (2) dans les cas où la structure commune ne peut pas être le critère unificateur, toutes les variantes appartiennent à une classe reconnue de composés chimiques dans la technique à laquelle l'invention se rapporte.⁴¹

Argentine

Les composés représentés par une formule de type Markush ne sont admissibles que si l'unité de l'invention est démontrée; si elles satisfont aux conditions de brevetabilité (nouveau, activité inventive et application industrielle); et si la description décrit suffisamment comment obtenir tous les composés fournis par la formule de Markush revendiquée.

Lorsqu'une invention implique plusieurs composés revendiqués selon une formule de type Markush, une relation raisonnablement logique et proportionnelle entre la portée des revendications et la matière apparentée décrite dans la description est requise. La description doit inclure des procédures expérimentales qui, en tenant compte des combinaisons de différents substituants ou de leurs équivalents raisonnablement acceptables, sont représentatives de la portée complète de la matière revendiquée. Si les exemples de travail ne sont pas suffisamment représentatifs de la portée revendiquée de l'invention et que, par conséquent, les revendications ne sont pas suffisamment étayées par la description, le demandeur devrait être tenu de la limiter.

⁴⁰ Revised Draft Guidelines for Examination of Patent Applications in the Field of Pharmaceuticals, 2014, Par. 4.2.

⁴¹ Ibid., Par. 11.15.

ENCADRE 2, SUITE

Pour une description suffisante des composés inclus dans la formule de type Markush revendiquée, les modes de réalisation de l'invention décrits dans les exemples de travail doivent être représentatifs de tous les composés à protéger. Dans tous les cas, ces modes de réalisation doivent être parfaitement illustrés en fournissant toutes les données caractérisant le composé obtenu par des techniques de caractérisation physico-chimiques (telles que le point de fusion, le point d'ébullition, le spectre infrarouge, la résonance magnétique nucléaire du proton -¹HNMNR et le carbone ¹³ -¹³CRMN-), indiquant si des composés polymorphes ont été détectés.

Ainsi, la protection des formules de type Markush devrait être limitée à la matière justifiée par la description, qui peut être reproduite de manière efficace par un homme du métier et dont l'application industrielle ressort sans ambiguïté de la description.⁴²

RECOMMANDATIONS⁴³

Une demande comportant une revendication de type Markush doit contenir suffisamment d'informations pour permettre à un homme du métier d'exécuter l'invention sur l'ensemble du domaine revendiqué, en utilisant ses connaissances générales communes, sans effort excessif d'expérimentation, et sans avoir besoin de compétences inventives.

La couverture du brevet devrait être limitée aux modes de réalisation revendiqués qui sont réellement activés par la divulgation dans le mémoire descriptif.

Les revendications de portée limitée pourraient être acceptées si la preuve est fournie que la même fonction revendiquée sera obtenue par la substitution de tout membre de la même famille. Ces preuves devraient inclure le point de fusion, le spectre d'absorption infrarouge (IR) ou la résonance magnétique nucléaire (RMN) obtenue par des tests et des expériences, ainsi que d'autres informations nécessaires afin de permettre la reproduction par le procédé divulgué de chaque mode de réalisation de l'invention. Les demandeurs peuvent également être tenus de soumettre des fichiers électroniques pour faciliter la recherche dans l'état de la technique.

3.2 Brevets de sélection

Dans certains cas, un sous-groupe d'éléments est sélectionné dans un groupe plus important et revendiqué au motif qu'une nouvelle propriété inattendue a été trouvée. Par exemple, si une revendication de type Markush était admise pour un ensemble de composés pharmaceutiques, le titulaire du brevet pourrait ultérieurement déposer une nouvelle demande de brevet couvrant un ou plusieurs de ces composés. Ainsi, le titulaire du brevet

⁴² Résolution conjointe 118/2012, 546/2012 et 107/2012 (Ministère de l'industrie, Ministère de la santé et Institut national de la propriété industrielle), *Adoption de principes directeurs pour l'examen des demandes de brevet d'invention chimique et pharmaceutique*, 2012, par. (1) (iv) (traduction non officielle).

⁴³ Voir Carlos Correa, *Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: developing a public health perspective*, Working Paper, WHO, ICTSD and UNCTAD, Geneva, 2006, p. 12. Disponible à l'adresse www.ictsd.org/themes/innovation-and-ip/research/guidelines-for-the-examination-of-pharmaceutical-patents.

peut obtenir un monopole supplémentaire de 20 ans simplement en choisissant un ou plusieurs composés dans la formule générique.

Des brevets de sélection sont également souvent déposés lorsqu'un composé de départ est sélectionné dans une liste et qu'il existe un choix de procédés pour obtenir un produit final. Dans l'affaire T12/81, par exemple, l'OEB a examiné un cas dans lequel l'état de la technique avait énuméré 20 composés de départ et donné le choix entre cinq procédés de réduction des cétones en alcools secondaires du type correspondant, qui pourraient prendre deux formes diastéréomériques.⁴⁴

Dans d'autres cas, la sélection peut avoir lieu dans une plage numérique, par exemple lorsque C2 est choisi parmi un composé décrit précédemment comprenant une plage de chaînes C1-C4.

Les brevets de sélection sont examinés dans plusieurs juridictions à l'aide de critères différents. Par exemple, conformément aux directives d'examen de l'OEB, une demande serait recevable (à condition que les critères de brevetabilité soient remplis) dans le cas de la sélection de «composés chimiques individuels d'une formule générique connue, dans laquelle le composé sélectionné résulte de la sélection de substituants spécifiques dans au moins deux «listes» de substituants donnés dans la formule générique connue. Il en va de même pour les mélanges spécifiques résultant de la sélection de composants individuels dans des listes de composants constituant le mélange de l'état de la technique».⁴⁵ Selon les règles et la jurisprudence de l'OEB, la sélection dans une plage numérique est également acceptable si (a) la sous-plage sélectionnée est étroite par rapport à la plage connue; (b) la sous-plage sélectionnée est suffisamment éloignée de tout exemple spécifique décrit dans la technique antérieure et des extrémités de la plage connue; et (c) la plage choisie n'est pas un spécimen arbitraire de l'état de la technique, c'est-à-dire non un simple mode de réalisation de l'état de la technique, mais une autre invention (sélection téléologique, nouvel enseignement technique).⁴⁶ L'admission de brevets de sélection par l'OEB est fondée sur une fiction de nouveauté: une divulgation générique préalable est considérée comme ne privant pas de la nouveauté l'article spécifique choisi.

En Allemagne, la norme de nouveauté a été strictement appliquée, ce qui a entraîné le rejet de la brevetabilité des sélections. La divulgation d'un groupe de composés, même s'il s'agit d'un groupe important, a été considérée comme un élément détruisant la nouveauté de chaque composant du groupe. Dans l'affaire *Inkrustierungsinhibitoren - 2* - de 1999, la Cour suprême fédérale a établi que, dans le cas de sélections dans une plage, la spécification d'une plage de quantité ou de poids manquait de nouveauté, car il s'agissait d'une notation simplifiée des nombreuses valeurs possibles entre la valeur limite supérieure et la valeur limite inférieure. Ainsi, une sélection jugée brevetable par l'OEB peut être considérée comme non éligible en Allemagne à la lumière du même état de la technique. Au Royaume-Uni, il a été traditionnellement considéré que, pour être brevetable, la sélection doit présenter un avantage particulier, jugé dans le contexte de la prescription relative à l'activité inventive.⁴⁷ Au Canada, les avantages inattendus sont avant tout considérés comme utiles, selon la «doctrine de la promesse» élaborée par les tribunaux.⁴⁸

La diversité des méthodes de sélection des brevets illustre les marges de manœuvre dont disposent les offices de brevets et les tribunaux pour traiter ce problème. Il est important de noter que les membres de l'OMC ne sont pas obligés de considérer qu'une sélection de

⁴⁴ Disponible à l'adresse www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t810012ep1.html.

⁴⁵ Ibid.

⁴⁶ Ibid.

⁴⁷ Voir, par exemple, *Beecham c. Bristol (HL)* [1978] RPC 521 à 579.

⁴⁸ Voir, par exemple, *Eli Lilly Canada Inc. c. Novopharm Limited*, Federal Court of Appeal Decisions, 21.7, 2010. Disponibles à l'adresse <http://decisions.fca-caf.gc.ca/fca-caf/decisions/en/item/36863/index.do>.

composés divulgués est toujours éligible à la protection par brevet sur la base de l'argument selon lequel une revendication générique ne divulgue pas ses composants spécifiques.

La délivrance de brevets de sélection, si autorisée, implique que la couverture d'un brevet peut être beaucoup plus large que sa divulgation. En d'autres termes, alors que le titulaire du brevet obtiendrait une protection sur tous les modes de réalisation du brevet de base, les éléments sélectionnés ultérieurement (bien que protégés) seraient considérés comme non divulgués et, par conséquent, nouveaux. Cet argument a été rejeté par la Cour suprême de l'Inde dans l'affaire *Novartis AG c. Union of India & Others* (Arrêt du 1er avril 2013). La Cour a déclaré que:

un monopole est accordé à un particulier en échange de la publication de l'invention, de sorte qu'à la fin de la durée du brevet, l'invention puisse appartenir à l'ensemble des personnes qui pourraient en bénéficier. Dire que la couverture d'un brevet pourrait aller bien au-delà de la divulgation semble donc nier la règle fondamentale qui sous-tend la délivrance d'un brevet.⁴⁹

RECOMMANDATIONS

La sélection des éléments inclus dans un groupe divulgué n'apporte aucune nouveauté, comme dans le cas de composés divulgués dans une structure chimique générique antérieure ou compris dans une plage numérique. Les brevets ne devraient pas être accordés ni dans les cas où une sélection d'éléments est faite à partir d'une liste de composés connus, ni dans le cas d'une sélection de matériaux de départ et de procédés alternatifs pour obtenir un composé.

3.3 Polymorphes

La plupart des médicaments présentent un polymorphisme structurel, qui apparaît à l'état solide d'un composé chimique. Le polymorphisme est la capacité des molécules chimiques ou des ions à exister avec différentes structures cristallines internes.⁵⁰

Les techniques permettant d'obtenir et de caractériser les polymorphes (y compris les hydrates/solvates⁵¹) sont bien connues de l'homme du métier du secteur pharmaceutique, qui les met normalement en pratique.⁵² Cette personne cherchera généralement à obtenir le

⁴⁹ Disponibles à l'adresse <http://judis.nic.in/supremecourt/imgs1.aspx?filename=40212>.

⁵⁰ On distingue généralement deux types de polymorphisme: polymorphisme d'emballage, qui résulte d'une différence de tassement des cristaux, et le polymorphisme conformationnel, qui résulte de différents conformères de la même molécule.

⁵¹ Voir International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Specifications: Test Procedures & Acceptance. Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical substances Q6A, 1999, disponible à l'adresse www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/specifications-test-procedures-and-acceptance-criteria-for-new-drug-substances-and-new-drug-product.html.

⁵² Voir, par exemple, D. T. Guranda and G. N. Gil'deeva, 'Preparation of drug polymorphs (a review)', *Pharmaceutical Chemistry Journal*, May 2010, Vol. 44 Issue 5, p. 254; M. Sherry Ku, *Salt and Polymorph Selection Strategy Based on the Biopharmaceutical Classification System for Early Pharmaceutical Development*, 2010, disponible à l'adresse www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/117500-Salt-and-Polymorph-Selection-Strategy-Based-on-the-Biopharmaceutical-Classification-System-for-Early-Pharmaceutical-Development/. La première observation de polymorphisme est attribuée à Friedrich Wohler et Justus Von Liebig en 1832 (voir <http://chemistry.tutorvista.com/inorganic-chemistry/polymorphism.html>).

polymorphe le plus stable du point de vue thermodynamique⁵³ pour assurer une biodisponibilité reproductible sur la durée de conservation du médicament, y compris dans diverses conditions de stockage. Les polymorphes de substances médicamenteuses sont obtenus par des méthodes de cristallisation classiques, avec l'intervention de facteurs thermodynamiques et cinétiques variables, tels que la température, l'humidité et le temps.

Le polymorphisme étant une propriété inhérente à une substance, les polymorphes ne sont pas créés mais trouvés. Dans certains cas, des polymorphes peuvent se produire par hasard lors de la production ou du stockage d'un médicament.⁵⁴ L'un des exemples était l'inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir) d'Abbott, commercialisé sous le nom de «Norvir». De manière inattendue, lors de la fabrication du ritonavir en 1998, un nouveau polymorphe non marqué est apparu, interrompant la production.⁵⁵ Dans d'autres cas, un polymorphe est si instable qu'il ne peut plus être obtenu par des tentatives répétées en laboratoire.⁵⁶ Comme indiqué dans une procédure devant un tribunal américain, «dès le début des années 2000, les spécialistes en la matière auraient apprécié que les produits pharmaceutiques contiennent de préférence le polymorphe le plus stable d'un composé, car les polymorphes métastables peuvent se convertir au cours de la fabrication ou du stockage».⁵⁷

Un grand nombre de brevets ont été déposés sur des polymorphes (voir Encadré 3) et beaucoup ont été délivrés. Cependant, les offices de brevets et les tribunaux sont de plus en plus réticents à accorder de tels brevets et, dans certains pays, ils sont systématiquement rejetés.⁵⁸ Dans la décision T 777/08 du 24 mai 2011, la chambre de recours technique de l'OEB, par exemple, s'est prononcé :

à la date de priorité du brevet litigieux, il appartenait aux tâches habituelles de l'homme du métier du développement de médicaments consistant à cribler des formes solides d'une substance médicamenteuse. Par souci d'exhaustivité, la chambre tient donc à souligner que, en l'absence de tout préjudice technique, que le requérant n'a pas allégué, la simple fourniture d'une forme cristalline d'un composé pharmaceutiquement actif connu ne saurait être considérée impliquant une activité inventive. «Les produits cristallins sont généralement les plus faciles à isoler, purifier, sécher et, dans le traitement par lots, manipuler et formuler.» Ainsi, eu égard à ses connaissances générales, comme le montre cet extrait du document (28), l'homme du métier, en partant de la forme amorphe d'un composé pharmaceutiquement actif au sens de l'état de la technique le plus proche, espérerait clairement qu'une de ses formes cristallines apporterait une solution au problème tel qu'il est défini [la fourniture

⁵³ Il existe parfois des situations dans lesquelles le développement d'une forme cristalline ou amorphe métastable est recherché, par exemple pour atteindre des vitesses de dissolution plus rapides ou des concentrations plus élevées, par exemple pour une absorption rapide. Voir, par exemple, Maria Saifee, Nazma Inamdar, Dinesh L. Dhamecha et Amit A. Rathi, «Drug Polymorphism: A Review», *International Journal of Health Research*, décembre 2009, vol. 2 numéro 4, p. 291.

⁵⁴ Par exemple, la directive de la Food and Drug Administration des États-Unis indiquait dès 1987 que «le procédé de fabrication (ou les conditions de stockage)» pouvait produire «des polymorphes ou des solvates particuliers». Il notait également que «les conditions de stockage de la résine, telles que ainsi que certaines conditions de fabrication du produit (par exemple, la compression des comprimés ou l'utilisation d'un solvant organique pendant la granulation) peuvent également provoquer des transformations [polymorphes]».

⁵⁵ Voir, par exemple, John Bauer, Stephen Spanton, Rodger Henry, John Quick, Walter Dziki, William Porter et John Morris, 'Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism', *Pharmaceutical Research*, juin 2001, vol. 18, numéro 6, p. 859-866.

⁵⁶ Voir, par exemple, Jack D. Dunitz et Joel Bernstein, «Disappearing Polymorphs», *Acc. Chem. Res.*, 1995, 28 (4), pp 193–200.

⁵⁷ *Cephalon, Inc., Cephalon France, et Teva Sante Sas, c. Watson Laboratories, Inc., Sandoz, Inc., Lupin Limited, and Apotex, Inc.*, Brief of Defendant-Appellant Lupin Limited, United States Court of Appeals for the Federal Circuit, Case: 13-1360.

⁵⁸ Voir, par exemple, Résolutions conjointes argentines 118/2012, 546/2012 et 107/2012 (Ministère de l'industrie, Ministère de la santé et Institut national de la propriété industrielle), *Nuevas directrices para el examen de solicitudes de patentes en el campo químico-farmacéutico*. 2012, Par. (1)(iv).

d'atorvastatine sous une forme ayant une filtrabilité améliorée et des caractéristiques de séchage améliorées].⁵⁹

En appliquant cette doctrine, l'OEB a rejeté une demande de brevet (EP 01924250) couvrant les formes cristallines du lopinavir au motif qu'il n'existait aucun avantage inattendu sur le brevet antérieur d'Abbott Laboratories pour la forme amorphe et qu'il n'existait aucune activité inventive. Il a également été noté qu'il est de plus en plus difficile d'obtenir un brevet sur un polymorphe aux États-Unis ou d'en défendre la validité s'il est contesté devant un tribunal.⁶⁰ En Inde, la Cour suprême a confirmé le 1er avril 2013 le refus d'un brevet déposé de la société pharmaceutique suisse Novartis sur une forme cristalline d'un médicament anticancéreux (mésylate d'imatinib). Le refus était fondé sur la conclusion qu'une efficacité thérapeutique accrue n'avait pas été prouvée, comme l'exige l'alinéa 3(d) de la loi indienne sur les brevets.⁶¹

Dans certains cas, les demandes de brevet font référence de manière générique aux polymorphes d'un médicament sans les décrire spécifiquement, comme dans le document WO 0172687 (A1), Diphényl éther utile en thérapie, publié le 4 octobre 2001, couvrant un «composé de formule générale (I), ou leurs sels, solvates ou polymorphes pharmaceutiquement acceptables...». Ces références ne satisfont pas à l'exigence de divulgation suffisante établie dans la plupart des lois sur les brevets. Il en va de même pour les références génériques aux sels, éthers/esters et promédicaments, comme indiqué ci-dessous.

Les polymorphes ne peuvent pas être conçus a priori par un homme du métier. On les trouve simplement dans les états solides des médicaments en utilisant des techniques de routine et ils sont caractérisés par des méthodes conventionnelles basées sur la diffraction des rayons X. En conséquence, les polymorphes ne peuvent pas être considérés comme une invention telle que définie ci-dessus. Toutefois, même s'ils pouvaient prétendre à la protection par brevet, ils ne feraient pas preuve d'activité inventive, car il est évident qu'une personne dans le domaine doit rechercher le polymorphe le plus approprié pour obtenir les propriétés souhaitables pour un usage pharmaceutique.

⁵⁹ Disponible à l'adresse http://archive.epo.org/epo/pubs/oj011/12_11/12_6331.pdf.

⁶⁰ Voir, par exemple, P. Vure, 'Polymorph patents; how strong they are really?' *Int. J. of Intellectual Property Management*, vol.4, n° 4, 2011, 297-306.

⁶¹ Voir <http://supremecourtofindia.nic.in/outtoday/patent.pdf>.

ENCADRE 3. EXEMPLES DE BREVETS COUVRANT DES POLYMORPHES

Exemple 1: Sels de dérivé d'indole antimigraineux

Numéro de publication: WO9606842(A1) / Date de publication: 7 mars 1996.

Abrégé: L'invention concerne une forme α -polymorphe d'un composé de la formule (I), des procédés pour sa préparation, une forme β -polymorphe intermédiaire ainsi que des compositions pharmaceutiques et leurs utilisations thérapeutiques.

Revendication:

1. Un composé de formule (I)
2. Forme cristalline α polymorphe d'un composé selon la Revendication 1, caractérisée par un spectre infrarouge sous forme de mull dans le nujol, qui présente des bandes d'absorption significatives à $\nu = 3371, 3293, 2713, 2524, 1419, 1343, 1307, 1264, 1151, 1086, 1020, 1008, 999, 922, 900, 805, 758, 740, 728, 689, 672, 652, 640, 598, 581, 573, 531, 498, 465, 457, 443, 428, 422, 414$ et 399 cm.

Exemple 2: Polymorphe de gabapentine non hydratée, son procédé d'obtention et son utilisation pour l'obtention de gabapentine à usage pharmaceutique

Numéro de publication: EP1083164 (A1) / Date de publication: 14 mars 2001.

Abrégé: L'invention concerne un polymorphe de gabapentine non hydratée que l'on obtient en desséchant par atomisation ou turbo-séchage une dissolution aqueuse de gabapentine et son utilisation pour obtenir de la gabapentine à usage pharmaceutique. L'invention concerne en outre un procédé consistant à soumettre le polymorphe à un processus de cristallisation dans des solvants.

Revendication:

1. Polymorphe de gabapentine non hydratée ayant essentiellement les données de diffraction aux rayons X suivantes:...

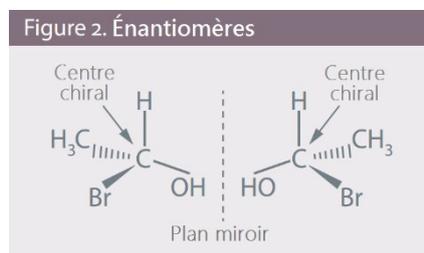
Parfois, un procédé d'obtention d'un polymorphe peut être nouveau et inventif. Cependant, ces normes ne doivent pas être considérées comme respectées simplement parce qu'il a été difficile de mettre en œuvre un tel procédé; le procédé ne devrait pas être évident pour un expert du domaine.

RECOMMANDATIONS

Les brevets sur les polymorphes devraient être refusés en raison de l'absence d'une invention brevetable ou d'une activité inventive. Cette conclusion peut être atteinte même dans les cas où un document constituant la base d'une analyse de l'activité inventive en relation avec le polymorphe revendiqué spécifique n'est pas identifié; l'obtention d'un polymorphe est une activité courante dans la production pharmaceutique, réalisée à l'aide de méthodes largement connues de l'homme du métier. Toutefois, un procédé utilisé pour la préparation d'un polymorphe, s'il est nouveau et impliquant une activité inventive, peut être brevetable.

3.4 Enantiomères

Les énantiomères sont des molécules chirales⁶², ce qui signifie qu'elles sont des images inversées l'une de l'autre (voir Figure 2). Ils ont des caractéristiques physiques identiques (énergie, solubilité dans des solvants achiraux typiques, points d'ébullition et de fusion, spectres RMN et IR, etc.) à l'exception de leur aptitude à faire pivoter la lumière polarisée dans le plan (activité optique). Un mélange racémique contient une quantité égale de chaque énantiomère. Les techniques applicables pour séparer les énantiomères dans un mélange racémique sont bien connues.⁶³ Ils comprennent la formation de sels diastéréoisomères et l'utilisation de la chromatographie chirale. Des réactions peuvent également être utilisées (avec des réactifs chiraux ou des catalyseurs chiraux) énantiosélectifs.



Une grande partie des médicaments actuellement sur le marché sont chiraux. Le spécialiste de la chimie organique du secteur pharmaceutique sait bien que les effets biologiques/thérapeutiques des énantiomères d'un mélange racémique diffèrent souvent et que l'activité pharmacologique du mélange est normalement attribuable à l'un des énantiomères. Il est également connu⁶⁴ que l'énantiomère inactif peut présenter des effets secondaires indésirables, voire toxiques.⁶⁵

⁶² «Chiral» signifie que les molécules sont des images inversées l'une de l'autre et qu'elles ne sont pas superposables, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent pas être placées dans le même espace de manière à ce qu'elles se chevauchent.

⁶³ Voir, par exemple, Y. Wang and A. Chen, 'Crystallization-Based Separation of Enantiomers', in *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, John Wiley & Sons, 2013, p. 1–20.

⁶⁴ Voir, par exemple, Bhupinder Singh Sekhon, 'Enantioseparation of Chiral Drugs – An Overview', *International Journal of PharmTech Research*, vol. 2, n° 2, avril-juin 2010, p.1584-1594.

⁶⁵ Un exemple classique est la thalidomide, synthétisée en 1953 par Chemie Grünenthal, une entreprise ouest-allemande. L'isomère «R» de la thalidomide a des effets sédatifs, tandis que l'énantiomère «S» est tératogène. Il a été constaté que, lorsqu'un seul des isomères optiques est administré, les deux énantiomères sont formés

Les demandes de brevet revendiquent souvent un énantiomère isolé et son procédé d'isolement (voir Encadré 4).

ENCADRE 4. EXEMPLES DE BREVETS COUVRANT DES ENANTIOMERES

Exemple 1: Énantiomères R des composés de N-propargylaminoindane, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

Numéro de publication: US5457133 (A) / Numéro de publication: 10 octobre 1995.

Abrégé: Le R(+)-N-propargyl-1-aminoindane, sa préparation et son utilisation, ainsi que les compositions pharmaceutiques qui le contiennent. Le nouveau composé s'est avéré utile pour le traitement de la maladie de Parkinson, des troubles de la mémoire, de la démence de type Alzheimer (DTA), de la dépression et du syndrome hyperactif chez des patients humains.

Revendications: 1. Le (+)-N-propargyl-1-aminoindane ayant la structure: STR2 ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

Exemple 2: Résolution de l'ibuprofène

Numéro de publication: EP1083164 (A1) / Numéro de publication: 14 mars 2001.

Abrégé: Le (S)-ibuprofène peut être séparé d'un mélange de (S)-ibuprofène et de (R)-ibuprofène avec un rendement élevé et une pureté énantiomère au cours d'une étape de résolution unique en utilisant une N-alkyl-D-glucamine comme agent de résolution.

Revendications: 18: Un sel de (S)-ibuprofène N-alkyl-D-glucamine. 19: Sel selon la revendication 18, qui est le sel de (S)-ibuprofène N-octyl-D-glucamine.

Il y a plusieurs raisons pour remettre en question la brevetabilité des énantiomères individuels lorsque le mélange racémique est déjà connu:

Premièrement, un énantiomère est nécessairement présent dans, ou inhérent à, un mélange racémique. Si la structure moléculaire du mélange racémique est connue, même sous une forme bidimensionnelle, la présence d'un carbone chiral révèle nécessairement l'existence des deux énantiomères. La brevetabilité d'un énantiomère isolé peut être refusée sur la base de la doctrine de la succession, comme indiqué ci-dessus. En fait, l'effet pharmacologique/thérapeutique d'un mélange racémique est presque entièrement ou entièrement basé sur l'énantiomère actif. Par conséquent, un énantiomère individuel manque de nouveauté.

dans un mélange à peu près égal dans le sang (voir, par exemple, www.chm.bris.ac.uk/motm/thalidomide/optical2iso.html). Bien que retirée du marché mondial à la découverte de son effet tératogène, la thalidomide a été réintroduite pour être utilisée dans diverses affections dermatologiques présumées être à base auto-immune ou inflammatoire. Voir, par exemple, Stephanie Tseng, Grace Pak, Kenneth Washenik, Miriam Keltz Pomeranz, and Jerome L Shupack, 'Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses', *JAAD*, Vol. 35, N° 6, p. 969–979.

Deuxièmement, pour un homme du métier de la R-D pharmaceutique, il est évident d'identifier et d'isoler l'énantiomère thérapeutiquement actif. La notion d'«évident d'essayer» s'applique ici pour évaluer l'activité inventive, indépendamment de la disponibilité de documents antérieurs se référant spécifiquement au composé concerné.

Troisièmement, bien que la séparation des énantiomères dans un mélange racémique puisse être difficile (étant donné qu'ils ont le même point d'ébullition, le même point de fusion et la même solubilité), surmonter ces difficultés n'équivaut pas à une activité inventive. Le procédé d'isolement des énantiomères peut impliquer, dans certaines circonstances, une activité inventive lorsque le procédé revendiqué incorpore des éléments inattendus ou surprenants. Cependant, la difficulté à isoler et à purifier un énantiomère n'est pas en soi un indicateur d'activité inventive.

Un litige concernant des énantiomères montre que, s'il était correctement appliqué, le critère de l'activité inventive interdirait la protection des énantiomères. Par exemple, le 29 septembre 2009, la Chambre plénière de la Cour suprême d'Australie jugea que toutes les revendications du brevet n° 597784 de Sanofi-Aventis étaient considérées comme invalides pour défaut d'activité inventive. Cela incluait des revendications concernant un seul énantiomère, des sels de clopidogrel particuliers et un procédé de préparation de l'énantiomère.⁶⁶

RECOMMANDATIONS

Les énantiomères isolés ne doivent pas être considérés comme brevetables lorsque le mélange racémique a été divulgué antérieurement. Les procédés de séparation et de purification d'énantiomères ne peuvent être brevetés que s'ils sont nouveaux et inventifs. Toute difficulté à mettre au point et à appliquer de tels procédés ne suffit pas en soi à prouver l'activité inventive.

3.5 Sels

Les sels sont généralement recherchés lorsque le médicament n'est pas suffisamment soluble ou stable, ou lorsqu'il est difficile à purifier, manipuler ou transformer pendant la fabrication. Des sels différents peuvent entraîner des solubilités, des biodisponibilités et des efficacités différentes, ainsi que des caractéristiques organoleptiques ou d'autres propriétés différentes.

La préparation de sels pharmaceutiquement appropriés est un domaine technique mature. Les acides et les bases formant des sels individuels, leurs propriétés correspondantes et les procédés pour les préparer sont familiers à toute personne ayant une formation ordinaire à la formulation de produits pharmaceutiques.⁶⁷ Indépendamment du fait que les études de criblage du sel suivent des procédures d'essai ou d'erreur ou d'autres méthodes (telles que la synthèse à haut débit)⁶⁸, il serait difficile de démontrer qu'une activité inventive est en cause.

⁶⁶ Voir www.genericsweb.com/download/DIF%20Clopidogrel.pdf.

⁶⁷ Voir, par exemple, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2e édition révisée, Wiley-VCH, 2011.

⁶⁸ Voir, par exemple, Arvind K. Bansal, Lokesh Kumar, Aeshna Amin, 'Salt Selection in Drug Development', *Pharmaceutical Technology*, Vol. 3, N° 32, 2 mars 2008, disponible à l'adresse <http://www.pharmtech.com/node/230746?rel=canonical>; Harry G. Brittain, 'Developing an Appropriate Salt Form

Dans l'industrie pharmaceutique, il était courant de déposer des demandes de brevet pour des sels particuliers comme moyen de modification persistante (voir Encadré 5).⁶⁹ Si de tels brevets sont accordés, les médicaments génériques peuvent être empêchés de pénétrer sur le marché. Par exemple, les laboratoires Reddy ont demandé l'approbation de commercialisation du maléate d'amlodipine aux États-Unis. Cependant, la Cour d'appel américaine du circuit fédéral a conclu⁷⁰ que le brevet fondamental de Pfizer concernant l'amlodipine était enfreint, car il couvrait les formes de sel de la drogue, y compris son sel de maléate.⁷¹

Le choix d'un sel pour un médicament particulier est important pour obtenir certaines caractéristiques souhaitables liées à la stabilité, à la biodisponibilité, à la possibilité de fabrication et à la voie d'administration au patient.⁷² Cependant, le fait qu'un sel particulier présente des avantages par rapport au médicament à base libre/acide ou à d'autres sels ne signifie pas qu'il résulte d'une activité inventive. Ainsi, bien qu'un sel puisse être nouveau et susceptible d'application industrielle, il respectera très rarement l'exigence d'activité inventive.

for an Active Pharmaceutical Ingredient', *The Review of American Pharmaceutical Business and Technology*, 1er décembre 2009, disponible à l'adresse www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/117788-Developing-an-Appropriate-Salt-Form-for-an-Active-Pharmaceutical-Ingredient/.

⁶⁹ Souvent, des références génériques à «tous les sels pharmaceutiquement acceptables» sont incluses dans les demandes de brevet revendiquant d'autres objets, tels qu'un nouveau principe actif, un énantiomère, un précurseur de médicament, etc.

⁷⁰ *Pfizer Inc. c. Dr. Reddy's Laboratories, Ltd. et Dr. Reddy's Laboratories, Inc.*, Cour d'appel des États-Unis, Circuit fédéral, 359 F.3d 1361, 27 février 2004. Le brevet sur le bésylate d'amlodipine fut ultérieurement invalidée. Voir Encadré 6.

⁷¹ Le brevet revendique certains composés de dihydropyridine et leurs sels d'addition d'acide, y compris le composé de dénomination commune amlodipine et ses sels.

⁷² Voir, par exemple, Arvind K. Bansal, Lokesh Kumar, Aeshna Amin, 'Salt Selection in Drug Development', *Pharmaceutical Technology*, Vol. 3, N° 32, 2 mars 2008, disponible à l'adresse www.pharmtech.com/node/230746?rel=canonical.

ENCADRE 5. EXEMPLES DE BREVETS COUVRANT DES SELS

Exemple 1: Sels mono- et dipotassiques de composés azoïques

Numéro de publication: US5457133(A) / Date de publication: 10 octobre 1995.

Abrégé: Sels mono- ou dipotassiques de composés azoïques répondant à la formule (I) ou l'une de ses structures tautomères où R et R' sont indépendamment OH, NH₂, NH-CN, acylamine ou arylamine et R₁ et R₁' sont indépendamment OH ou -NH₂, ainsi que leurs hydrates.

Revendications: 1. Monohydrate de sel monopotassique d'un composé azoïque répondant à la formule (I) ou de sa forme tautomère, dans laquelle R et R' représentent indépendamment OH, NH₂, NH-CN, acylamino ou arylamino, et R₁ et R₁' représentent indépendamment -OH ou -NH₂.

Exemple 2: n-oxyde de sildénafil en tant que promédicament

Numéro de publication: US 2009/0005395 A1 / Date de publication: 23 juin 2008.

Abrégé: Des modes de réalisation de la présente invention concernent un composé de formule (1A)

Revendications: 1. Composé de formule (1A): ou sel, hydrate ou solvate de celui-ci, pharmacologiquement acceptable.

2. Composé selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'il ne contient pratiquement pas de 1-[4-éthoxy-3-(6,7-dihydro-1-méthyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-5-yl)phénylsulfonyl]-4-méthyl-pipérazine, ou un de leurs sels, hydrates ou solvates pharmaceutiquement acceptables. 3. Un médicament comprenant un composé de formule (1A) ou un de ses sels, hydrates ou solvates pharmacologiquement acceptables.

En outre, comme indiqué dans Projet révisé de directives relatives à l'examen des demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques de l'Inde:

choisir une meilleure alternative / substitution parmi les alternatives connues de l'état de la technique pour obtenir les résultats connus n'irait pas au-delà de ce à quoi on peut normalement s'attendre de la part d'un homme du métier. Ainsi, lorsque la solution provient d'un ensemble limité d'alternatives qu'il est évident d'essayer, même la démonstration d'effets surprenants, etc. ne fournit aucune réponse à l'évidence.⁷³

Un sel ne remplira pas l'exigence d'activité inventive même lorsqu'un anion pharmacologiquement acceptable choisi dans une liste de candidats formant du sel a été rarement utilisé pour des médicaments approuvés. Par exemple, si l'anion le plus couramment utilisé est l'hydrochlorure, mais que le bésylate est choisi en raison de propriétés avantageuses, cela ne signifie pas que l'homme du métier aurait été incapable de mener des

⁷³ Par. 8.6.

expériences et de choisir un substitut à l'alternative connue dans l'état de la technique.⁷⁴ Ainsi, un brevet sur le sel de bésylate d'amlodipine a été révoqué au Canada et aux États-Unis pour absence d'activité inventive (voir Encadré 6).

ENCADRE 6. REVOCATION DE BREVETS SUR UN SEL DE BESYLATE

Le 11 juillet 2009, la Cour fédérale canadienne a rejeté le brevet n° 1 321 393 revendiquant le bésylate d'amlodipine («NORVASC» de Pfizer), comme une évidence. Le brevet affirmait que le sel de bésylate présentait une «combinaison unique de bonne solubilité, bonne stabilité, non-hygroscopicité et bonne aptitude au traitement, ce qui le rend parfaitement adapté à la préparation de formulations pharmaceutiques d'amlodipine».

La Cour a estimé que le criblage au sel, procédé «bien connu», était utilisé pour retrouver le sel breveté. Il a noté que «tout cela est routinier pour un homme du métier à cette époque» et qu'un homme du métier «serait motivé pour tester les sels d'acide sulfonique en général et aurait toutes les raisons de tester le sel de bésylate il avait déjà été démontré que cela présentait des avantages par rapport à d'autres sels en termes de stabilité».

La Cour d'appel du circuit fédéral des États-Unis a invalidé un brevet portant sur le même sel aux États-Unis⁷⁵. La Cour a jugé qu'«un enquêteur raisonnable ne pouvait que conclure que l'Apotex avait démontré, par des preuves claires et convaincantes, que l'homme du métier aurait été tellement motivé à combiner l'état de la technique pour produire le sel de bésylate d'amlodipine» et a conclu que «le dossier nous satisfait également... un enquêteur raisonnable ne pouvait que conclure que l'homme du métier aurait eu une attente raisonnable de succès avec l'amlodipine sous forme de sel de bésylate».

La Cour a également déclaré que «l'état de la technique fournissait non seulement le moyen de créer des sels d'addition acide, mais prédit également les résultats que Pfizer devait simplement vérifier au moyen d'essais de routine», et que l'expérience de Pfizer avec le bésylate d'amlodipine «n'était pas équivalente aux procédures d'essais et d'erreurs souvent utilisées pour découvrir un nouveau composé lorsque l'état de la technique ne donnait aucune motivation ni aucune suggestion pour fabriquer le nouveau composé ni une attente raisonnable de succès». La Cour a ajouté que «la formulation de sel d'addition d'acide n'a pas d'effet sur l'efficacité thérapeutique du principe actif et la technique antérieure suggère fortement l'anion particulier utilisé pour former le sel».

Il existe une abondante jurisprudence illustrant les analyses des tribunaux concernant les brevets couvrant des sels. Par exemple, le 27 juillet 2013, la Commission indienne de la propriété intellectuelle a révoqué le brevet IN 221171 du 20 juin 2008 relatif à la forme sel/cristalline du ditosylate, un médicament anticancéreux.⁷⁶ La révocation était fondée sur un manque d'activité inventive (et une incohérence avec l'Article 3(d) de la Loi sur les brevets).

⁷⁴ Voir Revised Draft Guidelines for Examination of Patent Applications in the Field of Pharmaceuticals, 2014, Par. 8.1, exemple 3.

⁷⁵ *Pfizer, Inc. c. Apotex, Inc.*, 2006-1261, 22 mars 2007 (non souligné dans l'original).

⁷⁶ Voir

www.pharmamedtechbi.com/~media/Supporting%20Documents/Pharmasia%20News/2013/August/GSK%20Fresenius%20IPAB%20Order%201%20%20Aug%201%202013.pdf.

Le brevet aurait expiré plus de deux ans après le brevet composé en 2022. Un autre cas est présenté dans l'Encadré 7.

ENCADRE 7. REVOCATION DU BREVET DE TENOFOVIR EN CHINE⁷⁷

La Commission chinoise de révision des brevets de l'Office chinois de la propriété intellectuelle a rejeté les allégations de Gilead Sciences concernant le brevet Viread relatif aux composés du fumérate Bis(POC)PMPA, qui est un ingrédient actif dans le traitement du VIH, du sida et de l'hépatite B, connu sous le nom commercial Viread.

La Commission a déclaré toutes les revendications invalides. Il a été constaté que la Revendication 1 manquait d'activité inventive par rapport aux enseignements combinés de deux documents de l'état de la technique. Partie de la Revendication 1 visait le fumérate Bis(POC)PMPA, qui, selon la description, présente des propriétés physiques et chimiques inattendues par rapport à sa base libre. Certaines des propriétés du Bis(POC)PMPA ont été décrites à une occasion de l'état de la technique. À une autre occasion, un certain nombre d'acides a été décrit, y compris l'acide fumérique, pour former des sels d'un composé similaire au Bis(POC)PMPA. La Commission a conclu que l'homme du métier serait motivé à améliorer la stabilité de la base libre en essayant différents sels sur la base de la compréhension commune selon laquelle les sels de la base libre conservent généralement leur activité pharmacologique.

La Commission a également conclu que les données expérimentales comparant uniquement la stabilité chimique du citrate et du fumérate ne suffisent pas pour démontrer que le fumérate est considérablement meilleur que tous les autres sels.

Source: Lexology, www.lexology.com/library/detail.aspx?g=8fa9fa74-8bce-4f11-b77a-43a677bf66fb

RECOMMANDATIONS

La préparation de sels, avec des propriétés avantageuses sur le médicament sous sa forme base libre/acide, fait partie des connaissances communes de l'homme du métier. Les demandes de brevet portant sur des sels particuliers seront normalement confrontées à une objection d'absence d'activité inventive. Les références génériques aux sels pharmaceutiquement acceptables dans les demandes de brevet couvrant un composé ne devraient pas non plus être autorisées, car elles ne satisferaient pas à l'exigence de divulgation suffisante.

⁷⁷ Les demandes de brevet sur le fumérate de ténfovir disoproxil ont été rejetées dans d'autres pays, tels que l'Inde et le Brésil, où des oppositions ont été déposées avant la délivrance (voir, par exemple, <http://spicyip.com/2009/09/patent-office-rejected-tenofovir.html>).

3.6 Éthers et esters

Des éthers, tels que les éthers de glycol de la série e et les esters⁷⁸ sont parfois utilisés dans les produits pharmaceutiques (voir Encadré 8). L'utilisation d'esters peut améliorer la sécurité ou l'efficacité d'un médicament. Les esters et les éthers sont généralement plus solubles dans les lipides que les sels, ce qui modifie la pénétrabilité dans les tissus et parfois le taux de libération, comme avec les stéroïdes. Cependant, ils n'amélioreraient généralement pas l'efficacité thérapeutique d'un médicament.

Les formules génériques pour les éthers et les esters sont respectivement du type R1-O-R2 et R1-C-O-R2, où R1 et R2 sont des groupes alkyle indépendants.

Il est généralement évident de prédire les avantages revendiqués par un éther ou un ester par rapport à la base libre ou au composé d'acide libre. Un homme du métier serait à même d'anticiper les caractéristiques pouvant être atteintes et le comportement du composé.

⁷⁸ Les éthers sont deux simples chaînes hydrocarbonées séparées par un oxygène. Les esters sont similaires sauf qu'ils ont un double oxygène sur le carbone adjacent à l'oxygène séparant les deux groupes hydrocarbonés. Voir: www.sussexvt.k12.de.us/science/Chemical%20Substances/Ethers%20and%20Esters.htm.

ENCADRE 8. EXEMPLES DE BREVETS COUVRANT DES ETHERS ET DES ESTERS

Exemple 1: Chalcones et leurs esters ayant une activité anti-proliférative dans les tumeurs de l'utérus, des ovaires et du sein.

Numéro de publication: US5808137(A) / Date de publication: 15 septembre 1998.

Abrégé: La présente invention concerne l'utilisation de certains chalcones naturels ou synthétiques et de leurs esters d'acides aliphatiques droits ou ramifiés, saturés et non saturés, contenant jusqu'à 22 atomes de carbone dans la thérapie et la prévention des tumeurs de l'utérus, des ovaires et du sein, ainsi que les formulations qui les contiennent. Les chalcones telles que l'isocordoïne, la cordoïne, la 2-hydroxyderricine, la 2',4'-dihydroxychalcone, 4,2',4'-trihydroxychalcone ont une affinité marquée pour les récepteurs aux œstrogènes de type II et une activité anti-proliférative sur les lignées cellulaires tumorales de l'utérus, de l'ovaire et du sein. Ces molécules se sont avérées utiles à la fois en thérapie et dans la prévention de telles tumeurs.

Revendications:

1. Un ester de l'isocordoïne, de la cordoïne, de la 4-hydroxyderricine, de la 2-hydroxyderricine, de la 3-hydroxyderricine, de la 2',4'-dihydroxychalcone ou de la 4,2',4'-trihydroxychalcone avec de l'acide palmitique ou ximéninique.
2. Esters de cordoin ou d'isocordoïne selon la Revendication 1.
3. Complexe de l'un des esters de la Revendication 1 avec un phospholipide.

Exemple 2: Composés d'ether de diphenyl utiles en thérapie

Numéro de publication: WO0172687(A1) / Date de publication: 4 octobre 2001.

Abrégé: Composés représentés par la formule (I) ou leurs sels acceptables sur le plan pharmaceutique, leurs solvates ou polymorphes; dans laquelle chaque R³ représente indépendamment CF₃, OCF₃, alkylthio C₁-C₄ ou alcoxy C₁-C₄; n est 1, 2 ou 3; les autres variables étant telles qu'elles sont définies dans les revendications. Ces composés inhibent la recapture des monoamines et, en particulier, exercent une activité en tant qu'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Ils sont utiles pour des troubles tels que la dépression, le déficit de l'attention, l'hyperactivité pathologique, les troubles compulsifs obsessionnels, les troubles post-traumatiques, la toxicomanie et le dysfonctionnement sexuel, y compris l'éjaculation précoce.

ENCADRE 8, SUITE

Revendications:

1. Composé de formule générale (I) ou ses sels, solvates ou polymorphes pharmaceutiquement acceptables; EMI143.1 où; R1 et R', qui peuvent être identiques ou différents, sont un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C 1 à C 6, (CH₂)_m (cycloalkyle en C 3 à C 6), dans lequel m = 0, 1, 2 ou 3, ou bien R'et R2 conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un cycle azétidine; chaque R3 est indépendamment CF₃, OCF₃, (alkylthio en C1-C4 ou alcoxy en C1-C4; n est égal à 1, 2 ou 3; et R4 et R5, qui peuvent être identiques ou différents, sont: A-X, où A = -CH=CH- ou -(CH₂)_p- où p est égal à 0, 1 ou 2; X est un atome d'hydrogène, F, Cl, Br, I, CNR₆R₇, SO₂NR₆R₇, SO₂NHC(=O)R₆, OH, Ci-4alcoxy, NR₈SO₂R₉, NO₂, NR₆R", CN, C₀2R', CHO, SR', S(O)R₉ ou SO₂R₁₀; R₆, R₇, R₈ et R₁₀, qui peuvent être identiques ou différents, sont hydrogène ou Ci-6alkyle éventuellement substitué indépendamment par un ou plusieurs R'₂; R₉ est un groupe alkyle en C1-6 éventuellement substitué indépendamment par un ou plusieurs R'₂; R"est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en Ci éventuellement substitué indépendamment par un ou plusieurs groupes R, C(O)R, C₀R₉, C(O) NHR'ou SO₂NR₆R₇; R₁₂ est F, OH, C₀2H, C₃-6cycloalkyle, NH₂, CONH₂, C1-6alcoxy, C1-6alcoxy-carbonmyle ou un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes choisis parmi N, S et O éventuellement substitué indépendamment par un ou plusieurs R'₃; ou R₆ et forment, conjointement avec l'azote auquel ils sont liés, un cycle hétérocyclique de 4-,5- ou 6 chaînons éventuellement substitué indépendamment par un ou plusieurs R'₃; ou un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes choisis parmi N, S et O, éventuellement substitué indépendamment par un ou plusieurs R'₃; où R'₃ est un groupe hydroxyle, alcoyle en C -C₄, F, C 1 -C 6alkyle, halogénalkyle, halogénalkoxy, -NH₂, -NH (Ci-Ceafkyt) ou -N (C1-C6alkyle)-2; dans lesquels, lorsque R'et R2 sont un méthyle, R4 et R5 sont un hydrogène et n est égal à 1, R3 n'est pas un groupe a-SMe correspondant à la liaison éther reliant les cycles A et B.

Les considérations applicables aux sels s'appliquent généralement aussi aux éthers et aux esters.

RECOMMANDATIONS

La préparation d'éthers ou d'esters pour obtenir des propriétés avantageuses par rapport au médicament sous forme de base libre ou d'acide fait partie des connaissances communes de l'homme du métier. Les demandes de brevet portant sur des éthers et des esters particuliers n'auront normalement pas d'activité inventive. Les références génériques aux éthers ou aux esters dans les demandes de brevet couvrant un principe actif ou un autre objet ne devraient pas être autorisées.

3.7 Compositions

Un grand nombre de demandes de brevet revendiquent des «compositions» (ou «formulations») de médicaments connus (voir Encadré 9).

La formulation de principes actifs utilisant des supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables - tels que des charges ou des diluants, des liants, des agents stabilisants (tels que des régulateurs de pH), des agents de délitement et des lubrifiants - est un domaine technologique bien développé qui relève de la compétence d'une personne ayant des compétences normales en formulation pharmaceutique. Les techniques de préparation de compositions pour assurer la libération retardée (par exemple en utilisant une ou plusieurs couches d'enrobage gastro-résistant) ou la libération rapide d'un principe actif sont également bien connues. Il est évident pour une personne travaillant dans la formulation de rechercher la forme la plus appropriée pour administrer un médicament. De même, la micronisation d'un médicament (par exemple, lorsqu'il est peu soluble) est une méthode bien connue pour améliorer la délivrance d'un médicament qui n'entraîne que des modifications de la forme physique.⁷⁹

S'ils sont accordés, les brevets sur les formulations peuvent entraver le fonctionnement du marché des médicaments génériques pour le principe actif respectif, même s'ils ne sont plus brevetés, en particulier lorsqu'une composition donnée convient le mieux à l'administration d'un médicament. L'effet bloquant d'un brevet de composition a été démontré par la décision de la Cour fédérale canadienne dans l'affaire *AstraZeneca Canada Inc. et al. c. Apotex Inc.*, 2015 CF 322, publié le 16 mars 2015.⁸⁰ Le brevet canadien n° 1 292 693 était un brevet de formulation d'oméprazole (breveté pour la première fois en 1978)⁸¹ couvrant «une composition de préparation pharmaceutique orale... un sous-revêtement inerte soluble ou se désintégrant rapidement dans l'eau déposée sur ladite région centrale, ledit sous-revêtement comprenant une ou plusieurs couches de matériau choisi parmi les excipients pour comprimés et les composés filmogènes polymères». Suite à la décision de la Cour, l'entreprise générique Apotex n'a pas été autorisé à commercialiser le produit.

Bien qu'une composition particulière puisse avoir certains effets avantageux (par exemple, augmentation de la biodisponibilité, plus de stabilité pendant le stockage, inhibant la sécrétion d'acide gastrique), cela ne signifie pas que sa préparation résulte d'une activité inventive. Comme indiqué ci-dessus, les techniques de formulation et les composés pouvant être utilisés font partie des connaissances courantes de l'homme du métier. Bien que certaines compositions puissent satisfaire à l'exigence de nouveauté, elles ne satisferaient normalement pas à l'exigence d'activité inventive lorsque ce qui est généralement connu d'une personne formée à la formulation pharmaceutique a plus de poids dans la décision que les documents se référant directement au médicament en question.

⁷⁹ Voir par exemple, Revised Draft Guidelines for Examination of Patent Applications in the Field of Pharmaceuticals, Par. 8.10, exemple 6.

⁸⁰ Voir www.nortonrosefulbright.com/knowledge/publications/127093/pharma-in-brief-federal-court-declares-omeprazole-formulation-patent-valid-and-infringed.

⁸¹ Voir Carlos Correa, Trends in Drug Patenting. Case Studies, Buenos Aires, 2001; Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4915e/2.5.html>.

ENCADRE 9. EXEMPLES DE BREVETS SUR DES COMPOSITIONS

Exemple 1: Nouvelle préparation pharmaceutique à administration orale contenant un sel magnésien d'oméprazole

Numéro de publication: CA 2193681(A1) / Date de publication: 25 janvier 1996.

Abrégé: Une nouvelle formulation pharmaceutique à administration orale contenant une nouvelle forme physique d'un sel magnésien d'oméprazole enrobé d'une ou plusieurs couches d'enrobage entérique, un procédé de fabrication de cette formulation, l'utilisation de cette formulation en médecine et un blister contenant la nouvelle formulation.

Revendications: Formulation à enrobage entérique à administration orale contenant un matériau de noyau d'une substance active enrobée d'une ou plusieurs couches d'enrobage gastrorésistant, caractérisée en ce que le matériau de noyau en tant que substance active contient un sel magnésien d'oméprazole ayant un degré de cristallinité supérieure à 70%, comme déterminé par diffraction des rayons X sur poudre et sur la (les) couche(s) d'enrobage gastro-résistant du matériau central, de sorte que l'épaisseur de l'enrobage entérique n'influence pas de manière importante la libération d'oméprazole dans des solutions aqueuses à des valeurs de pH principalement présentes dans l'intestin grêle.

Exemple 2: Composition pharmaceutique à libération prolongée comprenant de la venlafaxine.

Numéro de publication: WO2006010605 (A2) / Date de publication: 2 février 2006.

Abrégé: L'invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique contenant de la venlafaxine ou un sel de celle-ci, acceptable au plan pharmaceutique. Ledit procédé comprend les étapes qui consistent à: (1) préparer une dispersion de venlafaxine ou un sel de venlafaxine dans un solvant, la venlafaxine ou les sels de venlafaxine possédant une solubilité inférieure à 25g/l à température ambiante; (b2) transformer la dispersion de l'étape (1) en forme particulaire; (3) enrober les particules obtenues dans l'étape (2) d'une couche de polymère à libération prolongée. L'invention porte également sur des compositions pharmaceutiques pouvant être obtenues par ledit procédé.

Revendications: 24. Composition pharmaceutique pouvant être obtenue par le procédé selon l'une quelconque des Revendications 1 à 2.

ENCADRE 9, SUITE

Exemple 3: Formulations pharmaceutiques et procédés de libération modifiée de statines.

Numéro de publication: WO2004021972(A2) / Date de publication: 18 mars 2004.

Abrégé: L'invention concerne des compositions et des procédés d'utilisation de celles-ci pour traiter, prévenir et/ou agir sur une ou plusieurs maladies cardio-vasculaires à l'aide d'au moins une statine peu soluble dans l'eau, telle que, par exemple, la simvastatine et/ou la lovastatine. Un procédé de l'invention comporte les étapes consistant à retarder la libération de la statine peu soluble dans l'eau pendant une durée suffisante pour éviter que la statine soit métabolisée par la paroi du tractus gastro-intestinal, ou à proximité de celle-ci, par le système métabolique du cytochrome P450 3A; et à libérer la statine dans l'iléon et/ou le côlon, l'absorption ayant lieu ultérieurement dans la veine porte hépatique ainsi que la répartition dans les hépatocytes. L'invention permet d'inhiber l'activité de la HMG-CoA réductase et de réduire les interactions indésirables du médicament.

Revendications: 32. Formulation pharmaceutique à administration orale comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins une statine faiblement soluble dans l'eau; des moyens pour empêcher la libération d'au moins une statine faiblement soluble dans l'eau dans l'estomac, le duodénum et le jéjunum; et des moyens pour optimiser l'absorption d'au moins une statine faiblement soluble dans l'eau dans l'iléon, le colon ou les deux.

Exemple 4: Compositions à base de célécoxib.

Numéro de publication: WO2000032189(A1) / Date de publication: 8 juin 2000.

Abrégé: L'invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant au moins une unité posologique administrable par voie orale. Chaque unité contient une dose de célécoxib particulière comprise entre 10 mg et 1000 mg environ, mélangée intimement à au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Les compositions sont utiles dans le traitement ou la prophylaxie des troubles et affections induits par la cyclooxygénase-2.

Revendications: 1. Composition pharmaceutique comprenant une ou plusieurs unités de dose délivrables par voie orale, chacune comprenant du célécoxib en particules en une quantité d'environ 10 mg à environ 1 000 mg en mélange intime avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, une unité de dose unique, lors de l'administration orale à un sujet à jeun, fournit une évolution dans le temps de la concentration sérique du célécoxib dans le sang, caractérisée par au moins l'un des éléments suivants: (a) une durée nécessaire pour atteindre 100 ng/ml ne dépassant pas environ 0,5 heure après l'administration; (b) le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (Tmax) ne dépasse pas environ 3 heures après l'administration.

Parfois, les revendications font référence à des paramètres pharmacocinétiques (tels que Tmax, Cmax, dans la courbe de concentration plasmatique du médicament - ASC), comme indiqué dans l'Encadré 9, exemple 4. Ce type de revendication est inacceptable dans la mesure où il décrit les effets biologiques allégués de la composition dans le corps; c'est-à-dire ce que fait l'invention revendiquée et non ce qu'elle est réellement. En réalité, ce type de revendication peut masquer une revendication de méthode de traitement sous l'apparence d'une revendication de produit.

RECOMMANDATIONS

La préparation de compositions pharmaceutiques (formulations) nécessite l'utilisation de techniques et de composés connus de l'homme du métier. Les demandes de brevet sur des compositions se heurteront normalement à une objection d'absence d'activité inventive. Les revendications génériques sur des compositions associées à de nouveaux principes actifs, à des promédicaments, etc., avec des supports ou excipients non spécifiés, seront également inacceptables.

3.8 Doses

Certaines demandes de brevet revendiquent indépendamment, ou dans le cadre d'une revendication plus large, la dose d'administration d'un médicament particulier. Les brevets sur les doses constituent une autre forme de perpétuation, bloquant potentiellement la commercialisation des versions génériques lorsque, par exemple, la dose prescrite d'un médicament est incluse dans la plage couverte par le brevet. Ainsi, un rapport du US Government Accountability Office indique:

La pratique connue sous le nom d'extension de gamme consiste à créer de nouveaux produits à partir de composés existants en apportant de légères modifications aux produits existants, par exemple en modifiant la posologie d'un médicament... Selon les analystes, ces modifications sont généralement apportées aux médicaments vedettes peu de temps avant l'expiration de leur brevet. Certains analystes ont également conclu que cette pratique redirige des ressources qui pourraient être appliquées autrement pour le développement de médicaments nouveaux et innovants.⁸²

Des exemples de revendications relatives aux doses sont présentés dans l'Encadré 10. Souvent, des revendications de ce type sont rédigées avec l'apparence d'une composition couvrant la revendication. Par exemple, la demande de brevet présentée à l'exemple 3 dans l'Encadré 9 comprend la revendication 34 suivante:

Formulation selon la Revendication 32, dans laquelle la formulation réalise un effet thérapeutique avec une dose quotidienne allant d'environ 0,1 à environ 200 mg de ladite au moins une statine.

Les revendications basées sur les doses sont sujettes à des objections d'absence d'applicabilité industrielle. Bien qu'ils puissent être rédigés de manière à suggérer une revendication de produit, ils couvrent en réalité une *méthode de traitement médical* qui, par définition, produit des effets sur le corps et est privée de toute application industrielle.

⁸² Government Accountability Office, *New Drug Development. Science, Business, Regulatory, and Intellectual Property Issues Cited as Hampering Drug Development Efforts*, Washington D.C, 2006, p. 34.

L'examineur est tenu d'établir la nature et la portée réelle d'une revendication, indépendamment de la façon dont elle a été rédigée.

Outre le manque d'applicabilité industrielle, dans les pays où les méthodes de traitement sont exclues de la brevetabilité, une revendication fondée sur la dose serait inacceptable.

Dans les pays où l'applicabilité industrielle ne serait pas envisagée, les revendications relatives aux doses doivent être examinées au regard des critères de nouveauté et d'activité inventive. En Australie, par exemple, Astra Zeneca a invoqué le brevet AU200023051 de fabricants de génériques concernant l'utilisation d'une «faible dose» (doses de 5 ou 10 mg) de rosuvastatine pour traiter l'hypercholestérolémie. Le brevet a été déclaré invalide pour des raisons de nouveauté et d'activité inventive, entre autres.⁸³

⁸³ Voir www.nortonrosefulbright.com/knowledge/publications/76233/federal-court-delivers-significant-judgment-allowing-launch-of-generic-crestor-rosuvastatin.

ENCADRE 10. EXEMPLES DE REVENDICATIONS RELATIVES AUX DOSES

Exemple 1: Combinaison d'atovaquone et de proguanil pour le traitement des infections par protozoaires.

Numéro de publication: US6166046(A) / Date de publication: 26 décembre 2000.

Abrégé: Combinaisons d'atovaquone et de proguanil, leur utilisation dans le traitement et la prévention des parasitoses telles que les parasitoses dues aux protozoaires, par exemple le paludisme et la toxoplasmose, et des infections dues à *P. carinii*, et leur utilisation dans la fabrication de médicaments destinés au traitement et/ou à la prévention de ces infections. On peut avantageusement administrer lesdites combinaisons dans une seule formulation pharmaceutique. De préférence, on administre l'atovaquone et le proguanil selon un rapport de potentialisation afin qu'ils agissent de manière synergique.

Claims:

5. Une formulation en dose unitaire comprenant 50 mg à 3 mg de 2-(4-(4-chlorophényl)cyclohexyl)-3-hydroxy-1,4-naphtoquinone et chlorhydrate de 1-(4-chlorophényl)-5-isopropylbiguanide dans un rapport allant de 1:1 à 3:1.

6. Formulation en dose unitaire selon la Revendication 5, comprenant 500 mg de 2-[4-(4-chlorophényl) cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphtoquinone et 200 mg de 1-(4-chlorophényl)-5-chlorhydrate d'isopropylbiguanide.

Exemple 2: Formes posologiques d'aminoptérine et méthodes pour troubles inflammatoires.

Numéro de publication: US2006205729(A1) / Date de publication: 14 septembre 2006.

Abrégé : L'invention concerne des formes posologiques et des méthodes de traitement d'un patient souffrant d'un trouble inflammatoire avec une dose efficace au plan thérapeutique d'aminoptérine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, efficace et sans toxicité concomitante. Dans certains modes de réalisation, l'invention porte sur une méthode de traitement d'un trouble inflammatoire chez un patient avec des doses ininterrompues d'aminoptérine.

Revendications:

Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'aminoptérine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, dans laquelle la composition pharmaceutique contient entre environ 0,01 et environ 0,5 mg d'aminoptérine.

RECOMMANDATIONS

Les revendications relatives à la dose d'un médicament ne satisfont pas à l'exigence d'applicabilité industrielle. Ils doivent être traités comme une méthode de traitement médical, malgré leur apparence, par exemple, comme une revendication de composition (ou de combinaison).

3.9 **Combinations**

Souvent, deux médicaments connus (ou plus) sont combinés en un seul produit et une protection par brevet est revendiquée pour la combinaison (voir Encadré 11).

De nombreuses lois sur les brevets excluent expressément de la brevetabilité la juxtaposition ou la combinaison de produits connus, sauf si un effet nouveau ou synergique peut être trouvé, par exemple lorsqu'un des médicaments augmente ou amplifie les effets thérapeutiques de l'autre. Un exemple typique est la combinaison de certaines doses de codéine avec de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène pour améliorer le soulagement de la douleur. En l'absence de tels effets synergiques, une demande de brevet portant sur une combinaison de médicaments sera rejetée par de nombreux offices de brevets ou un brevet sera révoqué par les tribunaux. Par exemple, dans l'affaire *Novo Nordisk A/S c. Caraco Pharmaceutical Laboratories Ltd.*, la Cour d'appel américaine a confirmé en 2013 une décision d'un tribunal de district qui a déclaré non valide le brevet n° 6 677 358 concernant une association de répaglinide et de metformine. Le tribunal de district avait constaté que:

il était évident d'essayer une thérapie combinée utilisant la metformine et le répaglinide pour traiter le diabète de type II... Apparemment, il était bien connu dans la technique que deux médicaments dotés de mécanismes différents pour attaquer le diabète pouvaient être plus efficaces, et les médicaments ont donc souvent été testés en combinaison après avoir démontré leur efficacité en monothérapie... La thérapie combinée utilisant des sensibilisateurs à l'insuline et des sécrétagogues de l'insuline était courante à l'époque, et la metformine était le sensibilisateur à l'insuline le plus utilisé à la date de dépôt du brevet 358.

ENCADRE 11. EXEMPLES DE REVENDICATIONS RELATIVES A LA THERAPIE COMBINEE

Exemple 1: Combinaisons pharmaceutiques pour le traitement des accidents cérébrovasculaires et des lésions cérébrales traumatiques.

Numéro de publication: US2002045656(A1) / Date de publication: 18 avril 2002.

Abrégé: La présente invention concerne des procédés de traitement d'une lésion cérébrale traumatique ou d'un accident vasculaire cérébral hypoxique ou ischémique, comprenant l'administration à un patient ayant besoin d'un tel traitement d'un N-méthyl-d-aspartate (NMDA) sélectif sous-type NR2B antagoniste du récepteur en combinaison avec l'un ou l'autre: (a) un facteur inhibiteur des neutrophiles (NIF), (b) un antagoniste du canal sodique; (c) un inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase (NOS); (d) un antagoniste de site de glycine; (e) un agent d'ouverture de canal potassique; (f) un antagoniste du récepteur AMPA/kainate; (g) un antagoniste du canal calcique; (h) Un modulateur du récepteur GABA-a (par exemple, un agoniste du récepteur GABA-a); ou (i) un agent anti-inflammatoire.

Revendications: 2. Composition pharmaceutique pour le traitement d'une lésion cérébrale traumatique ou d'un accident vasculaire cérébral hypoxique ou ischémique chez un mammifère, comprenant: (a) un facteur inhibiteur des neutrophiles (NIF) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables; (b) un composé antagoniste du récepteur NMDA sélectif du sous-type NR2B ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci; et (c) un support pharmaceutiquement acceptable; dans lesquels les agents actifs (a) et (b) sont présents dans une telle composition en des quantités qui rendent la combinaison des deux agents efficace dans le traitement d'un tel trouble.

Exemple 2: Combinaison d'atovaquone et de proguanil pour le traitement des infections par protozoaires.

Numéro de publication: US6166046 (A) / Date de publication: 26 décembre 2000.

Abrégé: Combinaisons d'atovaquone et de proguanil, leur utilisation dans le traitement et la prévention des parasitoses telles que les parasitoses dues aux protozoaires, par exemple le paludisme et la toxoplasmose, et des infections dues à *P. carinii*, et leur utilisation dans la fabrication de médicaments destinés au traitement et/ou à la prévention de ces infections. On peut avantageusement administrer lesdites combinaisons dans une seule formulation pharmaceutique. De préférence, on administre l'atovaquone et le proguanil selon un rapport de potentialisation afin qu'ils agissent de manière synergique.

Revendications:

1. Une combinaison de chlorhydrate de 2-[4-(4-chlorophényl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphtoquinone et de chlorhydrate 1-(4-chlorophényl)-5-isopropylbiguanide, dans laquelle le 2-[4-(4-chlorophényl) cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphtoquinone et le chlorhydrate de 1-(4-chlorophényl)-5-isopropylbiguanide sont présents dans un rapport compris entre 1:1 et 3:1.

Comme l'indiquait le *Projet révisé de directives relatives à l'examen des demandes de brevet dans le domaine des produits pharmaceutiques* de l'Inde :

Très souvent, les revendications de combinaison de produits pharmaceutiques échappent à la question de la nouveauté et sont traitées dans le cadre de l'activité inventive... [mais] parfois, il peut arriver que la combinaison soit déjà tombée dans le domaine public et qu'elle doive donc être traitée comme une nouveauté également.⁸⁴

Une objection à la nouveauté peut être formulée, par exemple, lorsque le corps médical utilise déjà des médicaments combinés pour atteindre un certain résultat thérapeutique avant le dépôt d'une demande de brevet. En fait, la plupart des combinaisons revendiquées ont déjà été testées dans la pratique médicale en administrant les composants de manière indépendante.⁸⁵

Une revendication portant sur une combinaison de médicaments peut également être rejetée au motif qu'en pratique, elle équivaut à une revendication de traitement médical⁸⁶, dont la brevetabilité est exclue par défaut d'application industrielle ou, dans certains cas, par une exclusion spécifique.

RECOMMANDATIONS

Les combinaisons de médicaments connus peuvent être considérées comme une méthode de traitement et par conséquent être jugées non brevetables en raison de leur manque d'applicabilité industrielle ou de leur exclusion de la protection en vertu du droit national. Dans certains cas, les revendications de combinaison ne répondent pas à la norme de nouveauté, par exemple lorsque la combinaison était connue et pratiquée auparavant par la profession médicale. En outre, une telle combinaison ne satisfera pas à la norme d'activité inventive, à moins qu'un effet synergique, justifié par des essais cliniques appropriés, puisse être démontré. Cependant, les effets synergiques pouvant être raisonnablement attendus de la combinaison de deux médicaments ou plus appartenant à des classes thérapeutiques connues ne répondent pas à la norme d'activité inventive.

3.10 Promédicaments

De nombreux médicaments sont commercialisés en tant que promédicaments. Un promédicament est un précurseur d'un médicament qui subit une conversion chimique par le biais de processus métaboliques dans le corps avant de devenir actif sur le plan thérapeutique. Certains promédicaments sont activés à l'intérieur des cellules (type I), tandis que d'autres deviennent actifs de manière extracellulaire (type II). Un exemple est le fumarate de ténofovir disoproxil, un précurseur du ténofovir, un antirétroviral de la classe connue sous le nom d'analogue nucléotidique inhibiteur de la transcriptase inverse (nRTI). La sulfasalazine, un précurseur médicamenteux qui est décomposé par les bactéries en acide 5-

⁸⁴ Revised Draft Guidelines for Examination of Patent Applications in the Field of Pharmaceuticals, Par. 7.7.

⁸⁵ Voir, par exemple, 42. Résolution conjointe 118/2012, 546/2012 et 107/2012 (Ministère de l'industrie, Ministère de la santé et Institut national de la propriété industrielle), Adoption de principes directeurs pour l'examen des demandes de brevet d'invention chimique et pharmaceutique, 2012, par. (4)(x) (traduction non officielle).

⁸⁶ Ibid.

aminosalicylique (5ASA) et en sulfapyridine pour devenir thérapeutiquement actif, est un autre exemple.

Les demandes de promédicaments sont souvent revendiquées indépendamment du médicament actif (voir Encadré 12) lorsqu'un brevet sur le médicament actif est sur le point ou a expiré. Dans certains cas, les demandes de brevet contiennent des références génériques à «tous les promédicaments» d'un composé donné. La fraction active du médicament et du précurseur médicamenteux est la même, de sorte que ce dernier manquera généralement d'activité inventive. Un promédicament peut être considéré comme le médicament d'origine «déguisé», comme l'a noté un tribunal britannique dans le cas de l'hétacilline, un adduit de l'acétone de l'ampicilline qui est immédiatement hydrolysé dans le corps en ampicilline.⁸⁷

Lors de l'examen des revendications de brevet relatives aux promédicaments, il convient de déterminer dans quelle mesure celui-ci est inactif (ou beaucoup moins actif que le médicament actif initial correspondant) et, une fois métabolisé, fournit le niveau requis du médicament actif. Un promédicament peut présenter des avantages par rapport au médicament de base (par exemple, une meilleure stabilité et biodisponibilité, moins d'effets secondaires, un meilleur profil pharmacocinétique, une concentration accrue du médicament au site d'action et une durée d'action plus longue).⁸⁸ Cependant, un promédicament peut aussi présenter des inconvénients, tels qu'une stabilité aqueuse médiocre et une conversion in vivo incomplète ou lente. En vertu du droit des brevets, il est essentiel de déterminer si le développement d'un nouveau promédicament est le résultat d'une activité inventive ou de recherches et expérimentations de routine.

⁸⁷ Voir Carlos Correa, Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: developing a public health perspective, Working Paper, WHO, ICTSD and UNCTAD, Geneva, 2006, disponible à l'adresse <http://www.ictsd.org/themes/innovation-and-ip/research/guidelines-for-the-examination-of-pharmaceutical-patents>.

⁸⁸ Un exemple typique est l'énalapril, un promédicament à base d'éthyl ester d'énalaprilat, qui améliore considérablement l'absorption du principe actif par le tractus gastro-intestinal.

ENCADRE 12. EXEMPLES DE REVENDICATIONS CONCERNANT DES PROMÉDICAMENTS

Exemple 1: Dérivés de benzimidazolidinone utilisés en tant qu'agents muscariniques.

Numéro de publication: US 2008/0070948 A1 / Date de publication: 27 novembre 2007.

Abrégé: L'invention concerne des composés dérivés de benzimidazolidinone qui augmentent la signalisation ou l'effet de l'acétylcholine dans le cerveau, ainsi que des agonistes muscariniques hautement sélectifs, notamment les sous-types des récepteurs M1 et/ou M4. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits composés, ainsi que des méthodes de traitement de la psychose utilisant ces composés.

Revendications: 1. Un composé de formule I ou un sel ou un promédicament pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel X est choisi dans le groupe constitué par CH, O, N et S où Z est choisi dans le groupe constitué par CH et NY est choisi dans le groupe comprenant de = O, = NH et = S ou leurs tautomères.

Exemple 2: Promédicaments d'opioïdes administrables de façon transdermique, compositions empêchant l'usage abusif de ceux-ci et procédés d'utilisation de promédicaments d'opioïdes.

Numéro de publication: US 2008/0076789 A1 / Date de publication: le 24 septembre 2007.

Abrégé: L'invention concerne des promédicaments d'opioïdes, des procédés de fabrication de promédicaments d'opioïdes, des formulations comprenant des promédicaments d'opioïdes et des procédés d'utilisation de promédicaments d'opioïdes. Un mode de réalisation décrit ici concerne l'administration transdermique d'un promédicament de la buprénorphine dans une formulation empêchant l'usage abusif de celui-ci pour traiter et prévenir des maladies et/ou des troubles.

Revendications: 1. Composé de formule I: dans laquelle R1 est choisi dans le groupe constitué des alkylcarbonates oxygénés, des alkylcarbonates et des esters oxygénés.

ENCADRE 12, SUITE

Exemple 3: Exemple 3: Promédicament polysaccharide de 5-fluorouracile (5-FU) avec une spécificité de cible accrue pour les cancers exprimant la galectine-3.

Numéro de publication: US 2008/0004237 A1 / Date de publication: 17 septembre 2007.

Abrégé: Cette demande décrit des modes de réalisation d'un nouveau promédicament et son procédé de synthèse. Le promédicament comprend un polysaccharide contenant du galactose lié par covalence au 5-fluorouracile (5-FU). Les résidus de galactose qui font partie du squelette du polysaccharide contenant du galactose interviennent dans la liaison entre le précurseur du médicament et la lectine galectine-3, qui est exprimée dans divers cancers. Le polysaccharide contenant du galactose est isolé de divers matériaux végétaux et lié de manière covalente au 5-FU. Diverses formulations (parentérales ou autres formes locales ou systémiques) peuvent être utilisées pour administrer ce promédicament libérant du 5-FU dans le but de cibler les cancers exprimant la galectine-3.

Revendications: 1. Un promédicament convenant à l'administration ciblée d'un composé thérapeutique sur une tumeur exprimant la galectine-3, comprenant: a) un polysaccharide lié à la galectine-3; b) un composé thérapeutique parent, et c) une liaison covalente reliant a) à b).

RECOMMANDATIONS

Les examinateurs devraient, dans un premier temps lors de l'examen des revendications portant sur des promédicaments, déterminer si le brevet sur le médicament de base couvre le promédicament. Si tel est le cas, la nouvelle demande ne sera pas recevable. En règle générale, une revendication relative à un promédicament ne satisfait pas à la norme d'activité inventive, à moins que des éléments prouvant qu'elle surmonte les problèmes pharmaceutiques ou pharmacocinétiques du médicament-mère de manière non évidente. Les revendications génériques sur des promédicaments spécifiques ne devraient pas être autorisées.

3.11 Métabolites

Un métabolite actif est le composé qui reste après la métabolisation d'un médicament par l'organisme. Les enzymes hépatiques sont responsables de la transformation chimique des composants du médicament en métabolites, qui contiennent le même groupe fonctionnel que le médicament mère. Un métabolite actif conserve la plupart des propriétés de son médicament-mère, sinon toutes, jusqu'à ce que sa structure de carbone se mélange à de plus grandes structures ou soit réduite à de plus petites structures.⁸⁹

⁸⁹ Voir, par exemple, Edward D. Harris, Biochemical Facts behind the Definition and Properties of Metabolites, disponibles à l'adresse www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3942b1_08_Harris%20Paper.pdf.

Les métabolites actifs peuvent être identifiés, synthétisés et commercialisés sous la forme d'un produit différent du médicament-mère. Des demandes de brevet portant sur des métabolites actifs spécifiques sont souvent déposées (voir Encadré 13). Dans certains cas, cependant, des références génériques à «tous les métabolites» sont incluses dans les brevets revendiquant un principe actif.

ENCADRE 13. EXEMPLE DE REVENDICATION CONCERNANT DES METABOLITES ACTIFS

Exemple: Métabolites stables et actifs du 1,25-dihydroxy-16-ène-cholecalciférol.

Numéro de publication: US5401733 / Date de publication: 28 mars 1995.

Abrégé: L'invention concerne les composés 1,25-dihydroxy-16-ène-24-oxo-cholecalciférol et le 1,24,25-trihydroxy-16-ène-cholecalciférol qui stimulent la différenciation des cellules HL-60, ce qui les rend utiles comme un agent pour le traitement de maladies néoplasiques telles que la leucémie, et diminue également la prolifération de kératinocytes humains, ce qui les rend utiles en tant qu'agents pour le traitement de troubles hyperprolifératifs de la peau, tels que le psoriasis.

Revendications: 1. 1,25-dihydroxy-16-ène-24-oxo-cholecalciférol.

Les métabolites actifs ne peuvent être considérés comme une invention car ils sont produits naturellement par le métabolisme. Bien qu'il puisse y avoir des avantages à administrer un métabolite actif par rapport au médicament-mère, aucun avantage ne découle d'une activité inventive. L'isolation et la caractérisation d'un métabolite peuvent être effectuées à l'aide de connaissances communes à un homme du métier du domaine pharmaceutique. De plus, un métabolite actif peut être considéré comme privé de nouveauté, sur la base du concept de caractère inhérent.

Par exemple, dans l'affaire *Schering Corp. c. Geneva Pharmaceuticals, Inc.*, 339 F.3d 1373 (Fed. Cir. 2003), la Cour d'appel américaine du circuit fédéral a examiné la validité d'un brevet sur la décarboéthoxyloratadine (DCL), métabolite actif de la loratadine, un composé utilisé pour supprimer les réactions allergiques. La Cour a déclaré le brevet invalide parce que l'invention revendiquée était anticipée par le brevet sur la loratadine, ce qui signifie que sa nouveauté était perdue. La Cour a déclaré que l'invention revendiquée est anticipée lorsque l'une des caractéristiques est implicitement inhérente à l'état de la technique. Au Royaume-Uni, les revendications relatives aux métabolites peuvent également faire l'objet d'objections de manque de nouveauté, même si un brevet antérieur ne précise pas comment fabriquer le métabolite pur. Dans l'affaire *Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. c. HN Norton & Co. Ltd.*, [1996] R.P.C. 76 (HL), la Chambre des lords a conclu que, dans la mesure où le brevet précédent décrivait que l'administration de terfénadine produirait des réactions chimiques dans le corps du patient et que les effets antihistaminiques seraient atteints, cela était suffisant pour permettre à toute personne de produire le composé revendiqué par le métabolisme.

RECOMMANDATIONS

Les revendications sur les métabolites ne sont pas admissibles. Ils peuvent être rejetés pour défaut d'invention ou d'absence de nouveauté/d'activité inventive.

3.12 Nouvelle utilisation médicale

Les allégations relatives à une nouvelle utilisation d'un médicament connu (souvent appelée «utilisation médicale ultérieure» ou «deuxième utilisation médicale») représentent une bonne partie de la prolifération des brevets pharmaceutiques (voir Encadré 14). Lorsqu'un brevet est sur le point d'expirer ou a expiré, les sociétés pharmaceutiques peuvent tenter d'étendre leur monopole en demandant des brevets pour un ou plusieurs nouveaux usages thérapeutiques d'un principe actif. S'ils sont accordés, ces brevets peuvent être utilisés pour empêcher la concurrence des génériques et justifier les prix élevés des médicaments non brevetés. Par exemple, l'AZT (Zidovudine), un médicament efficace à la fois pour le traitement du SIDA et la réduction de la transmission mère-enfant, a été développé pour la première fois en tant que traitement du cancer aux États-Unis en 1964 par l'Institut national du cancer de Détroit. Onze ans plus tard, son activité antirétrovirale a été reconnue dans des études également menées à l'Institut national du cancer. Les laboratoires Burroughs Wellcome ont mené des essais cliniques ultérieurs et ont d'abord breveté l'utilisation antirétrovirale de l'AZT en 1985, qui est devenue la première avancée dans le traitement du sida. Les prix de l'AZT étaient nettement plus élevés dans les pays où la protection par brevet était obtenue par rapport à ceux dans lesquels la concurrence générique était possible.⁹⁰

⁹⁰ Voir, par exemple, Dipika Jain and Rachel Stephens, *The Struggle for Access to Treatment for HIV/AIDS in India*, Human Rights Law Network, 2008, p.18.

ENCADRE 14. NOUVELLES UTILISATIONS MEDICALES

Exemple 1: Utilisation de la cimétidine pour le contrôle des infections à rétrovirus.

Numéro de publication: US5541212 (A) / Date de publication: 30 juillet 1996.

Abrégé: L'invention concerne des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine, tels que la cimétidine, et des composés apparentés, tels que la ranitidine et la famotidine, pouvant être utilisés pour contrôler l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'agent préféré est la cimétidine. L'invention comprend un procédé in vitro aussi bien qu'in vivo pour contrôler, c'est-à-dire la prévention et/ou le traitement d'une infection par le VIH, associé au développement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), à des doses pharmacologiques de ces médicaments couramment utilisés pour le traitement des ulcères gastro-intestinaux. La méthode repose sur l'inhibition du VIH in vitro ou sur l'administration à un hôte qui a été exposé au VIH avant le diagnostic ou diagnostiqué comme infecté par le VIH, d'une quantité suffisante d'antagoniste d'H2 suffisante pour exercer un effet anti-VIH pendant une période suffisante.

Revendications:

1. Procédé de suppression de la réplication in vivo du VIH consistant à administrer à un patient infecté par le VIH ne présentant pas de symptômes cliniques d'infection par le VIH une quantité de cimétidine suffisante pour exercer un effet anti-VIH pendant une période suffisante le temps de prévenir l'apparition de symptômes cliniques de l'infection par le VIH.
2. Procédé selon la Revendication 1, dans lequel ledit procédé comprend l'administration de 200 mg/jour à 2 000 mg/jour de cimétidine.
3. Procédé de suppression de la réplication in vivo du VIH consistant à administrer à un hôte infecté par le VIH mais asymptomatique une quantité efficace de cimétidine en combinaison avec un traitement anti-viral pendant une période suffisante pour la supprimer la réplication in vivo du VIH.
4. Procédé de suppression de la réplication in vivo du VIH selon la Revendication 3, caractérisé en ce qui consiste à administrer à un hôte infecté par le VIH mais asymptomatique, une quantité efficace d'un antagoniste des récepteurs H2 en combinaison avec un médicament anti-viral choisi dans le groupe constitué par la 3'-azidothymidine, la 2',3'-didésoxyinosine et la 2',3'-didésoxycytidine.

ENCADRE 14, SUITE

Exemple 2: Dérivés de thiazolidine pour le traitement de l'hypertension.

Numéro de publication: US6110951 (A) / Date de publication: 24 septembre 2007.

Abrégé: La présente invention concerne une deuxième utilisation médicale de composés de thiazolidine ayant des propriétés antidiabétiques. Ces composés sont également utiles pour le contrôle de l'hypertension essentielle

Revendications:

1. Procédé de contrôle de l'hypertension essentielle et de son syndrome cardiovasculaire associé chez un hôte mammifère en ayant besoin par administration d'une quantité efficace d'un dérivé de thiazolidine substitué par un groupe 5-aryle de formule I STR47 où: R1 est un carbocyclique aromatique ou un hétérocyclique aromatique; X est un alkylène inférieur ou une liaison, ou --HC.dbd.CH--, Y est un oxo ou un imino; Z est oxo ou imino; ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à condition que R1 ne soit pas de formule. STR48 où n est 1-4, et où R31 est un hydrogène ou un alkyle inférieur de 1-4 atomes de carbone et le cycle cyclohexane peut être éventuellement substitué à n'importe quel méthylène disponible avec un seul oxo ou hydroxy; et, lorsque Z et Y sont tous deux un groupe oxo, R1 ne peut pas être un groupe phényle substitué par une oxyalkylamine, dans lequel l'amine est une amine secondaire ou tertiaire.
2. Procédé selon la Revendication 1, dans lequel le dérivé de thiazolidine est une thiazolidine-dione ayant à la fois Y et Z sont oxo.
3. Procédé selon la Revendication 1, dans lequel le dérivé de thiazolidine est en outre choisi parmi les composés dans lesquels R1 est un benzyle substitué et X est un radical alkylène inférieur.

Exemple 3: Nouvelle utilisation médicale du meldonium.

Numéro de publication: WO2006022536 (A1) / 2 mars 2006.

Abrégé: L'invention porte sur une deuxième utilisation médicale du Meldonium, destinée au traitement des lésions de la peau ou des tissus sous-cutanés ainsi qu'au traitement des irritations de la peau, de même que des compositions topiques contenant le Meldonium. Des compositions pharmaceutiques à base de Meldonium manifestent une capacité sensiblement améliorée de cicatrisation des blessures, de prévention des irritations de la peau, des allergies ou des affections d'origines différentes. Ces compositions sont utiles pour traiter ou prévenir des lésions de la peau ou des tissus sous-cutanés ainsi que l'irritation de la peau ayant de différentes origines.

Revendications:

1. Utilisation du meldonium pour la fabrication de médicaments à action topique destinés à traiter et/ou à prévenir les lésions tissulaires de la peau et des tissus sous-cutanés.
2. Utilisation du meldonium pour la fabrication de médicaments à action topique destinés à traiter et/ou à prévenir l'irritation de la peau.

Les revendications de type «deuxième utilisation» ont été acceptées dans certaines juridictions. En Europe, par exemple, sur la base d'une fiction de nouveauté et d'applicabilité industrielle, elles étaient autorisées si elles étaient rédigées comme «Utilisation d'une substance ou composition X pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation thérapeutique Z». La revendication de type Suisse donne l'apparence d'une revendication d'invention à caractère technique, qui est en réalité absente⁹¹ (voir l'exemple 3 de l'Encadré 14).

Alors que certains pays ont suivi l'approche de l'OEB, d'autres excluent explicitement la brevetabilité de nouvelles utilisations médicales connues.⁹² En Inde, par exemple, le Comité d'appel de la propriété intellectuelle a rejeté une demande revendiquant l'utilisation de dérivés de l'acide fumarique connus pour une deuxième indication médicale. L'examineur a déclaré que les revendications n'étaient pas admissibles en vertu de l'Article 2(1)(j) de la Loi indienne sur les brevets en ce qu'elles ne se rapportaient ni à un produit ni à un procédé, et les composés de l'invention étaient certes connus. Pour surmonter les objections, les revendications ont été modifiées pour inclure les revendications de produits, mais le problème de l'absence de nouveauté subsistait. Le contrôleur a rejeté la demande pour défaut de nouveauté, décision qui a ensuite été confirmée par la Commission de recours en matière de propriété intellectuelle.⁹³

Savoir qu'un composé existant peut également être utilisé pour traiter d'autres maladies ou symptômes n'est pas une invention, car l'effet pharmacologique est intrinsèque au composé. La nouvelle utilisation est simplement découverte par le biais d'essais cliniques ou d'observation au cours de la période de commercialisation. La brevetabilité d'une revendication d'utilisation peut être refusée au motif qu'il s'agit d'une découverte plutôt que d'une invention.

Une revendication sur la nouvelle utilisation d'un médicament équivaut à une revendication sur une méthode de traitement médical. La seule contribution apportée dans une telle revendication est l'information fournie au médecin sur la manière d'utiliser un médicament pour obtenir un nouvel effet thérapeutique. Les effets se produisent dans le corps. Il n'y a pas d'effet technique, puisque la revendication ne couvre pas le produit et le procédé de fabrication, mais simplement une forme d'utilisation donnée. Peu importe la façon dont une revendication relative à une nouvelle utilisation d'un médicament est rédigée;⁹⁴ elle ne change pas son essence en tant que prétention selon la méthode de traitement.

Le refus de brevetabilité des revendications d'une nouvelle utilisation est tout à fait compatible avec l'Accord sur les ADPIC, qui exige uniquement la délivrance de brevets en ce qui concerne les produits et les procédés, et ne définit pas le terme «invention». En outre, l'Accord sur les ADPIC autorise spécifiquement les membres de l'OMC à exclure de la brevetabilité, notamment, les méthodes médicales de traitement (Article 27:3 (a)).

⁹¹ Le format de revendication Suisse est devenu inutile après l'entrée en vigueur d'un amendement à la Convention sur le brevet européen en 2007. L'OEB a déclaré que «L'objet de la revendication n'est rendu nouveau que par une nouvelle utilisation thérapeutique d'un médicament, une telle réclamation ne peut plus avoir le format d'une réclamation dite de type Suisse, telle qu'elle a été instituée par la décision G 5/83.» Décision G 0002/08 (Dosage regime/Abbott Respiratory) du 19 février 2010, disponible à l'adresse <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/g080002ex1.html>.

⁹² Voir, par exemple, l'Article 21 de la Décision 486, Common Regime on Industrial Property, Andean Community of Nations; section 3(d) of the Indian Patent Act (modifié en 2005).

⁹³ *Revised Draft Guidelines for Examination of Patent Applications in the Field of Pharmaceuticals*, Par. 6.2.

⁹⁴ Comme indiqué ci-dessus, dans certains cas, les revendications relatives à une nouvelle utilisation ont l'apparence d'une revendication de composition ou de combinaison. As noted above, in some cases claims on new use have the appearance of a composition or combination claim.

Dans certains cas, les nouvelles utilisations potentielles d'un médicament connu à des fins médicales sont revendiquées dans les demandes de brevet mais ne sont pas suffisamment étayées par des preuves médicales. Par exemple, la Cour fédérale canadienne a révoqué un brevet dans lequel Eli Lilly affirmait avoir découvert que l'olanzapine présentait une «supériorité marquée dans le traitement de la schizophrénie»⁹⁵ par rapport à d'autres composés du groupe plus vaste qu'elle avait déjà breveté. La Cour a estimé qu'Eli Lilly avait revendiqué le deuxième monopole sur la base d'études qui n'avaient pas démontré l'existence d'un avantage particulier en termes de traitement de l'olanzapine par rapport à la classe déjà brevetée à laquelle elle appartenait⁹⁶. De plus, il a été constaté qu'Eli Lilly avait déposé

au moins 29 autres demandes de brevet canadiennes relatives à l'olanzapine, prétendant avoir inventé au moins 16 utilisations nouvelles et surprenantes du composé, allant de la dysfonction sexuelle à l'autisme. La majorité de ces autres demandes de brevet ne contenaient aucune référence à des recherches effectives ou renfermaient une référence ambiguë à des études cliniques réalisées ou non avant le dépôt des demandes de brevet correspondantes.⁹⁷

RECOMMANDATIONS

Les revendications relatives à la nouvelle utilisation d'un médicament connu peuvent être rejetées pour différents motifs:

- (a) c'est la découverte d'une propriété.
- (b) il n'existe pas d'invention, étant donné l'absence de caractère technique.
- (c) il n'existe pas de nouveauté, une fois que le composé et son procédé de fabrication sont connus.
- (d) il n'existe pas d'application industrielle, puisque les effets se produisent dans le corps; et.
- (e) exclusion des méthodes de traitement médical, lorsque cette exclusion est prévue par une loi nationale sur les brevets.

⁹⁵ Voir Government of Canada, Statement of Defence, In the Matter of an Arbitration Under Chapter Eleven of the North American Free Trade Agreement and The UNCITRAL Arbitration Rules (1976) Between: Eli Lilly and Company and the Government of Canada. 30 June 2014, para. 3.

⁹⁶ Ibid.

⁹⁷ Ibid., Par. 67.

DOCUMENTS DE RECHERCHE RECENTS DU SOUTH CENTRE

N°.	Date	Titre	Auteurs
91	Février 2019	Key Issues for BAPA+40: South-South Cooperation and the BAPA+40 Subthemes	Vicente Paolo B. Yu III
92	Mars 2019	Notification and Transparency Issues in the WTO and ' November 2018 Communication	Aileen Kwa and Peter Lunenborg
93	Mars 2019	Regulating the Digital Economy: Dilemmas, Trade Offs and Potential Options	Padmashree Gehl Sampath
94	Avril 2019	Tax Haven Listing in Multiple Hues: Blind, Winking or Conniving?	Jahanzeb Akhtar and Verónica Grondona
95	Juillet 2019	Mainstreaming or Dilution? Intellectual Property and Development in WIPO	Nirmalya Syam
96	Août 2019	Antivirales de acción directa para la Hepatitis C: evolución de los criterios de patentabilidad y su impacto en la salud pública en Colombia	Francisco A. Rossi B. y Claudia M. Vargas P.
97	Août 2019	Intellectual Property under the Scrutiny of Investor-State Tribunals Legitimacy and New Challenges	Clara Ducimetière
98	Septembre 2019	Developing Country Coalitions in Multilateral Negotiations: Addressing Key Issues and Priorities of the Global South Agenda	Adriano José Timossi
99	Septembre 2019	Ensuring an Operational Equity-based Global Stocktake under the Paris Agreement	Hesham AL-ZAHRANI, CHAI Qimin, FU Sha, Yaw OSAFO, Adriano SANTHIAGO DE OLIVEIRA, Anushree TRIPATHI, Harald WINKLER, Vicente Paolo YU III
100	Décembre 2019	Medicines and Intellectual Property: 10 Years of the WHO Global Strategy	Germán Velásquez
101	Décembre 2019	Second Medical Use Patents – Legal Treatment and Public Health Issues	Clara Ducimetière
102	Février 2020	The Fourth Industrial Revolution in the Developing Nations: Challenges and Road Map	Sohail Asghar, Gulmina Rextina, Tanveer Ahmed & Manzoor Illahi Tamimy (COMSATS)
103	Février 2020	Eighteen Years After Doha: An Analysis of the Use of Public Health TRIPS Flexibilities in Africa	Yousuf A Vawda & Bonginkosi Shozi
104	Mars 2020	Antimicrobial Resistance: Examining the Environment as Part of the One Health Approach	Mirza Alas
105	Mars 2020	Intersección entre competencia y	María Juliana Rodríguez Gómez

		patentes: hacia un ejercicio pro-competitivo de los derechos de patente en el sector farmacéutico	
106	Mars 2020	The Comprehensive and Progressive Agreement for the Trans-Pacific Partnership: Data Exclusivity and Access to Biologics	Zelege Temesgen Boru
107	Avril 2020	Guide for the Granting of Compulsory Licenses and Government Use of Pharmaceutical Patents	Carlos M. Correa
108	Avril 2020	Public Health and Plain Packaging of Tobacco: An Intellectual Property Perspective	Thamara Romero
109	Mai 2020	Non-Violation and Situation Complaints under the TRIPS Agreement: Implications for Developing Countries	Nirmalya Syam
110	Mai 2020	Estudio preliminar del capítulo sobre propiedad intelectual del acuerdo MERCOSUR – UE	Alejandra Aoun, Alejo Barrenechea, Roxana Blasetti, Martín Cortese, Gabriel Gette, Nicolás Hermida, Jorge Kors, Vanesa Lowenstein, Guillermo Vidaurreta
111	Mai 2020	National Measures on Taxing the Digital Economy	Veronica Grondona, Abdul Muheet Chowdhary, Daniel Uribe
112	Juin 2020	La judicialización del derecho a la salud	Silvina Andrea Bracamonte and José Luis Cassinerio
113	Juin 2020	La evolución de la jurisprudencia en materia de salud en Argentina	Silvina Andrea Bracamonte and José Luis Cassinerio
114	Juin 2020	Equitable Access to COVID-19 Related Health Technologies: A Global Priority	Zelege Temesgen Boru
115	Juillet 2020	Special Section 301:US Interference with the Design and Implementation of National Patent Laws	Dr. Carlos M. Correa
116	Août 2020	The TRIPS Agreement Article 73 Security Exceptions and the COVID-19 Pandemic	Frederick Abbott
117	Septembre 2020	Data in Legal Limbo: Ownership, sovereignty, or a digital public goods regime?	Dr. Carlos M. Correa
111	Septembre 2020	Mesures nationales sur l'imposition de l'économie numérique	Veronica Grondona, Abdul Muheet Chowdhary, Daniel Uribe
100	Septembre 2020	Médicaments et propriété intellectuelle: 10 ans de la stratégie mondiale de l'OMS	Dr. German Velásquez
118	Septembre 2020	Re-thinking Global and Local Manufacturing of Medical Products After COVID-19	Dr. German Velásquez

119	Octobre 2020	TRIPS Flexibilities on Patent Enforcement: Lessons from Some Developed Countries Relating to Pharmaceutical Patent Protection	Joshua D. Sarnoff
120	Octobre 2020	Patent Analysis for Medicines and Biotherapeutics in Trials to Treat COVID-19	Srividya Ravi
121	Novembre 2020	The World Health Organization Reforms in the Time of COVID-19	German Velásquez
122	Novembre 2020	Analysis of the Overcapacity and Overfishing Pillar of the WTO Fisheries Subsidies Negotiations	Peter Lunenburg
123	Novembre 2020	The United Nations Declaration on the Rights of Peasants and Other People Working in Rural Areas: One Step Forward in the Promotion of Human Rights for the Most Vulnerable	Maria Natalia Pacheco Rodriguez and Luis Fernando Rosales Lozada
124	Novembre 2020	Practical Implications of 'Vaccine Nationalism': A Short-Sighted and Risky Approach in Response to COVID-19	Muhammad Zaheer Abbas, PhD
125	Décembre 2020	Designing Pro-Health Competition Policies in Developing Countries	Vitor Henrique Pinto Ido
126	Décembre 2020	How Civil Society Action can Contribute to Combating Antimicrobial Resistance	Mirza Alas Portillo
127	Décembre 2020	Revisiting the Question of Extending the Limits of Protection of Pharmaceutical Patents and Data Outside the EU – The Need to Rebalance	Daniel Opoku Acquah
118	Janvier 2021	Reconsidérations sur la fabrication mondiale et locale de produits médicaux après le COVID-19	German Velásquez
121	Janvier 2021	Les réformes de l'Organisation mondiale de la Santé à l'époque de COVID-19	German Velásquez
128	Février 2021	Intellectual Property in the EU–MERCOSUR FTA: A Brief Review of the Negotiating Outcomes of a Long-Awaited Agreement	Roxana Blasetti In collaboration with Juan I. Correa
129	Mars 2021	The TRIPS waiver proposal: an urgent measure to expand access to the COVID-19 vaccines	Henrique Zeferino de Menezes
130	Avril 2021	Misappropriation of Genetic Resources and Associated Traditional Knowledge: Challenges Posed by Intellectual Property and Genetic Sequence Information	Nirmalya Syam and Thamara Romero
131	Juin 2021	TRIPS Flexibilities and TRIPS-plus Provisions in the RCEP Chapter on Intellectual Property: How Much Policy Space is Retained?	Vitor Henrique Pinto Ido
132	Juin 2021	Interpreting the Flexibilities Under the TRIPS Agreement	Carlos M. Correa

133	Août 2021	Malaria and Dengue: Understanding two infectious diseases affecting developing countries and their link to climate change	By Mirza Alas
134	Septembre 2021	Restructuring the Global Vaccine Industry	Felix Lobo
135	Septembre 2021	Implementation of a TRIPS Waiver for Health Technologies and Products for COVID-19: Preventing Claims Under Free Trade and Investment Agreements	Carlos M. Correa, Nirmalya Syam and Daniel Uribe
136	Septembre 2021	Canada's Political Choices Restrain Vaccine Equity: The Bolivia-Biolyse Case	Muhammad Zaheer Abbas
137	Octobre 2021	The Ocean Economy: trends, impacts and opportunities for a post COVID-19 Blue Recovery in developing countries	David Vivas Eugui, Diana Barrowclough and Claudia Contreras
138	Octobre 2021	Beyond Corporate Social Responsibility: Strengthening Human Rights Due Diligence through the Legally Binding Instrument on Business and Human Rights	Daniel Uribe Terán
139	Octobre 2021	Governing Seed for Food Production: The International Treaty on Plant Genetic Resources for Food and Agriculture	Nina Isabelle Moeller
140	Novembre 2021	Del SIDA al COVID-19: La OMS ante las crisis sanitarias globales	Germán Velásquez
135	Novembre 2021	Mise en œuvre d'une dérogation ADPIC pour les technologies et produits de santé pour la COVID-19: prévenir les réclamations dans le cadre des accords de libre-échange et d'investissement	Carlos M. Correa, Nirmalya Syam and Daniel Uribe
141	Novembre 2021	Utilising Public Health Flexibilities in the Era of COVID-19: An Analysis of Intellectual Property Regulation in the OAPI and MENA Regions	Yousuf A Vawda and Bonginkosi Shozi
142	4 janvier 2022	Competition Law and Access to Medicines: Lessons from Brazilian Regulation and Practice	Matheus Z. Falcão, Mariana Gondo and Ana Carolina Navarrete
143	11 janvier 2022	Direito Brasileiro da Concorrência e Acesso à Saúde no Brasil: Preços Exploratórios no Setor de Medicamentos	Bruno Braz de Castro
144	27 janvier 2022	A TRIPS-COVID Waiver and Overlapping Commitments to Protect Intellectual Property Rights Under International IP and Investment Agreements	Henning Grosse Ruse- Khan and Federica Paddeu
145	9 février 2022	The Right to Health in Pharmaceutical Patent Disputes	Emmanuel Kolawole Oke
146	16 février 2022	A Review of WTO Disputes on TRIPS: Implications for Use of Flexibilities for Public Health	Nirmalya Syam

147	28 février 2022	Can Negotiations at the World Health Organization Lead to a Just Framework for the Prevention, Preparedness and Response to Pandemics as Global Public Goods?	Viviana Muñoz Tellez
148	7 mars 2022	Marine Genetic Resources Beyond National Jurisdictions: Negotiating Options on Intellectual Property	Siva Thambisetty
149	8 mars 2022	The International Discourse on the Right to Development and the Need to Reinvigorate its Implementation	Yuefen Li, Daniel Uribe and Danish
150	21 mars 2022	The Liability of Internet Service Providers for Copyright Infringement in Sri Lanka: A Comparative Analysis	By Ruwan Fernando
147	28 février 2022	Les négociations au sein de l'Organisation mondiale de la santé peuvent-elles aboutir à un cadre juste pour la prévention, la préparation et la riposte aux pandémies en tant que bien public mondial ?	Viviana Muñoz Tellez
151	19 avril 2022	Escaping the Fragility/Conflict Poverty Trap: How the interaction between service delivery, capacity development and institutional transformation drives the process of transition out of fragility	Mamadou Dia
152	21 avril 2022	An Examination of Selected Public Health Exceptions in Asian Patent Laws	Kiyoshi Adachi
153	26 avril 2022	Patent Analysis for Medicines and Biotherapeutics in Trials to Treat COVID-19	Srividya Ravi
154	9 mai 2022	COVID-19 Vaccines as Global Public Goods: between life and profit	Katiuska King Mantilla and César Carranza Barona
155	27 mai 2022	Manufacturing for Export: A TRIPS-Consistent Pro-Competitive Exception	by Carlos M. Correa and Juan I. Correa
156	1 juin 2022	A Tough Call? Comparing Tax Revenues to Be Raised by Developing Countries from the Amount A and the UN Model Treaty Article 12B Regimes	Vladimir Starkov and Alexis Jin
157	3 juin 2022	WTO Moratorium on Customs Duties on Electronic Transmissions: How much tariff revenue have developing countries lost?	Rashmi Banga
158	15 juin 2022	Twenty Years After Doha: An Analysis of the Use of the TRIPS Agreement's Public Health Flexibilities in India	Muhammad Zaheer Abbas, PhD
156	1 juin 2022	Un choix cornélien ? Comparaison des recettes fiscales à engranger par les pays en développement au titre des régimes du Montant A et de l'Article 12B du Modèle de convention des Nations Unies	Vladimir Starkov et Alexis Jin
159	15 juillet 2022	Reaping the Fruits of Research on Microorganisms: Prospects and	Ruwan Fernando

		Challenges for R&D and Industry in Sri Lanka	
160	21 juillet 2022	Movement Forward on ABS for the Convention on Biological Diversity: Bounded Openness Over Natural Information	Joseph Henry Vogel, Manuel Ruiz Muller, Klaus Angerer, and Christopher May
161	26 juillet 2022	Two Pillar Solution for Taxing the Digitalized Economy: Policy Implications and Guidance for the Global South	Irene Ovonji-Odida, Veronica Grondona, Abdul Muheet Chowdhary
162	11 août 2022	The Proposed Standing Multilateral Mechanism and Its Potential Relationship with the Existing Universe of Investor – State Dispute Settlement	Danish and Daniel Uribe
163	19 août 2022	The Human Right to Science: From Fragmentation to Comprehensive Implementation?	Peter Bille Larsen and Marjorie Pamintuan
164	23 septembre 2022	Impact of a Minimum Tax Rate under the Pillar Two Solution on Small Island Developing States	Kuldeep Sharma
165	4 octobre 2022	Evaluating the Impact of Pillars One and Two	Suranjali Tandon and Chetan Rao
166	6 octobre 2022	Lessons From India's Implementation of Doha Declaration on TRIPS and Public Health	Nanditta Batra
167	27 octobre 2022	Analysing Intersections between Climate Change and Human Rights	Daniel Uribe Teran and Luis Fernando Rosales
168	28 octobre 2022	TRIPS Flexibilities and Access to Medicines: An Evaluation of Barriers to Employing Compulsory Licenses for Patented Pharmaceuticals at the WTO	Anna S.Y. Wong, Clarke B. Cole, Jillian C. Kohler
169	8 novembre 2022	The WTO TRIPS Decision on COVID-19 Vaccines: What is Needed to Implement it?	Carlos M. Correa and Nirmalya Syam
170	17 novembre 2022	Left on Our Own: COVID-19, TRIPS-Plus Free Trade Agreements, and the Doha Declaration on TRIPS and Public Health	Melissa Omino and Joanna Kahumbu
171	29 novembre 2022	Pautas para el Examen de Solicitudes de Patentes Relacionadas con Productos Farmacéuticos	Carlos M Correa
162	11 août 2022	Le mécanisme multilatéral permanent proposé et sa relation potentielle avec l'univers existant du règlement des différends entre investisseurs et États	Danish et Daniel Uribe
172	1 décembre 2022	Illicit Financial Flows and Stolen Asset Recovery: The Global North Must Act	Abdul Muheet Chowdhary and Sebastien Babou Diasso



International Environment House 2
Chemin de Balexert 7-9
CP 228, 1211 Genève 19
Suisse

Téléphone: (41) 022 791 8050
E-mail: south@southcentre.int

Site web:
<http://www.southcentre.int>

ISSN 1819-6926