

Référence : Shionogi & Co, Ltd & ViiV Healthcare Company (Re), 2025 CACB 11

Décision du commissaire n° 1692

Commissioner's Decision #1692

Date : 2025-08-22

SUJETS :	B00	Caractère ambigu ou indéfini (incomplet)
	D00	Double brevet
	O00	Évidence

TOPICS:	B00	Ambiguity or indefiniteness (incomplete)
	D00	Double-patenting
	O00	Obviousness

Demande n° 2955957
Application No. 2955957

BUREAU CANADIEN DES BREVETS

DÉCISION DU COMMISSAIRE AUX BREVETS

Ayant été refusée en vertu du paragraphe 86(7) des *Règles sur les brevets* (DORS/2019-251), la demande de brevet numéro 2 955 957 a subséquemment fait l'objet d'une révision, conformément à l'alinéa 86(7)c) des *Règles sur les brevets*. La recommandation de la Commission d'appel des brevets et la décision du commissaire sont de rejeter la demande.

Agent du demandeur :

NORTON ROSE FULBRIGHT CANADA LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.
2500-1, Place Ville Marie,
MONTRÉAL (QUÉBEC) H3B 1R1

INTRODUCTION

- [1] La présente recommandation porte sur la révision de la demande de brevet refusée numéro 2 955 957, qui est intitulée « SYNTHÈSE D'INHIBITEURS CARBAMOYLPYRIDONE DE L'INTÉGRASE DU VIH ET INTERMÉDIAIRES » et qui appartient à Shionogi & Co., Ltd et VIIV Healthcare Company (« le Demandeur »). La Commission d'appel des brevets (« la Commission ») a procédé à une révision de la demande refusée, conformément à l'alinéa 86(7)c) des *Règles sur les brevets* (DORS/2019-251). Ainsi qu'il est expliqué ci-dessous, la Commission recommande au commissaire de rejeter la demande.

CONTEXTE

La demande

- [2] La demande de brevet canadien n° 2 955 957 a une date de dépôt du 8 décembre 2009 et est devenue accessible au public le 17 juin 2010.
- [3] La demande concerne les formes cristallines du sel de dolutégravir sodique, un agent anti-VIH qui inhibe l'intégrase du VIH.

Historique de la poursuite

- [4] Le 9 juin 2020, une décision finale a été rendue conformément aux dispositions du paragraphe 86(7) des *Règles sur les brevets*, aux motifs que les revendications 1 à 13 sont évidentes et non conformes à l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets* (LRC 1985, ch P-4) et que la revendication 8 est indéfinie et non conforme au paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*. Le Demandeur a fourni des arguments en faveur de la brevetabilité des revendications 1 à 13 ainsi qu'une modification à la revendication 8 pour remédier à l'irrégularité du caractère indéfini dans sa réponse à la décision finale datée du 7 décembre 2020. L'examineur a reconnu que la modification réglerait le caractère indéfini dans son résumé des motifs, mais a maintenu le refus en

raison de l'évidence et la demande a donc été transmise à la Commission aux fins de révision au nom du commissaire aux brevets.

- [5] Le présent comité (« le Comité ») a été formé et nous avons effectué une révision préliminaire de la demande. Les résultats de notre révision ont été décrits en détail dans une lettre de révision préliminaire (« lettre de RP ») datée du 30 mai 2024.
- [6] Conformément au paragraphe 86(9) des *Règles sur les brevets*, notre lettre de RP a informé le Demandeur de deux autres irrégularités, à savoir que l'objet des revendications 1 à 6 et 13 était anticipé et que l'objet des revendications 1 à 13 n'est pas distinct sur le plan de la brevetabilité de l'objet des revendications 123, 124, 315 et 316 du brevet canadien 2 606 282 du Demandeur (le brevet '282). Notre lettre a fourni une analyse préliminaire de ces enjeux et a invité le Demandeur à produire d'autres observations orales et écrites et à assister à une audience le 23 juillet 2024, qui a été reportée au 5 septembre 2024 à la demande du Demandeur.
- [7] Le Demandeur a fourni une réponse à notre lettre de RP (« lettre de R-RP ») datée du 21 août 2024, abordant nos opinions préliminaires, et qui comprenaient un nouvel ensemble de revendications proposées qui retireraient les revendications 7 à 12 au dossier et des arguments en faveur de la brevetabilité des revendications restantes. Lors de l'audience, nous avons rappelé au Demandeur que la modification ne pouvait pas être apportée à ce moment-là parce qu'en vertu de l'article 86(11) des *Règles sur les brevets*, les modifications ne peuvent être effectuées qu'à la fin du processus de révision sur la direction du commissaire aux brevets. À la suite d'une brève discussion lors de l'audience, il a été convenu que les arguments seraient également considérés comme s'appliquant aux revendications 7 à 12 au dossier, le cas échéant.
- [8] Nous avons achevé notre révision et présentons nos conclusions ci-dessous.

LES QUESTIONS SONT LE CARACTÈRE INDÉFINI, L'ÉVIDENCE ET LE DOUBLE BREVET

- [9] La présente révision vise à déterminer si l'objet de la revendication 8 au dossier est indéfini, si l'objet des revendications 1 à 13 au dossier est évident, en contravention à l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets*, et si l'objet des revendications 1 à 13 n'est pas distinct sur le plan brevetabilité de l'objet des revendications 123, 124, 315 et 316 du brevet canadien 2 606 282 (le brevet '282) du Demandeur.
- [10] Comme il a été mentionné ci-dessus, nous avons initialement informé le Demandeur de la question supplémentaire d'anticipation dans notre lettre de RP. Cependant, nous avons informé le Demandeur avant l'audience que, après un examen plus approfondi, nous étions convaincus que le défaut d'anticipation n'aurait pas dû être ajouté. Nous avons donc limité notre analyse ci-dessous aux deux questions abordées dans la décision finale et à la question du double brevet.

INTERPRÉTATION TÉLÉOLOGIQUE

Principes juridiques

- [11] Conformément à *Free World Trust c Électro Santé Inc*, 2000 CSC 66, et à *Whirlpool Corp c. Camco Inc*, 2000 CSC 67, l'interprétation téléologique est faite du point de vue de la personne versée dans l'art, à la lumière des connaissances générales courantes (CGC) pertinentes, en tenant compte de l'ensemble de la divulgation, y compris le mémoire descriptif et les dessins. En plus d'interpréter la signification des termes, l'interprétation téléologique distingue les éléments essentiels des revendications des éléments non essentiels. La question de savoir si un élément est essentiel dépend de l'intention exprimée dans la revendication ou déduite de celle-ci, et de la question de savoir s'il aurait été évident pour la personne versée dans l'art qu'une variante a un effet matériel sur le fonctionnement de l'invention.

- [12] Nous considérons que tous les éléments présentés dans une revendication sont présumés essentiels, à moins que le contraire soit établi ou que la personne versée dans l'art comprendrait, au regard du libellé de la revendication, que le Demandeur n'avait pas l'intention que cet élément soit essentiel.

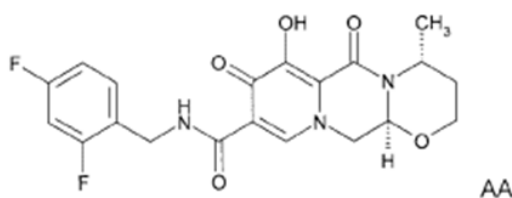
Analyse

Revendications 1 à 13 au dossier

- [13] L'ensemble des revendications comprend sept revendications indépendantes : les revendications 1, 4, 6, 7, 10, 12 et 13. Les revendications 1 à 6 et 8 visent une forme cristalline d'un sel de dolutégravir sodique. La molécule de dolutégravir est représentée comme la molécule non sodique ou « parente » (c.-à-d. sans l'atome de sodium) et est étiquetée « AA ». Les revendications indépendantes 1 et 6 sont représentatives de l'invention :

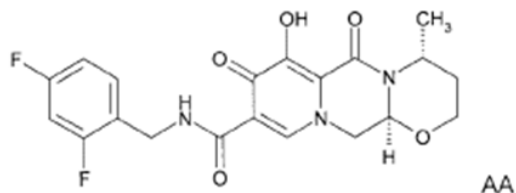
[TRADUCTION]

1. Une forme cristalline d'un sel de sodium d'un composé de formule AA



ayant des pics de diffraction caractéristiques à $6,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ et $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ degrés deux-thêta dans un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre.

6. Une forme cristalline d'un sel de sodium d'un composé de formule AA



ayant un ou plusieurs diagrammes sélectionnés parmi le groupe consistant en a) à c) :

a) diagramme de diffraction des rayons X sur poudre sensiblement tel que montré à la figure 1;

b) diagramme d'absorption infrarouge sensiblement tel que montré à la figure 2;

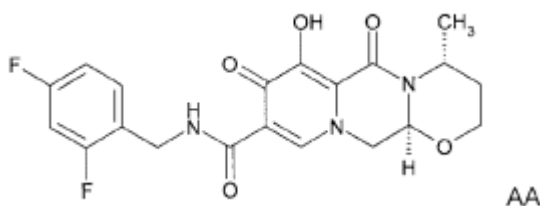
c) spectre de ^{13}C -RMN à l'état solide sensiblement tel que montré à la figure 3.

[14] La revendication indépendante 4 est similaire à la revendication 1, mais définit une forme cristalline en utilisant des données infrarouges (IR) au lieu de données de diffraction des rayons X. Les revendications dépendantes 3 et 5 (qui renvoient à la revendication 1 et à la revendication 3, respectivement) définissent d'autres données IR et les revendications dépendantes 2 et 8 (qui renvoient à la revendication 1 et à la revendication 6, respectivement) définissent d'autres données de diffraction des rayons X.

[15] Les revendications 7 et 9 à 12 concernent une forme cristalline d'un hydrate d'un sel de dolutégravir sodique. La revendication indépendante 12 est représentative:

[TRADUCTION]

12. Une forme cristalline d'un hydrate d'un sel de sodium d'un composé de formule AA



ayant un ou plusieurs diagrammes sélectionnés parmi le groupe constitué de d) et e) :

d) diagramme de diffraction des rayons X sur poudre sensiblement tel que montré à la figure 4;

e) spectre d'absorption infrarouge sensiblement tel que montré à la figure 5.

- [16] Les revendications indépendantes 7 et 10 sont similaires à la revendication 12, mais l'hydrate cristallin est défini à l'aide de données de diffraction des rayons X (revendication 7) et de données IR (revendication 10) au lieu de se référer aux figures 4 et 5 des dessins de la demande, et les revendications dépendantes 9 et 11 (qui renvoient aux revendications 7 et 10, respectivement) définissent des données IR supplémentaires.
- [17] Nous notons ici, pour des raisons de clarté, que le Demandeur a confirmé lors de l'audience que la revendication 8 au dossier contient une erreur, car elle devrait renvoyer à la revendication 7, et non à la revendication 6, et que les données de diffraction des rayons X dans la revendication 8 définissent la forme de cristal hydraté de la revendication 7.
- [18] La revendication indépendante 13 au dossier concerne une composition pharmaceutique contenant une forme cristalline telle que définie dans l'une des revendications 1 à 12 et un excipient pharmaceutique.

Personne versée dans l'art

- [19] Notre opinion préliminaire était que la caractérisation énoncée dans la décision finale était raisonnable (lettre de RP, page 6) :

[TRADUCTION]

La décision finale caractérise la personne versée dans l'art comme une personne ou une équipe de personnes possédant diverses expertises qui comprendrait au moins un chimiste organique dans le domaine du développement de médicaments pharmaceutiques ayant de l'expérience ou des connaissances concernant les polymorphes et leur utilisation en médecine (page 3).

Cette caractérisation n'a pas été contestée ni commentée dans la réponse à la décision finale. Notre opinion préliminaire est que cette qualification est raisonnable. Sous réserve de tout autre commentaire de la part du Demandeur, nous avons l'intention d'adopter cette caractérisation aux fins de notre révision.

- [20] En réponse, le Demandeur n'a pas contesté cette caractérisation en ce sens que la personne versée dans l'art est un chimiste qui comprend la chimie organique et le développement de polymorphes (R-RP, page 7). Cependant, le Demandeur a souligné qu'une personne versée dans l'art comprendrait l'imprévisibilité des caractéristiques des cristaux. Aux pages 7 et 8, la R-RP a en outre soutenu que puisque la personne versée dans l'art n'a aucune parcelle d'inventivité ou d'imagination, un enseignement clair doit être fourni, en citant *Beloit Canada Ltd c. Valmet Oy* (1986), 8 CPR (3d) 289 (CAF) : (soulignement et caractères gras ajoutés dans l'original)

[TRADUCTION]

La PVA est dépourvue de toute intuition, ainsi les réflexes et la prise de décision de la PVA ne peuvent être comparés à ceux d'une véritable personne chimiste. Des enseignements clairs doivent être fournis à la PVA pour que cette personne parvienne à une certaine invention **sans difficulté**.

- [21] Nous convenons avec le Demandeur que la personne versée dans l'art n'a aucune étincelle d'inventivité ou d'imagination et est dépourvue de toute intuition. Nous convenons en outre que la personne versée dans l'art aurait compris que

les caractéristiques d'un cristal ne peuvent pas être prédites avant sa fabrication, comme cela est discuté plus en détail dans la prochaine section.

Connaissances générales courantes

- [22] La décision finale a cité deux documents aux pages 1 et 2 comme soutenant les CGC et les a décrits comme suit : (soulignement dans l'original)

Document D2 : Byrn et coll., « Pharmaceutical Solids : A Strategic Approach to Regulatory Considerations » (1995), vol. 12, n° 7 Pharma Res, pages 945 à 954

[TRADUCTION]

L'article de révision (Byrn et coll.) enseigne qu'il est conseillé depuis 1995 de cribler les substances médicamenteuses pour les polymorphes et les solvates dès les premières étapes du développement de médicaments. Le criblage est habituellement effectué au moyen de techniques de cristallisation standard pour cristalliser la substance médicamenteuse d'une solution en utilisant un certain nombre de différents solvants de diverses polarités. Il est recommandé d'essayer de cristalliser à partir des solvants utilisés dans les étapes finales de la synthèse, de la formulation et du traitement, et les solvants suivants sont également indiqués : eau, méthanol, éthanol, propanol, isopropanol, acétone, acétonitrile, acétate d'éthyle, hexane et des mélanges de ceux-ci, le cas échéant. Les techniques de cristallisation standard telles que l'agitation, la variation de la température de cristallisation, le refroidissement de la solution chaude et l'évaporation partielle de solutions saturées claires sont toutes indiquées (page 946).

Document D3 : Bavin, « Polymorphism in Process Development » (1989) Chemistry & Industry, pages 527 à 529

[TRADUCTION]

(Bavin) enseigne le criblage des polymorphes en tentant de cristalliser des substances à partir d'une gamme de solvants différents (polaires et non polaires, hydrophiles et hydrophobes) en utilisant des techniques de cristallisation standard, telles que la variation des températures de cristallisation et le refroidissement rapide des solutions (page 528).

- [23] La décision finale indique que la personne versée dans l'art posséderait des connaissances sur les méthodes de criblage pour les polymorphes en préparant de nouvelles formes au moyen de techniques de cristallisation standard telles que décrites dans Byrn et coll. et Bavin, par exemple.
- [24] Dans leur réponse à la décision finale, le Demandeur n'a pas contesté que les renseignements ci-dessus faisaient partie des CGC, mais a précisé qu'au mieux, Byrn et coll. et Bavin suggèrent de cristalliser en général, sans fournir de directives spécifiques sur les conditions, les techniques, les réactifs, entre autres, à utiliser. Dans notre lettre de RP, nous convenions que les enseignements concernent le criblage de petites molécules en général et ne discutent pas spécifiquement du dolutégravir sodique (RP, page 8).
- [25] Le premier point de litige concernait la déclaration suivante à la page 3 de la décision finale :

[TRADUCTION]

Cette personne versée dans l'art s'attendrait à ce que toute forme solide d'une molécule avec une activité pharmacologique établie ait également cette même activité à un certain degré, puisque l'activité pharmacologique est un effet de la molécule et les molécules sont identiques sur le plan chimique.

- [26] À la page 2, la réponse du Demandeur à la décision finale conteste cette déclaration et souligne l'absence de références soutenant cette affirmation :

[TRADUCTION]

Malheureusement, l'affirmation n'est pas claire et n'est pas soutenue par des preuves scientifiques :

i) il n'est pas clair à quoi fait référence « toute forme solide » dans le rapport d'examen. Les revendications concernent des formes cristallines d'un sel de sodium (ou hydrate) de (dolutégravir) bien définies avec des profils spécifiques de diffraction des rayons X, IR et/ou de ^{13}C -RMN à l'état solide, ainsi que des compositions les comprenant.

ii) Bien que cette section du rapport d'examen semble avoir pour but d'identifier les connaissances générales courantes détenues par la personne versée dans l'art, aucune référence n'a été faite à un document de connaissances générales courantes pour soutenir cette position, qui semble plutôt être une opinion de l'examineur. De toute évidence, les demandeurs ne reconnaissent pas que l'affirmation sous (1) ci-dessus est des connaissances générales courantes. De plus, la description du contenu présumé des documents d'art cités D1 à D3 dans le rapport d'examen ne soutient pas l'affirmation.

[27] Afin de déterminer d'autres renseignements pertinents faisant partie des CGC en relation avec ce point et d'autres points en litige, nous avons fait référence à des renseignements dans le manuel, l'article de synthèse et les articles scientifiques qui suivent dans notre lettre de RP :

Hilfiker, R, éd, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (Weinheim, Allemagne : WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, 2006), voir les chapitres 1, 2, 8, 11, 12 et 15 aux pages 1 à 3, 14, 34, 216, 211 et 212, 215 et 216, 222 et 223, 299, 309 et 390 à 392

Morissette, S. L. et coll., « High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids », (2004), vol. 56, n° 3, Rev Adv Drug Deliv, aux pages 275 à 300

Mirmehrabi et coll., « An approach to solvent screening for crystallization of polymorphic pharmaceuticals and fine chemicals », (2005), vol. 94, n° 7, J Pharm Sci, aux pages 1560 à 1576

Gu, C-H et coll., « Grouping solvents by statistical analysis of solvent property parameters: implications to polymorph screening », (2004), vol. 283, n^{os} 1 et 2, Intl J Pharm, aux pages 117 à 125

- [28] La R-RP n'a pas contesté notre référence à ces documents comme preuve supplémentaire soutenant les CGC dans le domaine du développement de médicaments pharmaceutiques et l'utilisation de polymorphes dans les médicaments.
- [29] Nous avons également pris en compte les lignes directrices internationales et nationales suivantes concernant les polymorphes dans les médicaments :
- « ICH harmonised tripartite guideline, specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A », (International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use), 6 octobre 1999, aux pages 8, 9, 24 et 25 [ICH]

Le Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité), DORS/2006-242

- [30] Le paragraphe 2(1) du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* fournit les définitions suivantes concernant les types de brevets accordés qui peuvent être ajoutés à une liste de brevets associée à une demande de nouveau médicament ou à un supplément y afférent :
(soulignement ajouté)

revendication de l'ingrédient médicinal S'entend, d'une part, d'une revendication, dans le brevet, de l'ingrédient médicinal — chimique ou biologique — préparé ou produit selon les modes ou procédés de fabrication décrits en détail et revendiqués dans le brevet ou selon leurs

équivalents chimiques manifestes, et, d'autre part, d'une revendication pour différents polymorphes de celui-ci, à l'exclusion de ses différentes formes chimiques

- [31] En ce qui concerne la signification de « ingrédient médicinal », le Résumé de l'étude d'impact de la réglementation de DORS/2006-242, *Gazette du Canada*, partie II, vol. 140, n° 21 – 18 octobre 2006 indique ce qui suit aux pages 1516 et 1517 : (soulignement ajouté)

Aux fins de l'article 4 modifié, les termes « formulation » et « ingrédient médicinal » tirent leur sens de l'interprétation donnée par la jurisprudence mentionnée ci-haut relative à « revendication du médicament en soi » [...]
Le terme « ingrédient médicinal », quant à lui, renvoie à la substance dans la formulation qui, une fois administrée, est responsable de l'effet désiré de la drogue dans l'organisme [...]

[...] Une telle définition sert également à préciser, concernant les médicaments à petites molécules, que les brevets revendiquant différentes formes cristallines, amorphes, hydratées et solvatées de l'ingrédient médicinal approuvé (c.-à-d., des « formes polymorphiques ») peuvent être inscrits au registre lorsqu'ils sont soumis en relation avec la PDN, mais que les diverses formes chimiques comme les sels et les esters ne le sont pas. Cela est conforme à la Politique de Santé Canada, laquelle définit ce qui constitue un « ingrédient médicinal identique » aux fins de l'établissement d'une équivalence pharmaceutique aux termes de l'alinéa C08.001.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

- [32] Nous avons indiqué ce qui suit dans notre lettre concernant la façon dont l'activité des molécules et de leurs polymorphes est considérée dans le *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* (RP, pages 10 et 11) :

[TRADUCTION]

Selon ces passages, une fois qu'ils sont administrés, les ingrédients médicinaux à petites molécules et leurs polymorphes (y compris les formes hydratées) sont considérés comme identiques et également responsables de l'effet désiré du médicament dans le corps. Notre opinion préliminaire est que la personne versée dans l'art du développement de médicaments ayant de l'expérience ou des connaissances sur l'utilisation des polymorphes en médecine serait au courant de cela et connaîtrait bien les lignes directrices et les règlements relatifs aux ingrédients médicinaux et à leurs polymorphes.

Puisque ces renseignements sont cohérents avec l'énoncé contesté dans la décision finale, notre opinion préliminaire est qu'il s'agissait de connaissances générales courantes que toute forme solide d'une molécule avec une activité pharmacologique établie serait censée avoir cette même activité à un certain degré puisque l'activité est un effet de la molécule et les molécules sont identiques.

- [33] En réponse, le Demandeur a contesté notre référence au *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* pour établir les CGC, en indiquant ce qui suit (R-RP, page 9) :

[TRADUCTION]

Le *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* concerne les brevets qui ont été accordés et qui sont ou visent à être inscrits sur la liste des brevets. Les lois qui régissent le *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* sont complètement sans rapport avec la question de la brevetabilité d'une demande de brevet en cours. Il en va de même pour les règlements qui permettent à un médicament d'être accepté pour un usage humain par Santé Canada.

- [34] En clair, nous n'avons appliqué aucune loi en vertu du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* ou d'autres règlements de Santé Canada dans le cadre de l'analyse préliminaire. Nous avons plutôt cherché à clarifier comment un polymorphe d'une molécule thérapeutique donnée serait

considéré par une personne versée dans l'art par rapport à la molécule elle-même. De toute façon, cette référence n'est plus nécessaire puisque le Demandeur a précisé ce point dans sa réponse (R-RP, page 9) : (soulignement ajouté)

[TRADUCTION]

Le Demandeur ne conteste pas que la plupart des formes cristallines auront la même activité simplement parce que ce sont les mêmes molécules qui auront le même mécanisme d'action. Cependant, le Demandeur n'est pas d'accord sur les similitudes de l'activité pharmacologique. L'activité pharmacologique ne dépend pas seulement de la méthode d'action (qui est partagée entre les formes cristallines puisque c'est le même composé), l'activité pharmacologique dépend également de la biodisponibilité [...] En fait, la CAB a même contredit cette déclaration à la page 12 de la révision préliminaire avec la déclaration suivante :

« Si des polymorphes se forment et que les différences entre les formes affectent la performance, la biodisponibilité ou la stabilité, alors la forme cristalline appropriée devrait être spécifiée lors de la demande d'approbation réglementaire : ICH, pages 8, 24 et 25; Hilfiker, page 14 (soulignement et caractères gras ajoutés). »

- [35] Nous sommes d'accord avec cette précision utile et modifions notre déclaration précédente comme suit : toute forme solide d'une molécule avec une activité thérapeutique établie devrait avoir cette même activité à un certain degré, puisque l'activité thérapeutique est un effet de la molécule et que les molécules sont identiques et auront le même mécanisme d'action. Cependant, la personne versée dans l'art ne s'attendrait pas à ce que l'activité pharmacologique soit la même, car cela ne dépend pas uniquement de l'activité thérapeutique, mais dépend également de la biodisponibilité. Étant donné que la biodisponibilité est une caractéristique de rendement qui ne peut pas être prédite, la personne versée dans l'art ne saurait pas si la biodisponibilité et l'activité pharmacologique d'un polymorphe sont les mêmes, meilleures ou moins bonnes qu'une autre

forme solide de la même molécule tant qu'elle n'est pas testée : ICH, pages 8, 24 et 25; Hilfiker, page 14.

[36] Nous avons exprimé notre opinion préliminaire que les renseignements suivants auraient également été des CGC (RP, pages 11 à 13) :

- Le polymorphisme est très courant dans les substances médicamenteuses qui sont principalement (environ 90 %) de petites molécules organiques (c.-à-d. moins de 600 g/mol) et la probabilité qu'une substance médicamenteuse puisse exister sous plusieurs formes solides (polymorphes, solvates, hydrates, formes amorphes, co-cristaux) est probablement proche de 100 %, puisque 56 % à 87 % de toutes les petites molécules organiques peuvent former des solvates et des polymorphes à elles seules : Hilfiker, pages 1, 2 et 287.
- Chaque forme solide d'une substance médicamenteuse possède des propriétés physico-chimiques uniques qui peuvent influencer la biodisponibilité, la fabricabilité, la stabilité et d'autres caractéristiques de rendement du médicament : Morissette, page 276; ICH, pages 8 et 9.
- La plupart des substances médicamenteuses sont des électrolytes faibles capables de former des sels et, tout comme la substance médicamenteuse elle-même, les sels peuvent également exister sous plusieurs formes polymorphes et hydratées. Hilfiker, pages 2 et 309; Morissette, page 276.
- Comme les sels ont habituellement une solubilité dans l'eau plus élevée que celle de leur molécule parente et une biodisponibilité plus élevée (puisque la solubilité affecte la dissolution in vivo et donc la biodisponibilité), environ la moitié de toutes les molécules actives sur le marché sont des sels : Hilfiker, page 2; Morissette, page 276.
- Le terme solvate désigne une forme où un composé se cristallise et s'assemble [TRADUCTION] « ensemble » avec un solvant, formant une phase solide dans laquelle la molécule de solvant fait partie de la structure cristalline : Hilfiker, page 212.
- L'eau est la plus petite molécule pouvant être utilisée dans un solvate et possède une capacité extraordinaire à former des liaisons hydrogène, ce qui rend les hydrates inégalés en tant que solvate les plus courants avec leur propre sous-classe : Hilfiker, pages 212, 213, 216 et 219.

- Dans l'industrie pharmaceutique, les polymorphes et les hydrates sont les formes solides les plus courantes utilisées dans les produits médicamenteux finis : Hilfiker page 287.
- En 1999, des lignes directrices internationales ont été établies recommandant que le criblage des polymorphes soit effectué pour les molécules candidates pharmaceutiques (c.-à-d. les ingrédients médicinaux) avant de demander l'approbation réglementaire; en 2001, ces lignes directrices ont été adoptées et mises en œuvre par les autorités réglementaires aux États-Unis, en Europe et au Japon : www.ICH.org, ICH, pages 8, 9, 24 et 25; Hilfiker, pages 390 à 392.
- La première question fondamentale est de savoir si la molécule a même des formes polymorphes, donc l'étape 1 dans l'arbre de décision Q6A n° 4 de l'ICH est [TRADUCTION] « Réaliser un criblage de polymorphisme sur la substance médicamenteuse » : ICH, page 24; Hilfiker, page 390.
- Si des polymorphes sont formés et que les différences entre les formes affectent la performance, la biodisponibilité ou la stabilité, alors la forme cristalline appropriée devrait être spécifiée lors de la demande d'approbation réglementaire : ICH, pages 8, 24 et 25; Hilfiker, page 14.
- La cristallisation, les agencements des cristaux et la diversité des formes restent imprévisibles, par exemple, par des calculs ab initio, et des méthodes de criblage sont donc utilisées pour la découverte de formes solides : Morissette, pages 276 et 277.
- La plupart des composés pharmaceutiquement actifs et de leurs sels sont purifiés et isolés par cristallisation à partir d'un solvant approprié lors de l'étape finale du processus de synthèse, et la même approche classique de cristallisation est utilisée dans le criblage de cristallisation des polymorphes (mais avec plus de variables) : Morissette, page 276; Hilfiker, page 34.
- Le criblage systématique des polymorphes implique habituellement la recristallisation de la substance médicamenteuse en utilisant des méthodes rapides et lentes, une variété de solvants ou de mélanges de solvants et différentes conditions expérimentales (telles que le refroidissement, l'évaporation, l'altération du pH et la mise en suspension) : Hilfiker, pages 34, 289 et 292; Morissette, page 276; Bavin, page 528; Byrn, page 946.

- Le criblage est habituellement réalisé tôt dans le développement clinique afin, au minimum, d'identifier le polymorphe thermodynamiquement stable et les hydrates importants avec une grande probabilité en : i) utilisant des solvants avec une large gamme de polarités et de potentiels de liaison hydrogène; ii) favorisant des expériences de cristallisation lentes plutôt que rapides; et iii) utilisant des procédures de séchage douces pour éviter la désolvatation des hydrates : Hilfiker, pages 9, 11, 222 et 293, figure 1.3.
- Des systèmes de criblage de polymorphes à haut débit ont été développés pour automatiser et miniaturiser les expériences de cristallisation qui sont réalisées en parallèle avec moins de médicaments, permettant ainsi de réaliser des milliers d'expériences avec un nombre maximal de variables en peu de temps : Morissette, page 278; Hilfiker, pages 222 et 294.
- Les hydrates sont habituellement préparés soit par sorption dynamique de vapeur, soit par cristallisation à partir d'eau et de mélanges eau-solvant, et il est fortement conseillé d'utiliser des méthodes de cristallisation lente telles que l'équilibrage de suspension. Hilfiker, page 293, tableau 11.2; Byrn, page 949.
- L'éthanol et le THF figurent parmi les solvants bien connus utiles pour le criblage des polymorphes, et l'eau/THF fait partie des mélanges connus pour la préparation des hydrates : Byrn, page 946; Hilfiker, tableau 11.2; Mirmehrabi, pages 1565, 1566 et 1569; Gu, pages 119, 120, 122 et 123.

[37] Le Demandeur n'a contesté aucun de ces points en réponse, mais a précisé que Bavin et Byrn et coll. (c.-à-d. D2 et D3) devraient être considérés comme fournissant des recommandations sur des voies potentielles, car il n'est jamais garanti qu'une forme cristalline puisse être obtenue (R-RP, page 8) :

[TRADUCTION]

Bien que D2 et D3 décrivent habituellement des procédures de cristallisation, ces références ne prétendent pas être en mesure de prédire si une forme cristalline serait obtenue. En fait, les objectifs de ces références sont d'aider la personne versée dans l'art à réduire le pourcentage d'échecs dans la réalisation d'une forme cristalline. Ainsi, il fait clairement partie des connaissances générales courantes qu'il n'est jamais garanti qu'une forme cristalline puisse être obtenue, comme en témoigne D2-D3 [...]

Les connaissances générales courantes comprennent les principes généraux d'obtention de polymorphes, cependant, il ne peut pas être considéré comme des connaissances générales courantes de prédire qu'un protocole spécifique entraînerait nécessairement un cristal particulier et il est encore plus farfelu de considérer que les connaissances générales courantes incluent la prédiction des propriétés des cristaux telles que les pics de diffraction des rayons X ou les pics infrarouges. Il convient de noter qu'à la page 12, la référence citée par la CAB reconnaît clairement la complexité de la formation des cristaux et si un cristal peut même être formé : « La première question fondamentale est de savoir si la molécule a même des formes polymorphes, donc l'étape 1 dans l'arbre de décision Q6A n° 4 de l'ICH est « Réaliser un criblage du polymorphisme sur la substance médicamenteuse » : ICH, page 24; Hilfiker, page 390.

- [38] Nous avons déjà reconnu que la cristallisation, les agencements moléculaires (qui donnent lieu aux caractéristiques de rendement uniques ainsi qu'aux pics de diffraction des rayons X et aux pics d'infrarouge) et la diversité des formes sont imprévisibles par des calculs ab initio (par exemple), et c'est pourquoi des méthodes de criblage sont utilisées pour la découverte de formes solides : Morissette, pages 276 et 277.
- [39] Cependant, nous ne sommes pas d'accord pour dire que la référence ICH reconnaît la [TRADUCTION] « complexité de la formation des cristaux ». À notre avis, cela exagère ce qui est dit dans cette référence. L'arbre de décision de l'ICH ne fait pas référence aux complexités de la cristallisation. Il s'agit plutôt de cribler une petite molécule pour des polymorphes afin de déterminer si elle existe sous une ou plusieurs **autres** formes solides (d'où le préfixe « poly » dans polymorphe).
- [40] Hilfiker soutient la position du Demandeur selon laquelle le polymorphisme n'est pas garanti, rapportant qu'il existe quelques exemples de substances qui ont été cristallisées d'innombrables fois et pour lesquelles aucun polymorphe n'a été trouvé jusqu'à présent, comme le naphthalène, le saccharose et l'aspirine : Hilfiker, page 288. Cependant, bien qu'il ne soit pas garanti, il était bien connu que le polymorphisme est très courant dans ce domaine. Comme indiqué ci-dessus, la probabilité d'exister sous plusieurs formes solides (polymorphes, solvates, hydrates, formes amorphes, co-cristaux) est probablement proche de 100 % puisque 56 % à 87 % de toutes les petites molécules organiques peuvent

former des solvates et des polymorphes à elles seules : Hilfiker, pages 1, 2 et 287.

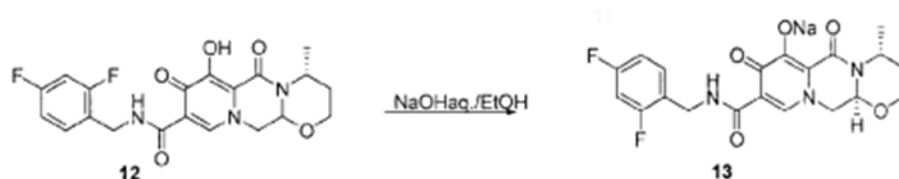
- [41] Cela étant dit, il est important de noter que les criblages ne sont pas tous les mêmes. Des criblages préliminaires, moins approfondis (ou basiques), qui se concentrent principalement sur le changement de solvant afin d'identifier la forme thermodynamiquement stable et les hydrates peuvent ne même pas rechercher des solvates : Hilfiker, pages 11 et 292. Ainsi, lorsqu'il s'agit d'obtenir des polymorphes, la personne versée dans l'art saurait que la complexité variera.
- [42] En ce qui concerne la formation de cristaux, comme le polymorphisme, celle-ci n'est pas garantie, mais elle n'est pas non plus rare. Dans certains cas, une molécule peut se cristalliser facilement, tandis que d'autres, décrites comme [TRADUCTION] « difficiles à cristalliser », posent plus de problèmes : Hilfiker, page 259. Hilfiker explique qu'il peut habituellement être supposé que deux facteurs principaux causent des difficultés de cristallisation : i) la présence d'impuretés piégées qui inhibent la nucléation des cristaux; et ii) la diversité conformationnelle où des molécules plus grandes, telles que les polysaccharides ou les polymères synthétiques, sont capables de nombreuses conformations différentes en solution (par rapport aux petites molécules), ce qui conduit à un caractère globalement amorphe : Hilfiker, page 279. Cependant, comme indiqué ci-dessus, environ 90 % des substances médicamenteuses sont de petites molécules de moins de 600 g/mol et le polymorphisme est courant dans ce groupe : Hilfiker, page 1. Ainsi, lorsqu'il s'agit d'obtenir des formes cristallines, la personne versée dans l'art saurait que le niveau de difficulté variera.

Signification des termes

- [43] Notre lettre a exprimé l'opinion préliminaire selon laquelle, bien qu'il ne soit pas expressément indiqué dans les revendications, la personne versée dans l'art comprendrait que les revendications 1 à 6 au dossier sont toutes dirigées vers la même forme cristalline du dolutégravir sodique (étiquetée ci-dessous comme composé 13) et que les revendications 7 à 12 sont toutes dirigées vers une deuxième forme cristalline qui est un hydrate (RP, page 13) :

[TRADUCTION]

À la page 17, la description révèle un processus pour préparer le composé 13, qui est le sel de dolutégravir sodique (représenté avec le sodium « Na » à la position 5 sur l'anneau anthracène) comme suit :



Le composé 12 est la molécule non sodique ou « parente » de dolutégravir qui est représentée dans les revendications et étiquetée comme AA.

L'exemple 1l (qui est identique à l'exemple 3l) fournit les étapes pour préparer le composé 13 qui est produit directement sous forme cristalline sans avoir besoin de recristallisation. Les figures 1 à 3 dans les dessins contiennent les profils de diffraction des rayons X, IR et de ^{13}C -RMN à l'état solide de cette forme cristalline étiquetée comme le composé 13. À notre avis, la personne versée dans l'art reconnaîtrait que les données spécifiques énoncées dans chacune des revendications 1 à 5 correspondent aux pics représentés dans les figures 1 à 3. La revendication 6 renvoie directement aux figures 1 à 3. La personne versée dans l'art saurait que ce profil de données est unique et sert à caractériser et définir la structure solide en 3D de la forme cristalline de manière à ce qu'elle puisse être distinguée des autres formes de la même molécule. Par conséquent, notre opinion préliminaire est que la personne versée dans l'art comprendrait que les revendications 1 à 6 sont toutes dirigées vers le même objet (c.-à-d. la forme cristalline spécifique du composé 13 qui est produite dans les exemples 1l et 3l) défini de différentes manières.

- [44] Notre lettre de RP a également soutenu que la personne versée dans l'art comprendrait que les revendications 7 et 9 à 12 sont toutes dirigées vers la même forme cristalline étiquetée « 13b » produite dans l'exemple 1m, qui est identifiée comme une forme hydratée du composé 13. Les figures 4 et 5 dans les dessins contiennent les profils de diffraction des rayons X et IR de cette forme de

cristal hydraté 13b. Les données spécifiques énoncées dans chacune des revendications 7 et 9 à 11 correspondent aux données des figures 4 et 5, et la revendication 12 fait référence directement aux figures 4 et 5 (RP, page 14).

- [45] En réponse, le Demandeur a accepté et confirmé que les revendications 1 à 6 concernent la forme cristalline 13 qui a été caractérisée dans les figures 1 à 3 (R-RP, page 9). La même reconnaissance n'a pas été faite pour la revendication 8 ni pour les revendications 7 et 9 à 12 au dossier (forme d'hydrate de cristal 13b) puisque le Demandeur a tenté de retirer ces revendications sans préjudice.
- [46] Notre lettre indiquait également que les données de diffraction des rayons X dans la revendication dépendante 8 correspondent également à la figure 4 et à la forme cristalline 13b, même si elle renvoie à la revendication 6, qui définit la forme cristalline des figures 1 à 3 et du composé 13. Sur cette base, notre opinion préliminaire était que la personne versée dans l'art lisant l'ensemble de la demande reconnaîtrait que la revendication 8 définit des caractéristiques de l'hydrate cristallin 13b qui fait l'objet des revendications 7 et 9 à 12 au dossier, et non la forme cristalline des revendications 1 à 6. Notamment, cette contradiction est abordée plus bas sous le caractère indéfini.
- [47] Le Demandeur a précisé lors de l'audience qu'il convient que la revendication 8 au dossier définit les caractéristiques de l'hydrate de cristal 13b et devrait renvoyer à la revendication 7.
- [48] Pour les raisons exposées ci-dessus, nous concluons que la personne versée dans l'art comprendrait les revendications 1 à 6 au dossier comme englobant une forme cristalline de dolutégravir sodique et les revendications 7 à 12 comme englobant une deuxième forme cristalline de dolutégravir sodique qui est un hydrate. Pour des raisons de commodité, la revendication 8 sera considérée comme faisant partie du regroupement des revendications 7 à 12 dans les sections qui suivent.

Éléments essentiels

- [49] Les éléments énoncés dans une revendication sont habituellement présumés essentiels, à moins que le contraire soit établi ou qu'une telle présomption soit contraire au libellé de la revendication. Nous avons exprimé l'avis dans notre lettre que la personne versée dans l'art qui lit les revendications au dossier dans le contexte du mémoire descriptif dans son ensemble et des CGC comprendrait qu'aucun libellé utilisé dans les revendications n'indique que l'un ou l'autre des éléments est facultatif, préféré ou qu'il a été conçu autrement comme non essentiel. Sur cette base, nous avons exprimé notre opinion préliminaire selon laquelle tous les éléments des revendications 1 à 13 sont essentiels.
- [50] Le Demandeur a accepté à la page 10 de la R-RP et nous adoptons donc cette caractérisation aux fins de notre analyse.

LA REVENDICATION 8 EST INDÉFINIE.

- [51] Nous sommes d'avis que l'objet de la revendication 8 est indéfini.

Principes juridiques

- [52] Le paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets* exige que les revendications définissent distinctement et en des termes explicites l'objet :

Le mémoire descriptif se termine par une ou plusieurs revendications définissant distinctement et en des termes explicites l'objet de l'invention dont le demandeur revendique la propriété ou le privilège exclusif.

Analyse

- [53] La revendication 8 est une revendication dépendante qui renvoie à la revendication indépendante 6 et à la forme cristalline qu'elle définit :

[TRADUCTION]

8. La forme cristalline selon la revendication 6 ayant des pics de diffraction caractéristiques à $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ et $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$ degrés deux-thêta dans un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre.

- [54] Il est incontesté que la personne versée dans l'art lisant la revendication 8 dans le contexte de l'ensemble de la demande, y compris le mémoire descriptif et les dessins, reconnaîtrait que les données de diffraction des rayons X mentionnées sont caractéristiques de la forme cristalline définie dans la revendication 7 et la figure 4, et non dans la revendication 6. Notre lettre RP est d'accord avec la décision finale selon laquelle la revendication 8 est indéfinie à ce titre et manque de clarté quant à la forme cristalline qu'elle cherche à monopoliser (RP, page 16).
- [55] Comme mentionné ci-dessus, le Demandeur a confirmé lors de l'audience qu'il accepte que la revendication 8 au dossier soit indéfinie et que, si l'occasion se présente, il préférerait modifier la revendication 8 pour qu'elle revoie à la revendication 7 plutôt qu'à la revendication 6, de la même manière qu'il l'a proposé à l'origine en réponse à la décision finale. Nous convenons que cela est raisonnable et concluons que la revendication 8 au dossier est indéfinie dans sa forme actuelle et n'est pas conforme au paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*.

LES REVENDICATIONS 1 À 13 AU DOSSIER NE SONT PAS ÉVIDENTES

- [56] Nous estimons que les revendications 1 à 13 au dossier ne portent pas sur un objet qui aurait été évident pour la personne versée dans l'art, au regard du document D1 et des CGC.

Principes juridiques

[57] L'article 28.3 de la *Loi sur les brevets* exige que l'objet revendiqué ne soit pas évident :

L'objet que définit la revendication d'une demande de brevet ne doit pas, à la date de la revendication, être évident pour une personne versée dans l'art ou la science dont relève l'objet, eu égard à toute communication :

a) qui a été faite, soit plus d'un an avant la date de dépôt de la demande, soit, si la date de la revendication est antérieure au début de cet an, avant la date de la revendication, par le demandeur ou un tiers ayant obtenu de lui l'information à cet égard de façon directe ou autrement, de manière telle qu'elle est devenue accessible au public au Canada ou ailleurs[.]

[58] Dans *Apotex Inc c. Sanofi-Synthelabo Canada Inc*, 2008 CSC 61, au par. 67 [Sanofi], la Cour suprême du Canada a déclaré que, lors de l'examen relatif à l'évidence, il y a lieu de suivre la démarche à quatre volets suivante :

[TRADUCTION]

- (1)a) Identifier la « personne versée dans l'art ».
 - b) Déterminer les connaissances générales courantes pertinentes de cette personne;
- (2) Définir l'idée originale de la revendication en cause, au besoin par voie d'interprétation;
- (3) Recenser les différences, s'il en est, entre ce qui ferait partie de « l'état de la technique » et l'idée originale qui sous-tend la revendication ou son interprétation;
- (4) Abstraction faite de toute connaissance de l'invention revendiquée, ces différences constituent-elles des étapes

évidentes pour la personne versée dans l'art ou dénotent-elles quelque inventivité?

- [59] En ce qui a trait à la deuxième étape de l'évidence, *Sanofi* reconnaît aux paragraphes 76 à 78 que l'idée originale d'une revendication peut différer de son interprétation lorsque l'idée originale d'un brevet n'est pas claire à partir de ses seules revendications. Par exemple, comme cela peut être le cas avec une formule chimique brute. Dans cette situation, il est acceptable de se fonder sur le mémoire descriptif pour définir l'idée originale qui sous-tend des revendications.
- [60] Bien que *Sanofi* concerne un brevet en sélection, les décisions subséquentes des tribunaux inférieurs ont considéré que, à l'extérieur du contexte d'un brevet en sélection, l'idée originale peut tenir compte des propriétés spéciales d'un composé, ainsi que de tout avantage allégué qui est divulgué dans la description. Par exemple, dans *Apotex Inc c. Shire LLC*, 2021 CAF 52, au par. 84 [*Shire*], la Cour d'appel fédérale déclare :

En résumé, le juge n'a commis aucune erreur en tenant compte de ces propriétés et des caractéristiques avantageuses de la LDX pour déterminer l'idée originale des revendications en litige. Je conclus également que le mémoire descriptif était suffisant pour permettre au juge d'interpréter ces propriétés comme étant des caractéristiques du composé visé par les revendications indépendantes, de sorte qu'elles devraient faire partie de l'idée originale. Contrairement à la situation décrite dans *Bristol-Myers* [*Société Bristol-Myers Squibb Canada c. Teva Canada Limitée*, 2017 CAF 76], ces propriétés bénéfiques étaient la « solution enseignée par le brevet ». Elles expliquent la source de la motivation à trouver la solution (*Bristol-Myers*, au par. 75).

- [61] À la quatrième étape, la Cour dans *Sanofi* a indiqué que la notion d'« essai allant de soi » pourrait être pertinente dans les domaines d'activité où les progrès sont souvent le fruit de l'expérimentation, comme le secteur pharmaceutique, en fournissant les directives suivantes aux paragraphes 69 et 70 :

[69] Lorsque l'application du critère de l'« essai allant de soi » est justifiée, les éléments énumérés ci-après doivent être pris en compte à la quatrième étape de l'examen de l'évidence. Tout comme ceux pertinents pour l'antériorité, ils ne sont pas exhaustifs et s'appliquent selon la preuve offerte dans le cas considéré.

(1) Est-il plus ou moins évident que l'essai sera fructueux? Existe-t-il un nombre déterminé de solutions prévisibles connues des personnes versées dans l'art?

(2) Quels efforts — leur nature et leur ampleur — sont requis pour réaliser l'invention? Les essais sont-ils courants ou l'expérimentation est-elle longue et ardue de telle sorte que les essais ne peuvent être qualifiés de courants?

(3) L'art antérieur fournit-elle un motif de rechercher la solution au problème qui sous-tend le brevet?

[70] Les mesures concrètes ayant mené à l'invention peuvent constituer un autre facteur important. Il est vrai que l'évidence tient en grande partie à la manière dont l'homme du métier aurait agi à la lumière de l'art antérieur. Mais on ne saurait pour autant écarter l'historique de l'invention, spécialement lorsque les connaissances des personnes qui sont à l'origine de la découverte sont au moins égales à celles de la personne versée dans l'art.

[62] L'évaluation de ces facteurs est un exercice fondé sur des faits, lesquels sont propres à l'affaire. Le quatrième facteur est étroitement lié au deuxième facteur : *Janssen Inc c. Apotex Inc*, 2021 CF 7, au par. 136 [*Janssen 2021*], citant *Sanofi*, au par. 71; *Janssen Inc c. Apotex Inc*, 2019 CF 1355, aux par. 195, 199 et 200 [*Janssen 2019*].

[63] Pour conclure qu'une invention alléguée résulte d'un essai allant de soi, il doit aller plus ou moins de soi de tenter d'arriver à l'invention : *Eli Lilly Canada Inc c. Mylan Pharmaceuticals ULC*, 2015 CAF 286, au par. 4. La seule possibilité d'obtenir quelque chose ne suffit pas : *Sanofi*, au par. 66.

- [64] Il s'agit des principes juridiques présentés aux pages 20 et 22 de notre lettre de RP. En réponse, la lettre R-RP était d'accord avec la jurisprudence citée et n'avait aucun commentaire spécifique sur la section « Principes juridiques » de notre lettre.

Analyse

(1) Identifier la personne versée dans l'art et déterminer les connaissances générales courantes pertinentes

- [65] Nos définitions de la personne versée dans l'art et des CGC pertinentes sont énoncées ci-dessus.

(2) Définir l'idée originale de la revendication en cause, au besoin par voie d'interprétation

- [66] La décision finale dit ce qui suit en relation avec les idées originales des revendications au dossier (page 3) :

[TRADUCTION]

Sur la base des enseignements de l'ensemble du mémoire descriptif, le concept inventif des revendications au dossier concerne deux formes cristallines de (dolutégravir), à savoir une forme cristalline d'un sel de sodium et une forme cristalline d'un hydrate du sel de sodium, une composition pharmaceutique comprenant ces formes cristallines et un procédé pour leur production.

- [67] À la page 2 de sa réponse à la décision finale, le Demandeur a convenu que les revendications concernent des formes cristallines de dolutégravir sodique et une composition pharmaceutique, mais a contesté l'inclusion d'un processus pour leur production puisqu'aucune revendication n'est dirigée vers la production des formes cristallines revendiquées. Le Demandeur a également déclaré que [TRADUCTION] « pour plus de clarté, le Demandeur rappelle que les formes

cristallines revendiquées sont bien définies avec des profils spécifiques de diffraction des rayons X, IR et/ou de ^{13}C -RMN à l'état solide ».

- [68] Notre lettre de RP a convenu que les données de profil caractéristiques sont des éléments essentiels des revendications respectives et font donc partie des concepts inventifs de ces revendications. Nous avons en outre convenu qu'il n'y a aucune revendication visant la production des formes cristallines revendiquées et n'avons vu aucune raison d'inclure cela comme faisant partie du concept inventif pour l'une des revendications au dossier (RP, page 23).
- [69] En réponse, le Demandeur a confirmé que les données de profil définissant les formes cristallines font partie de l'invention, mais a contesté notre inclusion formelle de ces données comme faisant partie du concept inventif (R-RP, pages 10 et 11) : (soulignement et caractères gras dans l'original)

[TRADUCTION]

Le Demandeur confirme que les données énoncées dans les revendications font partie de l'invention, car ces données définissent les caractéristiques de la forme cristalline de la présente invention [...]

Comme indiqué à l'étape 2 de l'analyse de l'examen de l'évidence dans (*Pfizer Canada Inc c. Teva Canada Limitée*, 2017 CF 777, [*Teva 2017*]), le concept inventif est la forme cristalline en elle-même. La forme cristalline est définie par les caractéristiques revendiquées.

[210] Les revendications 8 et 9 visent le monohydrate du succinate d'ODV (mono) de forme I, c'est-à-dire le succinate d'ODV de forme cristalline. Les revendications 8 et 9 revendiquent une composition de matière nouvelle et distincte. La revendication 8 indique que la forme cristalline présente un caractère unique, notamment une diffraction de rayons X caractéristique comme l'indique la figure 1, tandis que la revendication 9 désigne un autre caractère unique, notamment que le polymorphe cristallin présente une caractéristique endothermique (point de fusion) à environ 131 °C. À mon avis, ces

données d'identification ou de caractéristiques, qui sont intrinsèques à la nouvelle forme cristalline, ne sont pas l'invention; ces caractéristiques ne sont pas le concept inventif ni ne représentent une solution préconisée par le brevet 668.

[211] En toute déférence, la solution enseignée par ces deux revendications, **leur concept inventif, est la forme cristalline nouvelle du succinate d'ODV appelée « forme I »**. En bref, le concept inventif ou la solution enseignée par le brevet 668 est la nouvelle forme cristalline, dite forme I, du succinate d'ODV. (*Teva 2017*, aux paragraphes [210] et [211], soulignement et caractères gras ajoutés)

[...] Le Demandeur soutient donc que **le concept inventif est la forme cristalline** en soi, qui est définie par les caractéristiques revendiquées.

- [70] Nous convenons que l'approche préférée du Demandeur est raisonnable puisque, sur la base du mémoire descriptif dans son ensemble, il n'y a aucune indication que les données de caractérisation en tant que telles constituent l'invention, le concept inventif ou la solution enseignée par le brevet. Cela est conforme à ce qui est dit dans *Shire*, au par. 84, ci-dessus, en ce qui concerne les propriétés inhérentes qui ne sont pas revendiquées. Dans le cas d'une revendication de formule chimique simple, toutes les propriétés de la substance chimique ne contribueront pas à son concept inventif : *Shire*, par. 76, citant *Bristol-Myers*, au par. 74; *Teva Canada Limitée c Pfizer Canada Inc*, 2019 CAF 15, au par. 34 [*Teva 2019*].
- [71] À notre avis, lorsqu'il s'agit d'une revendication concernant un nouvel agencement tridimensionnel d'une molécule sous forme cristalline, il peut être nécessaire de se référer au mémoire descriptif pour déterminer ce qui, le cas échéant, rend la revendication telle qu'interprétée inventive, car, tout comme une simple formule chimique, cela peut ne pas être clair à partir du simple agencement tridimensionnel de la molécule.

[72] Nous notons que notre lettre RP a également examiné si la description révélait d'autres propriétés qui auraient dû être incluses dans le concept inventif en fonction de ces mêmes directives de *Shire*, puisque cela a été abordé dans la décision finale. Pour les raisons exprimées aux pages 23 à 25 de notre lettre RP, notre opinion préliminaire était que la divulgation n'était pas suffisante pour justifier l'inclusion des propriétés en question dans les concepts inventifs des formes cristallines revendiquées. Le Demandeur n'a pas contesté cela, présentant en réponse que les concepts inventifs sont les formes cristallines en elles-mêmes, qui sont définies par les caractéristiques revendiquées (R-RP, page 11). Lors de l'audience, le Demandeur a confirmé lorsqu'on lui a demandé que le concept inventif est la structure tridimensionnelle de chacune des deux formes cristallines revendiquées et n'inclurait pas davantage [TRADUCTION] « d'activité ou de bénéfices pharmacologiques ou quoi que ce soit d'autre ».

[73] Le Demandeur a également fait les déclarations suivantes en réponse à notre analyse préliminaire (R-RP, pages 10 et 11) :

[TRADUCTION]

Toute l'analyse présentée par la CAB repose sur la question de savoir si un avantage attendu a été démontré par le composé 13 [...]

Le Demandeur soutient respectueusement qu'un « avantage inattendu » n'est pas le seul critère d'inventivité [...]

La position de la CAB est contraire à la jurisprudence dominante au Canada concernant les formes cristallines de composés. La CAB adopte l'approche d'un « brevet en sélection » en exigeant que le concept inventif présente un avantage inattendu par rapport au genre antérieur.

[74] Nous sommes d'accord avec le Demandeur qu'il serait inapproprié d'exiger un avantage inattendu. La seule exigence dans l'analyse d'évidence est l'inventivité. Nous convenons également avec le Demandeur qu'un avantage inattendu n'est pas le seul critère d'inventivité. Cependant, il serait également inapproprié d'ignorer une propriété bénéfique ou un autre avantage qui est expressément

divulgué dans le mémoire descriptif en relation avec ce qui rend la revendication inventive : *Shire*, au par. 76. Interpréter un brevet de manière restrictive peut exclure une propriété spéciale qui appartient au concept inventif d'une revendication d'un simple composé et qui est essentielle pour déterminer l'inventivité : voir *Apotex Inc c. Allergan Inc*, 2012 CAF 308, aux par. 72 à 75 et 93. C'est dans ce sens que nous avons examiné si d'autres propriétés faisaient partie du concept inventif puisque, comme il est mentionné plus haut, cette perspective a été clairement soulevée dans la décision finale.

- [75] Nous notons en outre que, si des propriétés relatives à la qualité et à la performance des produits pharmaceutiques sont divulguées, il serait approprié de les prendre en compte puisque ces propriétés sont clairement mises en avant dans ce domaine (Hilfiker, page 392, discutant des lignes directrices et de l'arbre de décision n° 4 de l'ICH, comme cité dans la RP, page 32) :

[TRADUCTION]

La première décision est de savoir si les formes polymorphes identifiées ont des propriétés différentes. L'insertion entre parenthèses dans ce point de décision sert à attirer l'attention sur des propriétés qui sont directement pertinentes pour la qualité ou la performance du produit pharmaceutique (p. ex. la solubilité et la stabilité). Parce qu'il y aura toujours des différences dans les propriétés, il semble approprié de se concentrer sur les propriétés qui affecteraient de manière significative l'utilisation des formes polymorphes dans la forme posologique prévue.

- [76] Nous acceptons les observations du Demandeur et concluons que le concept inventif des revendications 1 à 6 au dossier est la forme cristalline du composé 13, qui est définie par les caractéristiques revendiquées. De même, le concept inventif des revendications 7 à 12 au dossier est la forme hydratée cristalline 13b, qui est définie par les caractéristiques revendiquées. Enfin, le concept inventif de la revendication 13 au dossier est une composition pharmaceutique comprenant la forme cristalline des revendications 1 à 6 ou 7 à 12 au dossier.

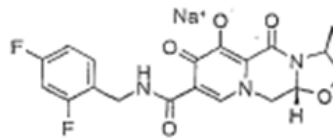
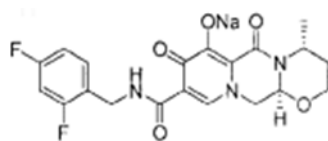
(3) Recenser les différences, s'il en est, entre ce qui ferait partie de « l'état de la technique » et l'idée originale qui sous-tend la revendication ou son interprétation

[77] La décision finale identifie le document D1, qui est une divulgation par le Demandeur, comme étant pertinent pour l'évidence :

D1 : WO 2006/116764 A1 (2 novembre 2006), Johns et coll.

[78] D1 est une demande de brevet international divulguant un groupe d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH à base de carbamoylpyridone polycyclique (« composés anti-VIH » ci-après) qui comprend le dolutégravir (c.-à-d. le composé 12 dans la présente demande), son sel de sodium et ses solvates. La molécule de dolutégravir est explicitement divulguée à la page 26 et est préparée dans l'exemple Y-3. Le sel de dolutégravir sodique, un solvate de celui-ci et des compositions pharmaceutiques comprenant du sel de dolutégravir sodique ou un solvate de celui-ci sont chacun identifiés dans la description et revendiqués dans l'ensemble des revendications (voir page 27 et revendications 32 à 35). À la page 55, D1 définit spécifiquement les solvates de l'invention comme incluant des hydrates.

[79] Il est important de noter qu'un exemple de préparation du dolutégravir sodique à partir du dolutégravir n'est pas divulgué. Cependant, il y a 5 exemples fournis dans D1 pour la préparation de sels de composés anti-VIH structurellement similaires et les cinq sont des sels de sodium qui sont préparés selon la même procédure (voir les exemples Z-1, Z-4, Z-8, Z-9 et Z-38 aux pages 130, 138, 142, 143 et 184, respectivement). Le composé le plus proche par structure du dolutégravir sodique est le cabotégravir sodique dans Z-9. La molécule de cabotégravir est identique à celle de dolutégravir, sauf pour l'anneau oxazine terminal à 6 membres sur le dolutégravir (c.-à-d. le dernier anneau à droite), qui est remplacé par un anneau à 5 membres :



Dolutégravir sodique

Cabotégravir sodique

- [80] Dans les cinq exemples, de l'hydroxyde de sodium est ajouté à une solution du composé non sodique ou parente (p. ex. cabotégravir dans Z-9) dans de l'éthanol en quantité équimolaire (c.-à-d. un rapport molaire de 1:1) pour convertir le groupe hydroxy (O-H) en sel de sodium (ONa ou O-Na⁺). En ce qui concerne les compositions pharmaceutiques, la description révèle que celles-ci combinent le composé anti-VIH avec des agents de formulation standard tels que des excipients et des diluants (voir les pages 27, 38 et 78).
- [81] Nous notons, comme nous l'avons fait dans notre lettre RP, qu'il n'y a aucun exemple ou aucune instruction fourni pour préparer un hydrate ou tout autre solvate pour le dolutégravir, le dolutégravir sodique ou pour l'un des autres composés anti-VIH structurellement apparentés.
- [82] La décision finale identifie l'aspect cristallin du dolutégravir sodique comme la seule différence entre le document D1 et l'idée originale. Le Demandeur conteste cela dans la réponse à la décision finale, en déclarant que D1 ne divulgue pas la production de sels de dolutégravir sodique avec les profils de diffraction des rayons X, IR et/ou de RMN du carbone 13 à l'état solide bien définis comme revendiqué.
- [83] Nous convenons avec le Demandeur que les principales différences sont que D1 ne divulgue pas la forme cristalline spécifique ou la forme hydratée cristalline du dolutégravir sodique des concepts inventifs des revendications 1 à 6 ou 7 à 12, respectivement, qui sont définis par les caractéristiques revendiquées, ou les compositions pharmaceutiques les comprenant comme indiqué dans la revendication 13.

(4) Abstraction faite de toute connaissance de l'invention revendiquée, ces différences constituent-elles des étapes évidentes pour la personne versée dans l'art ou dénotent-elles quelque inventivité?

- [84] Le premier point de désaccord découlant de la décision finale était de savoir si l'essai allant de soi est approprié dans le cas présent. Notre lettre de RP a exprimé la révision préliminaire selon laquelle il est approprié, car il s'agit d'un domaine d'effort où les avancées reposent souvent sur des expérimentations par essais et erreurs, et le Demandeur a accepté en réponse : R-RP, page 15.
- [85] Avant de procéder, nous examinerons d'abord certaines données supplémentaires fournies avec la lettre de R-RP du Demandeur. Le Demandeur a déclaré ce qui suit concernant ces données (R-RP, pages 20 et 21) : (soulignement ajouté)

[TRANSLATION]

En ce qui concerne l'avantage pharmacologique de la forme cristalline revendiquée, et afin de montrer que toutes les formes cristallines de dolutégravir ne sont pas identiques, le Demandeur présente les données suivantes qui démontrent les propriétés supérieures du composé 13 (c.-à-d. la forme cristalline revendiquée) par rapport au composé 12 (une autre forme cristalline de dolutégravir, voir l'exemple 1k dans la présente demande). Comme indiqué dans *Janssen-Ortho inc c. Novopharm Ltd* (2006), 57 CPR. (4th) 6 (CF), en ce qui concerne « *Avantages reconnus ultérieurement. Il se peut que les inventeurs n'aient envisagé que certains avantages de l'invention alléguée, mais que plus tard, eux-mêmes ou des tiers constatent que l'invention alléguée offre d'autres avantages qu'ils n'avaient pas identifiés auparavant.* » En conséquence, l'expérience suivante a été réalisée [...]

- [86] La R-RP fournit des résultats expérimentaux décrits comme montrant que la forme cristalline de dolutégravir sodique revendiquée dans les revendications 1 à 6 au dossier a une absorbabilité améliorée par rapport à la forme cristalline de la

forme parente ou non sodique de dolutégravir de l'exemple 1k. Les propriétés évaluées sont la biodisponibilité, la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) et le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{\max}).

- [87] À notre avis, les données ne sont pas utiles pour déterminer l'inventivité de l'objet revendiqué à la date de la revendication pour deux raisons.
- [88] Tout d'abord, la personne versée dans l'art aurait su que ces propriétés liées à l'absorbabilité et à la biodisponibilité sont liées à la solubilité : Morissette, page 276. Comme il est mentionné plus haut sous les CGC, la personne versée dans l'art saurait déjà que les sels d'une molécule ont habituellement une solubilité dans l'eau plus élevée que la version parente correspondante, c'est pourquoi la moitié de toutes les molécules actives sur le marché sont des sels : Hilfiker, page 2; Morissette, page 276. À notre avis, cette preuve ne ferait que confirmer ce qui était déjà attendu.
- [89] Deuxièmement, en ce qui concerne ces données montrant un « avantage pharmacologique » par rapport au cristal de dolutégravir, nous soulignons que l'extrait cité du paragraphe 113 de *Janssen-Ortho inc c. Novopharm Ltd* a poursuivi en disant dans la phrase suivante que les avantages reconnus ultérieurement présentent un intérêt limité pour apprécier l'ingéniosité inventive à la date de la réalisation de l'invention et que ce facteur ne devrait se voir attribuer qu'une importance négligeable, s'il en est. En examinant cette décision, la Cour d'appel fédérale a pris en compte l'état de la jurisprudence et a déclaré que ce facteur ne devrait habituellement pas être pris en compte : *Novopharm Ltd c. Janssen-Ortho inc*, 2007 CAF 217, au par. 26 [*Novopharm*]

Il me semble difficile d'imaginer un cas où un avantage relevé après la date de l'invention supposée serait d'une quelconque utilité pour établir si elle a nécessité l'exercice d'esprit inventif [...] J'admets qu'il est impossible d'imaginer toutes les situations possibles, mais, étant donné l'état actuel de la jurisprudence, j'inclinerais à n'accorder aucun poids à ce facteur, sauf dans le plus extraordinaire des cas.

- [90] Il n'est pas expressément indiqué comme tel, mais la lettre du Demandeur implique que l'expérience a été réalisée après la date de revendication en réponse à notre lettre, ce qui qualifierait l'absorbabilité améliorée par rapport au dolutégravir comme un « [a]vantage reconnu ultérieurement » en vertu de *Novopharm*.
- [91] Pour ces raisons, nous sommes enclins à accorder peu ou pas de poids aux nouvelles données soumises dans notre évaluation. Pour compléter le tout, nous notons que *Teva 2017* a également examiné la solubilité et la biodisponibilité, y compris les données C_{\max} et t_{\max} pour la forme cristalline, dite forme I, du succinate d'ODV, entre autres, mais celles-ci n'ont pas été reconnues comme des avantages par la suite. Contrairement à la situation actuelle, ces avantages ont été observés avant que la demande ne soit déposée, et divulgués dans la description en relation avec des problèmes liés à un autre sel connu et à la forme promédicament d'ODV déjà sur le marché. Des données comparatives ont également été divulguées dans la section des exemples.
- [92] En ce qui concerne les facteurs découlant de l'essai allant de soi, notre lettre de RP a pris en compte et soupesé ces facteurs, exprimant notre opinion préliminaire qu'il aurait été plus ou moins évident pour la personne versée dans l'art d'essayer d'obtenir l'invention définie dans les revendications de D1 à la lumière des CGC (RP, pages 27 à 35).
- [93] En ce qui concerne le facteur de motivation, notre lettre a dit ce qui suit à la page 28 :

[TRADUCTION]

La Cour suprême du Canada dans *Sanofi* a reconnu qu'il existe une motivation générale pour trouver un nouveau médicament ou en améliorer un, étant donné que le secteur pharmaceutique est extrêmement concurrentiel : voir *AstraZeneca c. Mylan* 2017 CF 142, au par. 151 [*AstraZeneca*], citant *Sanofi*, au par. 90. De plus, comme mentionné ci-dessus dans les connaissances générales courantes, en ce qui concerne spécifiquement les candidats médicaments à petites molécules, il y avait

une motivation générale dans le domaine à caractériser leur forme d'état solide et à cribler leurs polymorphes et hydrates comme une partie régulière du développement des médicaments : Hilfiker, pages 9, 287 et 390; Morissette, page 276. Ceci est fait afin d'identifier la forme thermodynamiquement stable et de tester les différences entre les formes qui peuvent affecter la biodisponibilité, la fabricabilité et d'autres caractéristiques de rendement : Hilfiker, pages 14 et 390; Morissette, page 276.

- [94] Puisque D1 avait déjà divulgué le dolutégravir sodique et ses solvates en tant qu'agents anti-VIH, nous avons exprimé l'opinion préliminaire selon lequel la personne versée dans l'art lisant D1 à la lumière de ses CGC aurait été motivée à préparer le dolutégravir sodique, à caractériser sa forme solide et à cribler ses polymorphes et hydrates en utilisant des solvants et des techniques standard.
- [95] Nous avons ensuite examiné s'il aurait été plus ou moins évident pour la personne versée dans l'art que la préparation de dolutégravir sodique et le criblage de polymorphes et d'hydrates en utilisant des solvants et des techniques de criblage bien connus devraient fonctionner.
- [96] En référence aux CGC, nous avons considéré qu'on aurait répondu par l'affirmative à cette question, en disant ce qui suit (RP, pages 32 et 33) :

[TRADUCTION

Comme indiqué ci-dessus dans les connaissances générales courantes, il était bien connu de la personne versée dans l'art à la date de la demande que la probabilité qu'une substance médicamenteuse puisse exister sous plusieurs formes solides (polymorphes, solvates, hydrates, formes amorphes, co-cristaux) est probablement proche de 100 %, puisque 56 % à 87 % de toutes les petites molécules organiques peuvent former des solvates et des polymorphes à elles seules : Hilfiker, pages 1 et 287. De plus, à la date de la demande, des systèmes automatisés à haut débit avaient été développés, permettant de réaliser des milliers d'expériences de cristallisation avec différents solvants et conditions en peu de temps en

utilisant moins de médicaments : Morissette, page 278; Hilfiker, pages 222 et 294. De plus, puisque les hydrates sont souvent la forme thermodynamiquement stable dans des conditions ambiantes et sont couramment utilisés dans les produits pharmaceutiques finis, des protocoles généraux ont été développés et étaient bien établis pour les identifier avec une grande probabilité : Hilfiker, pages 11, 222, 287 et 293; Byrn, page 949. Évidemment, la personne versée dans l'art comprendrait que « grande probabilité » ne garantit pas le succès.

La Cour fédérale a déclaré ce qui suit dans *Janssen 2021*, au par. 135 concernant ce facteur :

Pour ce qui est de la question de savoir si « l'essai sera fructueux », il est clair que la certitude du succès n'est pas nécessaire sinon il ne serait pas utile de le décrire comme quelque chose à « tenter ». Le terme « tenter » sous-entend la possibilité d'un échec, mais avec l'attente d'un succès. Il n'est jamais facile de le définir sur un spectre de succès probables, mais il ne s'agit pas d'une passe « Hail Mary » de Doug Flutie de Boston College ni d'un « but dans un filet ouvert » de Wayne Gretsky. Certaines expériences limitées sont autorisées dans le contexte du deuxième facteur. Elles ne doivent pas être ardues, inventives ou inhabituelles.

- [97] En ce qui concerne l'expérimentation et les efforts requis, nous avons souligné l'absence de toute indication qu'il y avait un problème à obtenir du dolutégravir sodique sous forme cristalline ou que la production des formes cristallines spécifiques revendiquées nécessitait une expérimentation prolongée, ardue ou inhabituelle de quelque manière que ce soit (RP, page 34) :

[TRADUCTION]

La seule preuve qui est spécifique aux formes cristallines revendiquées se trouve dans les exemples fournis dans la description du Demandeur. Comme indiqué ci-dessus, le facteur d'effort et le cours réel de la conduite sont étroitement liés et sont considérés ensemble dans certains cas :

Sanofi, au par. 71; *Janssen 2021*, au par. 136; *Janssen 2019*, aux par. 195, 199 et 200.

Les exemples 1I et 3I sont identiques et chacun révèle que le composé 13 cristallise directement à partir de la solution dans l'éthanol, sans avoir besoin d'être recristallisé, lorsque le sel de sodium est formé en ajoutant de l'hydroxyde de dolutégravir sodique dans une quantité équimolaire de 1:1 [...] il s'agit de la même procédure qui est décrite pour former des sels de sodium dans les cinq exemples fournis dans D1. Après cristallisation à partir de l'éthanol, les cristaux ont été filtrés, lavés à l'éthanol, séchés et caractérisés comme ayant les profils de données énoncés dans les figures 1 à 3 et les revendications 1 à 6 au dossier.

Notre opinion préliminaire est que la personne versée dans l'art lisant les exemples reconnaîtrait qu'il ne s'agit pas d'un scénario nécessitant une expérimentation significative ou où il y avait des difficultés à inciter un composé amorphe à former un cristal [...]

En ce qui concerne la forme de cristal hydraté des revendications 7 à 12, la preuve dans l'exemple 1m est qu'elle a été produite en recristallisant le dolutégravir sodique à partir d'un mélange de THF et d'eau. Plus précisément, le composé 13 (c.-à-d. la forme cristalline des revendications 1-6 au dossier et des figures 1 à 3) a été dissous dans une solution de THF-eau à 30 °C, de l'hydroxyde de sodium a été ajouté et le mélange a été agité à température ambiante pendant 2 heures. Les cristaux ont été filtrés, lavés avec un mélange de THF-eau, de THF, puis séchés à 85 °C. Ces cristaux étaient la forme cristalline 13b qui fait l'objet des revendications 7 à 12 au dossier avec le profil de données présenté dans les figures 4 et 5.

Sur la base de cet exemple, l'hydrate a été préparé en utilisant un solvant de criblage de polymorphe bien connu mélangé à de l'eau et des techniques qui faisaient partie des connaissances générales courantes : Hilfiker, tableau 11.2; Mirmehrabi, pages 1566 et 1569; Gu, pages 119, 120

et 123. Il était également bien connu de maintenir les températures en dessous de 100 °C lors de la préparation des hydrates pour éviter l'évaporation de l'eau et la désolvatation des cristaux : Hilfiker, page 222.

- [98] L'argument clé dans la R-RP, à notre avis, était que le dolutégravir et son sel de sodium ne se distinguaient pas de la [TRADUCTION] « multitude de composés décrits dans D1 et couverts par les formules Markush décrites » et qu'il n'y avait donc aucune motivation particulière pour la personne versée dans l'art de sélectionner le dolutégravir sodique de l'exemple Y-3 pour ses polymorphes : R-RP, page 23. Le Demandeur a en outre déclaré ce qui suit (R-RP, page 16) :

[TRADUCTION]

Il est vrai que D1 a déclaré que les composés décrits sont utiles dans le traitement du VIH. Cependant, D1 ne met pas l'accent sur Y-3. Une personne versée dans l'art n'aurait aucune motivation à sélectionner spécifiquement Y-3 et, lors d'un criblage, la PVA devrait d'abord sélectionner un composé à cribler (parmi une liste de plus de 180 composés) [...] En affirmant que « D1 avait déjà divulgué le dolutégravir sodique et ses solvates en tant qu'agents anti-VIH », la CAB exerce un recul inacceptable en sélectionnant Y-3 comme un choix évident pour que la PVA commence sa procédure de criblage.

- [99] Nous avons reconsidéré à la lumière des arguments du Demandeur et convenons que D1 ne met pas l'accent sur le dolutégravir sodique spécifiquement. Dans cette optique, il est plus raisonnable et plus probable que la personne versée dans l'art lisant D1 réaliserait des tests supplémentaires pour réduire à un groupe plus restreint de candidats prometteurs avant de passer aux expériences de criblage. Pour cette raison, nous convenons que la personne versée dans l'art ne serait pas raisonnablement motivée à cribler le dolutégravir sodique pour ses polymorphes et hydrates.
- [100] En reconsidérant les facteurs découlant de l'essai allant de soi, notre conclusion est qu'il n'aurait pas été plus ou moins évident pour la personne versée dans l'art qui se réfère à D1 à la lumière des CGC d'essayer d'obtenir l'objet des

revendications 1 à 13 au dossier. Nous concluons donc que les revendications 1 à 13 au dossier sont conformes à l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets*.

LES REVENDICATIONS NE SONT PAS DISTINCTES SUR LE PLAN DE LA BREVETABILITÉ DES REVENDICATIONS DU BREVET '282

[101] Pour les raisons suivantes, notre avis est que les revendications 1 à 13 au dossier ne sont pas distinctes sur le plan brevetabilité des revendications 123, 124, 315 et 316 du brevet '282.

Principes juridiques

[102] Il n'y a aucune disposition qui aborde expressément le double brevet dans la *Loi sur les brevets*. Cependant, la Cour suprême du Canada a indiqué que le fondement législatif pour le double brevet se trouve dans le paragraphe 36(1) de la *Loi sur les brevets* qui indique, au singulier, qu'« [u]n brevet ne peut être accordé que pour une seule invention » : *Whirlpool*, au par. 63. Les tribunaux ont également considéré que le double brevet est un fondement approprié pour permettre au commissaire des brevets de rejeter une demande : *Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft c. Canada (Procureur général)*, 2010 CAF 275, conf 2009 CF 1249.

[103] La règle du double brevet vise le problème du renouvellement à perpétuité, qui consiste à prolonger le monopole accordé par le premier brevet en déposant une nouvelle demande de brevet qui ne propose pas de nouvelle invention au public : *Mylan Pharmaceuticals ULC c. Eli Lilly Canada Inc*, 2016 CAF 119, au par. 26 [Mylan].

[104] Il a été noté qu'un brevet supplémentaire peut fournir des droits additionnels à un titulaire de brevet au-delà d'une prolongation de la durée d'un monopole, et que le principe fondamental est la nécessité pour un brevet supplémentaire de faire preuve de nouveauté et d'ingéniosité afin d'être justifié : *Recueil des pratiques du Bureau des brevets* (OPIC), à la section 18.06.02, citant *GlaxoSmithKline Inc c. Apotex Inc*, 2003 CFPI 687, aux par. 87 à 91. Plus récemment, la Cour fédérale

a reconnu qu'une situation de double brevet peut entraîner un second avantage indu pour les brevets pharmaceutiques en vertu du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*, puisqu'un titulaire de brevet ayant un plus grand nombre de brevets inscrits au registre à l'égard d'un médicament donné créera une plus grande charge de travail de ceux qui cherchent à obtenir un avis de conformité relatif à une version générique du même médicament. *AbbVie Corporation c. Jamp Pharma Corporation*, 2023 CF 1520, au par. 614.

- [105] Dans *Whirlpool*, la Cour suprême a noté qu'il y a deux volets au critère relatif au double brevet. Le premier est le double brevet relatif à la « même invention », ce qui se produit lorsqu'il y a « identité » des revendications d'un premier brevet et d'un deuxième brevet, les deux appartenant à la même partie. Le deuxième volet du critère relatif au double brevet concerne le « double brevet relatif à l'évidence ». Il s'agit d'un critère plus souple et moins littéral que le double brevet relatif à la même invention qui interdit l'octroi d'un deuxième brevet à moins que ses revendications « ne soient pas distinctes sur le plan de la brevetabilité » et que de l'ingéniosité soit démontrée en passant du premier brevet au deuxième : *Whirlpool*, aux par. 66 à 67; *Mylan*, au par. 36.
- [106] Le double brevet est évalué du point de vue de la personne versée dans l'art, tenant compte de ses CGC et nécessite une comparaison des revendications telles qu'elles sont correctement interprétées : *Whirlpool*, aux par. 63 et 69. L'analyse compare les revendications dans la demande en instance aux revendications du brevet délivré : *Mylan*, aux par. 28 à 29.

Analyse

- [107] Les identifications ci-dessus de la personne versée dans l'art et des CGC pertinentes sont considérées comme applicables aux fins d'interprétation des revendications du brevet '282 et d'évaluation du double brevet.
- [108] Les revendications au dossier ont déjà été interprétées ci-dessus. Comme indiqué, la personne versée dans l'art comprendrait que bien qu'elle utilise différentes données (ou combinaisons de données), les revendications 1 à 6 au

dossier définissent toutes la même forme cristalline du dolutégravir sodique et les revendications 7 à 12 définissent toutes la même forme hydratée cristalline du dolutégravir sodique. Avec cette compréhension, notre opinion préliminaire était qu'il était approprié de considérer la revendication 1 comme représentative des revendications 1 à 6 au dossier et la revendication 7 comme représentative des revendications 7 à 12 au dossier aux fins de comparaison avec les revendications du brevet '282 (RP, page 38). Cette approche n'a pas été contestée ni commentée par le Demandeur en réponse.

[109] Le brevet '282 est le brevet canadien accordé qui correspond au document D1 du dossier considéré ci-dessus pour son évidence. Le double brevet est considéré à la lumière des revendications 123, 124, 315 et 316 du brevet '282 :

Revendications 123, 124, 315 et 316 du brevet '282	Revendications 1, 7 et 13 au dossier
<p>[TRADUCTION]</p> <p>123. Un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé qui est (dolutégravir) où le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel de sodium.</p>	<p>[TRADUCTION]</p> <p>1. Une forme cristalline d'un sel de sodium de (dolutégravir) ayant des pics de diffraction caractéristiques à $6,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ et $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ degrés deux-thêta dans un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre.</p>
<p>[TRADUCTION]</p> <p>124. (lorsqu'elle renvoie à la revendication 123) Un solvate d'un composé ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé tel que défini dans l'une</p>	<p>[TRADUCTION]</p> <p>7. Une forme cristalline d'un hydrate d'un sel de sodium de (dolutégravir) ayant des pics de diffraction caractéristiques à $8,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ et $22,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ degrés deux-thêta</p>

quelconque des revendications 120 à 123.	dans un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre.
[TRADUCTION] 315. Une composition pharmaceutique comprenant le sel de sodium du composé selon la revendication 123 avec un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.	[TRADUCTION] 13. (lorsqu'elle renvoie à la revendication 1) Une composition pharmaceutique comprenant une forme cristalline telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un excipient pharmaceutique.
[TRADUCTION] 316. Une composition pharmaceutique comprenant le solvate du composé selon la revendication 124 avec un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.	[TRADUCTION] 13. (lorsqu'elle renvoie à la revendication 7) Une composition pharmaceutique comprenant une forme cristalline telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un excipient pharmaceutique.

[110] Notre opinion préliminaire était que la personne versée dans l'art qui lit les revendications 123, 124, 315 et 316 dans le contexte du mémoire descriptif dans son ensemble comprendrait qu'il n'y a aucun libellé dans les revendications indiquant que l'un ou l'autre des éléments est facultatif, préférable ou qu'il était autrement destiné à être non essentiel et que tous les éléments de ces revendications étaient considérés comme essentiels sur cette base (RP, page 39). Cette opinion n'a pas été contestée ni commentée en réponse et nous poursuivons donc avec cette interprétation.

[111] Toutes ces revendications concernent la même molécule, le dolutégravir sodique. Notre opinion préliminaire était que la personne versée dans l'art comprendrait que les revendications 1 et 7 au dossier concernent des formes

cristallines spécifiques de la molécule de dolutégravir sodique, tandis que les revendications 123 et 124 du brevet '282 englobent plus largement la molécule de dolutégravir sodique sans se limiter à une forme particulière et, dans le cas de la revendication 124, sans restriction à l'eau (hydrate) ou à tout solvant spécifique contenu dans la structure de solvate cristallin (RP, page 39).

- [112] Étant donné que les revendications au dossier sont plus étroites en portée par rapport aux revendications correspondantes du brevet '282, notre opinion préliminaire était que les revendications ne sont pas identiques ou contiguës et doivent donc être évaluées de manière appropriée selon le deuxième volet pour le double brevet d'évidence (RP, page 39) : *Sanofi*, au par. 110; *Whirlpool*, aux par. 63 à 65. En réponse, le Demandeur n'a ni contesté ni commenté cette affirmation.
- [113] Notre lettre exprimait l'opinion préliminaire qu'aucune ingéniosité inventive n'est démontrée dans le passage des revendications 123 et 124 du brevet '282 aux formes cristallines des revendications 1 et 7 au dossier, respectivement, et de même que la composition pharmaceutique de la revendication 13 au dossier n'est pas distincte sur le plan de la brevetabilité de celles des revendications 315 et 316 du brevet '282.
- [114] Nous avons d'abord fait référence aux renseignements suivants des CGC (RP, page 40) :

[TRADUCTION]

[L]a personne versée dans l'art aurait été consciente de la nécessité de cribler les candidats médicaments à petites molécules pour leurs polymorphes et hydrates dans le cadre du développement de médicaments : Hilfiker, pages 9, 10, 303 et 390 à 392; ICH, pages 8, 24 et 25; Morissette, page 276; Bavin, page 528; Byrn, page 946. De plus, elle aurait été consciente des protocoles généraux bien établis pour, à tout le moins, identifier la forme thermodynamiquement stable et les hydrates stables avec une grande probabilité, et pour tester les différences qui pourraient affecter les caractéristiques de rendement : Hilfiker, pages 11,

222, 292, 293 et 390 à 392, ICH, pages 8, 24 et 25. Il était également bien connu que des systèmes automatisés à haut débit avaient été développés, permettant de réaliser des milliers d'expériences de cristallisation avec différents solvants et conditions en peu de temps en utilisant moins de médicaments : Morissette, page 278; Hilfiker, pages 222 et 294.

- [115] Nous avons également indiqué qu'il n'y a aucune indication dans la description ou les exemples qu'il y avait des difficultés à produire du dolutégravir sodique sous forme cristalline, en faisant référence aux exemples 1I et 3I où il est montré qu'il se cristallise directement à partir de la solution sous la forme de la revendication 1 au dossier lorsque le sel de sodium est préparé à partir de la molécule parente de dolutégravir. Nous avons exprimé notre opinion préliminaire selon laquelle les exemples de production des formes cristallines des revendications 1 et 7 au dossier sont considérés de manière appropriée dans ce cas (RP, page 40) :

[TRADUCTION]

Dans *Sanofi*, la Cour suprême du Canada a pris en compte le cours réel de la conduite dans le cadre de l'analyse, même si le double brevet d'évidence implique une comparaison des revendications plutôt que de la divulgation : *Sanofi*, aux par. 106, 113 et 114.

- [116] Le Demandeur n'a ni contesté ni commenté cette affirmation dans sa réponse à notre lettre.
- [117] De la même manière que D1 (exposé ci-dessus), le brevet '282 divulgue la préparation de dolutégravir, mais pas de dolutégravir sodique, bien que cinq exemples soient fournis pour préparer des sels de composés similaires et que le sel spécifique soit le sodium dans les cinq cas. Le plus proche par sa structure est le cabotégravir sodique qui, comme indiqué ci-dessus, est presque identique au dolutégravir sodique. Les exemples utilisent tous de l'éthanol comme solvant et de l'hydroxyde de sodium comme réactif, ajouté en quantité d'équivalents molaires 1:1 par rapport à la molécule parente. Sur cette base, notre opinion préliminaire était que la personne versée dans l'art cherchant à produire le sel de

dolutégravir sodique de la revendication 123 l'aurait produit à partir de ces instructions, et probablement dans la même forme cristalline que la revendication 1 au dossier. Même si ce n'était pas le cas, l'éthanol était un solvant de criblage bien connu et notre opinion préliminaire était que la forme de la revendication 1 au dossier aurait été produite dans un criblage polymorphe à partir de l'éthanol sans ingéniosité inventive (RP, page 40).

[118] À la page 30, la R-RP a présenté trois arguments principaux que nous résumons comme suit. Tout d'abord, la même analyse d'évidence à la lumière de D1 devrait être appliquée à la question du double brevet de type évidence et au brevet '282. Deuxièmement, le niveau d'expérimentation et le fardeau pour la personne versée dans l'art d'arriver à un cristal d'un sel d'un composé sont trop élevés et donc le cristal du sel ne peut pas être évident au regard du sel du composé. Troisièmement, une formule de composé générique ne peut prédire ni rendre évident un cristal spécifique, car chaque cristal est une entité physique distincte avec ses propres propriétés uniques. Nous examinons ces arguments dans les sections suivantes.

1. L'analyse d'évidence et les conclusions correspondantes en ce qui concerne D1 ne s'appliquent pas double brevet d'évidence en ce qui concerne les revendications du brevet '282

[119] Il y a deux différences fondamentales entre l'évidence et le double brevet qui nous empêchent d'utiliser la même analyse pour les deux questions. Tout d'abord, les tests sont différents. L'examen de l'évidence est structuré pour déterminer s'il y a une invention en soi, plutôt que d'empêcher le renouvellement et l'octroi d'un second brevet pour une variation non inventive d'une invention couverte par un autre brevet. Deuxièmement, l'évidence prend en compte l'état de la technique dans son ensemble (y compris les combinaisons de références) tandis que le double brevet d'évidence se concentre sur les revendications d'un brevet délivré.

[120] Bien que le brevet canadien '282 délivré soit le brevet correspondant à D1, il existe une différence clé entre eux. Comme D1, le brevet '282 divulgue la même

[TRADUCTION] « multitude de composés qui sont individuellement décrits et couverts par les formules Markush » dans un ensemble élargi d'environ 185 revendications (comparé à un total de 56 revendications correspondantes dans D1) pour des composés, des compositions, des procédés et des utilisations médicales. Contrairement à D1, le brevet '282 délivré contient environ 255 revendications supplémentaires qui ont été ajoutées avant que le brevet ne soit accordé et qui sont dirigées vers trois composés spécifiques (environ 85 revendications chacun) : Dolutégravir, cabotégravir et la molécule de l'exemple du sel de sodium Z-4. Parmi ces revendications supplémentaires, il y a 17 revendications (y compris la revendication 123) qui sont exclusivement dirigées vers le dolutégravir sodique et ses utilisations, etc., avec 17 autres revendications couvrant ses solvates (y compris la revendication 124). À l'exception du sodium, aucun autre sel spécifique n'est expressément revendiqué, à part être englobé de manière générique dans [TRADUCTION] « ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci » pour l'une ou l'autre des trois molécules.

[121] Contrairement aux arguments présentés dans le contexte de D1 et de l'évidence, on ne peut pas dire qu'il n'y a pas d'accent sur le dolutégravir sodique dans le brevet '282 ou qu'il ne se démarquerait pas pour le lecteur versé dans l'art par rapport aux autres composés spécifiques divulgués dans le brevet. À notre avis, la personne versée dans l'art lisant le mémoire descriptif dans son ensemble, y compris l'ensemble des revendications, considérerait que le dolutégravir, le cabotégravir, la molécule Z-4 et leurs sels de sodium se distinguent comme des molécules candidates d'un intérêt particulier, de manière distincte de l'invention de genre plus large qui est divulguée dans le brevet '282.

[122] *May & Baker Ltd c. Boots Pure Drug Co* (1950), 67 RPC 23 (HL), à la page 32 (également mentionné dans *Sanofi*, au par. 110) a examiné si la modification d'un brevet pour remplacer des revendications de genre larges par des revendications plus étroites concernant deux composés individuels au sein du genre couvrirait toujours la même invention, ou des inventions différentes. Bien que ce ne soit pas dans le contexte du double brevet d'évidence, le scénario décrit était similaire :

[TRADUCTION]

Y a-t-il alors une différence dans les inventions revendiquées dans les mémoires descriptifs originaux et modifiés? D'une part, une vaste gamme de composés possibles, un fragment sans aucun doute dans l'ensemble de la chimie organique, mais si nombreux que le nombre devient insignifiant, au sein duquel personne ne peut dire quelles choses cachées pourraient être mises au jour, quels bénéfices découverts pour le soulagement de l'humanité. D'autre part, deux médicaments spécifiques. Ces inventions sont-elles les mêmes ou des inventions différentes? Vos Seigneuries, j'hésite à faire appel au bon sens, de peur que d'autres n'aient une opinion différente sur l'affaire. Pourtant, dans le consensus d'opinion de tous les juges érudits qui ont traité de cette affaire, je trouve une justification pour le point de vue que je soutiens avec la plus grande emphase, à savoir qu'il est de bon sens de dire que les inventions ne sont pas les mêmes, mais différentes : et je pense que, si elles sont différentes, la différence substantielle ne pourrait être niée.

- [123] À notre avis, cet accent mis sur les trois molécules et leurs sels de sodium, y compris le dolutégravir sodique, influencerait la manière dont la personne versée dans l'art interpréterait l'invention revendiquée des revendications 123, 124, 315 et 316, qui constitue le point de départ de l'analyse de double brevet. Plus précisément, notre avis est que ces revendications ne seraient pas interprétées comme couvrant la même invention que les revendications de genre. De plus, étant donné qu'il était bien connu que les molécules d'un intérêt particulier devaient être examinées pour leurs polymorphes afin, au minimum, d'identifier la forme thermodynamiquement stable et les hydrates, il y aurait eu une motivation pour examiner le dolutégravir sodique et les sels sodiques des deux autres molécules également, du point de vue de la personne versée dans l'art : Hilfiker, pages 9, 11, 222 et 293.
- [124] Pour ces raisons, il serait incorrect d'appliquer l'analyse de l'évidence en tenant compte de D1 à la question du double brevet de type évidence et aux revendications 123, 124, 315 et 316 du brevet '282, à notre avis. Cela étant dit, il

y a un chevauchement significatif entre ces problèmes puisque les deux considèrent l'inventivité et nous examinerons les arguments du Demandeur formulés en relation avec la production d'évidence lorsque cela est applicable.

2. Le niveau d'expérimentation et de charge pour la personne versée dans l'art ne peut pas être supposé sur la base des faits, des preuves et des arguments de Teva 2017

[125] En ce qui concerne le deuxième argument, la R-RP dit ce qui suit à la page 30 :

[TRADUCTION]

La formule chimique de la revendication 123 ne peut pas rendre évidente la forme cristalline actuellement revendiquée. Comme expliqué ci-dessus et détaillé dans *Teva 2017*, le niveau d'expérimentation et de charge pour la PVA d'arriver à un cristal d'un sel à partir d'un sel d'un composé est trop élevé.

[126] Nous convenons que les faits et la preuve dans *Teva 2017* ont établi que le travail réalisé dans ce cas aurait été perçu par la personne versée dans l'art comme difficile et prolongé. Cependant, dans la mesure où le Demandeur affirme que *Teva 2017* établit que cela sera vrai dans tous les cas, nous ne sommes pas d'accord. Au minimum, il est entendu que l'état des CGC évolue au fil du temps et près de 8 ans se sont écoulés entre les dates de revendication et de publication de cette demande et le brevet qui faisait l'objet de la décision *Teva 2017*. Par exemple, la technologie et les systèmes associés au criblage de polymorphes à haut débit auraient évolué pendant cette période : Morissette, page 278; Hilfiker, page 294.

[127] De plus, comme discuté dans le cadre des CGC, la difficulté d'obtenir un composé sous une forme utilisable varie, en fonction de la molécule et d'autres facteurs tels que la stabilité ou la pureté. Nous avons abordé les différences factuelles de *Teva 2017* en matière d'évidence dans notre lettre RP, bien que cela fasse référence à la décision de la Cour d'appel fédérale confirmant son

affaire connexe, considérant le même brevet canadien n° 2 436 668 (RP, page 31) :

[TRADUCTION]

[N]ous notons que la Cour d'appel fédérale examinant cette affaire a mis en garde contre l'extrapolation des conclusions sur la base de larges similitudes factuelles au détriment d'autres différences significatives dans une affaire donnée. Plus précisément, la Cour a déclaré que chaque affaire doit être décidée en fonction de ses faits et que la Cour inférieure dans (*Pfizer Canada Inc c. Apotex Inc*, 2017 CF 774) savait bien que cette jurisprudence n'établit pas de « règle rigide » permettant de déterminer si le criblage des sels ou d'autres travaux d'expérimentation étaient évidents ou non : *Apotex Inc c. Pfizer Canada Inc*, 2019 CAF 16 [ODV1 CAF], aux par. 41 et 42.

[128] La R-RP a soutenu à la page 20 que nous avons mal compris ce qui est dit dans ODV1 CAF et que notre déclaration n'est pas étayée par la jurisprudence citée, car elle ne s'applique pas aux nouvelles formes cristallines :

[TRADUCTION]

Il est correct que la Cour d'appel fédérale ait mis en garde lors de l'évaluation du criblage de sels. Cependant, comme souligné ci-dessus, cette déclaration ne s'applique pas à la découverte de formes cristallines de composés (voir en particulier le paragraphe [41]). L'extrapolation de la décision *Teva 2017* n'a pas été appliquée à (*Pfizer Limited c. Ratiopharm Inc*, 2010 CAF 204 [*Amlodipine*]) et (*Société Bristol Myers Squibb Canada c. Teva Canada Limitée*, 2017 CAF 76 [*Atazanavir*]), car ce ne sont pas des cristaux, mais simplement des sels de composés. La déclaration et la référence de la CAB concernant pourquoi *Teva 2017* ne peut pas nécessairement être extrapolée au cas présent ne sont pas étayées par la jurisprudence citée. En fait, il est contracté par le paragraphe [41] de *Teva 2019* comme présenté ci-dessus.

[129] *Merck Sharp & Dohme Corp c. Pharmascience Inc*, 2022 CF 417 [*Merck*] est une autre décision plus récente concernant une nouvelle forme cristalline où la Cour fédérale a examiné *Teva 2019* (c.-à-d. le compagnon de *ODV1 CAF* qui a confirmé *Teva 2017*), *Amlodipine* et *Atazanavir*, et a déclaré ce qui suit en relation avec les trois décisions : (soulignement ajouté)

[182] Dans la troisième affaire, [*Teva 2019*], des revendications relatives à une certaine forme cristalline d'un sel d'ODV particulier (le sel succinate) étaient jugées non évidentes [...] La CAF a conclu que rien dans la jurisprudence, y compris dans les arrêts *Amlodipine* et *Atazanavir*, n'appuyait le point de vue selon lequel tous les essais de criblage de sels et les essais de criblage des polymorphes ou des cristaux allaient de soi ou qu'ils ne nécessitaient que des travaux d'expérimentation courants [...]

[183] Bien que ces affaires présentent des illustrations utiles de l'application de l'analyse de l'essai allant de soi dans des affaires concernant de nouvelles formes salines et polymorphiques, j'adopte la même approche que la CAF dans [*Teva 2019*], selon laquelle chaque instance doit être jugée au regard des faits, preuves et arguments qui lui sont propres. Il n'existe pas de principe suprême selon lequel tous les essais de criblage de sels vont de soi ou ne nécessitent que des travaux d'expérimentation courants, ou que la détermination des polymorphes sera toujours non évidente. Ni l'une ni l'autre de ces affaires ne peut être utilisée pour imposer une conclusion qui n'est pas étayée par les faits ou la preuve.

[130] L'interprétation de la Cour fédérale des directives de la Cour d'appel fédérale dans *Teva 2019* soutient notre opinion préliminaire. Les faits et la preuve dans *Teva 2017* n'établissent pas que le niveau d'expérimentation et le fardeau pour une personne versée dans l'art d'arriver à un cristal d'un sel à partir d'un sel d'un composé constitueront une invention dans tous les cas. *Teva 2017* ne peut pas être utilisé pour forcer une conclusion qui n'est pas soutenue par les faits et la preuve actuels : *Merck*, au par. 183.

- [131] De plus, même si les deux affaires concernent des formes cristallines d'un composé salin dont le sel n'avait pas été fabriqué auparavant, il y a également des différences significatives entre la présente affaire et *Teva 2017* à prendre en compte, à notre avis.
- [132] Tout d'abord, le passage de description du brevet en cause dans *Teva 2017* a révélé qu'il y avait des difficultés associées à d'autres formes d'ODV et que la nouvelle forme cristalline, dite forme I, du succinate d'ODV résolvait des problèmes liés aux propriétés de formulation et à l'évitement des effets secondaires : Brevet canadien n° 2 436 668, voir les sections Contexte et Résumé de l'invention, Description pages 1 et 2. La description a également révélé des expériences dans l'article des exemples démontrant de bonnes propriétés de formulation et une biodisponibilité supérieure par rapport au promédicament ODV sur le marché (Effexor™).
- [133] En revanche, il n'y a aucune indication dans la description actuelle de difficultés associées à d'autres formes ou sels de dolutégravir (par exemple, en ce qui concerne la purification), ni que la production du sel de dolutégravir sodique ou de sa forme cristalline ait présenté des défis. De plus, comme mentionné ci-dessus, la preuve dans les exemples 1I et 3I indique que le dolutégravir sodique n'est pas le type de composé que la personne versée dans l'art considérerait comme difficile à cristalliser.
- [134] Deuxièmement, la Cour fédérale dans *Teva 2017* a conclu que le travail « réalisé par SSCI » aurait été perçu comme difficile et long, en partie en raison de la preuve qu'il a fallu plus de deux ans d'expérimentation pour trouver une forme utilisable qui surmontait les difficultés identifiées dans la description : *Teva 2017*, aux par. 33 et 279.
- [135] À notre avis, les faits spécifiques à *Teva 2017* ne devraient pas être supposés pour tous les cas impliquant des formes cristallines.
- [136] En ce qui concerne les faits spécifiques à cette affaire, nous notons que, dans le contexte de l'évidence et D1, la R-RP a fourni des preuves de dix-huit expériences de criblage de sels précédemment non divulguées impliquant trois

sels différents qui ont été réalisées [TRADUCTION] « avant d'arriver à la forme cristalline actuellement souhaitable », résumées comme suit par le Demandeur (R-RP, page 26) :

[TRADUCTION]

Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessus, de nombreuses tentatives d'obtention d'un sel de potassium, d'arginine ou de meglumine ont échoué. La formation d'une forme cristalline n'est pas du tout triviale et nécessite des expérimentations ardues.

- [137] Nous ne sommes pas enclins à accorder beaucoup de poids à cette preuve. Tout d'abord, il n'y a aucune déclaration ou indication explicite que ces expériences ont été menées en utilisant le dolutégravir et non une autre molécule. Deuxièmement, les expériences concernent le travail qui a conduit à choisir le sodium plutôt que d'autres sels, mais ce choix est déjà fait dans le brevet '282, en particulier dans la revendication 123, qui est le point de départ de l'analyse. Dans cette optique, la preuve n'aide pas à l'enquête, car elle ne traite pas du niveau d'effort ou de la charge pour passer du dolutégravir sodique de la revendication 123 à la forme cristalline de la revendication 1 au dossier.

3. Les formes cristallines ne peuvent pas être prédites ou évidentes à partir d'une formule de composé

- [138] En ce qui concerne le troisième argument, la R-RP indique ce qui suit à la page 30 :

[TRADUCTION]

De plus, comme il a été expliqué ci-dessus, de nombreux cristaux différents auraient pu être obtenus et existent pour le sel de sodium de dolutégravir. La formule du composé générique ne peut prédire ni rendre évident aucun de ces cristaux. Chaque cristal a des propriétés différentes, y compris une biodisponibilité différente, un Cmax maximal différent, un Tmax différent et une stabilité différente en présence de chaleur et de lumière.

- [139] Nous convenons que toute forme solide de toute molécule aura ses propres propriétés uniques (pour le meilleur ou pour le pire) et un agencement tridimensionnel qui ne peut être prédit avant qu'il ne soit fabriqué et caractérisé. Cependant, cela ne signifie pas nécessairement qu'une nouvelle invention est réalisée chaque fois qu'une molécule déjà revendiquée dans un autre brevet est synthétisée pour la première fois, surtout si ce brevet fournit une divulgation à caractère réalisable de la manière de la fabriquer.
- [140] Le brevet '282 fournit des instructions pour la fabrication du dolutégravir et pour la fabrication de sels de sodium de composés similaires, y compris le cabotégravir sodique, que la personne versée dans l'art serait raisonnablement en mesure d'adapter pour préparer le dolutégravir sodique en utilisant ses CGC, à notre avis.
- [141] Évidemment, il est toujours possible de rencontrer des défis ou des difficultés inattendus dans la synthèse qui nécessitent de l'ingéniosité inventive pour les surmonter. Il est bien établi en droit que l'ingéniosité inventive nécessaire pour soutenir un brevet valide peut être trouvée dans la mise en œuvre d'une idée évidente si de l'ingéniosité est requise pour la mettre en pratique. *Canadian Gypsum Co c. Gypsum, Lime & Alabastine, Canada Ltd* [1931] Ex CR 180 au par. 12; voir aussi le *Recueil des pratiques du Bureau des brevets* à la section 18.02.02e. Cependant, si tel était le cas ici, cela n'a pas été divulgué. Il n'y a aucune indication de difficultés dans la description et aucune n'est évidente dans les exemples. Il n'y a aucune preuve que quoi que ce soit a été fait autre que la synthèse de la molécule de la revendication 123 dans le brevet '282 et la caractérisation de sa forme solide.
- [142] Cela étant dit, le Demandeur a également contesté que les instructions fournies pour le cabotégravir et les autres sels de sodium auraient produit le dolutégravir sodique dans la même forme cristalline que la revendication 1 au dossier : R-RP, pages 27 et 28. Bien que le même solvant, les mêmes réactifs et les mêmes proportions molaires soient utilisés, le protocole dans le brevet '282 est réalisé entièrement à température ambiante et ajoute de l'éther éthylique : R-RP, page 27. En revanche, le protocole pour produire la forme cristalline de la

revendication 1 consiste à chauffer la solution d'éthanol à 80 °C (le point d'ébullition) et à refroidir progressivement la solution jusqu'à température ambiante, sans ajouter d'éther éthylique. Cet argument a été formulé dans le contexte de l'évidence et de D1, mais s'applique également ici, à notre avis.

- [143] Nous convenons avec le Demandeur que le changement de la température de réaction et l'ajout d'éther éthylique peuvent affecter l'agencement cristallin des molécules de dolutégravir sodique. Notre observation selon laquelle il a probablement été produit sous la même forme était spéculative. Les CGC soutiennent la position du Demandeur selon laquelle ces deux changements pourraient entraîner une forme cristalline différente de celle de la revendication 1 au dossier, et le Demandeur a soutenu que [TRADUCTION] « de nombreuses formes cristallines différentes auraient pu être obtenues » pour le dolutégravir sodique.
- [144] Cependant, à notre avis, le chimiste organique versé dans l'art dans ce domaine synthétisant le sodium de dolutégravir aurait également essayé de chauffer la solution de dolutégravir à son point d'ébullition et de refroidir progressivement à température ambiante, car il s'agit d'une technique courante et efficace pour favoriser la formation de cristaux purs. Comme indiqué ci-dessus sous les CGC, la purification et le criblage des polymorphes utilisent la même approche de cristallisation classique et les mêmes techniques. Le chimiste organique versé dans l'art aurait su que chauffer une solution saturée pour augmenter la solubilité et ajouter un anti-solvant tel que l'éther éthylique pour diminuer la solubilité sont des techniques de cristallisation standard de base qui sont utilisées au besoin dans la purification. Morissette, page 276, tableau 1; Bavin, page 528; Byrn, page 946.
- [145] Même si cela n'a pas été fait lors de l'étape de synthèse initiale, notre avis est que la personne versée dans l'art aurait refroidi une solution de dolutégravir sodique/éthanol de l'ébullition à la température ambiante dans le cours d'un criblage de polymorphes de base pour identifier la forme thermodynamiquement stable avec une grande probabilité (RP, page 40). C'est parce que l'éthanol est un solvant de criblage couramment utilisé, en raison de sa polarité, et parce que

l'identification de la forme thermodynamiquement stable favorise les expériences de cristallisation lente : Byrn, page 946; Mirmehrabi, pages 1565, 1566 et 1569; Gu. pages 119, 120, 122 et 123; Hilfiker, pages 9, 11, 292 et 293. Sur la base de la preuve dans les exemples 1l et 3l, le dolutégravir sodique n'est pas une molécule [TRADUCTION] « difficile à cristalliser » et se cristalliserait facilement dans ces conditions.

[146] À notre avis, selon la prépondérance des probabilités, il est raisonnable de penser que la personne versée dans l'art aurait produit la forme cristalline de la revendication 1 au dossier dans au moins une de ces deux étapes sans ingéniosité inventive. Compte tenu des éléments dont nous disposons actuellement, il n'y a aucune indication que l'ingéniosité inventive a été démontrée en passant de la revendication 123 du brevet '282 à la revendication 1 au dossier, et donc notre conclusion est que ces revendications ne sont pas distinctes sur le plan de la brevetabilité. Étant donné que les revendications 2 à 6 concernent la même forme cristalline que la revendication 1 au dossier, notre avis est que ces revendications ne sont pas distinctes sur le plan de la brevetabilité de la revendication 123 du brevet '282 pour les mêmes raisons.

[147] En ce qui concerne l'hydrate cristallin de la revendication 7 au dossier, notre lettre de RP a souligné qu'il n'y avait aucune indication dans la description ou preuve de la part du Demandeur que la production de la forme cristalline de la revendication 7 au dossier impliquait ou nécessitait une ingéniosité inventive : RP, page 40. Comme il a été mentionné, il y aurait eu une motivation à examiner le dolutégravir sodique spécifiquement pour ses hydrates, et l'exemple 1m montre que l'hydrate de la revendication 7 au dossier est produit en utilisant un solvant et des techniques qui sont standard pour produire des hydrates (RP, pages 40 et 41) :

[TRADUCTION]

[L]a preuve dans l'exemple 1m est que la forme hydratée s'est cristallisée à partir d'un mélange de THF et d'eau. Plus précisément, la forme cristalline

de la revendication 1 au dossier a été dissoute dans une solution de THF-eau à 30 °C, de l'hydroxyde de sodium a été ajouté et le mélange a été agité à température ambiante pendant 2 heures. Les cristaux ont été filtrés, lavés avec un mélange de THF-eau, de THF, puis séchés à 85 °C. Ces cristaux sont la forme cristalline 13b qui fait l'objet de la revendication 7 au dossier.

À partir de cet exemple, l'hydrate a été préparé en utilisant un solvant bien connu mélangé à de l'eau et des techniques qui faisaient partie des connaissances générales courantes. Il était également bien connu de maintenir les températures de séchage inférieures au point d'ébullition de l'eau lors de la préparation des hydrates afin d'éviter l'évaporation de l'eau et la désolvatation des cristaux : Hilfiker, page 222.

- [148] Le Demandeur n'a pas fourni d'arguments concernant nos opinions préliminaires relatives à la forme de cristal hydraté du dolutégravir sodique, choisissant plutôt de proposer la suppression des revendications 7 à 12 au dossier.
- [149] Puisqu'il n'y a aucune indication que l'ingéniosité inventive était requise ou manifestée pour passer de la revendication 124 du brevet '282 à la revendication 7 au dossier, notre conclusion est que ces revendications ne sont pas distinctes sur le plan de la brevetabilité. Étant donné que les revendications 8 à 12 concernent la même forme de cristal hydraté que la revendication 7 au dossier, notre avis est que ces revendications ne sont pas distinctes sur le plan de la brevetabilité de la revendication 124 du brevet '282 pour la même raison.
- [150] De plus, notre avis est que la composition pharmaceutique de la revendication 13 au dossier, comprenant les formes cristallines des revendications 1 à 6 et 7 à 12, n'est pas non plus distincte sur le plan de la brevetabilité des revendications correspondantes 315 et 316 comprenant le sel et le solvate des revendications 123 et 124, respectivement, pour les mêmes raisons.

[151] Pour toutes ces raisons, notre conclusion est que les revendications 1 à 13 au dossier ne visent pas un objet brevetable distinct des revendications 123, 124, 315 et 316 du brevet '282.

LES REVENDICATIONS PROPOSÉES NE SONT PAS DISTINCTES SUR LE PLAN DE LA BREVETABILITÉ DES REVENDICATIONS DU BREVET '282

[152] Comme il a été mentionné, le Demandeur a soumis un ensemble de revendications proposé qui retirerait les revendications 7 à 12 au dossier, conserverait les revendications 1 à 6 au dossier et renumérotait la revendication 13 au dossier en tant que revendication 7. Nous sommes d'accord avec le Demandeur que cette modification réglerait l'irrégularité du caractère indéfini concernant la revendication 8. Cependant, cette modification ne réglerait pas l'irrégularité de double brevet. Nous avons déjà conclu que les revendications 1 à 6 et 13 au dossier ne sont pas distinctes sur le plan de la brevetabilité des revendications 123 et 315 du brevet '282, et donc la modification proposée ne rendrait pas les revendications acceptables. Par conséquent, la modification proposée ne peut pas être considérée comme une modification « nécessaire » au sens du paragraphe 86(11) des *Règles sur les brevets*.

RECOMMANDATION DE LA COMMISSION

[153] Compte tenu de ce qui précède, nous recommandons que la demande soit rejetée aux motifs que la revendication 8 est indéfinie et n'est pas conforme au paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*, et que les revendications 1 à 13 ne sont pas distinctes sur le plan de la brevetabilité des revendications 123, 124, 315 et 316 du brevet canadien 2 606 282, en contravention à la doctrine du double brevet d'évidence.

Cara Weir

Marcel Brisebois

Philip Brown

Membre

Membre

Membre

DÉCISION DU COMMISSAIRE

[154] Je souscris aux conclusions de la Commission et à sa recommandation de rejeter la demande aux motifs que la revendication 8 est indéfinie et n'est pas conforme au paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*, et que les revendications 1 à 13 ne sont pas distinctes sur le plan de la brevetabilité des revendications 123, 124, 315 et 316 du brevet canadien 2 606 282, en contravention à la doctrine du double brevet d'évidence.

[155] En conséquence, conformément à l'article 40 de la *Loi sur les brevets*, je refuse d'accorder un brevet pour cette demande. Conformément à l'article 41 de la *Loi sur les brevets*, le Demandeur dispose d'un délai de six mois pour interjeter appel de ma décision à la Cour fédérale du Canada.

Konstantinos Georgaras
Commissaire aux brevets

Fait à Gatineau (Québec)
ce 22^e jour d'août 2025.