

0703812834

IN NAAM DER KONINGIN!  
**Vonnis**

---

**RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE**

Sector civiel recht

**Vonnis van 1 september 2010**

in de zaak met zaaknummer / rolnummer: 352538 / HA ZA 09-3929 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**TEVA PHARMACEUTICALS EUROPE B.V.**,  
gevestigd te Utrecht,  
eiseres,  
advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage,

tegen

de vennootschap naar vreemd recht  
**AVENTIS PHARMA S.A.**,  
gevestigd te Antony, Frankrijk,  
gedaagde,  
advocaat mr. E. Grabandt te 's-Gravenhage,

en in de zaak met zaaknummer/rolnummer 356149 / HA ZA 10-59 van

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**SANDOZ B.V.**  
gevestigd te Almere
2. de rechtspersoon naar vreemd recht  
**HEXAL A.G.**  
gevestigd te Holzkirchen, Duitsland,

eiseressen,  
advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage,

tegen

de vennootschap naar vreemd recht  
**AVENTIS PHARMA S.A.**,  
gevestigd te Antony, Frankrijk,  
gedaagde,  
advocaat mr. E. Grabandt te 's-Gravenhage.

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

2

Eiseressen worden hierna respectievelijk Teva, Sandoz en Hexal genoemd en gezamenlijk Teva c.s. Gedaagde wordt hierna Aventis genoemd.

De zaak is voor Teva behandeld door mr. O.P. Swens, advocaat te Amsterdam en voor Sandoz en Hexal door mr. P. Burgers en mr. M.A.R. Vermunt, advocaten te Amsterdam. Voor Aventis is de zaak behandeld door mr. L. Oosting, advocaat te Amsterdam.

## 1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure in de zaak met rolnummer 09-3929 blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 1 oktober 2009 houdende verlof om te dagvaarden volgens het versneld regime in octrooizaken;
- de dagvaarding d.d. 5 oktober 2009;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 18 november 2009, met producties 1 t/m 19;
- de aanvullende beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 10 december 2009 houdende aanpassing van het procesregime;
- de akte overlegging producties tevens houdende wijziging van eis d.d. 17 maart 2010, met producties 20a en 20b;
- de conclusie van antwoord d.d. 17 maart 2010, met producties 1 t/m 10;
- de akte houdende overlegging producties 21-36 zijdens Teva d.d. 2 juli 2010, met producties 21 t/m 36;
- de akte aanvullende producties zijdens Aventis d.d. 2 juli 2010, met producties 11 t/m 15;
- de akte houdende overlegging van producties zijdens Teva d.d. 2 juli 2010, met productie 37;
- de pleidooien gehouden op 2 juli 2010 en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities zijdens Teva (tezamen met Sandoz en Hexal) en Aventis, waarin doorgehaald de paragrafen 5.44 t/m 5.53 die niet zijn gepleit.

1.2. Het verloop van de procedure in de zaak met rolnummer 10-59 blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 8 december 2009 houdende verlof om te dagvaarden volgens het versneld regime in octrooizaken;
- de dagvaarding d.d. 8 december 2009;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 6 januari 2010, met producties 1 t/m 17;
- de conclusie van antwoord d.d. 17 maart 2010, met producties 1 t/m 10;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Sandoz en Hexal d.d. 2 juli 2010, met producties 18 t/m 36;
- de akte aanvullende producties zijdens Aventis d.d. 2 juli, met producties 11 t/m 15;
- de akte houdende overlegging van producties zijdens Sandoz en Hexal d.d. 2 juli 2010, met productie 37;
- de pleidooien gehouden op 2 juli 2010 en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities zijdens Sandoz en Hexal (tezamen met Teva) en Aventis, waarin doorgehaald de paragrafen 5.44 t/m 5.53 die niet zijn gepleit.

1.3. In beide zaken is vonnis bepaald op heden.

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

3

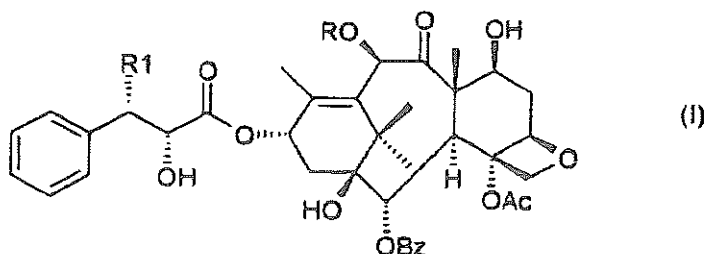
## 2. De feiten

2.1. Aventis is houdster van het Europese octrooi EP 0 593 656 (hierna: 'EP 656' of 'het octrooi') voor *Nouvelles compositions à base de dérivés de la classe des taxanes* ("Nieuwe samenstellingen op basis van derivaten van de klasse van de taxanen"), verleend op 22 januari 1997 op basis van een op 3 juli 1992 ingediende aanvraag onder oproeping van de prioriteit van de Franse aanvraag FR 9108527 van 8 juli 1991. EP 656 is onder meer van kracht in Nederland. Er is geen oppositie ingesteld tegen EP 656.

2.2. Op 28 oktober 2008 heeft Aventis het Europees Octrooibureau verzocht om EP 656 centraal te beperken op grond van art. 105a-105c EOV (2000). Dit verzoek is op 5 mei 2009 ingewilligd. Op 7 oktober 2009 is het aldus beperkte octrooi met aangepaste beschrijving gepubliceerd onder EP 0 593 656 B3. De oorspronkelijke conclusies van EP 656 betroffen verschillende farmaceutische samenstellingen op basis van taxanen opgelost in een mengsel van ethanol (als oplosmiddel) en polysorbaat (als oppervlakte-actief middel). De twee voorkeursverbindingen betroffen paclitaxel, als geneesmiddel op de markt gebracht onder de naam Taxol, en docetaxel, de werkzame stof van het geneesmiddel dat door Aventis in Nederland op de markt wordt gebracht onder de naam Taxotere. De beperkte conclusies zien alleen nog op samenstellingen die docetaxel bevatten.

2.3. De centraal beperkte conclusies luiden in de authentieke (Franse) taal als volgt:

1. Compositions à base de produits de la classe des taxanes de formule (I)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène et R1 un radical tertiobutoxycarbonylamino en solution dans un mélange d'éthanol et de polysorbate.

2. Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce qu'elles contiennent entre 6 et 15 mg/ml de composé de formule (I) en solution dans un mélange d'éthanol et de polysorbate.
3. Perfusions caractérisées en ce qu'elles contiennent environ 1 mg/ml de composé de formule (I), moins de 35 ml/l de polysorbate et moins de 35 ml/l d'éthanol.

In de Nederlandse vertaling luiden deze beperkte conclusies als volgt:

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

4

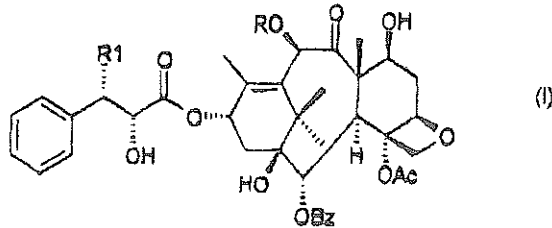
- 
1. Samenstellingen op basis van producten van de klasse van taxanen met formule (I) waarin R een waterstof voorstelt en R1 een tert.-butoxycarbonylaminogroep is, in een mengsel van ethanol en polysorbaat.
  2. Samenstellingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze tussen 6 en 15 mg/ml van de verbinding volgens formule (I) in oplossing in een mengsel van ethanol en polysorbaat bevatten.
  3. Perfusievloeistoffen, met het kenmerk, dat deze ongeveer 1 mg/ml van de verbinding volgens formule (I), minder dan 35 ml/l polysorbaat en minder dan 35 ml/l ethanol bevatten.
- 2.4. Aventis heeft het octrooi in onderhavige procedure uitsluitend verdedigd aan de hand van het navolgende hoofdverzoek (hierna aangeduid als 'het hoofdverzoek'):
1. Farmaceutische samenstellingen op basis van producten van de klasse van taxanen met formule (I) waarin R een waterstof voorstelt en R1 een tert.-butoxycarbonylaminogroep is, in een mengsel van ethanol en polysorbaat.
  2. Samenstellingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze tussen 6 en 15 mg/ml van de verbinding volgens formule (I) in oplossing met een mengsel van ethanol en polysorbaat bevatten.
  3. Perfusievloeistoffen, met het kenmerk, dat deze ongeveer 1 mg/ml van de verbinding volgens formule (I), minder dan 35 ml/l polysorbaat en minder dan 35 ml/l ethanol bevatten.
- 2.5. Subsidiair verdedigt Aventis de geldigheid van EP 656 op basis van het navolgende hulpverzoek (hierna aangeduid als 'het hulpverzoek'):
1. Gebruik van samenstellingen op basis van producten van de klasse van taxanen met formule (I) waarin R een waterstof voorstelt en R1 een tert.-butoxycarbonylaminogroep is, in een mengsel van ethanol en polysorbaat voor de vervaardiging van perfusievloeistoffen voor de behandeling van tumoren en leukemie.
  2. Gebruik van samenstellingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze tussen 6 en 15 mg/ml van de verbinding volgens formule (I) in oplossing met een mengsel van ethanol en polysorbaat bevatten.
  3. Perfusievloeistoffen, met het kenmerk, dat deze ongeveer 1 mg/ml van de verbinding volgens formule (I), minder dan 35 ml/l polysorbaat en minder dan 35 ml/l ethanol bevatten.
- 2.6. Paragrafen 1 t/m 14 van de aangepaste beschrijving EP 656 (B3) luiden als volgt:

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

5

[0001] La présente invention concerne une nouvelle forme pharmaceutique à base d'un agent thérapeutique ayant une activité antitumorale et antileucémique. Elle concerne plus particulièrement une nouvelle forme injectable contenant des produits de la famille des taxanes tels que notamment un des analogues du taxol ou dérivé de formule générale suivante :



[0002] Dans la formule (I), R représente un atome d'hydrogène, le symbole R<sub>1</sub> représente un radical tertibutoxycarbonylamino. Le composé est plus connu sous la dénomination de Taxotère.

[0003] Ce produit présente in vivo une activité importante sur les tumeurs malignes ce qui a permis de l'étudier dans le traitement des maladies résistantes à toutes les autres thérapies anticancéreuses.

[0004] Malheureusement ce produit présente une solubilité dans l'eau tellement faible qu'il a été nécessaire de préparer une formulation pour préparation injectable à base d'agent tensioactif et d'éthanol. L'éthanol, est le meilleur solvant qui permette de solubiliser la molécule répondant à la formule (I).

[0005] A titre d'exemple, selon la publication de Rowinsky, Lorraine, Cazenave et Donehower parue dans le Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, No 15, pages 1247 à 1259, le 1<sup>er</sup> Août 1990, on prépare une première solution, dite "solution mère", contenant environ 6 mg/ml de taxol dans un mélange solvant composé de :

- 50 % en volume d'éthanol
- 50 % en volume de Crémophor® EL.

[0006] Lors de l'injection, cette solution est mélangée avec un liquide de perfusion contenant du chlorure de sodium ou du dextrose. Pour obtenir un mélange stable, d'un point de vue physique comme d'un point chimique, les auteurs de cet article disent qu'il faut limiter la concentration en principe actif dans le soluté de perfusion à des concentrations d'environ 0,03 à 0,6 mg/ml (voir publication précédente page 1251, colonne 1, troisième paragraphe).

[0007] Or il est souhaitable de pouvoir injecter des doses suffisantes de principe actif, pour cela les cliniciens désirent injecter des concentrations en principe actif comprises entre environ 0,3 et 1 mg/ml dans le liquide de perfusion, au delà de ces doses apparaissent des phénomènes de chocs anaphylactiques difficiles à maîtriser dus pour l'essentiel au Crémophor® (voir la publication de Rowinsky page 1250 deuxième colonne dernier paragraphe).

[0008] Toujours selon cette publication, pour obtenir de telles concentrations (entre 0,3 et 1 mg/ml) il est nécessaire d'injecter des solutions contenant en même temps que le principe actif des concentrations en chacun des composés suivants, éthanol et surtout Crémophor®, d'environ 8 g pour 100 ml de soluté. Le traitement demandant souvent l'administration de doses élevées de principe actif et la concentration du principe actif dans la solution étant relativement faible l'injection de fort volume a pour effet de provoquer durant le traitement en plus des manifestations anaphylactiques des manifestations d'éthylisme.

[0009] Il a été découvert par la mise en oeuvre des formes pharmaceutiques de la présente invention que l'on pouvait supprimer le Crémophor® et diminuer fortement les concentrations en éthanol.

[0010] Pour cela on prépare une solution mère contenant le principe actif dans un mélange de solvants composé d'éthanol qui est le meilleur solvant biocompatible de principe actif de la classe des taxanes et d'un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates commercialisés notamment sous la dénomination Tween.

[0011] La solution mère est préparée par dissolution du principe actif dans l'éthanol puis addition progressive de l'agent tensioactif. On peut ainsi préparer des solutions contenant 10 à 100 mg/ml de principe actif dans un mélange contenant environ 50 % d'agent tensioactif.

[0012] L'objet de la présente invention est le suivant: le Crémophor® décrit dans la publication du Journal of National Cancer Institute a été remplacé par un polysorbate. En effet, lorsque l'on utilise un soluté injectable contenant de l'éthanol

et comme agent tensioactif le polysorbate 80 à la place du Crémophor®, au niveau clinique, il est apparu que les réactions anaphylactiques étaient fortement diminuées par rapport à l'utilisation du même soluté préparé avec le Crémophor®. En plus de cet avantage considérable, il est apparu de façon tout à fait étonnante que dans les flacons de solution mère, la concentration en principe actif peut atteindre 15 mg/ml. Le liquide de perfusion après dilution de ces flacons contient une quantité d'éthanol comme une quantité de tensioactif diminuée par un peu plus de deux.

[0013] Les perfusions préparées à partir des solutions mères précédentes et contenant une concentration en principe actif de, par exemple, 1 mg/ml, ce qui est une préférence, contiennent moins de 50 ml/l de polysorbate et d'éthanol, ce qui représente une diminution d'environ 40 % par rapport aux perfusions de l'art antérieur.

[0014] Ces perfusions sont stables d'un point de vue physique, c'est à dire qu'on ne voit apparaître aucun phénomène de précipitation avant environ 8 heures.

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

6

2.7. Docetaxel is werkzaam tegen leukemie en tumoren. De stof is zeer cytotoxisch en dient daarom intraveneus te worden toegediend in de vorm van een infuusvloeistof, ook wel aangeduid als perfusievloeistof, wat waterige oplossingen zijn. Docetaxel is zeer slecht oplosbaar in water, waardoor het de neiging heeft neer te slaan in een infuusvloeistof.

2.8. In *Taxol: A Novel Investigational Antimicrotubule Agent* van E.K. Rowinsky et al. gepubliceerd in *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 82, 1990, p. 1247 – 1259 (hierna ook aangeduid als 'Rowinsky'), zijn pre-klinische studies en klinische studies met taxol beschreven. Onder meer de navolgende passages zijn daarin opgenomen:

Taxol is supplied by the NCI as a concentrated sterile solution of 6 mg/mL in 5-mL ampules (30 mg per ampule). Because of taxol's aqueous insolubility, it is formulated in 50% cremophor EL and 50% dehydrated alcohol. The contents of the ampule must be diluted further in either 0.9% sodium chloride or 5% dextrose (81). During early phase I and II studies, taxol was diluted to final concentrations of 0.03–0.60 mg/mL. These concentrations were demonstrated to be stable for 24 and 3 hours, respectively, in early stability studies (81). This short stability period required the

administration of large volumes of fluids and/or drug preparation at frequent intervals for patients receiving higher doses. In recent studies (91,92), concentrations of 0.3–1.2 mg/mL in either 5% dextrose or normal saline solution have demonstrated both chemical and physical stability for at least 12 hours. Only glass or polyolefin containers and polyethylene-lined nitroglycerin tubing have been recommended for drug administration since significant amounts of the plasticizer diethylhexylphthalate are leached from plastic tubing and solution bags containing polyvinyl chloride after contact with cremophor (91).

2.9. Het artikel van F. Guéritte-Voegelein et al., *Relationships between the Structure of Taxol Analogues and Their Antimitotic Activity*, gepubliceerd in: *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 34, 1991, p. 992-998 (hierna ook aangeduid als 'Guéritte-Voegelein'), vermeldt de resultaten van onderzoek naar de geschiktheid van verschillende synthetische analogen van taxol voor de behandeling tegen kanker. Onder *Conclusions* is onder meer het volgende vermeld:

Of all the compounds examined in Tables I and II, one of the most potent, *N*-debenzoyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-10-deacetyl taxol (13a) named taxotere, was selected for evaluation as a potential anticancer agent and so far has shown excellent antitumor activity against several models of grafted murine tumors.<sup>23</sup> Moreover taxotere (13a) showed a better solubility in excipient system (polysorbate 80/ethanol, 1:1) than the two others most active compounds taxol (1) and *N*-debenzoyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)taxol (16a).

2.10. Aventis heeft op 16 juli 1987 een octrooiaanvraag ingediend voor '*Dérivés du taxol, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent*'. De aanvraag is onder nummer EP 253 738 A1 (hierna: EP 738) gepubliceerd op 20 januari

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

7

1988. Octrooi is verleend op 31 januari 1990. De Amerikaanse equivalent daarvan, US 4,814,470 (hierna: US 470), is verleend op 21 mei 1989. Voor Taxotere is (op basis van EP 738) een aanvullend beschermingscertificaat van kracht met gelding tot 26 november 2010.

2.11. In EP 738 is beschreven dat taxol een bijzonder waardevol middel is tegen leukemie en tumoren, alsmede dat de door EP 738 onder bescherming gestelde taxol-derivaten een significant grotere activiteit hebben dan taxol.

2.12. EP 738 beschrijft docetaxel in Voorbeeld 1 (*On obtient ainsi 94 mg de produit de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, R1 représente un radical hydroxy et R2 représente un radical tertibutoxycarbonylamino (2'R, 3'S)*), p. 5, r. 31-32).

2.13. In het (ongenummerde) voorbeeld op p. 8, r. 20 e.v. van de beschrijving van EP 738 wordt een mengsel van docetaxel, Emulphor EL 620 en ethanol (1:1) beschreven als volgt:

*On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique. La composition est administrée par introduction dans une perfusion d'un soluté physiologique pendant 1 heure.*

2.14. In het handboek *Liposomes, From Biophysics to Therapeutics*, 1987, bewerkt door M.J. Ostro (hierna ook aangeduid als 'Ostro') is een in 1984 door de FDA verschaft lijst bekende (en FDA-goedgekeurde) oppervlakteactieve stoffen voor intraveneus gebruik opgenomen als *Table 2 Approved Vehicles for Parenteral Drug Administration*. De volgende stoffen en groepen van stoffen komen daarop voor:

- polyethylene glycols
- polyoxyethylated fatty acid derivatives
- polyoxyethylated castor oil
- polysorbates (polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters)
- propylene glycol
- sodium desoxycholate

2.15. Op p. 349-351 van Ostro zijn de volgende passages opgenomen:

*The major dilemma in the pharmaceutical formulation of solubilized parenteral products is toxicity that is associated with most of the available commercial surfactants. Several articles that have reviewed the toxicity of ionic or nonionic surfactants have been published (...) Essentially, the hemolytic activity of most ionic agents (...) precludes their use in parenteral applications. Although nonionic surfactants such as polyoxyethylene sorbitan esters possess reduced toxic effects (...), biochemical effects such as protein denaturation (...), loss of membrane-bound enzyme activity (...), changes in capillary permeability (...), or increases in cellular histamine release(...) have been well noted. Presently only a handful of surfactants are approved for use in parenteral formulations. (...) One more recently applied surfactant is Cremophor EL, a polyoxyethylated castor oil. This surfactant has been the subject of concern because adverse responses in humans have been observed (...).*

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

8

*Another class of surfactants applied to human clinical studies are the block copolymers of propylene and ethylene oxides termed Pluronic or polyoxamer. (...) significant adverse reactions (...) have been reported (...).*

2.16. In Flüssige Arzneiformen schwerlöslicher Arzneistoffe, hoofdstuk III *Nebenwirkungsarme Lösungsvermittler für parenterale Arzneiformen* van S. Lang uit 1990 (hierna ook aangeduid als 'Lang') is onder het kopje *1.3 Solubilisatoren* onder meer het navolgende opgenomen:

Diese letzte Gruppe sind die sog. Mizellbildner (Tab. 2). Auf diese Substanzklasse werden sich die weiteren Ausführungen konzentrieren.

Wenn man die Injektionspräparate untersucht, die Lösungsvermittler vom Typ Mizellbildner enthalten, dann stellt man fest, daß sich die Zahl auf 3-4 Lösungsvermittler beschränkt.

Tab. 2: Handelsübliche Solubilisatoren für Parenteralia.

Cremophor® EL	=	Polyoxyl 35 - Castor oil (USP/NF)
Tween® 80	=	Polysorbat 80
Nikkor® HCO 60	=	Polyoxyl-60-Hydrogenated Castor oil
Solutol® HS 15	=	12-Hydroxystearinsäure - PEG 680 - Ester
Pluronic® F 68	=	Polyoxamer 188
Mischmizellen	=	Kombination von Lecithin mit Gallensäuren

Hierbei sind die sog. Mischmizellbildner auf Basis Lecithin/Gallensäure nicht berücksichtigt.

2.17. In het handboek *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 29<sup>e</sup> editie, 1989 (hierna ook aangeduid als 'Martindale'), is op p. 1246 over *Polyoxyl 35 Castor Oil* onder het hoofdje *Adverse Effects* vermeld:

*Polyethoxylated castor oils (Cremophor EL) used as vehicles in various intravenous injections have been associated with severe anaphylactoid reactions and hyperlipidaemias.*

Op pagina 1247 is onder *Adverse effects and Precautions* over polysorbaten onder meer vermeld:

*(...) caution should be observed in using any injectable product containing large amounts of polysorbate when treating low birth-weight infants.*

2.18. In het *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 1986, (hierna ook aangeduid als 'The Handbook') in het hoofdstuk over *Polyoxyethylene Castor Oil Derivatives* is op p. 222/223 in punt 14 *Safety*, onder het hoofdje *parenteral administration* vermeld:

*There have been reports of anaphylactic reactions in animals and humans after parenteral administration of pharmaceutical products containing Cremophor EL.*

2.19. In *The Handbook* staat in het hoofdstuk dat handelt over polysorbaten op p. 227 in punt 14 *Safety* vermeld:

*Polysorbates are well tolerated, practically non-irritating and of very low toxicity.*



0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

9

2.20. In het *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie* van R. Voigt uit 1987 (hierna ook aangeduid als 'Voigt') is op p. 345 onder het kopje 17.4.4.6. *Fettsäureester des Polyoxyethylens* een tabel weergegeven met diverse van deze stoffen, waaronder Cremophor EL. De voetnoot bij Cremophor EL vermeldt :

*Nicht als Lösungsvermittler bei Injektions- und Infusionspräparaten anwenden, führt zu Überempfindlichkeiten und gegebenenfalls zu lebensbedrohlichen Zuständen.*

Op p. 480 van Voigt is vermeld:

*Unter den nichtionogenen Tensiden sind es vor allem Tween 20® und Tween 80® (neben Saccharoseestern u. a.), die zur Solubilisierung der genannten und zahlreicher weiterer Arzneistoffe (Chloramphenicol, Theophyllin, Benzocain, Barbitursäurederivate, Sulfonamide, Salicylsäure) herangezogen werden.*

2.21. In *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*, 1986 (hierna ook aangeduid als 'Hunnius'), is onder *Polysorbate* vermeld:

*P. sind gut verträglich, praktisch reizlos und sehr wenig toxisch.*

2.22. In het artikel *Development of a parenteral formulation for the anti-tumour agent acronycine* van R.T. Dorr et al, gepubliceerd in *Journal of Drug Development* 1988, 1(1), p. 31 e.v. (hierna ook aangeduid als 'Dorr'), zijn (op p. 32, lk) met Emulphor geassocieerde bijwerkingen genoemd:

*However, Emulphor has been occasionally associated with severe toxicities including phlebitis, hypotension, bronchospasm with urticaria and facial flushing.*

2.23. Professor L.D. Schrijvers, oncoloog en partij-deskundige aan de zijde van Teva c.s. heeft onder meer het navolgende schriftelijk verklaard:

12. *Gueritte Vögelein further states "moreover" that taxotere showed a better solubility in "excipient system" polysorbate 80/ethanol, 1:1, than the two other most active compounds, paclitaxel (taxol®) and N-debenzoyl-N-(tert-butoxycarbonyl)taxol. I read this sentence as a direction toward further clinical study with docetaxel using the formulation in polysorbate 80/ethanol.*

13. *In 1990, it was commonly known that dimethyl sulfoxide (DMSO) was an excipient appropriate for in vitro studies, but that it was not commonly used in humans by reason of its toxicity. (...)*

22. *As clinical specialists, in selecting a drug for administration to a patient, we balance the benefit of the drug in treating the (possibly very serious) illness against the severeness of the side effects, and possible alternatives. It is possible that the disease is so serious, and the drug so effective treating it, that as a clinical physician, one 'accepts' the serious side effects of the drug. In clinical practice, one tries to deal with this situation*

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

---

10

*by trying to reduce the side effects. This is, for instance, done in paclitaxel, which is still dissolved in cremophor. Patients taking paclitaxel are pre-treated with corticosteroids to reduce the risk of allergic reactions to cremophor. Another option is to change the initial infusion time.*

23. *Although clinical physicians in practice try to work with these types of solutions, we prefer, of course, that the drug formulation be improved such that the negative side effects will not occur anymore. If, as in the case at hand, the side effects are due to the use of cremophor in the formulation, it is quite clear that it is desirable to achieve a new formulation for the drug, without cremophor. (...).*
24. *An important aspect, which should not be forgotten, is that every patient is different. Not every patient responds in the same way to drug formulations. Therefore, even if in a large number of patients the benefit of a drug in treating a serious illness outweighs the severe side effects of excipients, this still is a statement that applies to all patients. Clinical physicians, therefore, always find it desirable that more than one formulation of a drug is available. Having several formulations available is desirable, since a clinical physician always tries to find for each patient individually the best treatment.*

2.24. Dr. P.J. Rue, formuleringsdeskundige en partij-deskundige aan de zijde van Teva c.s., heeft onder meer het navolgende schriftelijk verklaard:

18. *For hydrophobic, highly water insoluble drugs, it has been known for a long time (also before 1991) that it may be possible to increase their apparent aqueous solubility by the use of aqueous soluble, micelle forming surfactants. Micelles are aggregates of surfactant molecules. This type of surfactant molecules consist of a hydrophilic part and a hydrophobic part. The balance of hydrophilic to lipophilic properties is expressed by way of the so-called HLB (hydrophilic-lipophilic balance).*
19. *In a micelle, the hydrophobic parts of the surfactant molecule face towards the centre of the aggregate and the hydrophilic parts towards the aqueous environment outside the aggregate. (...) In the centre of the aggregate there is a highly hydrophobic region in which a hydrophobic drug can be solubilized. The amount of drug that can be solubilized depends on the number of micelles which is determined by the concentration of the surfactant in aqueous solution.*
24. *The skilled formulator, when faced with the task of finding an alternative for Emulphor EL would proceed as follows.*
25. *First, one would concentrate on substituting Emulphor EL with a substance which is, as regards the relevant properties, similar to Emulphor EL. One would consider surfactants that are capable of forming micelles, have a similar HLB, are non-ionic and which are in liquid form*

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

11

at room temperature. The surfactant should, of course, be approved by the regulatory authorities for use in i.v. administration.

28. *The polyethylene glycols and propylene glycols mentioned in Ostro are not micelle-forming. The polyoxyethylated castor oils are in the group of surfactants one wants to avoid due to the side-effects. The suitable (i.e. liquid) polyoxyethylated fatty acid derivatives are castor oil derivatives and belong thus to group of compounds to be avoided. Sodium desoxycholate is an ionic surfactant and would thus be not suitable. (...)*
29. *As regards suitability to replace Emulphor EL in the specific formulation, one would take into account the HLB value, which is 15.0 for Polysorbate 80 (annex 2 [The Handbook - rb], p. 227, upper left) and 12-14 for Emulphor EL/ Cremophor EL (annex 2, p. 221, r. column, under "typical properties", "HLB"), and also ethanol solubility, because the replacement is to be dissolved in ethanol, as in the Emulphor EL/ethanol/docetaxel formulation of US 470. Polysorbate 80 is ethanol soluble (annex 2, p. 227, upper left, at "EtOH" there is an "L" (meaning soluble) for Polysorbate 80), as is Emulphor EL. Thus, an obvious candidate to test as a replacement for Cremophor EL / Emulphor EL as a surfactant would be a polysorbate, in particular Polysorbate 80. As regards safety, the Handbook of Pharmaceutical Excipients reads on Polysorbate: "Polysorbates are well tolerated, practically non-irritating and of very low toxicity." (annex 2, p. 227, left column, under "safety"). This is in contrast to the large paragraph on safety of the castor oils (annex 2, pp. 222 and 223).*
30. *Moreover, Polysorbate 80 had already been used as a surfactant for some years (as from 1987 in the Netherlands) in the Cordarone® product of Sanofi-Aventis for i.v. use per infusion. Cordarone® is a formulation of amiodarone, a lipophilic active ingredient. Another product that had been on the market for several years in 1991 was Vepesid® of Bristol-Meyers Squibb, an injection fluid of etoposide for i.v. infusion containing Polysorbate 80 (approved by the FDA in early 1984). These products had proven to be safe in clinical practice for a number of years. (...)*
32. *I was asked whether the article of Masini would make a difference for the skilled formulator in 1991 who had the initial idea, based on the available products containing Polysorbate 80, and his preliminary assessment of similarity of relevant properties, to replace Emulphor EL by Polysorbate 80 in the formulation of US 470. I do not think so. The proof of safety for i.v. infusion application in humans comes from the fact that products containing Polysorbate 80 had been on the market for several years, and were not withdrawn for safety reasons unlike at least one product containing Cremophor EL. Also the fact that the Handbook of Pharmaceutical Excipients reports Polysorbate 80 as being safe, would be a relevant factor.*

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

---

12

2.25. Professor Dr. H.W. Frijlink, eveneens formuleringsdeskundige en partijdeskundige aan de zijde van Teva c.s. heeft onder meer het navolgende schriftelijk verklaard:

16. *Emulphor EL is a so-called micelle-forming surfactant with a hydrophilic-lipophilic balance (HLB) value of 12 to 14 (...). This means that it is a suitable surfactant for use in combination with lipophilic drugs (i.e. difficult to dissolve in water)*
17. *In first instance the formulator would certainly try to replace the Emulphor EL/Cremophor EL by another micelle-forming surfactant with about the same HLB value. Furthermore, this surfactant must (ultimately) be suitable for use in an i.v. infusion (i.e. in a parenteral dosage form)*
18. *In 1991 the number of surfactants that was generally known to be suitable for use in parenteral dosage forms was limited. As e.g. described by Lang (in: Flüssige Arzneiformen Schwerlöslicher Arzneistoffe, 1989, page 63, annex 3) the number of common, suitable surfactants is limited to not more than five materials: Cremophor EL, Tween 80 (polysorbate 80), Nikkol HCO 60, Solutol HS 15 and Pluronic F68 (see table 2). Next to these materials, "Mischmizellen auf basis Lecithin/Gallensäure" are mentioned (first line below table 2).*
19. *Of this range of surfactants a replacement of the Cremophor EL by Polysorbate 80 would be a logical choice and most likely the first choice of the formulation scientist. The HLB (hydrophilic-lipophilic balance) value of Polysorbate 80 is 15,0-15,3 (annex 2) which indicates that the solubilizing properties of Polysorbate 80 are similar to that of Cremophor EL/Emulphor EL (with a HLB value of 12 to 14). The HLB values of some the other surfactants differ more from that of Cremophor EL/Emulphor EL. For Nikkol HCO 60: (14- 17), for Solutol HS 15: (14-16) and for Pluronic F68: (29). Moreover, Polysorbate 80 is soluble in both ethanol and water and it gives clear solutions, which is preferable for a concentrate of which infusions are to be prepared. With respect to the "Mischmizellen auf basis Lecithin/Gallensäure", Lang mentions that these are not very stable (see paragraph 3 on page 71, annex 3). So, a rational choice would therefore be to start investigations with in any event Polysorbate 80.*

2.26. In de schriftelijke verklaring van Professor Dr. K. Park, formuleringsdeskundige en partij-deskundige aan de zijde van Aventis, is onder meer het navolgende opgenomen:

15. *Given these issues, it is neither easy nor obvious what formulation to develop based on the properties of the drug. There are multiple complex factors at play and formulating injectables is highly unpredictable, as currently there is no unifying theory how to formulate a poorly soluble drug. Each drug is unique, and thus, a formulation for a specific drug cannot be used for other drugs. (...)*

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

13

- 
22. *Surfactants include polymeric surfactants and low molecular weight surfactants. Both of these types of surfactants function to form micelles, core-shell type structures that can self-assemble in water if the surfactant is present at concentrations higher than a certain concentration known as the Critical Micelle Concentration ("CMC"). These micelles can accommodate hydrophobic drugs, generally at their inner core. (...). Examples for low weight molecular surfactants included polyoxyethylenes, such as the numerous types of Cremophors and Emulphors (polyoxyethylene castor oil derivatives), polysorbates (polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters) and polyoxyethylene alkyl ethers. Additional possible low molecular weight surfactants included deoxycholate sodium.*
25. *In addition to all of the other considerations that must be kept in mind, the formulator must also anticipate and formulate for the changes the formulation will experience when it is prepared and intravenously administered to human patients. A critically important consideration is the stability of the formulation upon dilution in perfusion fluid and blood. (...)*
26. *(...) Simply put, new drugs cannot be formulated simply by taking an existing formulation and using it for the new active pharmaceutical ingredient. (...) Each new drug presents its own, unique formulation challenge. (...)*
39. *The risk of acute hypersensitivity reactions occasionally amounting to anaphylaxis from Cremophor was discussed well before the phase I trials were initiated (see D. Dye, J. Watkins, BMJ 1980, 280, 1353, Exhibit P15) and indeed, severe acute hypersensitivity reactions and anaphylaxis were observed in the initial clinical trials in some patients. Although these reactions were expected Cremophor had been selected, because it was believed to be the most viable excipient for formulating taxanes. It turned out that the side effects were controllable when involving a specific premedication and infusion schedule. On these premisses approval for the Cremophor-based Taxol formulation was granted in 1992.*
44. *At the same time, studies indicated (incorrectly, it later turned out) that Cremophor was also essential to taxane in vivo antitumor activity.*
45. *In particular, by 1990 several researchers independently reported on Cremophor's ability to reverse multidrug resistance. Cancer chemotherapy frequently requires multiple rounds to effectively combat tumors. Multidrug resistance refers to the development of drug resistance in tumors that results in tumors' decreased responsiveness during later rounds of chemotherapy. It is a major problem in cancer chemotherapy. In 1990 it was generally thought that one of the important mechanisms of multidrug resistance involved the increased expression of a cell membrane "pump" which expels numerous chemical toxins from the cell. The over-expression of P-glycoprotein is associated with this particular*

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

14

*mechanism (this P-glycoprotein, in turn, is the expression of the mdrl gene).*

46. *D.M. Woodcock et al. reported that Cremophor EL was effective in reversing multidrug resistance without causing significant in vitro toxicity at doses that are often used clinically (see Woodcock et al., Cancer Research 1990, 50, 4199-4203, Exhibit P17). (...) It was concluded that:*

*"Cremophor EL may prove to be a relatively pharmacologically inactive addition to chemotherapeutic protocols which may be able to reverse the MDR phenotype in tumors and also help to prevent the selection of MDR cell variants from within a tumor cell population during chemotherapy."*

- 2.27. J. Goodman heeft in *The Story of Taxol*, gepubliceerd in 2001 (hierna ook aangeduid als 'Goodman'), over de problemen rond de formulering van Taxol onder meer het navolgende geschreven:

Whatever a compound's experimental activity, if it could not be added to a medium to be administered clinically, then it was dropped as a development candidate. Taxol was virtually insoluble in water.<sup>102</sup> In other aqueous solutions and organic solvents the solubility was not much better, and even when it was in solution taxol easily precipitated out. There were two exceptions to this profile. One was a formulation based on polyethylene glycol. Unfortunately, in this formulation, taxol was both more toxic and less active against B16 than the compound alone. When these facts were presented to the decision network in August 1979, there was a strong possibility that taxol would go no

further.<sup>103</sup> Another formulation was tried, based on polyoxyethylated castor oil (Cremophor EL). This appeared to work and, in June 1980, it proved to be active against B16.<sup>104</sup> The Cremophor formulation was presented to the decision network for the intravenous administration of taxol in human trials. In October 1980, taxol passed Decision Network stage 2B and was sent for toxicology studies.

- 2.28. In het *Abstract* van de publicatie *The Solvents Cremophor EL and Tween 80 Modulate Daunorubicin Resistency in the Multidrug Resistant Ehrlich Ascites Tumor* van Friche et al. gepubliceerd in *Cancer Communications, Vol. 2 No. 9, 1990, p. 297-303* (hierna ook aangeduid als 'Friche'), is vermeld:

*Cremophor EL (polyoxyethylene castor oil) and Tween 80, used as solvents for cyclosporin A and VP-16, respectively, were found to reverse the multidrug resistant (MDR) phenotype.*

- 2.29. In het artikel *Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive in the dog* van E. Masini et al, gepubliceerd in *Agents and*

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

15

*Actions*, vol. 16, 6 (1985), p.470-477 (hierna ook aangeduid als 'Masini') zijn onder meer de navolgende passages opgenomen:

It has been reported that commercial intravenous amiodarone causes severe hypotension in dogs and in humans, and that hypotension is not due to amiodarone but to the commercial vehicle. Polysorbate 80, and is not modified by the injection of the two drugs together [25]. In accordance with the results previously reported, in our study Polysorbate 80 caused severe hypotension in awake dogs upon the first administration, while the second one caused fewer cardiovascular effects. Polysorbate 80 increased plasma histamine and this was accompanied by a decrease in BP. Thus it seems reasonable to claim that histamine release is the main cause of the cardiovascular effects and other clinical manifestations such as flushing, erythema, pruritus, gastrointestinal symptoms and bronchospasm.

Polysorbate 80 produces a marked histamine release from dog and rat peritoneal cells but has less effect in humans, and the reason for these differences may be attributed to a species-specific effect of polysorbate. More than one model must therefore be used to define whether a compound is a 'histamine releaser'. In conclusion, a significant

2.30. In de publicatie *Polysorbate 80: A Pharmacological Study* van R.K. Varma et al in *Arzneim.-Forsch / Drug Res.* 35 (I), Nr 5, 1985 (hierna ook aangeduid als 'Varma'), zijn de volgende passages opgenomen:

*In the present study, polysorbate 80 was found to have toxicity of a low order in both the mice and rats when given by i.p. and p.o. routes. (...) On intravenous administration in dogs, it had a dose-dependent hypotensive effect. (...) The results of the present study indicate that polysorbate 80 can neither be used as a solvent for isolated tissue experiments nor when considered for intravenous administration.*

en

### 3.3. Cardiovascular studies

Polysorbate 80 in doses of  $5.0 \times 10^{-3}$ ,  $1.0 \times 10^{-2}$  and  $2.0 \times 10^{-2}$  ml/kg produced a dose-dependent fall in blood pressure (B.P.) of dogs. Average fall in B.P. was found to be 42, 68 and 90 mmHg. respectively. There was no significant change was observed with  $1.0 \times 10^{-2}$  (10 mmHg) and  $2.0 \times 10^{-2}$  ml/kg doses (60 mmHg) and was maintained for 10-30 min. Repetition of the same dose after recovery always produced a slight rise in B.P. Heart rate, ECG pattern and respiration were unaffected. Polysorbate 80 even in the highest dose did not modify the effects of standard drugs and stimuli.

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

16

2.31. In een publicatie van F. Turpin et al. *Accidents de la chimiothérapie antitumorale et antileucémique, Sem. Hop. Paris, 21-10-1982, 58 nr. 38, p. 2175-2184* (hierna ook aangeduid als 'Turpin'), is de navolgende passage opgenomen:

### LES CHOCS

Seuls les accidents d'intolérance sévère, lors d'injection IV, seront envisagés ici : choc anaphylactique, grand accès de bronchospasme. Les accidents d'intolérance mineurs sont cependant très importants à reconnaître pour éviter des accidents graves ultérieurs.

Les dérivés de la podophylline, VM 26 et VP 16 lorsqu'il est utilisé par voie IV, sont les principales drogues responsables de ce type d'accident. La première injection doit être faite très lentement sous contrôle de la TA et de l'état du patient ; le ralentissement de l'injection ou l'arrêt immédiat s'imposent en cas d'incident. Il semble s'agir d'un effet du solvant du produit et non de celui-ci (polysorbate et polyéthylène-glycol).

2.32. In *Journal of the American Medical Association, 1986, Vol. 255, No. 18, p. 2445* (hierna ook aangeduid als 'JAMA') is een bericht opgenomen over de negatieve effecten die zijn opgetreden bij het gebruik van 25% polysorbaat in een formulering voor de intraveneuze toediening van vitamine E aan vroeggeborenen. Daarin is onder meer het navolgende te lezen:

#### **polysorbates and Renal Oxalate Crystals in the E-Ferol Syndrome**

*To the Editor.*—We concur with the conclusion of Bove et al. that a more likely cause of the E-Ferol-associated toxic reaction is polysorbate.<sup>1</sup> Furthermore, we believe that this contention is consistent with their histopathologic findings of sinusoidal dilatation and congestion in the liver, given the fact that similar changes have been produced in rats following the chronic administration of polysorbate 80 (Tween 80).<sup>2</sup>

2.33. In het artikel *A new Parenteral Vehicle for the Administration of Some Poorly Water Soluble Anti-Cancer Drugs*, van B.D. Tarr en S.H. Yalkowsky, gepubliceerd in *Journal of Parental Science and Technology, Vol 41, 1987, p. 31-33* (hierna ook aangeduid als 'Tarr en Yalkowsky'), worden resultaten beschreven van onderzoek naar mogelijke formuleringen van moeilijk oplosbare stoffen, waaronder taxol. Dit artikel bevat de navolgende passages:



0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

---

17

Parenteral formulation development of poorly water soluble drugs represents an endless challenge to the pharmaceutical scientist. Even if a compound has adequate solubility in a nontoxic cosolvent system, it does not necessarily mean the formulation is acceptable. The major problem encountered in cosolvent systems is that the drug may immediately precipitate upon admixture with water, saline or blood (1). When this happens the precipitate of the drug may not be bioavailable; possibly due to macrophage sequestering (2, 3). It may also contribute to the production of pain and phlebitis. Therefore, the drug must remain in solution for a certain period of time upon addition to an aqueous phase.

The pluronic cosolvent system containing 60% pluronic L64, 30% ethanol, and 10% polysorbate 80, qualitatively seemed to have the greatest solubilizing, (i.e., for the three drugs tested) as well as dissolution properties when diluted with water. Polysorbate 80 (10%) was added to slow the crystallization of the drugs once added to water. The ethanol was needed in order to increase the solubility of pluronic L64 in water and enable its rapid solubilization.

#### B. Injection into i.v. bag

The administration of the drug-pluronic L64 mixture through an intravenous bag was tested. Of the three drugs tested, only the pyridine derivative formulation was suitable for administration through an intravenous bag system. Crystallization of this formulation took about 4 hr, which would allow adequate time for the drug's administration.

Drug I crystallized in less than 2 hr, whereas, the water-diluted solution of drug III became discolored in 30 min.

2.34. In het artikel van B.D. Tarr et al. getiteld *A New Parenteral Emulsion for the Administration of Taxol*, gepubliceerd in *Pharmaceutical Research*, Vol.4, No. 2, 1987 (hierna ook aangeduid als 'Tarr'), is de navolgende passage opgenomen:

At present intravenous dosage formulations of taxol consist of ethanol; cremophor EL; isotonic saline (5:5:90). The drug's solubility in this vehicle does not exceed 0.6 mg/ml, and it remains physically stable only for a short time (3 hr) (5). Therefore, large volumes of these formulations, with limited solubility, would have to be infused to obtain a desired dose of 30 mg. Another undesirable effect of a vehicle containing cremophor EL is that it can produce an anaphylactoid reaction in certain individuals (6-8).

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

18

---

Tarr beschrijft de studie naar een formulering van taxol in de vorm van een emulsie als een mogelijk alternatieve formulering voor het gebruik van cosolvents in samenstellingen met taxol. De conclusie luidt:

*The taxol-triacetin emulsion can also be intravenously injected at various rates, and it may prove to be a useful formulation for taxol.*

2.35. De publicatie in *Journal of Clinical Oncology, Vol 8, No 7 (July), 1990, p. 1263-1268*, getiteld *Hypersensitivity Reactions from Taxol*, van R.B. Weiss et al. (hierna ook aangeduid als 'Weiss'), bevat de navolgende passage:

If Cremophor EL is a suspected initiator of reactions from taxol, could some substitute excipient be used that would be less apt to cause HSRs? Polyethylene glycol has been tried as a substitute, but this chemical appeared to decrease the antitumor activity of taxol in murine tumor studies (unpublished observation, February 1980, Arthur D. Little, Inc, Cambridge, MA). At present, there is no suitable substitute for Cremophor EL in taxol formulation.

### 3. De vorderingen

3.1. Teva c.s. vorderen vernietiging van het Nederlandse deel van EP 656 en veroordeling van Aventis in hun proceskosten op grond van 1019h Rv, voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad.

3.2. Teva c.s. leggen thans (nadat Aventis de geldigheid van EP 656 nog uitsluitend op basis van het hoofd- en hulpverzoek (zie 2.4. en 2.5.) had verdedigd) aan hun nietigheidsvordering ten grondslag dat conclusie 1 van het hoofdverzoek niet nieuw zou zijn, de conclusies volgens het hoofd- en hulpverzoek overigens niet inventief en conclusie 3 (volgens beide verzoeken) voorts niet nawerkbaar.

3.3. Aventis voert gemotiveerd verweer. Als opgemerkt verdedigt Aventis de geldigheid van EP 656 uitsluitend op basis van het hoofdverzoek en het hulpverzoek (zie 2.4 en 2.5)

3.4. Op de stellingen van partijen zal hierna, voor zover relevant, worden ingegaan.

### 4. De beoordeling

4.1. De rechtbank ziet aanleiding het gestelde gebrek aan inventiviteit van de conclusies volgens het hoofd- en hulpverzoek het eerst te beoordelen.

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

19

---

*meest nabije stand van de techniek; het objectieve technische probleem*

- 4.2. Volgens Aventis moet EP 738 worden aangemerkt als meest nabije stand van de techniek. Teva c.s. hebben dat niet (meer) bestreden, zodat de rechtbank daar ook van zal uitgaan.
- 4.3. Aventis heeft aangevoerd dat het objectieve technische probleem als volgt moet worden geformuleerd: 'het verschaffen van een farmaceutische formulering van docetaxel waarin docetaxel in zodanig hoge concentratie kan worden opgelost dat het kan worden verdund tot een fysisch stabiele, effectieve infusievloeistof met een relatief lage concentratie hulpstoffen die een acceptabel toxiciteitsprofiel heeft'. Dat kan niet als juist worden aanvaard.
- 4.4. Aventis baseert zich bij haar formulering van het objectieve technische probleem op hetgeen de beschrijving van EP 656 vermeldt omtrent de problemen uit de daarin vermelde stand van de techniek, te weten Rowinsky (zie 2.8), en de wijze waarop die problemen met de uitvinding zouden zijn opgelost. Uit Rowinsky zou volgens EP 656 blijken dat in een stabiele infusievloeistof niet meer dan 0,03 tot 0,6 mg/ml taxol aanwezig kon zijn. In verband met de slechte oplosbaarheid van taxol dient deze stof, alvorens te worden toegevoegd aan de infuusoplossing, te worden opgelost in een mengsel van ethanol en Cremophor – de zogenoemde moederoplossing, die vervolgens dient te worden toegevoegd aan de infusievloeistof. Aangezien voor een effectieve behandeling vereist is dat een hoge dosis actief bestanddeel wordt toegediend, dienen derhalve eveneens hoge doses Cremophor en ethanol te worden gebruikt, hetgeen risico op anafylactische schok (een bekende bijwerking van Cremophor), maar ook verschijnselen van alcoholisme teweegbrengt. De beschrijving vermeldt verder dat het medisch gezien wenselijk is een concentratie van 0,3 tot 1 mg/ml werkzame stof (in de moederoplossing) in de infusievloeistof op te kunnen lossen. Volgens EP 656 zijn deze problemen met de formulering volgens conclusie 1 van dat octrooi opgelost, doordat met polysorbaat in plaats van Cremophor als oppervlakte-actieve stof de concentratie actief bestanddeel aanzienlijk hoger kan zijn en daarmee de hoeveelheid ethanol aanzienlijk lager, terwijl bovendien de aan Cremophor verbonden bijwerkingen zich bij polysorbaat niet voordoen.
- 4.5. Door bij de formulering van het objectieve technische probleem aan te sluiten bij hetgeen in EP 656 als probleemstelling en oplossing is geformuleerd, verliest Aventis echter uit het oog dat de meest nabije stand van de techniek voor EP 656 ná beperking, waardoor de uitvinding niet langer mede betrekking heeft op taxol maar uitsluitend nog ziet op docetaxel, niet (meer) wordt gevormd door Rowinsky, maar door EP 738, hetgeen Aventis overigens zelf ook onderkent (paragraaf 2.5 pleitnota: "zodat Rowinsky geen logisch uitgangspunt meer is").
- 4.6. In EP 738 is een samenstelling van docetaxel met Emulphor en ethanol beschreven. Emulphor is een – daarover bestaat tussen partijen geen verschil van mening – qua werkzaamheid sterk met Cremophor vergelijkbare oppervlakte-actieve stof (zie ook hierna 4.9). In die samenstelling bedraagt de concentratie docetaxel in de moederoplossing 20 mg/ml (nl. 40 mg docetaxel in 1 ml Emulphor en 1 ml ethanol; zie 2.13). Volgens EP 656 (paragraaf 12, zie 2.6) kan met de formulering met polysorbaat een concentratie tot 15 mg/ml docetaxel in de moederoplossing worden bereikt. Volgens het in EP 738 beschreven (ongenummerde) voorbeeld, wordt de moederoplossing toegevoegd aan 18 ml

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

20

---

infuusoplossing, waarna de concentratie docetaxel in de infuusvloeistof derhalve 2 mg/ml bedraagt (nl. 40 mg docetaxel in 20 ml oplossing). De concentratie docetaxel in de infuusvloeistof is volgens het voorbeeld van EP 738 derhalve een tweevoud van de volgens EP 656 medisch gewenste concentratie actief bestanddeel van 1 mg/ml.

4.7. Uit vergelijking van de resultaten die worden bereikt met de formulering volgens EP 656 met de resultaten geopenbaard in EP 738 ten aanzien van de samenstelling met Emulphor, blijkt derhalve dat in EP 656 geen hogere concentratie docetaxel in de formulering wordt bereikt dan in EP 738. Derhalve kan niet worden gezegd dat uitgaande van EP 738 als meest nabije stand van de techniek het bereiken van een hogere concentratie docetaxel in de samenstelling (onderdeel van) het objectieve technische probleem is.

4.8. EP 656 onderscheidt zich van EP 738 derhalve uitsluitend doordat niet Emulphor, maar polysorbaat wordt gebruikt als oppervlakteactief middel. Niet bestreden is dat het op de prioriteitsdatum tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman behoorde dat Cremophor sterk toxische eigenschappen heeft, die bij parenterale toediening kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals anafylactische shock. Dat blijkt onder meer uit de vermelding van de bijwerkingen van Cremophor in de verschillende handboeken (zie 2.17, 2.18, 2.20). In paragraaf 7 van de beschrijving van het octrooi zijn deze aan Cremophor verbonden bijwerkingen ook genoemd.

4.9. Door Teva c.s. is onder verwijzing naar de verklaringen van hun partijdeskundigen Rue en Schrijvers (zie 2.24 en 2.23) aangevoerd – en door Aventis is ook niet ontkend – dat Emulphor en Cremophor verschillende merknamen zijn voor sterk vergelijkbare stoffen en dat de gemiddelde vakman de aan Cremophor verbonden bijwerkingen tevens zal toeschrijven aan Emulphor. Verschillende bijwerkingen van Emulphor zijn voorts beschreven in Dorr (zie 2.22). De gemiddelde vakman zal de toxiciteit van de uit EP 738 bekende samenstelling van docetaxel dan ook wijten aan het gebruik van Emulphor in die samenstelling.

4.10. Het technische effect dat kan worden toegeschreven aan het gebruik van polysorbaat in plaats van Emulphor is derhalve dat met Emulphor geassocieerde bijwerkingen aanzienlijk afnemen. Dit effect is ook beschreven in paragraaf 12, 2<sup>e</sup> volzin van de beschrijving van EP 656 (zie 2.6).

4.11. Het objectieve technische probleem kan aldus als volgt worden geformuleerd: het vinden van een samenstelling met docetaxel met een aanvaardbaar toxiciteitsprofiel. De vraag die derhalve dient te worden beantwoord is of de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum, uitgaande van EP 738 en zoekend naar een oplossing voor dat probleem, tot de formulering van docetaxel volgens conclusie 1 van EP 656 zou zijn gekomen.

*gebrek aan motivatie?*

4.12. Het meest verstrekkende verweer van Aventis is dat de gemiddelde vakman niet tot de oplossing van conclusie 1 van EP 656 zou zijn gekomen, omdat hij op de prioriteitsdatum niet zou zijn gemotiveerd te zoeken naar een alternatieve formulering van docetaxel, althans geen aanleiding zou zien Cremophor / Emulphor (helemaal) te vervangen. Daartoe voert Aventis aan (i) dat de aan Cremophor / Emulphor verbonden bijwerkingen in relatie tot de ernst van de aandoening – kanker – niet zodanig zouden zijn dat deze onaanvaardbaar

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

21

waren; (ii) dat zonder bevredigend resultaat reeds diverse alternatieven voor Cremophor waren onderzocht en de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum geen redelijke verwachting zou hebben dat een geschikt alternatief gevonden zou kunnen worden en voorts (iii) dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum dacht dat de aanwezigheid van Cremophor / Emulphor van belang was voor de werkzaamheid van Taxol. Daaruit zou de gemiddelde vakman afleiden dat Emulphor niet kon worden vervangen door een andere stof zonder afbreuk te doen aan de werkzaamheid van docetaxel. De rechtbank oordeelt daaromtrent als volgt.

ad (i)

4.13. Hoewel in zijn algemeenheid juist is dat indien de gezondheidsrisico's verbonden aan de te behandelen aandoening ernstiger zijn, ook de aan de middelen ter bestrijding van die aandoening verbonden risico's (relatief) aanvaardbaarder zijn (in die zin dat de voordelen van behandeling groter zijn dan de nadelen van de bijwerkingen), neemt zulks niet weg dat altijd zal blijven worden gestreefd naar formuleringen die minder (ernstige) bijwerkingen teweegbrengen. Dat geldt ook indien die bijwerkingen 'controleerbaar' zijn, bijvoorbeeld door toediening van weer andere medicatie. Gestreefd zal immers steeds worden naar een optimaal behandelingsresultaat met zo weinig mogelijk medicatie, aangezien iedere medicatie inherente bijwerkingen heeft. De rechtbank verwijst in dit verband naar paragrafen 22-24 van de verklaring van Schrijvers (2.23), die in dat verband door Aventis niet gemotiveerd is weersproken.

4.14. De mogelijkheid de bijwerkingen tegen te gaan door de hoeveelheid Cremophor / Emulphor te verlagen, zoals door Aventis gesuggereerd, zou de gemiddelde vakman niet in aanmerking nemen. Het was immers bekend dat de aan Cremophor verbonden bijwerkingen niet dosis-afhankelijk zijn, hetgeen blijkt uit het feit dat deze reeds optreden binnen enkele minuten nadat is begonnen met intraveneuze toediening van een Cremophor-houdende formulering, zoals door Teva c.s. bij monde van hun partij-deskundige Schrijvers is aangevoerd en door Aventis niet is bestreden. De gemiddelde vakman zou daarom een Cremophor / Emulphor-vrije formulering nastreven.

ad (ii)

4.15. Dat de gemiddelde vakman geen redelijke verwachting (meer) had een geschikt alternatief voor Cremophor / Emulphor te vinden, omdat reeds diverse alternatieven voor de formulering van taxol met Cremophor waren onderzocht en ongeschikt bevonden, kan evenmin als juist worden aanvaard. In zijn algemeenheid geldt dat resultaten van onderzoek naar een geschikte formulering van taxol geen of slechts in zeer beperkte mate voorspellende waarde hebben voor mogelijke formuleringen van docetaxel, zoals ook door Park is verklaard (zie 2.26)

4.16. Aventis heeft in de eerste plaats gewezen op de publicatie van Goodman (zie 2.27), waaruit blijkt dat geprobeerd is tot een samenstelling van taxol met polyethyleenglycol (dat ook wel als PEG wordt aangeduid) te komen, maar dat dit niet succesvol bleek, omdat de samenstelling meer toxisch en minder actief was dan taxol alleen. Zoals hierna (4.26) zal worden overwogen, zal de gemiddelde vakman zich primair richten op micelvormende oppervlakteactieve stoffen, waartoe PEG niet behoort, zodat de publicatie van Goodman hem niet zal verontrusten.

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

22

4.17. Aventis heeft verder gewezen op de publicatie van Tarr en Yalkowsky (zie 2.33), die betrekking heeft op onderzoek naar formuleringen van moeilijk oplosbare stoffen, waaronder taxol. Daaruit kan worden afgeleid dat een formulering van taxol met een mengsel van 60% pluronic L64, 30% ethanol en 10% polysorbaat een goed resultaat gaf wat betreft oplosbaarheid en chemische stabiliteit, maar dat deze formulering bij intraveneuze toediening via een infuus, in minder dan 2 uur kristalliseerde. Deze publicatie zou naar het oordeel van de rechtbank, gegeven het grote aandeel (60%) van pluronic en het geringe aandeel van polysorbaat (10%) in de samenstelling, voor de gemiddelde vakman geen reden zijn te veronderstellen dat een samenstelling met docetaxel, in een mengsel met alleen polysorbaat (en ethanol) onmogelijk zou zijn, laat staan dat dit zijn motivatie om tot welke alternatieve formulering – zonder Cremophor – dan ook voor docetaxel geheel zou wegnemen, zoals door Aventis aangevoerd.

4.18. De stelling van Aventis dat de gemiddelde vakman ook door Tarr (zie 2.34) zou worden ontmoedigd een alternatieve formulering voor docetaxel te zoeken wordt verworpen. Aventis baseert zich daarbij op de in het artikel gerapporteerde onderzoeksresultaten op het gebied van toxiciteit en stabiliteit van de formulering bij intraveneuze toepassing. Aventis leidt daar evenwel meer bedenkingen uit af dan de gemiddelde vakman zou doen, gegeven de in 2.34 weergegeven conclusie van de onderzoekers zelf.

4.19. Op grond van de publicatie van Weiss (zie 2.35) zou de gemiddelde vakman evenmin al bij voorbaat de conclusie trekken dat het zoeken naar een alternatief voor Cremophor zinloos zou zijn, zoals verder nog door Aventis aangevoerd. Anders dan Aventis stelt, zal de gemiddelde vakman daarin niet lezen dat Cremophor in taxol-formuleringen niet vervangen moet worden. Integendeel, hij zal daarin lezen dat het wenselijk zou zijn Cremophor te vervangen door een andere stof, maar daarvoor op dat moment (*at present*) nog geen goed alternatief was gevonden. Aldus motiveert Weiss de gemiddelde vakman veeleer een alternatief voor Cremophor te zoeken.

4.20. De stelling van Aventis dat het de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum bekend was dat aan alle surfactanten nadelen zijn verbonden (zie 2.15), zodat hij geen redelijke verwachting heeft dat welke alternatieve formulering van docetaxel dan ook een verbetering zal opleveren, wordt eveneens verworpen. De gemiddelde vakman weet immers ook dat niet alle bijwerkingen zich in een formulering zich steeds in dezelfde mate voordoen, terwijl bovendien niet alle bijwerkingen even ernstig zijn. Uit de hiervoor genoemde publicaties, waaronder die van Weiss (2.35), blijkt dat de bijwerkingen van Emulphor / Cremophor zeer onwenselijk werden gevonden en dat om die reden werd gezocht naar geschikte alternatieven, waarbij ook alternatieve surfactanten (zoals PEG) werden onderzocht, ondanks de daarvan (ook toen reeds) bekende bijwerkingen.

4.21. De door Aventis genoemde publicaties daterend van na de prioriteitsdatum alsmede vertrouwelijke interne rapporten laat de rechtbank buiten beschouwing als niet behorend tot de stand van de techniek op de prioriteitsdatum. Dat geldt ook voor de klinische testen die zijn uitgevoerd door Bristol-Myers Squibb en besproken in een publicatie van Rose et al. uit 1992, aangezien Aventis niet aannemelijk heeft gemaakt dat de resultaten van die klinische testen op de prioriteitsdatum al tot de stand van de techniek behoorden.

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

23

ad (iii)

4.22. Ten slotte is op zichzelf juist dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum dacht dat Cremophor een positieve bijdrage leverde aan de effectiviteit van taxol bij de behandeling tegen leukemie en tumoren, omdat Cremophor een rol zou spelen bij het vermijden van Multi Drug Resistance. Daaruit kan evenwel niet de conclusie worden getrokken dat de gemiddelde vakman ook dacht dat Cremophor / Emulphor een noodzakelijk ingrediënt was in een formulering van docetaxel (in die zin dat het niet zou kunnen worden vervangen door een andere stof zonder afbreuk te doen aan de werking van docetaxel), zoals door Aventis aangevoerd. Cremophor was niet de enige stof waaraan een dergelijk positief effect werd toegeschreven. Datzelfde effect werd verondersteld aanwezig te zijn bij gebruik van het oppervlakreactieve middel polysorbaat (zie Friche, 2.28).

*Vervanging van Emulphor?*

4.23. Uitgaande van de bekende stabiele samenstelling van docetaxel zoals geopenbaard in EP 738 en de wens die stabiliteit zo min mogelijk (negatief) te beïnvloeden, zou de gemiddelde vakman zoeken naar een vervangende stof die dezelfde functie vervult als Emulphor en enerzijds minder toxisch is, maar anderzijds wel zoveel mogelijk dezelfde fysische eigenschappen heeft, in de hoop dat daarmee opnieuw een stabiele samenstelling wordt verkregen (zie in dat verband de verklaring van Rue, paragraaf 25; 2.24).

4.24. Het standpunt van Aventis is dat de gemiddelde vakman, ook indien hij zou uitgaan van de in EP 738 geopenbaarde formulering van docetaxel en op zoek zou zijn naar een minder toxische formulering van docetaxel, niet zou uitzien naar een alternatief voor Emulphor, maar helemaal terug zou gaan naar enkel het actieve bestanddeel en weer van voren af aan zou proberen tot een nieuwe werkzame en stabiele formulering te komen, zodat alle mogelijkheden op het gebied van formuleringen voor hem zouden openliggen. Aventis voert ter onderbouwing van die stelling aan dat de gemiddelde vakman een formulering ziet als één systeem, waarin de verschillende stoffen op elkaar inwerken, zodat de toxiciteit van die samenstelling niet aan één enkel bestanddeel van dat systeem kan worden toegeschreven en bovendien niet zomaar één enkel bestanddeel kan worden gewijzigd zonder het risico te lopen de stabiliteit en andere eigenschappen van dat systeem aan te tasten.

4.25. De rechtbank wijst dat standpunt van de hand. Uit hetgeen in 4.8 en 4.9 is overwogen, volgt dat de gemiddelde vakman de bijwerkingen van de in EP 738 geopenbaarde formulering zou toeschrijven aan het gebruik van Emulphor in de samenstelling en niet aan de wisselwerking tussen en met alle (andere) stoffen uit de samenstelling. De gemiddelde vakman weet ook dat het vinden van een geschikte formulering van een werkzame stof, met name van een slecht wateroplosbare stof, een complex, onvoorspelbaar en langdurig proces is, getuige ook de tijd die het heeft gekost om een voldoende stabiele formulering van taxol te vinden. Ook Park (2.26) wijst daarop. Nu het niet gaat om een formulering van een nieuw actief bestanddeel, maar om een nieuwe formulering van hetzelfde actief bestanddeel (docetaxel), ligt het dan voor de hand dat de gemiddelde vakman, die ziet dat de formulering uit EP 738 voldoende stabiel is – hetgeen bij de formulering van een slecht oplosbare stof een van de belangrijkste problemen vormt (zie 2.33) – dat systeem zoveel mogelijk zal proberen in stand te houden, door te zoeken naar een alternatief dat veel lijkt op Emulphor, maar alleen minder toxisch is, juist om zo mogelijk het gebruikelijke complexe en tijdrovende formuleringsproces te vermijden. Weiss

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59

24

1 september 2010

bevestigt die benadering, waar hij opmerkt *At present, there is no suitable substitute for Cremophor in taxol formulation* (onderstreping toegevoegd, rb).

*Keuze voor polysorbaat inventief?*

4.26. Gegeven de bekende fysische eigenschappen van Cremophor / Emulphor zal de gemiddelde vakman derhalve uitzien naar een niet-ionische, micelvormende, oppervlakte-actieve stof (*surfactant*), met een HLB-waarde die zoveel mogelijk in de buurt ligt van de HLB-waarde van Cremophor van 12-14 en die – gegeven de beoogde intraveneuze toediening via een infuus – goed in water en ethanol oplosbaar en bij kamertemperatuur vloeibaar is (zie Rue, paragraaf 25; 2.24), en die niet, althans minder toxisch dan Cremophor / Emulphor. Zijn voorkeur zou daarbij uitgaan naar een reeds goedgekeurde (en dus veilig geachte) stof. Zou hij dat niet doen, dan zal de tijd die met het verkrijgen van de benodigde vergunning voor de nieuwe samenstelling is gemoeid langer zijn (en de kosten hoger), omdat dan ook nog de veiligheid van de gebruikte hulpstof zal moeten worden aangetoond.

4.27. Van de in Ostro (zie 2.14) opgenomen tabel 2 met FDA goedgekeurde oppervlakteactieve stoffen, zijn de *polyethylene glycols* en *propylene glycols* niet micelvormend. Cremophor en Emulphor behoren tot de groep van de *polyoxyethylated castor oils* zodat het vanwege de daarmee geassocieerde bijwerkingen niet voor de hand ligt een hulpstof uit deze groep te kiezen. Datzelfde geldt voor de *polyoxyethylated fatty acid derivatives* nu de als oppervlakteactieve hulpstof in aanmerking komende (dat wil zeggen vloeibare) vertegenwoordigers van deze groep *castor oil* derivaten zijn (zie Rue, paragraaf 28; 2.24) en het risico van dezelfde bijwerkingen als verbonden aan Cremophor / Emulphor aanwezig is, gegeven de aan *polyoxyethylated castor oils* algemeen toegeschreven bijwerkingen (zie 2.17). Sodium desoxycholate (in het Nederlands: natriumdeoxycholaat) is een ionische oppervlakteactieve stof en om die reden niet een voor de hand liggende keuze, gegeven het feit dat de meeste ionische oppervlakteactieve stoffen vanwege hun hemolitische activiteit (leidend tot hypotensie) in het algemeen ongeschikt werden geacht, zoals ook in Ostro (zie 2.15) is vermeld.

4.28. In het dichterbij de prioriteitsdatum gelegen werk van Lang (zie 2.16) worden als mogelijke stoffen naast Cremophor EL de stoffen Tween 80 (de merknaam voor polysorbaat 80), Nikkol HCO 60, Solutol HS 15 en Pluronic F68 genoemd. Naar Teva c.s. onvoldoende weersproken hebben aangevoerd, behoort Nikkol HCO 60 tot dezelfde groep als Cremophor en is Solutol HS 15 een PEG-ether van een vetalcohol en daarmee vergelijkbaar met Cremophor. Pluronic F 68 behoort tot de categorie van de polymere oppervlakte-actieve stoffen (met hoog moleculair gewicht), terwijl Emulphor/Cremophor juist behoren tot de categorie van de zogenaamde low weight molecular surfactants (zie Park, paragraaf 22; 2.26). Aldus zouden deze stoffen – al dan niet in combinatie met polysorbaat – door de gemiddelde vakman niet als eerste in aanmerking worden genomen bij zijn zoektocht naar een vervangende stof voor Emulphor.

4.29. Door Aventis is voorts niet bestreden dat Polysorbate 80 een HLB-waarde heeft van 15 en dat deze stof ook overigens al de fysische eigenschappen heeft zoals hiervoor in 4.26 genoemd. Van de bekende en goedgekeurde (groepen van) oppervlakteactieve stoffen komen de fysische eigenschappen van polysorbaat derhalve het meest overeen met die van Cremophor EL zodat de gemiddelde vakman deze oppervlakte-actieve stof als meest geschikte substitutiekandidaat voor Cremophor / Emulphor zal beschouwen.



0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

25

*vooordeel tegen polysorbaat?*

4.30. Het standpunt van Aventis is dat de gemiddelde vakman desalniettemin deze stof niet in aanmerking zou nemen als hulpstof ter vervanging van Emulphor, omdat hij daarvan zou worden weerhouden in verband met de hem bekende aanzienlijke toxiciteitsrisico's die aan polysorbaat zouden zijn verbonden.

4.31. De rechtbank wijst dat standpunt van de hand. Handboeken die de gemiddelde vakman zal raadplegen bij zijn zoektocht naar een geschikte vervanging voor Emulphor, zoals *The Handbook* (zie 2.19) en *Hunnius* (zie 2.21), alsmede publicaties als Voigt (2.20), leren hem dat polysorbaten goed verdragen worden, weinig toxisch zijn en bovendien vaak worden toegepast (met name Tween 20 en Tween 80). De gemiddelde vakman weet bovendien dat op de prioriteitsdatum formuleringen van de lipofiele werkzame stoffen amiodarone – de in Masini genoemde werkzame stof – en etoposide, voor intraveneuze toediening door middel van een infuus (Cordarone en Vepesid), al een aantal jaren op de markt waren, waarin polysorbaat 80 als oppervlakteactieve stof werd toegepast.

4.32. De publicaties waarnaar Aventis ter onderbouwing van haar stelling heeft verwezen brengen de gemiddelde vakman naar het oordeel van de rechtbank er niet toe desalniettemin van de toepassing van polysorbaat af te zien.

4.33. Masini (zie 2.29) vermeldt weliswaar dat polysorbaat ernstige hypotensie (lage bloeddruk) in honden en mensen veroorzaakt, maar in diezelfde publicatie is ook vermeld dat dit effect minder wordt waargenomen bij mensen en dat dit mogelijk species-specifieke effecten zijn. De gemiddelde vakman vindt bevestiging voor die suggestie in Varma (zie 2.30), waar eveneens hypotensie is waargenomen bij honden, maar in veel mindere mate bij katten. Naar het oordeel van de rechtbank zou de gemiddelde vakman de in Masini en Varma beschreven effecten onderkennen en als aandachtspunt beschouwen. In het licht van de vermelding dat deze effecten mogelijk species-specifiek zijn en zich bij mensen in mindere mate voordoen, alsmede de in 4.31 hiervoor genoemde informatie (van recentere datum dan Masini en Varma) die indiceert dat aan het gebruik van polysorbaat geen prohibatieve risico's verbonden zijn, zal de gemiddelde vakman door Masini en Varma niet ervan worden weerhouden polysorbaat toe te passen in een formulering bestemd voor intraveneuze toediening via een infuus bij mensen.

4.34. In Turpin (zie 2.31) wordt een anafylactische shock gerapporteerd die wordt toegeschreven aan de hulpstoffen polysorbaat en PEG. In aanmerking genomen dat in Goodman (zie 2.27) is beschreven dat het gebruik van PEG in de Taxol-formulering leidde tot toegenomen toxiciteit, acht de rechtbank het aannemelijk dat de gemiddelde vakman er rekening mee zal houden dat ook de toxiciteit van de in Turpin beschreven formulering eerder moet worden toegeschreven aan het gebruik van PEG dan van polysorbaat. Aldus zal ook deze publicatie hem er niet van weerhouden polysorbaat aan te merken als mogelijk alternatief voor Emulphor.

4.35. Ook het bericht in JAMA (zie 2.32) zou de gemiddelde vakman niet van het gebruik van polysorbaat afbrengen. Het gaat daarbij immers om een zeer uitzonderlijk geval, te weten ernstige bijwerkingen die optraden door de toepassing van grote hoeveelheden polysorbaat voor intraveneuze toediening van vitamine E aan prematuur geboren kinderen. Naar het oordeel van de rechtbank zal daaraan door de gemiddelde

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

26

vakman geen bredere betekenis worden toegekend dan de waarschuwing die naar aanleiding van deze incidenten is opgenomen in Martindale (zie 2.17). Voor de toepassing van polysorbaat in een formulering van docetaxel bestemd voor de behandeling van kanker bij – doorgaans – volwassenen, zou de gemiddelde vakman daarin geen belemmering zien.

4.36. Ten slotte zou de gemiddelde vakman zich ook niet laten weerhouden van een keuze voor polysorbaat omdat deze stof weekmakers uit PVC infuuszakken vrijmaakt, zoals is beschreven in P. Moorlach et al, getiteld *Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags – part ii: leaching of chemicals from bags containing various solvent media*, gepubliceerd in Amer. J. Hosp. Pharm, 31, february 1974, pp. 149-152 (Aventis productie 13) en in de SmPC van Taxotere® (Aventis productie 14). Dat probleem is niet specifiek voor polysorbaat; zoals blijkt uit Rowinsky treedt het ook op bij Cremophor (en dus ook de uit EP 738 bekende formulering van docetaxel). De eenvoudige oplossing voor dat probleem is in Rowinsky ook genoemd: het gebruik van infuuszakken van andere materialen.

4.37. De conclusie uit het voorgaande is dat naar het oordeel van de rechtbank de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum, die een minder toxische formulering van docetaxel zoekt dan die bekend is uit EP 738, op zoek zou gaan naar een vervanging voor Emulphor en dan – gegeven de fysische eigenschappen – zou uitkomen bij polysorbaat en een redelijke verwachting hebben dat gebruik daarvan zou leiden tot een aanvaardbare formulering van docetaxel.

#### *aanwijzingen in de stand van de techniek*

4.38. De gemiddelde vakman zou bovendien worden aangemoedigd uit de beperkte hoeveelheid oppervlakteactieve stoffen die gegeven hun fysische eigenschappen nog wel in aanmerking zouden komen, kiezen voor polysorbaat, omdat deze stof – net als Cremophor – verondersteld werd een positief effect te hebben op de activiteit van taxol, zoals is beschreven in Friche (zie 2.28).

4.39. Daarenboven zou de gemiddelde vakman in de stand van de techniek, te weten Guéritte-Voegelein (zie 2.9) – van welke publicatie de gemiddelde vakman (een team waarvan een formuleerder én clinicus deel uitmaken) bij zijn zoektocht naar een geschikte formulering kennis zou nemen – een aanwijzing vinden om voor polysorbaat te kiezen. Aangezien het in die publicatie beschreven in vitro onderzoek naar de activiteit van de verschillende taxanen was uitgevoerd in een zeer toxisch excipient systeem (dimethyl sulfoxide; niet ongebruikelijk in een pre-klinische fase waarin oplosbaarheid wel, maar toxiciteit nog geen rol speelt), zou de gemiddelde vakman de mededeling dat docetaxel beter oplosbaar is in een excipient systeem van polysorbaat 80 en ethanol (1:1) dan de andere twee meest potente taxanen, welke mededeling was toegevoegd aan de vermelding dat docetaxel als meest potente van de onderzochte taxanen was geselecteerd voor (klinisch) onderzoek naar geschiktheid voor de behandeling van kanker, opvatten als een suggestie om dat excipient systeem te gebruiken in klinische studies (zie Schrijvers, paragraaf 12 en 13; 2.23). Weliswaar bevat Guéritte-Voegelein geen informatie over de mate van oplosbaarheid en de stabiliteit van die samenstelling, zoals Aventis heeft opgemerkt, maar dat staat er niet aan in de weg dat de gemelde betere oplosbaarheid de gemiddelde vakman ertoe brengt die samenstelling – waaronder de fysische stabiliteit ervan – verder te onderzoeken.

0703812834

352538 / HA ZA 09-3929 en 356149 / HA ZA 10-59  
1 september 2010

27

### Slotsom

4.40. De slotsom van al hetgeen hiervoor is overwogen is dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum zonder inventieve denkwerk zou komen tot de formulering volgens conclusie 1 van het hoofdverzoek. Daarmee ontbeert die conclusie inventiviteit. Datzelfde geldt voor conclusie 1 van het hulpverzoek.

4.41. De onderbouwde stelling van Teva c.s. dat de gemiddelde vakman, wanneer hij zou komen tot de samenstelling volgens conclusie 1 van het hoofd- of hulpverzoek, in het kader van routinewerk van een formuleerder die zoekt naar een optimale concentratie van het werkzame bestanddeel, zou komen tot de concentraties die in conclusie 2 en 3 van het hoofd- en hulpverzoek worden beschreven, is door Aventis niet gemotiveerd bestreden. De materie van die conclusies 2 en 3 kan derhalve evenmin geacht worden enige inventieve maatregel te omvatten.

4.42. Aangezien de geldigheid van EP 656 B3 zoals van kracht (na centrale beperking) door Aventis niet is verdedigd, volgt uit het voorgaande dat de vordering tot nietigverklaring van het Nederlandse deel van EP 656 B3 aldus reeds op grond van gebrek aan inventiviteit voor toewijzing in aanmerking komt. De overige door Teva c.s. aangevoerde gronden behoeven in dat licht geen bespreking.

### Proceskosten

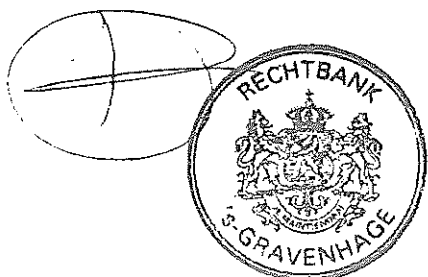
4.43. Aventis zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten van Teva c.s. Partijen hebben overeenstemming bereikt over de hoogte daarvan, in die zin dat aan Teva een bedrag van € 150.000,- toekomt en aan Sandoz en Hexal gezamenlijk eveneens een bedrag van € 150.000,-

## 5. De beslissing

### De rechtbank

- 5.1. vernietigt het Nederlandse deel van EP 593 656 B3;
- 5.2. veroordeelt Aventis in de proceskosten, tot op heden aan de zijde van Teva begroot op €150.000,- en aan de zijde van Sandoz en Hexal gezamenlijk op € 150.000,-;
- 5.3. verklaart dit vonnis wat betreft de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. R. Kalden, mr. J.Th. van Walderveen en mr. L. Beijen en in het openbaar uitgesproken op 1 september 2010.

Voor griffier 

- 1 SEP. 2010

De Griffier