

**Rb Den Haag, 4 juni 2008, Actavis v Novartis****OCTROOIRECHT****Uitvindingshoogte**

- Op grond van het voorgaande moet worden geconcludeerd dat er geen sprake is van een vooroordeel tegen de toepassing van een sustained release formulering voor het natriumzout van fluvastatine, terwijl die toepassing wel voor de hand lag.

Het natrium zout van fluvastatine wordt gekenmerkt door een grote oplosbaarheid. Volgens Novartis voert dat tot een aanmerkelijke problematiek die de gemiddelde vakman ervan zou afhouden deze stof in een langdurige afgifte samenstelling te brengen. De uitvinders van het octrooi hebben dit probleem volgens Novartis overwonnen. In EP 320, paragraaf 0017 wordt dit als volgt onder woorden gebracht: It has surprisingly been found that sustained-release compositions, comprising fluvastatin as a water soluble salt, exhibit particularly favorable release characteristics such as unexpectedly long duration and slow rate of drug release. In the present context, the term "water soluble" should be understood as a solubility of more than 30 mg/ml in water at +37°C.

- Criteria voor bestaan vooroordeel

De rechtbank stelt in dit verband voorop dat het aan Novartis is om de aanwezigheid van een eventueel vooroordeel voldoende gemotiveerd te stellen, en zo nodig te bewijzen, en dat daarbij als maatstaf de volgende criteria gelden:

- het moet gaan om opvattingen die in de betrokken vakkringen heersen;
- het moet gaan om een algemene, ingewortelde, lang nawerkende, technische 'Fehlvorstellung', die de vakman ervan weerhoudt voorstellen te doen waarvan de uitvoerbaarheid bij voorbaat voor onmogelijk wordt gehouden;
- in de vakwereld moet algemeen de opvatting bestaan dat de weg onbegaanbaar is en geen voordelen biedt; de vakman moet ervan worden weerhouden tegen de opvatting in te handelen;
- er is een vooroordeel als de vakman niet eens zou overwegen proeven te doen om vast te stellen of het misschien toch anders is.

Zoals hierna zal worden toegelicht kunnen de redenen die Novartis heeft aangevoerd waarom de gemiddelde vakman natrium fluvastatine niet in een vertraagde afgifte formulering zou brengen, niet worden aangemerkt als een vooroordeel in hiervoor bedoelde zin. Novartis noemt in deze procedure drie gronden, te weten de zeer korte halfwaarde tijd, het extensieve first-pass metabolisme, en de hoge oplosbaarheid. Terzijde noemt Novartis ook nog de hogere productiekosten als een grond die de vakman zo van de uitvinding zou wegleiden.

Vindplaatsen: BIE 2009, nr. 67, p. 310

**Rb Den Haag, 4 juni 2008**

(Chr.A.J.F.M. Hensen, E.F. Brinkman en P.H. Blok) vonnis

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 294827 / HA ZA 07-2883

Vonnis van 4 juni 2008

in de zaak van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid ACTAVIS B.V.,

gevestigd te Baarn,

eiseres,

procureur mr. A. Killan,

advocaten mrs. A. Killan en H.J.J. Braam te Den Haag,

octrooigemachtigde dr.ir. H.W. Prins,

tegen

de vennootschap naar vreemd recht NOVARTIS A.G.,

gevestigd te Basel, Zwitserland,

gedaagde,

procureur mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

advocaten mrs. R.E. Ebbink en M.G.R. van Gardingen te Amsterdam,

octrooigemachtigde ir. K. Bijvank.

Partijen zullen hierna Actavis en Novartis genoemd worden.

**1. De procedure**

1.1. De rechtbank heeft kennisgenomen van de volgende stukken:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 23 juli 2007;

- het exploit van dagvaarding van 27 juli 2007;

- de akte overlegging producties 1 tot en met 21 van Actavis;

- de conclusie van antwoord, met producties 1 tot en met 6;

- de akte overlegging aanvullende producties van Actavis, met producties 22 tot en met 31;

Partijen hebben voorts in geding gebracht e-mailcorrespondentie betreffende afspraken in verband met de proceskosten.

1.2. Vervolgens hebben partijen hun standpunten aan de hand van pleitnotities doen bepleiten door hun raadslieden. De pleitnotities bevinden zich bij de stukken. Het vonnis is nader bepaald op heden.

**2. De feiten**

2.1. Novartis is houdster van het Europees octrooi met nummer EP 0 948 320 (B 1) (hierna ook EP 320) met

de titel Pharmaceutical compositions for sustained release of the HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin. EP 320 is aangevraagd op 24 september 1997, onder inroeping van de prioriteitsindiening SE 9603667 van 8 oktober 1996.

2.2. EP 320 telt 11 conclusies. Tegen EP 320 is door Ratiopharm GmbH geopponoerd.

Dat heeft ertoe geleid dat conclusie 1 is gewijzigd. Deze conclusie luidt thans (in de Engelse tekst):

*1. A sustained-release pharmaceutical composition comprising a water soluble salt of fluvastatin as active ingredient and being selected from the group consisting of matrix formulations, diffusion-controlled membrane coated formulations; and combinations thereof, wherein the sustained release formulation releases the active ingredient over more than 3 hours.*

Het onderstreepte gedeelte is toegevoegd in de eerste ronde van de oppositieprocedure. Conclusie 2 is ongewijzigd gebleven en betreft het natrium zout. Deze conclusie luidt als volgt:

*2. A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the said water soluble salt of fluvastatin is the sodium salt.*

De opposant heeft beroep ingesteld tegen de beslissing van de oppositieafdeling van 20 augustus 2007 dat het octrooi in voormelde aangepaste vorm in stand kan blijven. De octrooihouder heeft geen beroep ingesteld zodat de wijziging jegens haar kracht van gewijsde heeft en van voormelde aangepaste conclusies in deze procedure is uit te gaan.

2.3. Novartis brengt sinds 1994 een geneesmiddel op de markt als cholesterolremmer onder de merknaam Lescol. Dit geneesmiddel bevat als actieve stof het natriumzout van fluvastatine. Dat is een onmiddellijke afgifte (immediate release) formulering. Lescol wordt aangeboden in tabletten met 20 of 40 mg van de actieve stof fluvastatine natrium. Thans brengt Novartis daarnaast een vertraagde afgifte (sustained release) formulering op de markt, onder de aanduiding Lescol XL. Lescol XL bevat 80 mg actieve stof per formulering.

2.4. Actavis is voornemens in de tweede helft van 2008 met een geneesmiddel op de Nederlandse markt te komen. Dit geneesmiddel bevat als actieve stof het natriumzout van fluvastatine en zal worden voorgeschreven als cholesterolremmer. Novartis meent dat dit geneesmiddel inbreuk maakt op EP 320.

2.5. De stof fluvastatine is eerder geoctrooieerd. Het basisoctrooi waarin fluvastatine werd geoctrooieerd is EP 0 114 027, met de prioriteitsdata 22 november 1982 en 4 november 1983 en met als publicatiedatum 7 juni 1984.

### 3. Het geschil

3.1. Actavis vordert, uitvoerbaar bij voorraad, de vernietiging door de rechtbank van het Nederlandse deel van EP 320, met veroordeling van Novartis in de volledige kosten van de procedure te vermeerderen met de wettelijk rente daarover vanaf de dag van vonniswijzing.

3.2. Actavis stelt daartoe dat in de stand van de techniek bekend was dat natriumfluvastatine geschikt is om

te worden toegepast in een langdurige afgifte samenstelling zodat het de vinding aan nieuwheid ontbreekt. Subsidiar stelt zij dat de uitvinding voor de hand ligt en dus inventiviteit ontbeert. Meer subsidiar stelt zij dat EP 320 onvoldoende nawerkbaar is.

3.3. Novartis voert verweer waarop hierna zal worden ingegaan.

### 4. Beoordeling

4.1. Ook volgens Novartis heeft EP 320 betrekking op farmaceutische samenstellingen met langdurige afgifte die een in water oplosbaar zout van de HMG-CoA-reductase remmer fluvastatine omvatten, waarbij genoemde samenstelling gekozen is uit de groep bestaande uit matrixformuleringen (a), door diffusie gecontroleerde met membraan beklede formuleringen (b) en combinaties daarvan (a+b). EP 320 ziet dan ook op een verbeterde doseringsvorm voor de actieve stof fluvastatine. In de beschrijving van EP 320 worden langdurige afgifte samenstellingen als achtergrond van de uitvinding aangehaald en wordt bevestigd dat matrixformuleringen en door diffusie gecontroleerde, met membraan beklede formuleringen als zodanig goed bekend waren op de prioriteitsdatum. Conclusie 2 ziet in het bijzonder op een vertraagde afgifte formulering voor het natriumzout van fluvastatine.

4.2. Het natrium zout van fluvastatine wordt gekenmerkt door een grote oplosbaarheid. Volgens Novartis voert dat tot een aanmerkelijke problematiek die de gemiddelde vakman ervan zou afhouden deze stof in een langdurige afgifte samenstelling te brengen. De uitvinders van het octrooi hebben dit probleem volgens Novartis overwonnen. In EP 320, paragraaf 0017 wordt dit als volgt onder woorden gebracht: It has surprisingly been found that sustained-release compositions, comprising fluvastatin as a water soluble salt, exhibit particularly favorable release characteristics such as unexpectedly long duration and slow rate of drug release. In the present context, the term "water soluble" should be understood as a solubility of more than 30 mg/ml in water at +37°C.

4.3. Actavis betwist de geldigheid van EP 320 met argumenten die onder meer hiertegen zijn gericht. De rechtbank zal de aangevoerde argumenten hierna beoordelen, maar aanvangen met een uiteenzetting van de technische achtergrond van de uitvinding. Daartoe zullen worden besproken de farmaceutische werking en metabolisatie van de stof fluvastatine; bestaande technieken om een farmaceutisch actieve stof in een vertraagde afgifte formulering te brengen; de redenen om een dergelijke formulering te willen ontwikkelen en de technische bezwaren die bij zodanige ontwikkeling voorzienbaar zijn.<sup>1</sup>

#### Farmacokinetiek

4.4. Fluvastatine is een cholesterolremmer en behoort tot de groep farmaceutisch actieve stoffen die worden omschreven als statines. Statines verhogen het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak van de lever en versterken de opname, zowel als afbraak, van LDL.

<sup>1</sup> De overwegingen 4.4 t/m 4.25 zijn grotendeels ontleend aan de verklaring van prof. Dr.H.W. Frijlink, door Novartis overgelegd als productie 8.

Tevens remmen statines de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL en LDL deeltjes vermindert. "Statines" is de verzamelnaam van stoffen die het enzym genaamd "HMG-CoA reductase" remmen. De enzymen HMG-CoA reductase, die zich voornamelijk in de lever bevinden, zorgen voor de vorming van zogenaamde Low Density Lipoproteïnen (LDL), kleine bolletjes bestaande uit vetten en eiwitten die het lichaam nodig heeft om cholesterol in het lichaam te transporteren naar de plaatsen waar cholesterol gebruikt wordt. Bij mensen met teveel of te actieve HMGCoA reductase wordt door de katalyserende werking van die enzymen te snel (teveel) LDL aangemaakt. Teveel LDL bolletjes kunnen in de wanden van de bloedvaten neerslaan, zelfs samenklonteren en voor verstoppingen zorgen, als gevolg waarvan cardiovasculaire aandoeningen (hart- en vaatziekten) kunnen ontstaan. Statines remmen het enzym dat LDL aanmaakt, waardoor het risico op hart- en vaatziekten wordt verminderd.

4.5. Twee Japanse wetenschappers, Endo en Kuroda, waren in de beginjaren '70 de eersten die onderzoek deden naar HMG-CoA reductase remmers. Zij ontdekten dat bepaalde micro-organismen (schimmels of "fungi") dergelijke remmers van nature afscheiden. De eerste zo "natuurlijk" verkregen statine was de stof mevastatine. Andere van fungi afgeleide statines die in de jaren '70 zijn ontdekt zijn lovastatine, simvastatine en pravastatine. De chemische structuren van de natuurlijke statines hebben niet alleen een zesring-lacton gemeen die geopend kan worden tot een dihydroxyheptaanzuurketen, maar zij vertonen ook overigens grote structuur-verwantschap.

4.6. De stof fluvastatine is bekend sinds beginjaren '80. Het behoort tot een groep van stoffen die voor het eerst volledig door synthese verkregen kunnen worden. De groep waartoe fluvastatine behoort, is uitgevonden door Sandoz (nu onderdeel van Novartis) en is voor Europa in 1984 geëctrooieerd in Europees octrooi EP 0 114 027, onder verwijzing naar Amerikaanse octrooiaanvragen uit 1982 en 1983 (US 443668 en US 548 850).

4.7. In 1996 (de prioriteitsdatum van EP 320 is 8 oktober 1996) waren van fluvastatine diverse eigenschappen bekend die relevant afweken van die van de andere bekende statines. Uit een publicatie uit 1994 van Roger Illingworth en Jonathan Tobert, waarin de resultaten van klinische studies van de in die tijd enige vier op de markt aanwezige statines, volgt dat indertijd de meest krachtige statine simvastatine was. Simvastatine is meer dan twee keer zo krachtig als lovastatine en pravastatine. Lovastatine en pravastatine zijn ongeveer even krachtig, en op hun beurt bijna twee keer zo krachtig als fluvastatine.

4.8. Fluvastatine wordt oraal ingenomen, passeert de maag en komt vanuit het darmstelsel in opgeloste vorm in de bloedsomloop. De afvoer vanuit het darmstelsel loopt door de leverpoortader. Deze ader, ook kortweg poortader (vena portae) genoemd, is een ader die van de darmen, maag en milt naar de lever loopt. De ader vervoert zuurstofarm, maar voedingsstoffenrijk bloed. De lever krijgt vanuit een aparte slagader, de arteria

hepatica het zuurstofrijke bloed aangeleverd. De lever heeft dus twee bloedtoevoerkanalen. Ongeveer 70% van het bloed dat de lever ontvangt, is afkomstig uit de poortader. De poortader splitst zich voordat hij de lever binnenkomt in een rechter en een linker tak, waarna naar ieder leversegment een aparte aftakking loopt. Normaliter vervoeren de aders zuurstofarm bloed van een orgaan naar het hart. Via het hart komt het bloed dan in de longen terecht, waar het weer zuurstof opneemt. In die zin is de poortader bijzonder, omdat deze het bloed niet naar het hart maar naar de lever voert. Het bloed verlaat de lever via de leveraders (venae hepaticae).

4.9. Het bloed in de poortader bevat alle stoffen (zowel voedingsstoffen alsook gifstoffen, suikers, zouten etc.) die door de darmen zijn opgenomen. In de lever wordt dit bloed gezuiverd, zodat eventuele giftige stoffen zo min mogelijk in het lichaam terecht komen. De lever kan zo als poortwachter functioneren en is er dan ook op ingesteld om lichaamsvreemde stoffen, zoals bijvoorbeeld ook de stof fluvastatine, af te breken (te metaboliseren). De metabolisatie van fluvastatine gebeurt door een enzym uit de CYP-groep, met name CYP2C9.

4.10. Vanaf de lever is er ook bloedafvoer. De in de lever gemaakte (gemetaboliseerde afbraak)stoffen en doorgelaten stoffen komen zo in de systemische bloedcirculatie terecht. De bijzonderheid van fluvastatine is dat een relatief klein deel van de stof in de systemische circulatie terecht komt. De stof wordt dus ofwel gebruikt in de lever door hechting aan HMG-CoA-reductase, ofwel afgebroken door CYP-enzymen.

4.11. Deze afbraak door het CYP-enzym verloopt snel en reduceert de werkzaamheid van fluvastatine aanmerkelijk. Om effectief te zijn moet fluvastatine zich immers binden met het HMG-CoA in de lever. De mate van binding is afhankelijk van de concentratie fluvastatine in de lever. Er is sprake van een (reversibel) evenwicht waarbij de aangeboden concentratie fluvastatine bepaalt in hoeverre het HMG-CoA reductase is geblokkeerd. Voor een maximale verzadiging is een bepaalde concentratie van de actieve stof wenselijk. Tegelijkertijd wordt de actieve stof echter afgebroken door het CYP-enzym. Omdat er sprake is van een evenwicht waardoor de mate van verzadiging van het HMG-CoA enzym afhankelijk is van de concentratie, zal de metabolisatie voeren tot een verminderde verzadiging. Het evenwicht kan slechts worden hersteld door toevoer van nieuw fluvastatine door de poortader. Voor een constante verzadiging is daarom een voortdurende aanvoer van nieuw fluvastatine gewenst in een hoeveelheid die tenminste overeenkomt met de voortdurende afbraak door het CYP-enzym. In werkelijkheid is er een nog grotere aanvoer nodig omdat de lever ook een bloedafvoer heeft via de leveraders. De langs die weg afgevoerde fluvastatine komt in de systemische bloedcirculatie terecht en speelt vrijwel geen rol meer. In feite is deze afvoer zelfs onwenselijk omdat de actieve stof in het systeem kan bijdragen aan bijwerkingen. Het beschreven mechanisme tezamen voert ten aanzien van fluvastatine tot een zogenaamd

“extensief first-pass metabolisme”, dat wil zeggen een hoge mate van afbraak van fluvastatine bij de eerste keer dat de stof de lever passeert, en andere farmacokinetische eigenschappen.

4.12. In een publicatie uit 1992 van Francis Tse en anderen worden de farmacokinetische eigenschappen van fluvastatine beschreven, afgeleid van testen met 24 vrijwilligers. De auteurs tonen aan dat fluvastatine zeer snel en bijna volledig (meer dan 90 %) wordt geabsorbeerd vanuit het maag/darmkanaal in het bloed. De biologische beschikbaarheid is echter laag (20-30%). Dat komt door "extensive first-pass metabolism": 70-80% van het beschikbare fluvastatine wordt tijdens de passage door de lever die volgt op de opname vanuit het maag-darmkanaal door de lever opgenomen en daar onmiddellijk afgebroken. Tse e.a. beschrijven dat fluvastatine een relatief korte terminale half-waardetijd heeft, namelijk tussen de 0,5 tot 1 uur. Verhoogde dosering (tot 40 mg) leidt niet tot enige tijd gerelateerde wijziging in farmacokinetische eigenschappen, maar wel tot een disproportionele toename van ongemetaboliseerde fluvastatine in de systemische circulatie van het bloed, waaruit kan worden afgeleid dat bij een dergelijke dosis sprake is van een verzadigd first-pass metabolisme. Anders gezegd: doordat de CYP-enzymen verzadigd raken als grotere hoeveelheden fluvastatine worden toegediend, breekt de lever verhoudingsgewijs minder fluvastatine af dan de 70-80% die wordt afgebroken als fluvastatine in kleinere hoeveelheden wordt toegediend.

4.13. Plosker en Wagstaff bevestigen ook dat de absolute biobeschikbaarheid van fluvastatine slechts 20 tot 30% is, en dat het percentage hoger kan worden als de dosis wordt verhoogd tot meer dan 20 mg, in combinatie met vasten. Zij rapporteren dat verhoging van de fluvastatine dosis van 40 mg naar 80 mg per dag bovendien leidde tot een verbeterde verlaging van LDL met minstens 6%. Anders gezegd: hoe meer fluvastatine wordt toegediend, hoe meer fluvastatine de extensieve metabolisering tijdens de eerste passage door de lever "overleeft", en hoe groter het gevonden therapeutische effect.

4.14. Over dosering rapporteren Plosker en Wagstaff in hun samenvatting dat het volgende regime aan te bevelen is: starten met 20 mg eens per dag, na tenminste 4 weken verhogen tot 40 mg eens per dag, en bij patiënten met een ernstig verhoogd cholesterolgehalte uiteindelijk verhogen tot 40 mg tweemaal per dag. Plosker en Wagstaff beschrijven dat fluvastatine 's avonds moet worden ingenomen. Uit de studies was naar voren gekomen dat inname in de ochtend een verminderde effectiviteit oplevert, waarschijnlijk vanwege een dagelijks vast patroon van verschillen ("circadian differences") in cholesterol biosynthese.

4.15. De hoge bindingsaffiniteit van fluvastatine voor CYP2C9 betekent in feite dat voor ieder molecuul dat in de lever aankomt, de kans groot is dat het bindt aan een metaboliseringsenzym (en dan wordt omgezet in een inactieve metaboliet), in plaats van aan een HMG-CoA reductase. Bovendien zullen de CYP2C9 enzymen ook de fluvastatine moleculen afbreken die zich in eer-

ste instantie wel aan een HMG-CoA reductase hadden gebonden (de binding van fluvastatine is reversibel). Het molecuul moet aan HMG-CoA reductase gebonden blijven om de werking van het enzym te remmen. Laat het los – wat het zal doen indien het aanbod vrij fluvastatine afneemt - dan is HMG-CoA reductase direct weer actief.

Dit probleem is eigen aan fluvastatine; het is de enige statine die in de lever extensief wordt gemetaboliseerd in inactieve metabolieten.

#### **Sustained release (vertraagde afgifte) formuleringen**

4.16. De meeste geneesmiddelen worden onmiddellijk en volledig in het lichaam afgegeven, dat wil zeggen: na orale toediening lossen ze snel en volledig op in de vloeistoffen in het maag-darmkanaal, wanneer ze geformuleerd zijn in een normale formulering, dat wil zeggen: een onmiddellijke afgifte tablet of capsule. Vaak bestaat daarvoor een goede reden: het is voor bepaalde aandoeningen of voor de werking van bepaalde groepen geneesmiddelen vaak voordelig dat snel een ingrijpende actie wordt bewerkstelligd waarna het lichaam dan tijd krijgt om van die actie te herstellen, en vaak is het ook zo dat het wenselijk is dat het lichaam niet te lang of onnodig aan een geneesmiddel wordt blootgesteld.

4.17. Voor sommige geneesmiddelen of voor sommige aandoeningen kan het echter voordelig (of zelfs nodig) zijn dat het geneesmiddel niet alleen onmiddellijk maar ook gedurende langere tijd actief is. Dat is bijvoorbeeld het geval bij histaminerge reacties als hooikoorts of astma, of als een bepaald geneesmiddel bij onmiddellijke afgifte van de dagelijkse totaal benodigde hoeveelheid te hoge concentratiepieken in het bloed veroorzaakt en daardoor ongewenste bijwerkingen zal veroorzaken. In die gevallen kan het geneesmiddel wellicht meer dan één's per dag worden toegediend, maar dat leidt tot inname-ongemak en verminderde therapietrouw bij de patiënt (afnemende "patient compliance"). In dergelijke gevallen bestaat behoefte aan een formulering waarbij het geneesmiddel niet onmiddellijk maar gedurende een zekere tijdsspanne langzaam en geleidelijk, in kleinere hoeveelheden, wordt afgegeven. Daarvoor dient een sustained release formulering. Overigens is het zo dat maar een klein percentage van alle op de markt beschikbare geneesmiddelen in een sustained release formulering worden verwerkt (minder dan 4%). Ook als alleen maar wordt gekeken naar orale toedieningsvormen zijn immediate release formuleringen de hoofdregel en sustained release formuleringen de uitzondering. Uit het Repertorium 1998-1999 blijkt dat in die tijd in Nederland van alle beschikbare orale geneesmiddelen iets meer dan 7 op de 8 van die geneesmiddelen immediate release formuleringen betreffen. In iets minder dan 1 op de 8 gevallen werd een oraal geneesmiddel vertraagd afgegeven.

4.18. Aan sustained release formuleringen zijn nadelen verbonden. Een sustained release formulering is bijvoorbeeld over het algemeen kostbaarder dan een onmiddellijke afgifte formulering. Bovendien moet in een sustained release formulering over het algemeen méér actieve stof worden verwerkt dan in een onmid-

dellijke afgifte formulering, en dat kan nadelig zijn voor de omvang van de formulering (een te grote pil leidt ook tot vermindering van patient compliance - dat is bijvoorbeeld het geval bij sustained release formuleringen van kaliumchloride: het leidt tot een erg zwaar en groot tablet, terwijl over het algemeen wordt aangenomen dat voor een goede patient compliance een tablet niet groter/zwaarder zou moeten zijn dan 100 tot 400 mg). De aanwezigheid van méér actieve stof in het lichaam kan bovendien gezondheidsrisico's meebrengen als de stof per ongeluk, om wat voor reden dan ook, te snel uit de formulering treedt (men noemt dat ook wel "dose dumping").

4.19. Er bestaan verschillende methoden om geneesmiddelen zo te formuleren, dat zij de actieve stof langzamer afgeven. In paragraaf 0004 van EP 320 worden verschillende methodes genoemd en beschreven die op de prioriteitsdatum bekend waren. Afgifte kan bijvoorbeeld worden vertraagd door het controleren van "dissolutie", van "diffusie", of van "osmotische druk".

4.20. Dissolutie is het proces waarbij de moleculen van de actieve stof in vaste vorm worden opgenomen in vloeistof (meestal een waterige vloeistof). Daarbij worden de individuele moleculen (of de geïoniseerde vorm van die moleculen) omgeven door moleculen van het oplosmiddel (water), waardoor de actieve stof oplost. De snelheid waarmee dit proces plaatsvindt wordt de dissolutiesnelheid genoemd. Door het vertragen van het dissolutieproces lost de actieve stof langzamer op, waardoor de actieve stof langzamer vanuit het maag-darmkanaal in het lichaam wordt opgenomen.

4.21. Diffusie is de gerichte beweging van moleculen als gevolg van een concentratieverschil van die moleculen. Zolang er concentratieverschillen bestaan, zorgt de diffusie voor transport van moleculen van een locatie met een hogere concentratie naar een locatie met een lagere concentratie. Dit proces gaat net zolang door tot het concentratieverschil is verdwenen. In dat geval zullen de moleculen alleen nog willekeurig bewegen. Om de snelheid van diffusie op gecontroleerde wijze te vertragen moet de formulering zodanig worden ingericht, dat de moleculen van een eenmaal opgeloste actieve stof zich slechts langzaam kunnen verplaatsen om uit de toedieningsvorm te treden. Op deze wijze wordt de afgifte van de geneesmiddelmoleculen uit de toedieningsvorm vertraagd. Deze vertraging kan bijvoorbeeld verkregen worden door de weg die de opgeloste moleculen fysiek moeten afleggen om door diffusie uit de formulering te treden, te verlengen. Daartoe dient een onoplosbare matrix. Diffusiecontrole kan ook worden gerealiseerd door delen van de actieve stof met een poreus membraan te coaten, zodat eenmaal opgeloste moleculen als gevolg van diffusie alleen via de poriën van het membraan uit de formulering kunnen treden. De afgiftesnelheid door diffusie wordt onder meer bepaald door de grootte van het oppervlak waarover de diffusie plaatsvindt. Door het oppervlak te verkleinen, zal de afgiftesnelheid dalen. Omdat diffusie alleen door de poriën van een coating plaats kan vinden, wordt het transport dus effectief vertraagd (hoe minder poriën, of hoe kleiner de poriën, hoe trager de

afgifte). Een andere methode die wel toegepast wordt, is het vertragen van de snelheid waarmee opgeloste moleculen kunnen diffunderen, door de viscositeit (de lobbigheid) van de massa waardoor het molecuul moet diffunderen te verhogen. De beweging van het molecuul wordt daardoor vertraagd waardoor het langer duurt voordat een geneesmiddel uit de toedieningsvorm kan diffunderen.

4.22. Als met behulp van "osmotische druk" afgifte wordt gecontroleerd, dan wordt de formulering voorzien van een semi-permeabel membraan met een kleine uitlaat (gaatje). Het semi-permeabele membraan laat alleen water in, maar is impermeabel of laagpermeabel voor het geneesmiddel. Zo kan de actieve stof in de formulering oplossen, en willen de opgeloste moleculen door diffusie uit treden, maar de moleculen kunnen niet uit treden vanwege het semipermeabele membraan. Verder ontstaat er een drukopbouw doordat er binnen in de formulering een verhoogde concentratie van het geneesmiddel bestaat, waardoor het oplosmiddel "naar binnen wil" om die concentratie te verlagen (osmotische druk). Door de drukopbouw wordt de oplossing als het ware uit de formulering gepompt of geperst, via de kleine uitlaat.

4.23. De oplosbaarheid van de actieve stof is een van de belangrijkste eigenschappen die van invloed is op de vraag of en hoe een stof zich in een formulering vertraagd kan laten afgeven. Als een stof snel oplost (een hoge dissolutie snelheid bezit), dan kan in korte tijd een hoge dosering van het geneesmiddel oplossen in de vloeistoffen van het maag-darmkanaal en vervolgens worden opgenomen. Wanneer een stof snel oplost, zullen er lokaal hoge concentraties ontstaan die resulteren in relatief grote concentratieverschillen, wat er toe zal leiden dat de diffusie sneller plaatsvindt. Naar gelang een stof sneller oplost, zal zij dus sneller uit een matrix of door een semi-permeabel membraan diffunderen. Men spreekt in zo'n geval van een "toegenomen drijvende kracht" voor de diffusie en afgifte. Er zal in dat geval veel sneller geneesmiddel worden afgegeven. Ook vindt de drukopbouw in een osmotische druk formulering sneller plaats naar gelang een stof sneller oplost, zodat het geneesmiddel sneller uit de formulering wordt geperst.

4.24. Andere eigenschappen van een stof die van invloed zijn op de mogelijkheid om de stof in een sustained release preparaat te formuleren zijn:

- farmacologische activiteit: sustained release formuleringen bevatten in het algemeen al een grotere totaal hoeveelheid stof dan een enkele immediate release formulering bevat. Hoe geringer de activiteit van de stof, hoe meer ervan nodig is en hoe groter de toedieningsvorm (tablet of capsule) zal worden. Dit effect wordt vaak versterkt door het feit dat de gewenste vertraging van de afgifte van deze geneesmiddelen alleen verkregen kan worden wanneer er ook een grote(re) hoeveelheid hulpstoffen gebruikt wordt.

- biologische halfwaardetijd: hoewel een korte biologische halfwaardetijd een reden kan zijn om een sustained release formulering te ontwikkelen, mag de halfwaardetijd niet té kort zijn. Immers, hoe korter de

halfwaardetijd, hoe meer stof nodig is, en hoe meer hulpstoffen nodig zijn, hoe groter weer de totale formulering wordt. Algemeen wordt aangenomen dat een stof met een halfwaardetijd van tussen de 4 en 6 uur geschikt is voor sustained release formulering,

maar dat stoffen met een halfwaardetijd van 2 uur of minder veelal ongeschikt zijn.

• biologische beschikbaarheid / first-pass metabolisme: een extensief first pass metabolisme is ongunstig voor sustained release, zeker wanneer omzetting plaatsvindt naar inactieve metabolieten en als bekend is dat het first-pass metabolisme verzadigbaar is. Voor dergelijke stoffen is het wenselijker om de gehele (hoge) dosering ineens vrij te geven, om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk metabolisme-enzymen zijn geblokkeerd (verzadiging), zodat een voldoende hoeveelheid actieve stof kan "overleven" en zijn gewenste werking kan doen. Echter, wordt de afgifte van de dosering langzaam verdeeld over een langere tijdsspanne, dan zullen de enzymen in de lever niet verzadigd raken, en zullen minder geneesmiddelmoleculen aan het first-pass metabolisme kunnen ontsnappen. Een grotere fractie van het geneesmiddel wordt dan bij het eerste contact met de lever direct omgezet in inactieve metabolieten, hetgeen resulteert in een afname van de therapeutische effectiviteit. De biologische beschikbaarheid zal daardoor aanzienlijk verminderen.

#### **Inventiviteit**

4.25. Actavis vecht uitdrukkelijk de inventiviteit van EP 320 aan.

4.26. Niet in geschil is dat het natriumzout van fluvastatine met zijn werking als cholesterolverlager door de remming van HMG-CoA-reductase als zodanig bekend was op de prioriteitsdatum. Het geschil concentreert zich op de vraag of het voor de gemiddelde vakman voor de hand lag om het natriumzout van fluvastatine op te nemen in een sustained release formulering.

4.27. De rechtbank is met Actavis van oordeel dat de sustained release formulering voor het natriumzout van fluvastatine voor de hand lag op de prioriteitsdatum. Actavis heeft in dit verband gewezen op de volgende documenten uit de stand van de techniek die de gemiddelde vakman – op zijn minst – wijzen op de mogelijkheid van een sustained release formulering voor het natriumzout van fluvastatine.

4.28. Ten eerste wijst Actavis op WO 95/06470 (hierna: WO 470) dat onmiskenbaar mede ziet op het natriumzout van fluvastatine. De verwijzing naar de merknaam LESCOL® bevestigt dit. Omtrent de wijze van toediening van geneesmiddelen met de actieve stof waar WO 470 op ziet – dus ook natrium fluvastatine – wordt in dat document aangegeven: "The orally administered medicament may be administered in the form of a time-controlled release vehicle, including diffusion controlled systems, osmotic devices, dissolution controlled matrices and erodible/degradable matrices." (WO 470, pagina 11, regel 7)

4.29. Dat de wijze van toediening ook ziet op vertraagde afgifte formuleringen zoals bedoeld in EP 320 blijkt uit de gegeven voorbeelden welke ook begrepen kun-

nen worden als verwijzend naar matrix formulations en diffusion-controlled membrane coated formulations. In feite noemt WO 470 op pagina 11, regels 8- 10, al de beschikbare bekende technieken om tot een vertraagde afgifte te komen.

De rechtbank verwijst naar het overzicht hierboven in de overwegingen 4.19 – 4.22, welk overzicht is ontleend aan de opinie van professor Frijlink. Het enkele feit dat dit document is gericht op de behandeling van de ziekte van Alzheimer zal niet maken dat de gemiddelde vakman deze duidelijke aanwijzing zal missen, nu het op de prioriteitsdatum welbekend was dat fluvastatine evenzeer voor de verlaging van cholesterol ingezet kan worden. 4.30. Ten tweede heeft Actavis een beroep gedaan op US 4,739,073 (hierna ook US 073). Dit octrooi heeft de titel Intermediates in the Synthesis of Indole Analogs of Mevalonolactone and Derivates thereof. Dit octrooi, dat is aangevraagd op 4 maart 1985, ziet op de synthese van stoffen zoals fluvastatine. Actavis doet een beroep op US 073 vanwege het daarin opgenomen voorbeeld 8 dat natrium fluvastatine betreft. Met betrekking tot dat voorbeeld is in US 073 (kolom 34, regels 33-41) het volgende opgenomen: For the compound of Example 8. the oral daily dosage is indicated to be 0.01-10 mg./kg. body weight, preferably 0.1-5 mg./kg. body weight, or, for most larger primates, it is indicated to be 0.1-140 mg. and preferably 1.5-10 mg. The daily dosage is usually divided into two to four equal portions or administered in sustained release form. A typical oral dosage of the compound of Example 8 is indicated to be 1 mg.<sup>2</sup> three times a day.

4.31. Voor zover de voornoemde verwijzingen naar de mogelijkheid om het natriumzout van fluvastatine vorm te geven in een sustaine release formulering niet reeds meebrengen dat EP 320 nietig is omdat de uitvinding waarvoor het is verleend, niet nieuw is, moet gelet op die verwijzingen in ieder geval worden aangenomen dat de gemiddelde vakman op basis daarvan op de prioriteitsdatum tot die uitvinding zonder inventieve denkwerk zou zijn gekomen. Dat zou naar het oordeel van de rechtbank slechts anders kunnen zijn, indien er sprake is van een vooroordeel dat de gemiddelde vakman daarvan zou weerhouden.

4.32. De rechtbank stelt in dit verband voorop dat het aan Novartis is om de aanwezigheid van een eventueel vooroordeel voldoende gemotiveerd te stellen, en zo nodig te bewijzen, en dat daarbij als maatstaf de volgende criteria gelden:

- het moet gaan om opvattingen die in de betrokken vakkringen heersen;
- het moet gaan om een algemene, ingewortelde, lang nawerkende, technische 'Fehlvorstellung', die de vakman ervan weerhoudt voorstellen te doen waarvan de uitvoerbaarheid bij voorbaat voor onmogelijk wordt gehouden;
- in de vakwereld moet algemeen de opvatting bestaan dat de weg onbegaanbaar is en geen voordelen biedt; de

<sup>2</sup> Dat wil zeggen per "kg. body weight"

vakman moet ervan worden weerhouden tegen de opvatting in te handelen;

- er is een vooroordeel als de vakman niet eens zou overwegen proeven te doen om vast te stellen of het misschien toch anders is.

4.33. Zoals hierna zal worden toegelicht kunnen de redenen die Novartis heeft aangevoerd waarom de gemiddelde vakman natrium fluvastatine niet in een vertraagde afgifte formulering zou brengen, niet worden aangemerkt als een vooroordeel in hiervoor bedoelde zin. Novartis noemt in deze procedure drie gronden, te weten de zeer korte halfwaardetijd, het extensieve first-pass metabolisme, en de hoge oplosbaarheid. Terzijde noemt Novartis ook nog de hogere productiekosten als een grond die de vakman zou van de uitvinding zou weg leiden.

#### **Korte halfwaardetijd**

4.34. Novartis stelt dat de halfwaardetijd van fluvastatine zeer kort is en dat stoffen met een korte halfwaardetijd in het algemeen "poor candidates" zijn voor sustained release preparations. Hiermee is naar oordeel van de rechtbank niet gezegd dat een stof met een korte halfwaardetijd door de gemiddelde vakman ook als kandidaat zal worden uitgesloten. De door Novartis aangehaalde literatuur leert geenszins dat een vertraagde afgifte formulering wordt uitgesloten bij een korte halfwaardetijd. De stof is een poor candidate maar geen uit te sluiten kandidaat.

4.35. Daar komt bij dat een korte halfwaardetijd van de actieve stof op zich juist ook weer een drijfveer kan zijn om te besluiten tot een vertraagde afgifte formulering. In Banker en Rhodes, *Modern Pharmaceutics* (1990), p. 639, wordt een en ander als volgt beschreven: Therapeutic compounds with short half-lives are excellent candidates for sustained release preparations since this can reduce dosing frequency and hopefully increase patient compliance. There is, however, a limit to this approach. Drugs with very short half-lives will require excessively large amounts of drug in each dosage unit to maintain sustained effects. The large amount of drug required to create a prohibitive situation, forcing the dosage form itself to become too large to be administered. In general, drugs with half-lives shorter than 2 hr, such as furosemide or levodopa, are poor candidates for sustained release preparations.

4.36. De door Novartis genoemde literatuur maakt niet inzichtelijk of de genoemde bezwaren gelijkelijk gelden voor stoffen die in de lever werken en worden afgebroken en voor stoffen die na opname in de systemische circulatie elders werken. De door Banker en Rhodes genoemde voorbeelden, furosemide en levodopa, zijn stoffen die in de nieren respectievelijk hersenen hun werking moeten hebben.

4.37. Wat betreft fluvastatine merkt de rechtbank de korte halfwaardetijd en het hierna te bespreken extensief first-pass metabolisme aan als loten van de zelfde stam. De korte halfwaardetijd van fluvastatine is het rechtstreekse gevolg van het extensieve first-pass metabolisme, zodat deze argumenten in elkaar opgaan.

4.38. Daarnaast zou de gemiddelde vakman begrijpen dat hij niet behoefde te zoeken naar een formulering die

zou leiden tot een bepaalde en voortdurende concentratie van de stof in de systemische circulatie maar dat hij niet meer behoefde te bereiken dan een bepaald en voortdurend aanbod van de actieve stof in de lever. Die vakman zou ook begrijpen dat het probleem niet zo groot was als door Novartis geschetst. De gemiddelde vakman was immers ook bekend met het onder 4.14 beschreven verschijnsel dat de verlaging van de cholesterol spiegel het meest effectief is bij inname in de avond. Er is kennelijk sprake van een bioritme waardoor de cholesterolvorming voornamelijk gedurende de nachtrust plaatsvindt. Dat betekent dat de gemiddelde vakman wist dat hij niet behoefde te zoeken naar een formulering die gedurende 24 uur een bepaald aanbod van actieve stof zou doen voortduren, maar dat voldoende was de aanvoer gedurende enige uren in de nacht te controleren, bijvoorbeeld meer dan drie uur overeenkomstig conclusie 1 van EP 320.

#### **Extensief first-pass metabolisme**

4.39. Hierboven heeft de rechtbank al opgemerkt dat het extensieve first pass metabolisme en de korte halfwaardetijd loten van dezelfde stam zijn. Omdat de korte halfwaardetijd in het geval van fluvastatine wordt verklaard door het extensieve first pass metabolisme, is het vooral deze loot die aandacht verdient. Het exposé van professor Frijlink leert immers dat er bij deze stof sprake is van een massale afbraak bij de first-pass van de lever. Het is bij de eerste passage van de lever, onmiddellijk na opname in het darmstelsel, dat de toegediende hoeveelheid fluvastatine voor meer dan de helft (70 – 80 %, vergelijk hierboven 4.12) wordt gemetaboliseerd in afbraak-producten.

4.40. Zonder meer valt niet goed in te zien waarom een extensief first-pass metabolisme de gemiddelde vakman zou weg leiden van een vertraagde afgifte formulering. Onder 4.15 is weergegeven hoe professor Frijlink constateert dat het probleem van de extensieve first-pass metabolisatie van fluvastatine eigen is aan die stof. Fluvastatine is de enige statine die in de lever extensief wordt gemetaboliseerd in inactieve metabolieten. Dit is een onwenselijke eigenschap en in die zin een probleem. Novartis heeft onvoldoende toegelicht waarom de gemiddelde vakman niet zou verwachten dat hij de effectiviteit van deze matig actieve stof zou kunnen verbeteren door te zorgen voor een voortdurende aanvoer en integendeel daartegen een vooroordeel zou hebben. De geciteerde literatuur is hiertoe onvoldoende en sluit niet uit dat dit met name een probleem is, indien beoogd wordt dat het geneesmiddel zijn werking systemisch, buiten de lever, uitoefent. In dat geval kan een enkelvoudige dosering het voordeel hebben dat gedurende een korte termijn zoveel van de stof wordt aangeboden dat de afbraakenzymen in verzadiging raken waardoor een aanmerkelijk deel van de stof wordt doorgelaten. Fluvastatine dient echter zijn werking nu juist op de plek waar het tegelijkertijd wordt afgebroken te hebben, te weten in de lever.

4.41. Ditzelfde mechanisme wat een nadeel is voor een stof die zijn werkzaamheid buiten de lever uitoefent, maakt een vertraagde formulering juist voordelig indien

de stof in de lever werkzaam is en daar ook wordt gemetaboliseerd. De gemiddelde vakman zal immers begrijpen dat hij daardoor het door Tse e.a. beschreven nadeel (vergelijk 4.12) zou kunnen vermijden. Tse wijst immers op het effect dat een verhoogde dosering (de rechtbank begrijpt in immediate release formulation) leidt tot een disproportionele toename van ongemetaboliseerd fluvastatine in de systemische bloedsomloop. Dit is toe te schrijven aan de oververzadiging van het afbraak mechanisme waardoor van de verhoogde dosering een relatief groter deel 'doorschiet' in het systeem en feitelijk als actieve stof verloren is. Dit doorschieten wordt vermeden in een vertraagde afgifte formulering die niet alleen het aanbod van actieve stof over een langere periode spreidt maar ook de eerste piek na toediening zal afvlakken.

4.42. De rechtbank concludeert dan ook dat Novartis niet aannemelijk heeft gemaakt dat de gemiddelde vakman vanwege de hem bekende extensieve firstpass metabolisatie en korte halfwaardetijd zou hebben nagelaten een vertraagde afgifte formulering te ontwikkelen (van het natriumzout) van fluvastatine.

4.43. De rechtbank merkt nog op dat op geen enkele plaats in de beschrijving van EP 320 wordt gesignaleerd dat korte halfwaardetijd en de extensieve firstpass metabolisatie op enigerlei wijze de uitvinders van de oplossing hebben afgehouden.

#### **Hoge oplosbaarheid.**

4.44. In de beschrijving van EP 320 wordt wel een probleem gesignaleerd met betrekking tot de grote oplosbaarheid van de stof natrium fluvastatine. In paragraaf 0004 van EP 320 wordt aangehaald dat een hoge oplosbaarheid in water problemen kan induceren bij de ontwikkeling van een vertraagde afgifte formulering. Immers hoe hoger de oplosbaarheid, hoe sneller de afgifte en hoe korter de geneesmiddellevering (paragraaf 0008). Daardoor kan de gewenste snelheid en duur niet worden verkregen waarmee de gunstige effecten via langdurige afgifte niet worden verkregen.

4.45. In de paragrafen 0012 - 0015 van EP 320 wordt verder toegelicht dat fluvastatine zouten een hoge oplosbaarheid kennen (meer dan 50g/l). Het octrooi stelt dat problemen moeten worden verwacht met een onoplosbare matrix nu dat zal leiden tot hoge afgiftesnelheden door de hoge oplosbaarheid die hoge concentratiegradiënten als drijvende kracht voor diffusie uit de matrix vormen. Een oplosbare matrix zou evenmin het probleem verhelpen gezien de hoge concentraties van het geneesmiddel in oplossing die het gevolg kunnen zijn wanneer de maagdarmlaagstof de matrix binnendringt. Bovendien is een formulering op basis van gecontroleerde osmotische druk geen oplossing nu de hoge oplosbaarheid de werking ervan zou kunnen compliceren.

4.46. Waar het echter om gaat is of deze problematiek van dien aard is dat de gemiddelde vakman ervan zou worden weerhouden een oplossing te zoeken in vertraagde afgifte als voormeld. De deskundige van Novartis, professor Frijlink gaat hier niet op in. Actavis heeft van haar kant een rapport ingebracht van Peter Rue, pharmaceutical consultant and visiting lecturer in

the department of Pharmacy at the university of Aston. Onder 4.25 van zijn rapport stelt deze: In any sustained release formulation, there are several factors that can affect release rate; solubility of the drug is only one. Others include the molecular weight of the drug, the diffusion coefficient of the drug in the matrix or membrane and any interactions between the drug molecules and the excipients used to formulate the sustained release product. In view of all of these considerations, I do not consider that any conclusions can be drawn from the results reported in the examples of the Novartis Patent. The fact that the release rates of the three compounds appear not to be proportional to their solubilities merely shows that other physico-chemical factors are equally important and that the particular formulation being developed must be optimised for each drug.

4.47. De rechtbank begrijpt hieruit dat de (hoge) oplosbaarheid een van vele factoren is die van belang zijn bij de ontwikkeling van een vertraagde afgifte formulering. Hoge oplosbaarheid maakt zodanige ontwikkeling geenszins onmogelijk. De vakman neemt die eigenschap in aanmerking bij de keuzes die hij moet maken ter zake van de formuleringstechniek en keuzes van andere parameters binnen een bepaalde techniek. Dat dat geen onmogelijke taakstelling is blijkt uit het overzicht door Rue, opgenomen onder nummer 4.19 van zijn rapport, van geneesmiddelen die in 1996 verkrijgbaar waren in vertraagde afgifte formulering en waarbij sprake is van oplosbaarheden van de actieve stof die aanmerkelijk hoger zijn dan die van fluvastatine. Zodoende zal de relatief hoge oplosbaarheid van het natriumzout van fluvastatine de gemiddelde vakman niet weerhouden van formulering met vertraagde afgifte en het is het vinden van een geschikte formulering voor hem niet meer dan routine werkzaamheden.

#### **Economie**

4.48. Naast de hierboven besproken technische gronden heeft Novartis in deze procedure nog afzonderlijk een economische grond aangevoerd. De gemiddelde vakman zou volgens Novartis een vertraagde afgifte formulering niet overwegen omdat dat tot een duurere productie leidt.

4.49. De rechtbank gaat er zonder meer vanuit dat een bijzonder formulering tot hogere productiekosten voert dan een standaardformulering. Novartis heeft echter niet inzichtelijk gemaakt waarom in het geval van fluvastatine hogere productiekosten niet tot een meeropbrengst zouden kunnen leiden. Uit het voorgaande kan immers de conclusie worden getrokken dat fluvastatine in standaardformulering een relatief inactief geneesmiddel is (vergelijk het onder 4.7 weergegeven overzicht van professor Frijlink). De redenen die het tot een inactief geneesmiddel maken – korte halfwaardetijd en extensief first pass metabolisme – zijn juist drijfveren om het geneesmiddel in een andere dan standaardformulering aan te bieden. Novartis heeft dan ook niet aannemelijk gemaakt dat om economische redenen bij voorbaat zou worden afgezien van het aanbieden van fluvastatine in een vertraagde afgifte formulering. De rechtbank laat de vraag daar of

louter een economisch voordeel tot een relevant voordeel in octrooirechtelijke zin kan worden gerekend.

**conclusie**

4.50. Op grond van het voorgaande moet worden geconcludeerd dat er geen sprake is van een vooroordeel tegen de toepassing van een sustained release formulering voor het natriumzout van fluvastatine, terwijl die toepassing wel voor de hand lag. Dit alles brengt mee dat er geen sprake was van uitvinderswerkzaamheid. EP 320 is zodoende ongeldig omdat het inventiviteit mist. De overige argumenten van Actavis kunnen verder onbesproken blijven.

4.51. EP 320 zal worden vernietigd voorzover het octrooi ziet op Nederland.

4.52. Novartis is in deze procedure in het ongelijk gesteld. Partijen hebben afspraken gemaakt met betrekking tot de kosten van deze procedure en hebben deze bepaald op € 130.000. Novartis zal worden veroordeeld tot betaling van voornoemd bedrag aan Actavis.

4.53. Voor het gevorderde verlot tot uitvoerbaarheid van het vonnis op alle dagen en uren en op de minuut bestaat geen grond aangezien gesteld noch gebleken is dat de executie van het vonnis spoedeisend is. Daar komt ten aanzien van de gevorderde uitvoerbaarheid op alle dagen en uren bij dat het verzoek daartoe moet worden ingediend bij de voorzieningenrechter (artikel 64 lid 3 Rv).

**De beslissing**

De rechtbank:

vernietigt het Nederlandse deel van EP 320;

veroordeelt Novartis in de kosten van de procedure, aan de zijde van Actavis bepaald op €130.000;

verklaart dit vonnis wat de kostenveroordeling betreft uitvoerbaar bij voorraad;

wijst het meer of anders gevorderde af.

Dit vonnis is gewezen door mr. Chr.A.J.F.M. Hensen, mr. E.F. Brinkman en mr. P.H. Blok en in het openbaar uitgesproken op 4 juni 2008, in het bijzijn van de griffier.

---