

# vonnis

---

## RECHTBANK DEN HAAG

Team handel - voorzieningenrechter

zaaknummer / rolnummer: C/09/441842 / KG ZA 13-461

### Vonnis in kort geding van 24 juli 2013

in de zaak van

de vennootschap naar vreemd recht

**ASTELLAS PHARMA INC.**,

gevestigd te Tokyo, Japan,

eiseres,

advocaat: mr. L.Ph.J. Baron van Utenhove te Den Haag,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

**SYNTHON B.V.**,

gevestigd te Nijmegen,

gedaagde,

advocaat: mr. M.G.R. van Gardingen te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Astellas en Synthon genoemd worden. Astellas is bijgestaan door mr. W.A. Hoyng en mr. F.W.E. Eijsvogels, advocaten te Amsterdam, met bijstand van dr. J.H.J. den Hartog, Europees octrooigemachtigde te Amsterdam. Voor Synthon is opgetreden de advocaat voornoemd met bijstand van dr. ir. H.W. Prins, Europees octrooigemachtigde te Enschede. Ter zitting waren verder de beide partij-deskundigen (professor H.W. Frijlink voor Astellas en professor K.J. Steffens voor Synthon) aanwezig.

#### 1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 1 mei 2013 met 43 producties;
- de akte houdende overlegging van producties zijdens Synthon met 11 producties;
- de akte houdende overlegging van producties zijdens Astellas met de reactieve producties 44 en 45;
- de reactieve producties 12 t/m 17 zijdens Synthon;
- de mondelinge behandeling van 29 mei 2013;
- de door beide partijen gehanteerde pleitnotities;
- de akte houdende overlegging productie 46 zijdens Astellas (rapport prof. Frijlink);
- de akte houdende overlegging aanvullende productie zijdens Synthon (met rapport prof. Steffens);
- de e-mail van mr. Van Gardingen van 3 juli 2013 waarin hij mede namens Astellas bericht dat partijen hebben afgesproken het bedrag ex artikel 1019h Rv met € 25.000,00 te verhogen tot € 75.000,00;

- 
- de e-mail van de griffier van 11 juli 2013 aan partijen waarbij zij in de gelegenheid worden gesteld op elkaars aktes en rapportages te reageren;
  - de brief van mr. Hoyng van 16 juli 2013;
  - de nadere akte zijdens Synthon van 16 juli 2013;
  - de e-mail van de griffier van 17 juli 2013 aan partijen met mededeling dat het vonnis nader is bepaald op 24 juli 2013 of zoveel eerder als mogelijk.

1.2. Bij e-mail van 17 juli 2013 heeft mr. Hoyng de voorzieningenrechter bericht bezwaar te hebben tegen het in de nadere akte door Synthon gevoerde verweer dat professor Frijlink een verkeerde berekenwijze zou hebben toepast. Inhoudelijk is daarnaast betoogd dat het verweer ongegrond is. Nadat mr. Van Gardingen per e-mail van gelijke datum had aangegeven bezwaar te hebben tegen de e-mail van mr. Hoyng, heeft de voorzieningenrechter bij e-mail van 18 juli 2013 aangegeven bij vonnis op de over en weer gemaakte bezwaren te beslissen, daarbij mr. Van Gardingen om praktische redenen gelegenheid biedend om inhoudelijk nog op de reactie van mr. Hoyng in te gaan. Dat laatste is gebeurd bij zijn e-mail van 19 juli 2013. Hierop is een e-mail gevolgd van mr. Eijsvogels (namens mr. Hoyng) van 20 juli 2013 waarin het debat wordt voortgezet, doch die nadere reactie is door de voorzieningenrechter op 22 juli 2013 geweigerd.

## 2. De feiten

2.1. Astellas is houdster van Europees octrooi 0 661 045 B1 (hierna: EP 045 of het octrooi) voor een '*sustained-release hydrogel preparation*' (in de Nederlandse vertaling: '*Hydrogelpreparaat met aanhoudende afgifte*'), op een aanvraag van 10 september 1993 verleend op 3 juli 2002. Het octrooi doet een beroep op voorrang op basis van twee Japanse documenten, te weten JP 27497992 van 18 september 1992 en JP 16526393 van 8 juni 1993. Het octrooi is van kracht in de volgende landen: Oostenrijk, België, Zwitserland, Duitsland, Denemarken, Spanje, Frankrijk, Groot-Brittannië, Griekenland, Ierland, Italië, Liechtenstein, Luxemburg, Portugal en Nederland. EP 045 expireert op 10 september 2013.

2.2. De conclusies van het octrooi luiden in de oorspronkelijke taal als volgt:

1. A hydrogel-forming sustained release preparation in the form of a tablet or capsule for oral administration, said preparation (a), having a gelation index of 70% or more and (b) comprising:

- (1) at least one drug in a total amount of not more than 85% by weight based on the total preparation,
- (2) at least one additive which ensures penetration of water into the preparation and which has a solubility such that the volume of water required for dissolving 1 gram of said additive is not more than 5 ml, the total amount of said additive being from 5 to 80% by weight based on the total preparation, and
- (3) at least one hydrogel-forming polymer having an average molecular weight of not less than 2,000,000 or a viscosity of not less than 1000 cps as measured at 1% concentration in water at 25°C, the total amount of said hydrogel-forming polymer being from 10 to 95% by weight based on the total preparation and not less than 70 mg per tablet or capsule.

2. A preparation according to claim 1 having a gelation index of 80% or more.

- 
3. A preparation according to claim 1 or 2 wherein said additive has a solubility such that the volume of water required for dissolving 1 gram of said additive is not more than 4 ml.
4. A preparation according to any preceding claim wherein the amount of drug is not more than 80%, the amount of said additive is from 5 to 60%, and the amount of hydrogel-forming polymer is from 15 to 90%, all by weight based on the total preparation.
5. A preparation according to any preceding claim wherein the amount of said hydrogel-forming polymer is not less than 100 mg per tablet or capsule.
6. A preparation according to any preceding claim wherein said drug comprises nicardipine hydrochloride or tamusulosin hydrochloride.
7. A preparation according to any preceding claim wherein said additive is selected from polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, D-sorbitol, xylitol, sucrose, anhydrous maltose, D-fructose, dextran, polyoxyethylene-hydrogenated castor oil, polyoxyethylene-polyoxypropylene glycol, polyoxyethelne [bedoeld zal zijn: polyoxyethylene, vzr]-sorbitan higher fatty acid ester, sodium chloride, magnesium chloride, citric acid, tartaric acid, glycine,  $\beta$ -alanine, lysine hydrochloride and meglumine.
8. A preparation according to claim 7 wherein said additive is selected from polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, and D-sorbitol.
9. A preparation according to claim 8 wherein said additive is polyethylene glycol.
10. A preparation according to any preceding claim wherein said hydrogel-forming polymer is selected from polyethylene oxide, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, and carboxyvinyl polymers.
11. A preparation according to claim 10 wherein said hydrogel-forming polymer is polyethylene oxide.
12. A preparation according to claim 15 [sic, vzr] wherein said additive is polyethylene glycol.
13. A preparation according to any preceding claim wherein said gelation index is defined by the equation

$$(1 - (D \text{ obs})^3 / (D \text{ ini})^3) \times 100$$

wherein (D ini) is the diameter of the preparation before testing and (D obs) is the diameter of the preparation not gelled at two hours after beginning the test, or

$$(1 - (W \text{ obs}) / (W \text{ ini})) \times 100$$

wherein (W ini) is the weight of the preparation before testing and (W obs) is the weight of the preparation not gelled at two hours after beginning the test.

14. A preparation according to claim 1 wherein said tablet or capsule is capable of releasing said drug in the upper digestive tract of a patient and also in the lower digestive tract including the colon of the patient.

---

2.3. In de niet-bestreden Nederlandse vertaling luiden de conclusies als volgt:

1. Hydrogel vormend preparaat met aanhoudende afgifte in de vorm van een tablet of een capsule voor orale toediening, waarbij het preparaat (a) een geleringsindex van 70% of meer heeft en (b):

- (1) ten minste één geneesmiddel in een totale hoeveelheid van niet meer dan 85% op basis van het totale preparaat,
- (2) ten minste één toevoegsel, dat penetratie van water in het preparaat waarborgt en dat een zodanige oplosbaarheid heeft dat het volume aan water, dat vereist is om 1 gram van het toevoegsel op te lossen, niet meer dan 5 ml is, waarbij de totale hoeveelheid van het toevoegsel 5 tot 80 gew.% op basis van het totale preparaat is, en
- (3) ten minste één hydrogel vormend polymeer met een gemiddeld molecuulgewicht van niet minder dan 2 miljoen of een viscositeit van niet minder dan 1000 cps zoals gemeten bij een concentratie van 1% in water bij 25°C, waarbij de totale hoeveelheid van het hydrogel vormende polymeer 10 tot 95 gew.% betrokken op het totale preparaat en niet minder dan 70 mg per tablet of capsule is,

bevat.

2. Preparaat volgens conclusie 1 met een geleringsindex van 80% of meer.

3. Preparaat volgens conclusie 1 of 2, waarbij het toevoegsel een zodanige oplosbaarheid heeft dat het volume water, dat vereist is om 1 gram van het toevoegsel op te lossen, niet meer dan 4 ml is.

4. Preparaat volgens één van de voorafgaande conclusies, waarbij de hoeveelheid geneesmiddel niet meer dan 80% is, de hoeveelheid van het toevoegsel 5 tot 60% is en de hoeveelheid hydrogel vormend polymeer 15 tot 90% is, alle betrokken op gewicht betrokken op het totale preparaat.

5. Preparaat volgens één van de voorafgaande conclusies, waarbij de hoeveelheid van het hydrogel vormende polymeer niet minder dan 100 mg per tablet of capsule is.

6. Preparaat volgens één van de voorafgaande conclusies, waarbij het geneesmiddel nicardipinewaterstofchloride of tamusulosinwaterstofchloride omvat.

7. Preparaat volgens één van de voorafgaande conclusies, waarbij het toevoegsel gekozen is uit polyethyleenglycol, polyvinylpyrrolidon, D-sorbitol, xylitol, sucrose, watervrije maltose, D-fructose, dextran, polyoxyethyleen-gehydrogeneerde ricinusolie, polyoxyethyleenpolyoxypropyleenglycol, polyoxyethyleensorbitan hogere vetzuurester, natriumchloride, magnesiumchloride, citroenzuur, wijnsteenzuur, glycine,  $\beta$ -alanine, lysinewaterstofchloride en meglumine.

8. Preparaat volgens conclusie 7, waarbij het toevoegsel gekozen is uit polyethyleenglycol, polyvinylpyrrolidon en D-sorbitol.

9. Preparaat volgens conclusie 8, waarbij het toevoegsel polyethyleenglycol is.

10. Preparaat volgens één van de voorafgaande conclusies, waarbij het hydrogel vormende polymeer gekozen is uit polyethyleenoxide, hydroxypropylmethylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose en carboxyvinylpolymeren.

11. Preparaat volgens conclusie 10, waarbij het hydrogel vormende polymeer polyethyleenoxide is.

---

12. Preparaat volgens conclusie 8, waarbij het toevoegsel polyethyleenglycol is.

13. Preparaat volgens één van de voorafgaande conclusies, waarbij de geleringsindex wordt gedefinieerd door de vergelijking

$$(1 - (D \text{ obs})^3 / (D \text{ ini})^3) \times 100$$

waarin (D ini) de diameter van het preparaat is vóór beproeving en (D obs) de diameter van het preparaat is dat niet na het begin van de proef na 2 uur is gegeleerd, of

$$(1 - (W \text{ obs}) / (W \text{ ini})) \times 100$$

waarin (W ini) het gewicht van het preparaat vóór beproeving is en (W obs) het gewicht van het preparaat dat niet 2 uur na het begin van de proef is gegeleerd.

14. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij het tablet of de capsule het geneesmiddel in het bovenste spijsverteringskanaal van een patiënt en eveneens in het lagere spijsverteringskanaal, met inbegrip van de colon van de patiënt, kan vrijlaten.

#### 2.4. In de beschrijving van het octrooi is onder meer het volgende opgenomen:

[0005] However, all of these preparations are designed to release a drug continuously while the administered preparation is still retained in the upper digestive tract, typically in the stomach and small intestine, and are not intended to provide for a release of the drug in the lower digestive tract, typically in the colon, where little water is available. Thus, for any sustained-release preparation designed to release a drug for absorption during its descent down in the digestive tract, the extent of drug release and absorption in the upper digestive tract has a major influence on the bioavailability of the drug. However, it is generally believed that the release of the drug in the colon can hardly be expected because of the paucity of water and the influence of spogenous contents etc. and actually, little research has been undertaken on drug release in colon (Pharm. Tech. Japan 8 (1), (1992), 41).

[...]

[0007] As a result of extensive studies on the sustained-release of a drug, the inventors of the present invention discovered that the release of a drug in the colon, which is low in water content, can be achieved by providing a preparation adapted to absorb water into its core to undergo substantially complete gelation during its stay in the upper digestive tract such as stomach and small intestine, and then move in the form of the gel down to the lower digestive tract. The present invention was achieved based on the above finding.

[0008] Thus, the present invention relates to a hydrogel-type sustained-release preparation comprising (1) at least one drug, (2) an additive providing for a penetration of water into the core of the preparation, and (3) a hydrogel-forming polymer, which preparation undergoes a substantially complete gelation during its stay in the upper digestive tract such as stomach and small intestine and is capable of releasing a drug in the colon.

[0009] The term "substantially complete gelation" of the preparation as used in this specification refers to the state in which not less than about 70%, preferably not less than 80%, of the preparation is gelled.

[...]

[0011] Since even the colon can be utilized as a site of absorption, the sustained-release preparation of the present invention prolongs the absorption period of the drug to a remarkable extent and, hence, insures a steady

---

blood level of the drug. Thus, the preparation of the present invention absorbs water during its stay in the upper digestive tract to undergo a substantially complete gelation and then moves down into the lower digestive tract with its surface being constantly eroded, and maintains drug release by further erosion in the lower digestive tract, with the result that a sustained and sufficient absorption of the drug is achieved even in the colon where little water is available.

[...]

[0018] The additive for allowing water to penetrate into the core of the preparation according to the present invention (this additive for insuring a penetration of water into the preparation core will hereinafter be referred to as "hydrophilic base") is such that the amount of water required to dissolve 1 g of the hydrophilic base is not more than 5 ml and preferably not more than 4 ml at the temperature of  $20 \pm 5^\circ \text{C}$ . The higher the solubility of the hydrophilic base in water, the more effective is the base in allowing water into the core of the preparation. The hydrophilic base includes, *inter alia*, highly hydrophilic polymers such as polyethylene glycol (PEG; e.g. PEG400, PEG1500, PEG4000, PEG6000 and PEG20000, produced by Nippon Oils and Fats Co.) and polyvinylpyrrolidone (PVP; e.g. PVP K30, the trade name of BASF), sugar alcohols such as D-sorbitol, xylitol, etc., sugars such as sucrose, anhydrous maltose, D-fructose, dextran (e.g. dextran 40), glucose, etc., surfactants such as polyoxyethylene-hydrogenated castor oil (HCO; e.g. Cremophor RH40 produced by BASF, HCO-40 and HCO-60 produced by Nikko Chemicals Co.), polyoxyethylene-polyoxypropylene glycol (e.g. Pluronic F68 produced by Asahi Oenka Kogyo K.K.), polyoxyethylene-sorbitan high molecular fatty acid ester (Tween; e.g. Tween 80 produced by Kanto Kagaku K.K.), etc.; salts such as sodium chloride, magnesium chloride, etc.; organic acids such as citric acid, tartaric acid, etc.; amino acids such as glycine,  $\beta$ -aline, lysine hydrochloride, etc.; and amino sugars such as meglumine.

[0019] Preferred ones are PEG6000, PVP, D-sorbitol, etc.

[0020] The proportion of such hydrophilic base depends on the characteristics of the drug (solubility, therapeutic efficacy, etc.) and content of the drug, solubility of the hydrophilic base itself, characteristics of the hydrogel-forming polymer used, the patient's condition at the time of administration and other factors. However, the proportion may preferably be a sufficient level to achieve a substantially complete gelation during the stay of the preparation in the upper digestive tract. The preparation stays in the upper digestive tract in a different period depending on the species and the individual but in about 2 hours after administration in the case of dogs and in about 4 to 5 hours after administration in the case of human (*Br. J. clin. Pharmac.*, (1988) 26, 435-443). For administration to human, the proportion may preferably be a sufficient level to achieve a substantially complete gelation in about 4 to 5 hours after administration. The proportion of the hydrophilic base is, therefore, generally about 5-80% by weight and preferably about 5-60% by weight based on the total weight of the preparation.

[0021] When the content of the hydrophilic base is too small, the necessary gelation into the core of the preparation does not proceed so that the release of the drug in the colon becomes insufficient. On the other hand, when the content of the hydrophilic base is excessive, the gelation proceeds in a shorter time but the resulting gel becomes so fragile that the release of the drug is too fast, thus failing to insure a sufficient sustained release. Moreover, because the amount of the base is large, the product becomes bulky.

[0022] The hydrogel-forming polymer mentioned above should have the physical characteristics, inclusive of viscosity in the gelled state, which permit the preparation of the present invention to retain its shape more or less during its travel down to the lower digestive tract, namely the colon, by withstanding the contractile forces of the digestive tract associated with the digestion of food.

[...]

---

[0027] In order to insure a release of the drug in the human colon, it is necessary that a portion of the preparation having undergone gelation still remain in the colon even as late as at least 6-8 hours, preferably at least 12 hours, after administration.

[...]

[0029] Regarding the types and proportions of the hydrophilic base and hydro-gel forming polymer (the latter is hereinafter referred to as hydrogel-forming base), their usefulness has been established by the following experiments.

Experimental Example (Types and Proportions of Hydrophilic Base and Hydrogel-Forming Base)

(1) The time course of gelation velocity of the hydrogel-type sustained-release preparation according to the present invention.

Sample

[0030] 100 parts by weight of hydrogel-forming base Polyox WSR-303 (referred to as POLYOX303 hereinafter) blended with 150 parts by weight of hydrophilic base PEG6000 was mixed in a mortar. The mixed composition was compression-molded using an oil press at a compression pressure of 1 ton/punch to provide tablets each measuring 8.0 mm in diameter and weighing 200 mg.

Gelation Test

[0031] Using The Pharmacopeia of Japan XII (referred to "JP" hereinafter) Disintegration Test Fluid 2, a gelation test was carried out by JP Dissolution Test Method 2 (paddle method) at a paddle speed of 25 rpm. Sample tablets were taken out at predetermined intervals, the gel layer was removed and the diameter (D obs) of the portion not forming a gel was measured. From this D obs value, the gelation index (G) was calculated (Table 1, Fig. 1 and Equation 1).

[0032] The "gelation index" as used herein represents the percentage of the portion of the tablet which has undergone gelation. The method of calculating the gelation index is not particularly limited but the following calculation method may be mentioned as an example.

[0033] Thus, the test tablet is moistened for a predetermined time, the volume (or weight) of the portion not forming a gel is then measured and the result is subtracted from the volume (or weight) of the tablet before the beginning of the test.

[0034] To be specific, the gel layer of the tablet moistened for a predetermined time is removed, the diameter (or thickness) of the portion not forming a gel is then measured and the gelation index is calculated by means of Equation 1. The gelation index may also be calculated by means of Equation 2 given hereinafter.

[0035] As an alternative which takes advantage of the difference in strength between the gel layer and non-gel portion, the diameter (or thickness) under a predetermined pressure is assumed to be the diameter (or thickness) of the portion not forming a gel and the gelation index is calculated from Equation 1.

Table 1

Results of Gelation Test		
Testing Time (h)	D obs (mm)	G (%)
0	8.0±0.0	0
0.5	6.8±0.03	37.9±0.7
1.0	5.8±0.2	61.1±1.8
2.0	4.0±0.05	87.9±0.4
3.0	2.0±0.0	98.4±0.0
4.0	0.0	100
5.0	0.0	100
(n=3, Mean±S.E.)		

Equation 1

$$\text{Gelation Index (G, \%)} = \left(1 - \frac{(D \text{ obs})^3}{(D \text{ ini})^3}\right) \times 100$$

D obs: The diameter of the portion not gelled after initiation of test

D ini: The diameter of the preparation before initiation of test

## Results

[0036] The hydrogel tablet containing PEG6000 as a hydrophilic base underwent gelation with its core diameter diminishing progressively at a substantially constant rate. Two hours after the initiation of the test, the hydrogel tablet substantially went through gelation (not less than 80%).

[...]

### (3) Screening of Hydrophilic Bases

#### Samples

[0040] One-hundred parts by weight of the hydrogel-forming base POLYOX303 blended with 100 parts by weight of each test hydrophilic base was mixed in a mortar and compression-molded using an oil press at a compression pressure of 1 ton/punch to provide tablets each measuring 8.0 mm in diameter and weighing 200 mg.

#### Gelation Test

[0041] Using JP Disintegration Test Fluid No. 2, the gelation test was performed by JP Dissolution Test Method 2 (paddle method) at a paddle speed of 25 rpm. The tablets were taken out at 2 hours after initiation of the test and the gel layer was stripped of and the diameter (D obs) of the portion not forming a gel was measured. From the D obs value, the gelation index (G) was calculated (Table 3 and Fig. 3).



Table 3:

Influence of Solubility of Various Additives on Gelation Index		
Additive	Solubility**	G (%)
No additive		29.7±2.9
Lactose	8 ml	24.4±1.9
D-Mannitol	6 ml	26.8±1.9
Inositol	6 ml	42.0±1.5
Glycine	4 ml	80.9±0.7
PEG20000	4 ml	86.2±0.3
Pluronic F88*	4 ml	95.1±0.4
PVP K30	2 ml	82.2±2.5
Dextran 40	2 ml	85.9±1.0
Meglumine	2 ml	93.4±0.8
Dextrose Anhydrous	2 ml	94.2±1.5
Lysine-HCl	2 ml	95.1±1.3
β-Alanine	2 ml	99.3±0.2
PEG6000	1 ml	87.1±0.2
Citric acid	1 ml	93.2±0.3
Maltose Anhydrous	1 ml	93.7±0.7
Xylitol	1 ml	94.0±1.4
Sucrose	1 ml	94.2±1.1
D-Sorbitol	1 ml	97.0±0.4
D-Fructose	1 ml	100

\* Polyoxyethylene[160]polyoxypropylene[30]glycol (n=3, Meant.S.E.)

\*\* Volume of water required for dissolving 1 gram measured in accordance with the method for solubility measurement in JP (25±5°C)

## Results

[0042] When D-mannitol and lactose, which require more than 6 ml of water and 8 ml of water for dissolution of 1 g, were respectively added, the systems showed gelation indices comparable to the index of the system using POLYOX303 alone, indicating that these additives are less effective in causing gelation to proceed into the core of the tablet.

[0043] It was found that as the hydrophilic base providing for not less than 80% gelation in 2 hours, highly soluble bases (which require not more than 5 ml, preferably not more than 4 ml, of water for dissolution of 1 gram) such as glycine, PVP K30, PEG6000 and D-sorbitol are suitable.

[...]

### BEST MODE FOR WORKING THE INVENTION

[0070] The following examples are intended to describe the preparation of the present invention in further detail and should by no means be interpreted as limiting the scope of the invention.

[...]

#### Example 18

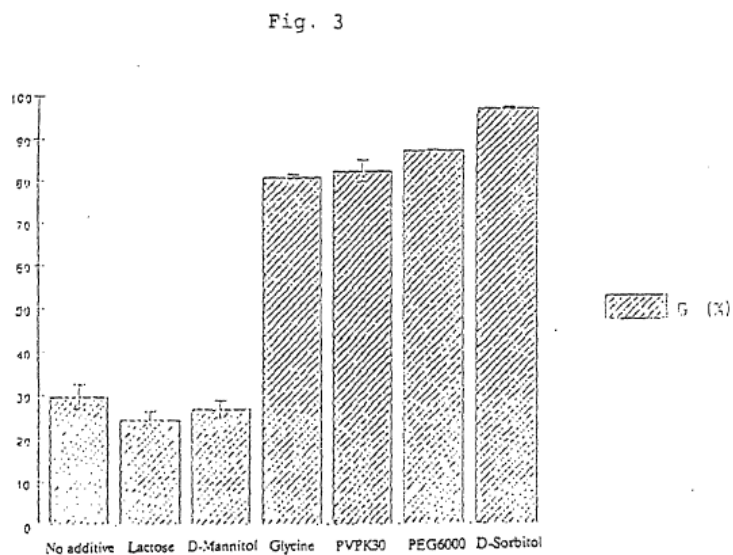
[0140]

Tamulosin Hydrochloride	0.2 (mg)
D-Sorbitol	17.8
Polyox WSR N-60K	180
Lubricant	2

[0141] Tamulosin hydrochloride, D-sorbitol and PEO (Polyox WSR N-60K) were wet-granulated with ethanol and dried. To this dried granules was added lubricant and the resulting composition was mixed and then compression-molded to provide tablets each measuring 8 mm in diameter and weighing 200 mg (tamulosin in HCL content: 0.2 mg).

[0155] Since the conventional sustained-release preparations release drugs only in the upper digestive tract, the duration of release is about 6 hours at most (...).

2.5. Het octrooi bevat 19 figuren. Alleen figuur 3 is hieronder weergegeven:



2.6. In de 'Pharmacopeia of Japan XII (12th Edition)' (hierna ook afgekort tot: JP XII) is in paragraaf 24 en 25 het volgende opgenomen:

24. In the section under the heading Description, solubilities are expressed in the terms of Table 2. Unless otherwise directed, solubility means the degree of dissolution of medicine, previously powdered in the case of a solid, within 30 minutes in a solvent at  $20 \pm 5^\circ$ , by vigorous shaking for 30 seconds each time at 5-minute intervals.

Descriptive term	Solvent required for 1 g or 1 ml of solute
Very soluble	Less than 1 ml
Freely soluble	From 1 ml to 10 ml
Soluble	From 10 ml to 30 ml
Sparingly soluble	From 30 ml to 100 ml
Slightly soluble	From 100 ml to 1000 ml
Very slightly soluble	From 1000 ml tot 10,000 ml
Practically insoluble or insoluble	10,000 ml and over

Table 2

25. In the test of medicine, the description 'dissolve' or 'miscible' indicates that it dissolves in, or mixes with, in arbitrary proportion, the solvent to form a clear solution or mixture, and the presence of fibers etc. is not permitted unless in extremely minute quantities.

---

2.7. Op de Spaanse markt heeft Astellas onder meer de volgende producten aangetroffen:

- Tamsulosina KERN PHARMA 0,4 mg tabletten met vertraagde afgifte;
- Tamsulosina MABO 0,4 mg tabletten met vertraagde afgifte;

De respectieve bijsluiters vermelden als verantwoordelijken voor de fabricage Synthon Hispania, S.L. en Synthon (B.V.).

2.8. Buiten de Spaanse markt heeft Astellas onder meer ook de volgende producten aangetroffen:

- Promictan 0,4 (Finland)
- Tanyz Eraz 0,4 (Polen)
- Tamsulosine EG LP 0,4 (Frankrijk)
- Tamsulosine EG 0,4 (België)
- Tamsulosine MYLAN LP 0,4 (Frankrijk)
- Tamsulosine HCL Retard Mylan 0,4 (Frankrijk, Nederland)

Ook op de bijsluiters van deze producten worden Synthon Hispania, S.L. en Synthon (B.V.) als fabrikanten vermeld.<sup>1</sup>

2.9. De Synthon-producten bevatten een kern en een buitenste deel. Dit kan als volgt worden weergegeven:



Zij bestaan uit de volgende bestanddelen:

<sup>1</sup> De in 2.7. en 2.8. genoemde producten zullen hierna worden aangeduid als: "Synthon-producten".

	Per tablet [mg]
<b>Kern van de tablet</b>	
Hydroxypropylmethylcellulose (afgekort als: HPMC of Hypromellose)	36.00
Microkristallijne Cellulose	20.37
Carbopol® 71 G NF	3.00
Watervrij colloïdaal silica	0.30
Ijzeroxide rood	0.03
Magnesiumstearaat	0.3
<b>Massa kern tablet</b>	<b>60.00</b>
<b>Buitenste deel</b>	
Tamsulosine Hydrochloride	0.40
Hydroxypropylmethylcellulose	126.84
Microkristallijne Cellulose	71.00
Carbopol® 71 G NF	10.50
Watervrij colloïdaal silica	1.05
Magnesiumstearaat	0.21
Behandeld water	q.s.
<b>Massa buitenste deel</b>	<b>210.00</b>
<b>Totaal Massa</b>	<b>270.00</b>

2.10. Op 17 mei 2012 heeft het Commerciële Gerecht nummer 10 van Barcelona op een daartoe strekkende vordering van onder meer Astellas bij wijze van voorlopige voorziening een verbod opgelegd inbreuk te maken op het Spaanse deel van EP 045 aan: Laboratorios Q Pharma, S.L., Prostrakan Farmaceutica, S.L.U., Laboratorios Cinfa, S.A., Sandoz Farmaceutica, S.A., Kern Pharma, S.L., Mabo Farma, S.A.U., Ratiopharm Espanã, S.A., Laboratorio Stada, S.L., Qualigen, S.L., Mylan Pharmaceuticals, S.L., Laboratorios Normon, S.A. en Synthron Hispania, S.L.

2.11. Op een daartoe strekkend verzoek van Astellas van 4 september 2012, heeft de voorzieningenrechter van de (toen nog) rechtbank Arnhem op 5 september 2012 verlof verleend voor het doen leggen van een conservatoir bewijsbeslag onder Synthron op – kort gezegd – bewijs dat Synthron de in 2.7. en 2.8. genoemde producten heeft vervaardigd.

2.12. Op 13 en 14 september 2012 is het in 2.11. bedoelde conservatoir bewijsbeslag gelegd. De deurwaarder heeft in totaal 4 DVD+R diskettes met ‘mogelijke relevante digitale bestanden zich bevindende op of benaderd via het in het bedrijfspand aanwezige computersysteem’ en kopieën van ‘mogelijk relevante documenten uit de administratie’ in beslag genomen.

2.13. Bij brief van 21 september 2012 hebben de advocaten van Astellas Synthron verzocht inzage in het beslagen bewijs te verschaffen. Synthron heeft niet op dat verzoek gereageerd.

2.14. In een bij dagvaarding van 8 oktober 2012 bij de rechtbank (toen nog) Oost-Nederland (thans: rechtbank Gelderland) aanhangig gemaakt kort geding heeft Astellas – kort gezegd – inzage gevorderd in het in 2.12. bedoelde bewijsmateriaal. Bij vonnis van 1 februari 2013 heeft de voorzieningenrechter de vordering toegewezen. Voor zover hier relevant is daarbij het volgende overwogen:

4.6. EP 045 ziet op een hydrogel preparaat met vertraagde afgifte. De uitvinding ligt niet in het verschaffen van een vertraagde-afgifte preparaat voor een specifiek werkzaam geneesmiddel, maar op het preparaat zelf. Met het preparaat volgens EP 045 kan de afgifte van een geneesmiddel in de water-arme dikke darm ('colon') worden verkregen door ervoor te zorgen dat het preparaat een 'substantieel complete gelering' ondergaat in het bovenste (waterrijke) deel van het spijsverteringskanaal (maag, dunne darm) en zich dan als een gel voortbeweegt door de dikke darm en daarbij continue het geneesmiddel vrijgeeft (vgl. paragraaf [0007]). Een geneesmiddel verblijft bij mensen ongeveer 4 tot 5 uur in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal (vgl. paragraaf [0020]) en komt daarna in het onderste deel terecht; bij honden is dit 2 uur.

4.7. Het hydrogel preparaat met vertraagde afgifte volgens EP 045 bestaat uit drie componenten, te weten een geneesmiddel, een hydrogel vormend polymeer en een additief om de penetratie van water in het gehele tablet te bevorderen (vgl. paragraaf [0008]). In paragraaf [0011], laatste zin van de beschrijving, wordt uitgelegd dat het gegeleerde preparaat het geneesmiddel in de dikke darm afgeeft door erosie van het tablet. In paragraaf [0022] wordt beschreven dat het hydrofiele polymeer sterk genoeg moet zijn om het preparaat zijn vorm te laten behouden gedurende de gang door het maagdarmkanaal, ondanks de daarin voorkomende peristaltische bewegingen. Om die reden moet het moleculair gewicht of de viscositeit hoog genoeg zijn. Het additief verschaft kanalen voor het transport van water naar de binnenkant van het tablet en zorgt er aldus voor dat sprake is van nagenoeg volledige en voldoende snelle gelvorming. Een voor deze functie geschikt additief heeft, zo claimt de octrooihouder in conclusie 1, een zodanige oplosbaarheid dat het volume aan water dat vereist is om 1 gram van het additief op te lossen, niet meer dan 5 ml water is (zie ook paragraaf [0018]). Voorbeelden van verschillende additieven zijn te vinden in tabel 3 op pagina 7 van de beschrijving (vgl. 2.4.). Deze tabel toont het effect van het additief op de snelheid van de gelering. Het laat zien dat additieven waarvoor meer dan 5 ml water benodigd is, gemeten volgens de Japanse Pharmacopeia, een veel lagere graad van gelering bewerkstelligen dan additieven die oplossen in 5 ml of minder. Het additief heeft dan ook een significante invloed op de gelering. Bij afwezigheid van een additief zoals door de uitvinding wordt voorgesteld, blijft de gelering eveneens beperkt, te weten rond de 30%.

[...]

*ad i) hebben de Synthon-producten een geleringsindex van 70% of meer?*

4.9. Partijen verschillen van mening over de uitleg van het in conclusie 1 en in de conclusie volgens het hulpverzoek voorkomende kenmerk dat het hydrogel vormende vertraagde afgifte preparaat een geleringsindex van 70% of meer heeft. Volgens Astellas is de geleringsindex een index van de formulering, onafhankelijk van de tijd; Synthon daarentegen betoogt primair dat de mate van gelering wordt gemeten na 2 uur, althans, subsidiair, na 4-5 uur, althans, uiterst subsidiair, in ieder geval na 6 uur. Overwogen wordt als volgt.

4.10. Volgens vaste rechtspraak dient een conclusie van een octrooi op grond van artikel 69 van het Europees octrooiverdrag<sup>2</sup> en het daarbij behorende protocol contextgebonden te worden uitgelegd in het licht van de beschrijving en de tekeningen. In de beschrijving wordt in paragraaf [0032] een

<sup>2</sup> Rijkswet van 15 december 1994, houdende regels met betrekking tot octrooien [N.B. Dit is een voetnoot die behoort bij de in het vonnis van heden opgenomen passages van het vonnis van de voorzieningenrechter van de rechtbank (toen nog geheten) Oost-Nederland van 1 februari 2013].

---

definitie gegeven van 'gelation index': er wordt gezegd dat deze index *'represents the percentage of the portion of the tablet which has undergone gelation'*. De gemiddelde vakman leest in paragrafen [0007] t/m [0009] dat het preparaat een *'substantially complete gelation during its stay in the upper digestive tract such as stomach and small intestine'* moet ondergaan. Het resultaat dat daarmee volgens de beschrijving wordt bereikt, is dat het preparaat al nagenoeg volledig is gegeleerd vóór het in het onderste deel van het spijsverteringskanaal, de dikke darm, aankomt, die een laag watergehalte heeft. De beschrijving leert de vakman (vgl. paragraaf [0020]) dat het bij mensen ongeveer 4 tot 5 uur duurt voordat een preparaat in het onderste deel van het spijsverteringskanaal aankomt; bij honden is dit 2 uur. De vakman zal begrijpen dat de nagenoeg volledige gelering in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal voordelig is omdat in de dikke darm te weinig water aanwezig is voor gelering. Als nagenoeg volledige gelering immers al heeft plaatsgevonden in het (waterrijke) bovenste deel van het spijsverteringskanaal, zal het preparaat ook in de dikke darm actieve stof kunnen blijven afgeven.

4.11. De geleringsindex kan volgens de beschrijving worden vastgesteld door te berekenen hoeveel procent van het preparaat na een bepaalde tijd is gegeleerd. Daarvoor moet het preparaat in contact worden gebracht met een vloeistof beschreven in de JP XII (vgl. 2.7.). Er zijn 2 typen testvloeistof: de JP XII Disintegration Test Fluid 2 (met een pH van 6,8) en de JP XII Desintegration Test Fluid 1 (met een pH van 1,2). In de beschrijving worden beide vloeistoffen gebruikt. Voor de berekening van de mate van gelering moet uitgegaan worden van 'Equation 1' of 'Equation 2' (vgl. paragrafen [0035] en [0099]). Bij 'Equation 1' wordt de aanvankelijke diameter van het preparaat (voor gelering) vergeleken met de diameter van het deel dat op het moment van meten niet gegeleerd is. Bij 'Equation 2' vindt de berekening plaats aan de hand van het gewicht van het preparaat aan het begin van de test en het gewicht van het overgebleven gedeelte van het preparaat na verwijdering van de gel-laag (ook hier dus het gedeelte van het preparaat dat op het moment van meting niet is gegeleerd). Uit de wijze van berekening van de geleringsindex blijkt derhalve dat deze tijdsafhankelijk is.

4.12. In de voorbeelden in het octrooi wordt de 'gelation index' dan ook vastgesteld nadat het preparaat gedurende een bepaalde tijd met een vloeistof in contact is geweest. Doorgaans wordt de geleringsindex vastgesteld na 2, 4, 5 en 6 uur, bijvoorbeeld in tabel 1 op pagina 5 en tabel 10 op pagina 14 van het octrooi.

4.13. Hoewel conclusie 1 van het octrooi en ook het hulpverzoek geen uitsluitel geven over de vraag na welke duur de geleringsindex moet worden bepaald, zou de gemiddelde vakman naar voorlopig oordeel op grond van de hiervoor uit de beschrijving genoemde aanwijzingen begrijpen dat de geclaimde geleringsindex tijdsafhankelijk is en, in geval van preparaten bestemd voor gebruik bij de mens<sup>3</sup>, moet worden gemeten nadat het preparaat gedurende circa 4 tot 5 uur in contact is geweest met een testvloeistof, welke duur overeenkomt met de periode dat het preparaat bij de mens in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal verblijft. Dit laat vanzelfsprekend onverlet dat als testen gemeten na 2 uur al uitwijzen dat de geleringsindex 70% of meer bedraagt, het testen op latere tijdstippen niet per se nodig is. De geclaimde mate van gelering is dan immers al bereikt.

[...]

<sup>3</sup> Terecht heeft Synthron erop gewezen dat de conclusies niet zijn beperkt tot preparaten bij mensen [N.B. Dit is een voetnoot die behoort bij de in het vonnis van heden opgenomen passages van het vonnis van de voorzieningenrechter van de rechtbank (toen nog geheten) Oost-Nederland van 1 februari 2013].

4.19. Vastgesteld kan worden dat de vraag of de Synthon-producten een geleringsindex hebben van ten minste 70% op basis van de – merkwaardig genoeg – sterk uiteenlopende resultaten van de hiervoor besproken rapportages, vooralsnog niet is te beantwoorden. Welke conclusies aan dit alles moeten worden verbonden, zal hierna worden besproken.

*ad ii) is er sprake van een additief in de zin van EP 045?*

4.20. Tegenstrijdige uitkomsten van deskundigenonderzoeken komen ook terug in de discussie of de Synthon-producten voldoen aan het kenmerk dat het preparaat een additief kent *'which ensures penetration of water into the preparation'* en een oplosbaarheid heeft *'such that the volume of water required for dissolving 1 gram of said additive is not more than 5 ml'*.

4.21. Ook hier verschillen partijen van mening over hoe de conclusies van het octrooi moeten worden uitgelegd. Anders dan Synthon, meent Astellas dat het niet om twee te onderscheiden kenmerken gaat. Zij wijst in dat verband op paragraaf [0008] en [0018] t/m [0021] van de beschrijving waaruit volgens haar volgt dat het oplosbaarheidskenmerk is opgenomen omdat als daaraan is voldaan een voldoende penetratie van het water in het preparaat 'min of meer gegarandeerd' is. Astellas meent, zo begrijpt de voorzieningenrechter haar betoog, dat bepalend is of het additief penetratie van water in het preparaat bevordert. De conclusies omvatten ieder additief dat die eigenschap heeft, aldus Astellas. Dit standpunt lijkt voorshands niet juist. In de conclusie wordt een additief geclaimd dat *'ensures penetration of water' én ('and') 'has a solubility such that the volume of water required for dissolving 1 gram of said additive is not more than 5 ml'*. Wanneer deze conclusie wordt uitgelegd in de context van de beschrijving zal de gemiddelde vakman begrijpen dat de gegeven mate van oplosbaarheid wezenlijk is: er wordt immers aangegeven dat die oplosbaarheid *'not more than 5 ml'* is en *'preferably not more than 4 ml'* (vgl. paragraaf [0018]). Een additief in de zin van het octrooi is naar voorlopig oordeel dan ook alleen geschikt als het óók voldoet aan de geclaimde oplosbaarheids-eigenschappen. Een andere uitleg van de conclusie zou naar voorlopig oordeel in strijd komen met de rechtszekerheid van derden.

4.22. Synthon gebruikt in de door haar ontwikkelde producten, naast een percentage van 65% hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als hydrogel vormend polymeer, 5,5% Carbopol® 71G NF (hierna: Carbopol<sup>4</sup>). Astellas is van mening dat deze laatste stof moet worden aangemerkt als het additief in de in het octrooi bedoelde zin. Het heeft volgens haar de eigenschap dat het de penetratie van water in het preparaat waarborgt, terwijl het een oplosbaarheid heeft zodanig dat het volume aan water, dat vereist is om 1 gram van het additief op te lossen, niet meer dan 5 ml is.

4.23. In paragraaf [0018] van de beschrijving worden voorbeelden gegeven van geschikte additieven. Gezegd wordt dat onder meer *'highly hydrophilic polymers'* daarvoor in aanmerking komen. Carbopol wordt weliswaar niet met name genoemd in de voorbeelden maar is wel hygroscopisch van aard en dus geschikt om water aan te trekken. Zo beschouwd lijkt het dan ook een geschikt additief te zijn voor penetratie van water in het preparaat. Een aanwijzing daarvoor volgt ook uit het rapport van Frijlink, waarin de mate van gelering van een HPMC-preparaat is onderzocht met

<sup>4</sup> Niet te verwarren met Carbopol 940, een ander polymeer dat in paragraaf [0024] van de beschrijving geschikt wordt bevonden als hydrogel vormend polymeer. Carbopol 940 heeft bijvoorbeeld een tien keer hogere viscositeit dan Carbopol 71G NF [N.B. Dit is een voetnoot die behoort bij de in het vonnis van heden opgenomen passages van het vonnis van de voorzieningenrechter van de rechtbank (toen nog geheten) Oost-Nederland van 1 februari 2013].

---

en zonder toevoeging van Carbopol. Een preparaat bestaande uit alleen HPMC geleert minder goed dan een preparaat dat voor de helft uit Carbopol bestaat, zodat aannemelijk is dat Carbopol de gelering bevordert.

4.24. Niet iedere hydrofiele stof lost echter goed op in water. Daarmee komen we aan de andere, hiervoor genoemde, eis van de oplosbaarheid. Het octrooi bevat onder meer in paragraaf [0031] en [0041] van de beschrijving een verwijzing naar JP XII. In de in JP XII beschreven *'methods for solubility measurement'* wordt de oplosbaarheid gedefinieerd als *'the degree of dissolution of medicine, previously powdered in the case of a solid, within 30 minutes in a solvent at  $20 \pm 5^\circ$ , by vigorous shaking for 30 seconds each time at 5-minute intervals'* (vgl. 2.6.). De vakman zou gezien de verwijzingen in de beschrijving dan ook begrijpen dat voor het testen van de oplosbaarheid van een additief in water de daarvoor bestemde test van JP XII moet worden uitgevoerd.

[...]

4.27. Uit het vorenstaande kan vooralsnog niet zonder meer worden aangenomen dat Carbopol in de in conclusie 1 van het octrooi en in het hulpverzoek geclaimde verhouding voldoende oplost in water. Het rapport van Frijlink maakt dit niet anders. Integendeel, hij erkent dat Carbopol niet een oplossing *'in traditionele zin'* vormt, maar een zogenaamde *'colloïdale'* oplossing betreft. Frijlink stelt dat het vanuit wetenschappelijke optiek een interessante discussie is of een colloïd een oplossing is of niet en meent dat er in de loop van de jaren *'wellicht'* een verschuiving te zien is van de definitie van oplossing. Dat mag wellicht zo zijn, vooralsnog is echter vast te houden aan de in het octrooi beschreven oplosbaarheidsverhouding van 1g additief in niet meer dan 5 ml water. Een colloïdaal mengsel, dat het midden houdt tussen een oplossing en een neerslag, lijkt daar vooralsnog niet zonder meer aan te voldoen.

*slotsom*

4.28. Gezien de hiervoor besproken over en weer gewisselde argumenten en grotendeels tegenstrijdige deskundigenverklaringen is er serieuze twijfel mogelijk over de vraag of de Synthon-producten onder de beschermingsomvang vallen van EP 045. Vooralsnog staat inbreuk bepaald niet vast.

2.15. Bij beslissing van 2 mei 2013 heeft het Gerechtshof te Barcelona in hoger beroep (zaaknummer 61/2013) het voorlopige inbreukverbod dat de Spaanse kortgedingrechter (vgl. 2.10.) had opgelegd, herroepen.

2.16. Bij beslissing van 17 mei 2013 heeft het Tribunal de Grande Instance de Paris in een procedure tussen Astellas en S.A.S. Biogaran enerzijds en Astellas en S.A.S. EG Labo - Laboratoires Eurogenerics anderzijds inbreuk niet aangenomen en bovendien geoordeeld dat er een serieuze kans bestaat dat het octrooi een nietigheidsprocedure niet zal overleven.

2.17. In een review artikel van N.A. Peppas et al. met als titel *'Hydrogels in pharmaceutical formulations'*, in 2000 gepubliceerd in de European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, nr. 50, pp. 27-46, staat onder meer het volgende beschreven:



---

Hydrogels are three-dimensional, hydrophilic, polymeric networks capable of imbibing large amounts of water or biological fluids [2,3]. The networks are composed of homopolymers or copolymers, and are insoluble due to the presence of chemical crosslinks (tie-points, junctions), or physical crosslinks, such as entanglements or crystallites [4-9]. The latter provide the network structure and physical integrity. These hydrogels exhibit a thermodynamic compatibility with water which allows them to swell in aqueous media [2,3,10-12).

### **3. Het geschil**

3.1. Na vermindering van eis (vorderingen sub 4, 5 en 6 van het petitum zijn ter zitting ingetrokken) vordert Astellas – samengevat – dat de voorzieningenrechter, bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad, Synthon verbiedt om op enigerlei wijze betrokken te zijn bij inbreuk op EP 045 in Nederland en in alle andere gedesigneerde landen waar EP 045 van kracht is, en om onrechtmatig te handelen door gelieerde of derde partijen in staat te stellen inbreuk op EP 045 te maken in de gedesigneerde landen waar het octrooi van kracht is, met nevenvorderingen, waaronder het aan de producent(en) van de Synthon-producten verzoeken de vervaardiging van die producten te staken en onverwijld alle maatregelen te nemen die nodig zijn om te voorkomen dat reeds vervaardigde producten ter beschikking worden gesteld van een derde, met opgave van de naam en adresgegevens van iedere producent van de Synthon-producten, met veroordeling van Synthon in de kosten van de procedure.

3.2. Aan haar vorderingen legt Astellas ten grondslag dat Synthon, door de Synthon-producten aan te bieden aan klanten in de gedesigneerde landen (welk aanbod is gericht op het gebruik, de verdere verkoop, aflevering of verhandeling van de betreffende producten in de betreffende gedesigneerde landen) en door die producten aan die klanten te verkopen, (letterlijk) inbreuk heeft gemaakt en maakt op primair de conclusies 1 en 6 van EP 045 en subsidiair op conclusies 1 en 6 in combinatie met conclusie 14 van EP 045 in ieder van de gedesigneerde landen. Daarnaast handelt Synthon onrechtmatig en/of heeft zij onrechtmatig gehandeld in Nederland door – kort gezegd – de inbreuken op het octrooi in andere landen dan Nederland te coördineren, te bevorderen, te faciliteren en/of daarvan te profiteren.

3.3. Synthon voert gemotiveerd verweer.

3.4. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

### **4. De beoordeling**

#### *bevoegdheid*

4.1. De voorzieningenrechter van deze rechtbank komt op grond van artikel 22 lid 4 jo. artikel 2 jo. artikel 31 EEX-Verordening<sup>5</sup> jo. artikel 80 lid 2 onder a Rijsoctrooiwet 1995 bevoegdheid toe van de vorderingen van Astellas kennis te nemen, welke bevoegdheid overigens niet is bestreden.

<sup>5</sup> Verordening (EG) nr. 44/2001 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken.

---

*spoedeisendheid*

4.2. De voor de gevorderde voorlopige maatregel vereiste spoedeisendheid volgt uit de gestelde voortdurende inbreuk en het gestelde voortdurende onrechtmatig handelen en is overigens niet bestreden.

*inbreuk?*

4.3. Het geschil dat partijen verdeeld houdt is eerder al aan de orde geweest in een door de voorzieningenrechter van de rechtbank (thans) Gelderland behandeld kort geding strekkende tot – kort gezegd – inzage in beslagen bewijs. Toen en nu draait de zaak in hoofdzaak om de vraag of Synthon met de verhandeling van generieke tamsulosine-tabletten inbreuk maakt op (thans) primair conclusies 1 en 6 en subsidiair conclusies 1 en 6 in combinatie met conclusie 14 van EP 045, waarbij het debat zich toespitst op het al dan niet voldoen aan de kenmerken van conclusie 1 dat i) de *'hydrogel-forming sustained release preparation'* een *'gelation index'* heeft van 70% of meer en ii) er ten minste één additief is *'which ensures penetration of water into the preparation and which has a solubility such that the volume of water required for dissolving 1 gram of said additive is not more than 5 ml (...)'*.

*i) geen geleringsindex van ten minste 70%*

4.4. De voorzieningenrechter ziet geen reden af te wijken van de door de voorzieningenrechter van de rechtbank (thans) Gelderland in het vonnis van 1 februari 2013 gegeven uitleg van het kenmerk van conclusie 1 van EP 045 dat het hydrogelvormend preparaat ten minste voor 70% is gezeleerd, te weten dat die index tijdsafhankelijk is en in geval van preparaten bestemd voor gebruik bij de mens, moet worden gemeten nadat het preparaat gedurende circa 4 tot 5 uur in contact is geweest met een testvloeistof, welke duur overeenkomt met de periode dat het preparaat bij de mens in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal verblijft (zie r.o. 4.13. van het vonnis van 1 februari 2013 – zie weergegeven in 2.14.).

4.5. Partijen hebben de rapportages die in het eerdere kort geding waren overgelegd, opnieuw overgelegd. Astellas heeft daarbij de – wat zij noemt, maar Synthon betwist – *'raw data'* bij het eerdere rapport van professor H.W. Frijlink van de Universiteit van Groningen van 29 november 2012 (hierna ook: Frijlink) overgelegd. Daarnaast heeft Astellas een (nieuw) rapport in het geding gebracht van Proxy Laboratories te Leiden (productie 38 Astellas). In dit rapport, waarvan later deels nog onderliggende data zijn overgelegd (productie 45 Astellas), wordt als conclusie vermeld dat de Synthon-producten, nadat zij eerst 1,5 uur in een testvloeistof 1 (pH 1,2) hebben gelegen en vervolgens gedurende 3 uur in een testvloeistof 2 (pH 6,8), volledig zijn gezeleerd. Synthon heeft andermaal een rapport van professor K-J. Steffens van de Universiteit van Bonn (hierna ook: Steffens) overgelegd. In dit – gedegen – rapport (productie 6 Synthon) heeft Steffens steeds 4 tabletten in zowel testvloeistof 1 (pH 1,2) als 2 (pH 6,8) gebracht en de geleringsindex bepaald na 2, 4 en 6 uur op basis van zowel diameter als gewicht. De conclusie van dit rapport is dat de Synthon-producten op de relevante peilmomenten in geen geval een gelering hebben van ten minste 70%, welke conclusie overeenkomt met de uitkomsten die professor dr. I. Caraballo Rodríguez behaalde in de Spaanse procedure.

4.6. Ter zitting heeft de voorzieningenrechter partijen voorgehouden dat het voor hem, gelet op de significant afwijkende meetgegevens, ook in de nieuwe rapportages, niet goed mogelijk was om op het punt van de mate van gatering van de Synthon-producten een inhoudelijk, materieel oordeel te geven en dat het, gezien ook de eerdere kort geding procedure en het feit dat de snelheid toch al enige tijd uit de zaak was zodat de aard van de procedure daartegen niet werkelijk in de weg stond, dienstig voorkwam indien de beide partij-deskundigen opnieuw, maar nu in elkaars aanwezigheid, de experimenten zouden uitvoeren en daarover een gezamenlijk verslag zouden opstellen. In dat verslag zouden de deskundigen dan kunnen aangeven op welke punten zij met elkaar van mening verschilden, bijvoorbeeld over de methode om de gatering vast te stellen. Van beide zijden is ter zitting aangegeven dat men zich goed kon vinden in een dergelijke 'hot tub' exercitie door de deskundigen.

4.7. Het op 17 en 18 juni jl. uitgevoerde onderzoek door de deskundigen in elkaars aanwezigheid te Bonn heeft geresulteerd in twee afzonderlijke rapportages. Uit die rapportages blijkt dat de exercitie in ieder geval heeft opgeleverd, in zoverre zijn de deskundigen het eens, dat het verschil in metingen volledig wordt verklaard door een fundamenteel verschil van mening tussen Steffens en Frijlink over wat al dan niet tot de gellaag ('gellayer') behoort die moet worden verwijderd om daarna de diameter of het gewicht van het niet-geleerde deel ('the portion not gelled') te kunnen meten. In de hieronder opgenomen afbeeldingen (scans) van tabletten is grofweg een drietal lagen te onderscheiden, te weten een buitenste, transparante grijzige laag, een witte laag die zich onder de buitenste laag bevindt en een roze kern.



dwarsdoorsnede tablet Steffens na 2 uur in pH 1,2



dwarsdoorsnede tablet Steffens na 5 uur in pH 1,2

4.8. Steffens heeft de zachte buitenlaag van de tabletten die van wit naar min of meer doorzichtig grijsachtig was overgegaan, verwijderd. Steffens en Frijlink waren het er over eens dat dit deel van de tabletten inderdaad duidelijk een gel was geworden. De assistent van Frijlink, de heer A.C. Eissens – om onduidelijke redenen heeft Frijlink, anders dan ter zitting was afgesproken, geweigerd de experimenten zelf uit te voeren, ofschoon hij wél in het laboratorium van Steffens aanwezig was – niet alleen de buitenste gellaag verwijderd, maar ook materiaal dat door de vloeistof enigszins vochtig en daardoor een beetje zacht was geworden. Daarbij is het witte gedeelte grotendeels verwijderd en ten dele ook het roze gedeelte.

4.9. In feite komt het verschil van mening tussen Frijlink en Steffens neer op de vraag of ook het niet-transparante, maar wel vochtige, zachte materiaal van de tabletten

---

aangemerkt moet worden als gezeleerd, en dan dus verwijderd moet worden om de geleringsindex zoals beschreven in EP 045 te kunnen vaststellen. Naar voorlopig oordeel dient deze vraag ontkennend te worden beantwoord. Daarvoor is redengevend dat het octrooi slechts onderscheid maakt tussen een 'gellayer' en een 'portion not gelled', waarvan ten aanzien van de 'gellayer' wordt gezegd dat die moet worden verwijderd waarna de 'portion not forming a gel is then measured', terwijl de gemiddelde vakman in de beschrijving tevergeefs zal zoeken naar een specifieke definitie van wat als 'gellayer' moet worden aangemerkt en, belangrijker, hoe de grens tussen het geleerde gedeelte en het niet-geleerde gedeelte van een tablet kan worden bepaald. De gemiddelde vakman is wat dat betreft aangewezen op zijn eigen vakkennis. Aangenomen moet worden dat de vakman bij gebreke van een andersluidende *teaching* in het octrooi aan de term 'gellayer' zijn gewoontelijke betekenis zal toedichten en dus bij het verwijderen van de gellaag zal uitgaan van een zichtbare, transparante gellaag en daaronder niet tevens zal verstaan materiaal dat door de bevochtiging in enige mate gehydrateerd is geraakt. Deze uitleg vindt ook steun in de literatuur waarin de 'rubbery polymer gellayer' als een onderscheiden, volgende stap ten opzichte van het voorstadium van een 'hydrated glassy polymer' wordt gezien. Pas als de hydratatie van polymeren voor zodanige zwellings heeft gezorgd dat de polymeren 'rubberig' zijn geworden, is sprake van een 'transition-' of 'swelling-front' die deel uitmaakt van de gellaag, zo leert de vakman bijvoorbeeld uit figuur 1 van Ferrero I [productie 17a Synthon) en figuur 1 van Ferrero II (productie 17b Synthon).

4.10. Gezien het vorenstaande wordt vooralsnog van de juistheid van de door Steffens gevolgde werkwijze uitgegaan.

4.11. Als zodanig is niet betwist dat de werkwijze van Steffens in de *hot tub* in alle gevallen (2-5 uur in pH 1,2 en in pH 6,8, de 'proxy test' (vgl. 4.5.), op basis van diameter en gewicht, voor en na droging en op basis van het gehele tablet) een geleringsindex opleverde van minder dan 70%.

4.12. Frijlink heeft in zijn rapportage van 28 juni 2013 echter opgemerkt dat ook bij de door Steffens gevolgde werkwijze in twee<sup>6</sup> van de zes onderzochte tabletten een geleringsindex wordt bereikt van meer dan 70% als tenminste wordt uitgegaan van een gecorrigeerde diameter, i.e. indien de diameter van het binnenste deel (de kern) van het Synthon tablet buiten beschouwing wordt gelaten omdat zich daarin geen actieve ingrediënten bevinden.

4.13. Synthon heeft hierop in haar akte van 16 juli 2013 gereageerd en aangevoerd dat – kort samengevat – de stelling van Frijlink niet relevant is omdat het binnenste gedeelte van de tabletten bij de in het octrooi gegeven formule niet buiten beschouwing mag worden gelaten (gekeken moet worden naar het gehele tablet), terwijl zij gemotiveerd betwist dat de berekenwijze van Frijlink juist is.

4.14. Astellas heeft bij e-mail van haar raadsman d.d. 17 juli 2013 bezwaar gemaakt tegen het verweer dat Frijlink een verkeerde berekenwijze zou hebben toegepast omdat dit verweer tardief zou zijn en overigens onjuist omdat de door Synthon gehanteerde formule

<sup>6</sup> In het rapport zelf staat dat dit in drie van de zes onderzochte tabletten het geval was. In de akte van Astellas van 16 juli 2013 wordt echter uitgegaan van twee tabletten.

---

volgens haar alleen geschikt is voor volledig bolvormige tabletten. Tegen deze reactie heeft de raadsman van Synthon op zijn beurt bij e-mail van gelijke datum bezwaar gemaakt.

4.15. De voorzieningenrechter verwerpt beide bezwaren. Aangezien partijen ervoor hebben gekozen ieder afzonderlijk een eigen rapportage naar aanleiding van de ‘Bonn experimenten’ in het geding te brengen kon ontstaan dat Frijlink in zijn rapportage een stelling innam waarop Steffens/Synthon niet meer kon reageren. Om die reden heeft de voorzieningenrechter partijen gelegenheid geboden een nadere akte te nemen, waarbij ook expliciet is verzocht in te gaan op de door Frijlink betrokken stelling. Dat Synthon dat dan vervolgens doet, komt, anders dan Astellas meent, niet in strijd met een goede procesorde. Nu beide partijen bovendien nog op elkaar hebben kunnen reageren, is ook voldaan aan de eisen van hoor en wederhoor.

4.16. Meer inhoudelijk wordt Astellas niet gevolgd in haar in 4.12. weergegeven stelling. Daartoe geldt dat er gerede twijfel bestaat over de juistheid van de door professor Frijlink gehanteerde berekenwijze voor het bepalen van een ‘gecorrigeerde geleringsindex’ op basis van een diameter-vergelijking. De in paragraaf [0035] van EP 045 gegeven diameter-formule (Equation 1) voor de berekening van een geleringsindex gaat uit van een diameter die tot de derde macht wordt verheven (een vergelijking op basis van volume-verschil) en zal verband houden met volume alsof het gaat om bolvormige tabletten. De door Synthon voorgestelde gecorrigeerde berekenwijze gebaseerd op die formule lijkt rekenkundig vooralsnog een betere benadering dan die van Frijlink en de juistheid daarvan is door Astellas – anders dan de stelling dat die benadering slechts geschikt is voor perfect bolvormige tabletten, welke stelling, gelet op het feit dat in het octrooi een gelijksoortige formule wordt gebruikt en daar ook geen sprake is van perfect bolvormige tabletten (maar: ‘*compression-molded*’ tabletten, zie paragraaf [0072]), onvoldoende overtuigt – niet bestreden, zodat van de waarden als weergegeven in de akte van Synthon van 16 juli 2013 (tabel onder 17., vierde kolom) wordt uitgaan. Geen van de daar genoemde waarden haalt een geleringsindex van ten minste 70%. Ten overvloede wordt in dit verband nog opgemerkt dat professor Steffens, die op de voorzieningenrechter een deskundige en betrouwbare indruk heeft gemaakt, er al in een eerder stadium van dit geschil op heeft gewezen dat gebruik van de diameter-formule van EP 045 bij niet volledig ronde tabletten naar zijn mening minder nauwkeurige resultaten geeft dan de gewichts-formule (Equation 2) die in paragraaf [0099] van het octrooi als een alternatief wordt gegeven. Hoewel Synthon onbestreden heeft gesteld dat volgens die formule (waarbij machtsverheffing geen rol speelt) wel eenvoudig boven en onder de deelstreep het gewicht van de kern van een tablet zou kunnen worden afgetrokken van de waarden voor  $W_{obs}$  en  $W_{ini}$ , heeft Frijlink die methode om hem moverende redenen voor het berekenen van een ‘gecorrigeerde geleringsindex’ niet toegepast.

4.17. Gezien al het vorenstaande kan voorshands niet worden aangenomen dat de Synthon-producten voldoen aan het kenmerk dat de ‘*hydrogel-forming sustained release preparation*’ een ‘*gelation index*’ heeft van 70% of meer.

*ii) Carbopol 71G NF is geen additief in de zin van EP 045*

4.18. De voorzieningenrechter ziet ook op dit punt geen reden af te wijken van de bij vonnis van 1 februari 2013 door de voorzieningenrechter gegeven uitleg van het kenmerk dat het preparaat een additief kent ‘*which ensures penetration of water into the preparation*’

---

en een oplosbaarheid heeft '*such that the volume of water required for dissolving 1 gram of said additive is not more than 5 ml*' in die zin dat het om twee te onderscheiden kenmerken gaat en dat de mate van oplosbaarheid wezenlijk is. Een additief in de zin van het octrooi is naar voorlopig oordeel dan ook alleen geschikt als het óók voldoet aan de geclaimde oplosbaarheids-eigenschappen (vgl. r.o. 4.21. van het vonnis van 1 februari 2013 – zie weergegeven in 2.14.).

4.19. Ter zitting heeft de voorzieningenrechter de deskundigen van partijen, nadat de raadslieden de zaak in eerste termijn hadden bepleit, voorgehouden dat hem, getriggerd door de publicatie van Peppas et al. (productie 16 Synthon), waarin staat beschreven dat hydrogels '*due to the presence of chemical [...] or physical crosslinks insoluble*' zijn (vgl. 2.17.), door *googelen* geworden is dat in een op het internet voorkomende product specificatie van Carbopol® 71G NF (hierna: Carbopol) van Lubrizol, de fabrikant van deze stof (van welke product specificatie ter zitting een kopie is verstrekt aan partijen), evenzeer wordt opgemerkt dat de stof niet oplosbaar is '*due to their crosslinked nature and high molecular weight*' maar zwelt in water en '*viscous dispersions*' oplevert. Een vergelijkbare passage komt voor in het door Astellas als productie 17 overgelegde '*pharmaceutical bulletin*' van Lubrizol, waarop Synthon ter zitting nog heeft gewezen. Gevraagd naar zijn reactie op dit punt heeft professor Frijlink erkend dat de visie in de loop der tijd is veranderd en dat tegenwoordig, getuige ook de laatste versie van het *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (die overigens niet door Astellas is overgelegd<sup>7</sup>), inderdaad wordt gevonden dat deze stoffen onoplosbaar zijn in water.

4.20. Dat daar vroeger – zoals mogelijk kan worden afgeleid uit de (door Astellas wél overgelegde) derde editie van voornoemd handboek uit 2000 en het handboek van Remington – wellicht<sup>8</sup> anders over werd gedacht, maakt het vorenstaande niet anders. Daargelaten de vraag of Synthon – uitgaande van het tijdstip van de inbreuk als peilmoment – niet reeds vanwege achterhaalde inzichten over de oplosbaarheid van Carbopol zou vrijlopen<sup>9</sup>, geldt dat het feit dat over de oplosbaarheid van die stof achteraf beschouwd een verkeerde opvatting bestond, onverlet laat dat de onoplosbaarheid van Carbopol, fysisch gesproken een onveranderlijk gegeven is. Indien de vakman op de prioriteitsdatum twijfelde of 1 gram zou oplossen in maximaal 5 ml water, zou hij ook toen al hebben kunnen vaststellen dat Carbopol niet oplost maar een gel vormt en dus niet kan worden aangemerkt als een additief in de zin van EP 045.

<sup>7</sup> Zulks had, teneinde de voorzieningenrechter in staat te stellen zich een juist en volledig beeld te vormen, bepaaldelijk op haar weg gelegen, zeker nu zij zich ter onderbouwing van haar stelling dat Carbopol oplosbaar is wel op de oude handboeken heeft beroepen, terwijl zij – blijkens Frijlink's betoog ter zitting – kennelijk al wist dat daarover in jongere versies van de handboeken inmiddels in andersluidende zin werd geschreven.

<sup>8</sup> Weliswaar wordt inderdaad aangegeven dat carbomeren '*soluble in water*' zijn, doch in een adem wordt in het '*Handbook of Pharmaceutical Excipients*' vervolgens gezegd dat '*carbomers disperse in water to form acidic colloidal solutions of low viscosity that when neutralized produce highly viscous gels*' [*onderstreping toegevoegd, vzr*], zodat mogelijk ook toen wel werd ingezien dat carbomeren niet oplosbaar zijn in de traditionele zin.

<sup>9</sup> Vgl. A-G Langemeijer in diens conclusie bij HR 2 november 2001, ECLI:NL:HR:2001:AB2770 (BT/KPN c.s.).

4.21. Niettemin houdt Astellas vol dat, zoals zij in dit geding opnieuw heeft betoogd, ook een colloïdale oplossing, waarvan zij stelt – maar Synthon betwist<sup>10</sup> – dat die wordt verkregen wanneer 1 gram Carbopol wordt ‘opgelost’ in 5 ml water, een oplossing is in de zin van EP 045. Dat standpunt wordt andermaal niet gevolgd. Het octrooi vereist dat het additief een ‘solubility’ heeft ‘*such that the volume of water required for dissolving 1 gram of said additive is not more than 5 ml*’. Naar voorlopig oordeel zou de gemiddelde vakman dit kenmerk van conclusie 1, gelezen in de context van de beschrijving, niet anders begrijpen dan dat een voor een additief geschikte stof in de traditionele zin oplosbaar moet zijn in de geclaimde verhouding. In de eerste plaats is daarbij van belang dat alle in tabel 3 van EP 045 als voorbeeld-additieven genoemde stoffen (met hun respectieve oplosbaarheidswaarde uitgedrukt in milliliters) in de geclaimde ratio (1 gram in maximaal 5 ml) in water een traditionele oplossing vormen en dat geen van de stoffen, zo heeft Astellas ter zitting desgevraagd erkend, een colloïdale oplossing vormt. In de tweede plaats geldt dat in de tweede voetnoot onder de tabel (vgl. 2.4.) wordt verwezen naar de in JP XII beschreven ‘*method for solubility measurement*’. De vakman zou gelet hierop begrijpen dat voor het testen van de oplosbaarheid van een additief in water de daarvoor bestemde test van JP XII moet worden uitgevoerd. Volgens deze methode (vgl. 2.6.) wordt onder oplosbaarheid verstaan ‘*the degree of dissolution of medicine, previously powdered in the case of a solid, within 30 minutes in a solvent at 20 ± 5°, by vigorous shaking for 30 seconds each time at 5-minute intervals*’. In het geval van geneesmiddelen, aldus JP XII, betekent het begrip ‘*dissolve*’ or ‘*miscible*’ dat het ‘*dissolves in, or mixes with, in arbitrary proportion, the solvent to form a clear solution or mixture, and the presence of fibers etc. is not permitted unless in the extremely minute quantities*’. De vakman zou gelet op deze aanwijzing begrijpen dat de claim niet ook een stof beschermt die niet binnen de genoemde tijdsperiode op de voorgeschreven wijze oplost, zoals het geval is met Carbopol. Astellas heeft immers geroerd in plaats van geschud en bovendien na verloop van de voorgeschreven tijdsperiode een extra – niet in JP XII genoemde – centrifuge-stap van 30 minuten uitgevoerd om enigszins een transparante gel te verkrijgen, maar dit is niet een ‘*clear solution*’ in de zin van JP XII. Zoals professor Steffens heeft verklaard is een gel een twee-fase systeem bestaande uit een netwerk van (water en) onderling gebonden polymeren, welke binding de vrije beweging van de individuele polymeer moleculen blokkeert en een elastische massa/gelei vormt ‘*that cannot freely flow*’.

4.22. Op grond van hetgeen hiervoor is overwogen moet vastgesteld worden dat Carbopol niet als een additief kan worden aangemerkt in de zin van EP 045.

*slotsom*

4.23. In dit geding is onvoldoende aannemelijk geworden dat Synthon door de verhandeling van haar generieke tamsulosine-tabletten inbreuk maakt op EP 045 zodat de gevorderde voorziening reeds om die reden niet toewijsbaar is. Aan het door Synthon ook gevoerde nietigheidsverweer wordt in dit geding dan ook niet toegekomen. Datzelfde geldt voor de vraag of er in dit geding plaats zou zijn voor grensoverschrijdende voorzieningen, met name in Spanje en Frankrijk, in welk laatste land de rechter bovendien al een voorlopig

<sup>10</sup> Synthon meent dat van een colloïdale oplossing eerst sprake zou kunnen zijn als veel meer water (dan 5 ml) wordt toegevoegd.

---

oordeel heeft gegeven over de geldigheid van EP 045 en in zoverre een evaluatie van de Nederlandse rechter wellicht minder opportuun voorkomt.

4.24. Astellas zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de kosten van de procedure, tot zover aan de zijde van Synthon begroot op € 75.000,00.

## **5. De beslissing**

De voorzieningenrechter

5.1. wijst de vorderingen af;

5.2. veroordeelt Astellas in de kosten van deze procedure, tot zover aan de zijde van Synthon begroot op € 75.000,00;

5.3. verklaart dit vonnis ten aanzien van de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. J.Th. van Walderveen en in het openbaar uitgesproken op 24 juli 2013 in tegenwoordigheid van de griffier.