

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel

zaaknummer / rolnummer: C/09/489185 / HA ZA 15-625

Vonnis van 7 september 2016

in de zaak van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
TEVA PHARMACEUTICALS EUROPE B.V.,
gevestigd te Amsterdam,
eiseres,
advocaat mr. D. Knottenbelt te Rotterdam,

tegen

de vennootschap naar vreemd recht
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG,
gevestigd te Ingelheim am Rhein, Duitsland,
gedaagde,
advocaat mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te Den Haag.

Partijen zullen hierna Teva en Boehringer genoemd worden. Voor Teva is de zaak inhoudelijk behandeld door mr. O.P. Swens en mr. N. Wiersma, advocaten te Amsterdam, met bijstand van de octrooigemachtigde ir. mr. D.E. Hesselink. Voor Boehringer is de zaak inhoudelijk behandeld door S.C. Dack, barrister, en mr. P. van Schijndel, advocaat te Amsterdam, met bijstand van de octrooigemachtigde dr. J.H.J. den Hartog.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 10 maart 2015 waarbij Teva verlof is verleend om te procederen volgens het Versneld Regime in Octrooizaken;
- de VRO-dagvaarding van 23 maart 2015;
- de akte houdende overlegging producties en aanvulling dagvaarding van 27 mei 2015 met producties 1 tot en met 45;
- de akte houdende wijziging grondslag tevens houdende rectificatie productie van Teva van 5 augustus 2015, met een verbeterde productie 16;
- de conclusie van antwoord van 5 augustus 2015, met producties 1 tot en met 5;
- de op 11 november 2015 ontvangen akte houdende overlegging aanvullende producties van Teva, met producties 46 tot en met 49, waarbij Teva tevens haar eis heeft verminderd;
- de op 11 november 2015 ontvangen akte overlegging aanvullende producties van Boehringer, met producties 6 tot en met 9;

- de op 11 december 2015 ontvangen akte houdende overlegging reactieve productie en vermeerdering grondslag van Teva, met productie 50;
- de op 11 december 2015 ontvangen akte overlegging reactieve producties van Boehringer, met producties 10 tot en met 13;
- de op 24 december 2015 ontvangen akte houdende rectificatie vermeerdering grondslag van Teva;
- het op 28 december 2015 ontvangen proceskostenoverzicht van Teva;
- het op 28 december 2015 ontvangen proceskostenoverzicht van Boehringer;
- het op 29 december 2015 ontvangen vervangende proceskostenoverzicht van Boehringer;
- het op 7 januari 2016 ontvangen aanvullende proceskostenoverzicht van Teva;
- het op 7 januari 2016 ontvangen aanvullende proceskostenoverzicht van Boehringer;
- de ter gelegenheid van het pleidooi van 8 januari 2016 overgelegde pleitnotities, waarbij randnummer 89 van de pleitnota zijdens Teva is doorgehaald omdat die niet is gepleit.

1.2. Vervolgens is vonnis nader bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Teva is het Europese hoofdkantoor van het gelijknamige wereldwijde geneesmiddelenconcern dat zich bezighoudt met onderzoek, ontwikkeling, productie en marketing van onder andere generieke geneesmiddelen.

2.2. Boehringer maakt deel uit van het geneesmiddelenconcern Boehringer Ingelheim. Boehringer was houdster van het aanvullende beschermingscertificaat (hierna: ABC) 300084 getiteld "zouten voor tiotropium, in het bijzonder tiotropiumbromide" met als basis-octrooi EP 0 418 716 getiteld '*Neue Thiencylcarbonsäureester von Aminoalkoholen, ihre Quaternierungsprodukte sowie die Herstellung und Verwendung dieser Verbindungen*'. Dit ABC, verlengd met zes maanden op basis van artikel 13 van de EU Verordening Nr. 469/2009 en artikel 36 van de EU Verordening 1901/2006, is vervallen op 11 maart 2016. Boehringer is daarnaast houdster van (het Nederlandse deel van) EP 1 379 220, getiteld '*Inhalationskapseln*', verleend op 29 december 2004 op een aanvraag van 27 mei 2002 die de prioriteit inroept van de Duitse aanvraag DE 10126924 van 1 juni 2001 (hierna: EP 220). Tegen de verlening van EP 220 is geen oppositie ingesteld.

2.3. In de oorspronkelijke Duitse taal luiden de verleende conclusies van EP 220 als volgt:

1. Inhalationskapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterialeinen reduzierten Feuchtegehalt als TEWS-oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15%) aufweist.

2. Inhalationskapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Cellulosederivaten, Stärke, Stärkederivaten, Chitosan und synthetischen Kunststoffen.

3. Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Kapselmateriale Gelatine im Gemisch mit anderen Zusätzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, PEO-PPO-Blockcopolymeren und anderen Polyalkoholen und Polyethern verwendet wird.

4. Inhalationskapseln nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial neben Gelatine PEG in einem Anteil von 1-10 Gew- %, bevorzugt 3-8 %, enthält.
5. Inhalationskapseln nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ aufweist.
6. Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial ausgewählt ist aus der Gruppe der Cellulosederivate Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose.
7. Inhalationskapseln nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 8%, besonders bevorzugt von $< 5\%$ aufweist.
8. Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat.
9. Inhalationskapseln nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial ausgewählt ist aus Polyethylen, Polycarbonat und Polyethylenterephthalat.
10. Inhalationskapseln nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 3%, besonders bevorzugt $\leq 1\%$ aufweist.
11. Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationspulver 0,001 bis 2% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologischen unbedenklichen Hilfsstoff enthält.
12. Inhalationskapseln nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von größerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80 μm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 μm besteht, wobei der Anteil von Feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt.
13. Inhalationskapseln nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium in Form seines Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats vorliegt.
14. Verwendung von Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und eines Inhalators zur Herstellung eines Medikaments zur Inhalation.
15. Verwendung nach Anspruch 14 zur Behandlung von Asthma oder COPD.
16. Verwendung von leeren Kapseln die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet sind, zur Herstellung von Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13.

2.4. De onbestreden Nederlandse vertaling van de verleende conclusies luidt als volgt:

1. Inhalatiecapsules die als inhalatiepoeder tiotropium gemengd met een fysiologisch aanvaardbare hulpstof bevatten, met het kenmerk dat het capsulemateriaal een gereduceerd vochtgehalte als TEWS- of halogentrocknervochtgehalte van minder dan 15% heeft.
2. Inhalatiecapsules volgens conclusie 1, met het kenmerk dat het capsulemateriaal gekozen is uit de groep bestaande uit gelatine, cellulosederivaten, zetmeel, zetmeelderivaten, chitosan en synthetische kunststoffen.
3. Inhalatiecapsules volgens conclusie 2, met het kenmerk dat als capsulemateriaal gelatine gemengd met andere additieven gekozen is uit de groep bestaande uit polyethyleenglycol (PEG), bij voorkeur PEG 3350, glycerol, sorbitol, propyleenglycol, PEO-PPO-blokkopolymeren en andere polyalcoholen en polyethers wordt gebruikt.

7 september 2016

4. Inhalatiecapsules volgens conclusie 3, met het kenmerk dat het capsulmateriaal behalve gelatine PEG bevat in een gehalte van 1-10 gew.%, bij voorkeur 3-8%.
5. Inhalatiecapsules volgens conclusie 3 of 4, met het kenmerk dat het capsulmateriaal een TEWS- of halogeendroger-vochtgehalte heeft van minder dan 12%, met bijzondere voorkeur $\leq 10\%$.
6. Inhalatiecapsules volgens conclusie 2, met het kenmerk dat het capsulmateriaal gekozen is uit de groep van de cellulosederivaten hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose en hydroxyethylcellulose.
7. Inhalatiecapsules volgens conclusie 6, met het kenmerk dat het capsulmateriaal een TEWS- of halogeendroger-vochtgehalte heeft van minder dan 8%, met bijzondere voorkeur $\leq 5\%$.
8. Inhalatiecapsules volgens conclusie 2, met het kenmerk dat het capsulmateriaal gekozen is uit de groep van de synthetische kunststoffen polyethyleen, polycarbonaat, polyester, polypropyleen en polyethyleentereftalaat.
9. Inhalatiecapsules volgens conclusie 8, met het kenmerk dat het capsulmateriaal gekozen is uit polyethyleen, polycarbonaat en polyethyleentereftalaat.
10. Inhalatiecapsules volgens conclusie 8 of 9, met het kenmerk dat het capsulmateriaal een TEWS- of halogeendroger-vochtgehalte heeft van minder dan 3%, met bijzondere voorkeur $\leq 1\%$.
11. Inhalatiecapsules volgens één der conclusies 1- 10, met het kenmerk dat het inhalatiepoeder 0,001 tot 2% tiotropium gemengd met een fysiologisch aanvaardbare hulpstof bevat.
12. Inhalatiecapsules volgens conclusie 11, met het kenmerk dat de hulpstof bestaat uit een mengsel van grovere hulpstof met een gemiddelde deeltjesgrootte van 15 tot 80 μm en fijnere hulpstof met een gemiddelde deeltjesgrootte van 1 tot 9 μm , waarbij het gehalte fijnere hulpstof in het totale hulpstofmengsel 1 tot 20% is.
13. Inhalatiecapsules volgens conclusie 12, met het kenmerk dat het tiotropium aanwezig is in de vorm van zijn chloride, bromide, jodide, methaansulfonaat, para-tolueensulfonaat of methylsulfaat.
14. Gebruik van inhalatiecapsules volgens één der conclusies 1-13 en een inhalator voor de bereiding van een geneesmiddel voor inhalatie.
15. Gebruik volgens conclusie 14 voor de behandeling van astma of COPD.
16. Gebruik van lege capsules die worden gekenmerkt door een TEWS- of halogeendroger-vochtgehalte van minder dan 15% voor de bereiding van tiotropium-bevattende inhalatiecapsules volgens één der conclusies 1-13.

2.5. Boehringer heeft in deze procedure als productie een set 'gewijzigde conclusies' ingediend (hierna: de gewijzigde conclusies), die in de Engelse taal als volgt luiden:

1. Capsules for inhalation which contain as the inhalable powder tiotropium in admixture with a physiologically acceptable excipient, characterised in that the capsule material contains, in addition to gelatin, PEG in an amount of 1-10 wt.-%, preferably 3-8 %, and has a reduced moisture content as a TEWS or halogen drier moisture content of $\leq 10\%$ and in that the physiologically acceptable excipient is lactose.
2. Capsules for inhalation according to conclusie [sic] 1, characterized in that the capsule material contains in addition to gelatin PEG 3350.
3. Capsules for inhalation according to conclusies [sic] 1 or 2, characterised in that the inhalable powder contains 0.001 to 2% tiotropium.
4. Capsules for inhalation according to conclusie [sic] 3 characterised in that the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 15 to 80 μm and finer excipient with an

7 september 2016

average particle size of 1 to 9 µm, the proportion of finer excipient in the total quantity of excipient being 1 to 20%.

5. Capsules for inhalation according to conclusie [sic] 4, characterised in that the tiotropium is in the form of its chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate or methylsulphate.
6. Capsules for inhalation which contain as the inhalable powder tiotropium in admixture with a physiologically acceptable excipient, characterised in that the capsule material is selected from the cellulose derivative hydroxypropylmethylcellulose, and has a reduced moisture content as a TEWS or halogen drier moisture content of $\leq 5\%$ and in that the physiologically acceptable excipient is lactose.
7. Capsules for inhalation according to conclusie [sic] 6, characterised in that the capsule material has a TEWS or halogen drier moisture content of less than 4%.
8. Capsules for inhalation according to conclusie [sic] 5, characterised in that the capsule material has a TEWS or halogen drier moisture content of less than 2%.
9. Capsules for inhalation according to one of conclusies [sic] 6 to 8, characterised in that the inhalable powder contains 0.001 to 2% tiotropium.
10. Capsules for inhalation according to conclusie [sic] 9, characterised in that the excipient consists of a mixture of coarser excipient with an average particle size of 15 to 80µm and finer excipient with an average particle size of 1 to 9 µm, the proportion of finer excipient in the total quantity of excipient being 1 to 20%.
11. Capsules for inhalation according to conclusie [sic] 10, characterised in that the tiotropium is in the form of its chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate or methylsulphate.
12. Use of capsules for inhalation according to one of conclusies [sic] 1 to 11 and an inhaler for preparing a medicament for inhalation.
13. Use according to conclusie [sic] 12 for the treatment of asthma or COPD.

2.6. In de onbestreden Nederlandse vertaling luiden de gewijzigde conclusies als volgt:

1. Inhalatiecapsules die als inhalatiepoeder tiotropium gemengd met een fysiologisch aanvaardbare hulpstof bevatten, met het kenmerk dat het capsulmateriaal behalve gelatine PEG bevat in een gehalte van 1-10 gew.%, bij voorkeur 3-8% een gereduceerd vochtgehalte als TEWS- of halogeendroger-vochtgehalte van $\leq 10\%$ heeft en waarbij de fysiologisch aanvaardbare hulpstof lactose is.
2. Inhalatiecapsules volgens conclusie 1, met het kenmerk dat het capsulmateriaal behalve gelatine PEG 3350 bevat.
3. Inhalatiecapsules volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk dat het inhalatiepoeder 0,001 tot 2% tiotropium bevat.
4. Inhalatiecapsules volgens conclusie 3, met het kenmerk dat de hulpstof bestaat uit een mengsel van grovere hulpstof met een gemiddelde deeltjesgrootte van 15 tot 80 µm en fijnere hulpstof [bedoeld zal zijn: hulpstof, rb] met een gemiddelde deeltjes-grootte van 1 tot 9 µm, waarbij het gehalte fijnere hulpstof in het totale hulpstofmengsel 1 tot 20% is.
5. Inhalatiecapsules volgens conclusie 4, met het kenmerk dat het tiotropium aanwezig is in de vorm van zijn chloride, bromide, jodide, methaansulfonaat, para-tolueensulfonaat of methylsulfuaat.
6. Inhalatiecapsules die als inhalatiepoeder tiotropium gemengd met een fysiologisch aanvaardbare hulpstof bevatten, met het kenmerk dat het capsulmateriaal gekozen is van het cellulosederivaat hydroxypropylmethylcellulose en een gereduceerd vochtgehalte als TEWS- of halogeendroger-vochtgehalte van $\leq 5\%$ heeft en waarbij de fysiologisch aanvaardbare hulpstof lactose is.

7. Inhalatiecapsules volgens conclusie 6, met het kenmerk dat het capsulemateriaal een TEWS- of halo-geendroger-vochtgehalte heeft van minder dan 4 %.
8. Inhalatiecapsules volgens conclusie 6, met het kenmerk dat het capsulemateriaal een TEWS- of halo-geendroger-vochtgehalte heeft van minder dan 2 %.
9. Inhalatiecapsules volgens één der conclusies 6-8, met het [bedoeld zal zijn: het, rb] kenmerk dat het inhalatiepoeder 0,001 tot 2% tiotropium bevat.
10. Inhalatiecapsules volgens conclusie 9, met het kenmerk dat de hulpstof bestaat uit een mengsel van grovere hulpstof met een gemiddelde deeltjesgrootte van 15 tot 80 µm en fijnere hulpstof [bedoeld zal zijn: hulpstof, rb] met een gemiddelde deeltjes-grootte van 1 tot 9 µm, waarbij het gehalte fijnere hulpstof in het totale hulpstofmengsel 1 tot 20% is.
11. Inhalatiecapsules volgens conclusie 10, met het kenmerk dat het tiotropium aanwezig is in de vorm van zijn chloride, bromide, jodide, methaansulfonaat, para-tolueensulfonaat of methylsulfaat.
12. Gebruik van inhalatiecapsules volgens één der conclusies 1-11 en een inhalator voor de bereiding van een geneesmiddel voor inhalatie.
13. Gebruik volgens conclusie 12 voor de behandeling van astma of COPD.

2.7. De beschrijving van EP 220 luidt onder meer als volgt:

[0006] Es ist Aufgabe der Erfindung, eine ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver enthaltende Inhalationskapsel bereitzustellen, die ein ausreichendes Maß an Stabilität des Wirkstoffs gewährleistet. Es ist ferner Aufgabe der Erfindung eine Inhalationskapsel bereitzustellen, die aufgrund ihrer Stabilität die Freisetzung des Wirkstoffs mit hoher Dosiergenauigkeit (betreffend die pro Inhalationskapsel herstellerseitig abgefüllte Menge an Wirkstoff und Pulvermischung wie auch die pro Inhalationskapsel durch den Inhalationsvorgang ausgebrachte und lungengängige Wirkstoffmenge) gewährleistet. Ferner ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine Inhalationskapsel [bedoeld zal zijn: Inhalationskapsel, rb] bereitzustellen, die die Applikation des Wirkstoffs bei gutem Entleerungsverhalten der Inhalationskapsel [bedoeld zal zijn: Inhalationskapsel, rb] ermöglicht. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung von Inhalationskapseln, die bei hoher Stabilität und geringer Brüchigkeit ein gutes Lochungsverhalten aufweisen und dadurch problemlos in zur Applikation von Inhaletten geeigneten [bedoeld zal zijn: geeigneten, rb] Inhalationsgeräten zur Anwendung gelangen können.
(...)

[0007] Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannten Aufgaben durch die nachstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) gelöst werden.

[0008] Bei den erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) handelt es sich um Kapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial einen reduzierten Feuchtegehalt aufweist.

[0009] Der Begriff des reduzierten Feuchtegehalts ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung definiert als äquivalent zu der Bezeichnung einer TEWS-Feuchte von weniger als 15%.

In Nederlandse vertaling:

Doel van de uitvinding is een inhalatiecapsule met daarin een tiotropium-bevattend inhalatiepoeder te verschaffen die een voldoende mate van stabiliteit van de werkzame stof garandeert.

Een volgend doel van de uitvinding is te voorzien in een inhalatiecapsule die op basis van zijn stabiliteit de afgifte van de werkzame stof met uiterst nauwkeurige dosering garandeert (met betrekking tot de per inhalatiecapsule door de fabrikant ingebrachte hoeveelheid werkzame stof en poedermengsel alsook de per inhalatiecapsule door het inhalatieproces onttrokken en in de longen terechtgekomen

hoeveelheid werkzame stof). Verder is doel van de onderhavige uitvinding te voorzien in een inhalatiecapsule die de toediening van de werkzame stof bij goed ledigingsgedrag van de inhalatiecapsule mogelijk maakt.

Een volgend doel van de onderhavige uitvinding bestaat uit het verschaffen van inhalatiecapsules die bij hoge stabiliteit en geringe broosheid een goed perforatiegedrag vertonen en daarom zonder problemen kunnen worden toegepast in voor de toediening van inhaletten geschikte inhalatie-inrichtingen.
(...)

Verrassenderwijs werd gevonden dat de in het begin genoemde doelen worden bereikt met de hierna beschreven inhalatiecapsules (inhaletten) volgens de uitvinding.

Bij de inhalatiecapsules (inhaletten) volgens de uitvinding gaat het om capsules die als inhalatiepoeder tiotropium gemengd met een fysiologisch aanvaardbare hulpstof bevatten, met het kenmerk dat het capsulemateriaal een gereduceerd vochtgehalte heeft.

Het begrip gereduceerd vochtgehalte is in het kader van de onderhavige uitvinding gedefinieerd als equivalent aan de aanduiding van een TEWS-vochtgehalte van minder dan 15%.

2.8. Een publicatie van Richard Casaburi c.s. getiteld '*The Spirometric Efficacy of Once-Daily Dosing With Tiotropium in Stable COPD, A 13-Week Multicenter Trial*', in CHEST, vol. 118(5), november 2000, p. 1294–1302 (hierna: Casaburi), bevat de volgende passages:

Patients: Four hundred seventy patients with stable COPD (mean FEV₁ = 38.6% predicted).

Interventions: Tiotropium 18 µg (N = 279) or placebo (N = 191) given once daily via a lactose-based dry-powder inhaler device.

(...)

The parasympathetic nervous system plays an important role in autonomic control of airways and is believed to be largely responsible for resting bronchomotor tone in COPD.¹⁻⁵ Although anticholinergic drugs have been known to have bronchodilating properties for centuries, side effects limited their therapeutic utility. This was overcome by the development of ipratropium bromide, whose structural features limited absorption, thus minimizing side effects common to atropine-like drugs. During the past two decades, ipratropium bromide has emerged as an effective maintenance bronchodilator therapy for COPD.¹⁻⁵

More recently, another important milestone in anticholinergic airway pharmacology has been achieved with the discovery of tiotropium bromide.⁶⁻⁸ Like ipratropium, tiotropium is distinguished from atropine by its positively charged quaternary ammonium structure that is responsible for its limited systemic absorption. On a receptor level, tiotropium has been shown to have a binding affinity similar for all three human muscarinic receptor subtypes (apparent KD: M₁, 0.27 nM; M₂, 0.12 nM; M₃, 0.33 nM). However, it dissociates very slowly from M₁ and M₃ receptors, which mediate bronchoconstriction (14.6- and 34.7-h half-life, respectively) and more rapidly from M₂ receptors, which inhibit acetylcholine release from cholinergic nerve endings (3.6-h half-life). For all receptor subtypes, tiotropium dissociates much more slowly than ipratropium (0.035- to 0.26-h half-life). Taken together, these data indicate that tiotropium has kinetic selectivity. This slow dissociation from M₁ and M₃ receptors results in a prolonged duration of action in physiologic experiments.⁶⁻⁹

(...)

Subjects took the study medication by inhalation once daily between the hours of 8 AM and 10 AM. This was a double-blind study in which the active medication and placebo were delivered by identically appearing lactose-based inhalers (HandiHaler BIPI; Ridgefield, CT). To use this device, patients placed a single capsule in the device, pressed a button to puncture the capsule, and then inhaled slowly and deeply to evacuate the powder for inhalation.

(...)

In summary, tiotropium was demonstrated to provide superior efficacy relative to placebo for both in-clinic spirometry and daily measurements of peak flow. These observations were accompanied by better symptom control and subjective global assessments as well as by less reliance on rescue albuterol. Other than the reported increase in dry mouth, tiotropium was judged as safe and well tolerated during the 3 months of study. The results of this study suggest that tiotropium should prove useful as once-daily bronchodilator therapy for COPD.

2.9. Een bijdrage van Toshihiro Ogura c.s., getiteld '*HPMC Capsules - An Alternative to Gelatin*', geplaatst in het novembernummer van Pharmaceutical Technology Europe van 1998 (hierna: Ogura) bevat de volgende passages:

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) capsules are made of plant-derived materials and do not contain components of animal origin, eliminating problems with religious or vegetarian dietary restrictions. Unlike gelatin, HPMC does not have chemically reactive groups, dramatically decreasing the potential for reactions between the drug and the capsule shell. HPMC capsules have a naturally low moisture content, maintain mechanical integrity under extremely low-moisture conditions and are, therefore, ideally suited for use with formulations containing water-unstable drugs.

(...)

Capsules do have some drawbacks. Capsule shells made from gelatin, the main material used for this purpose, generally contain 13-15% water and therefore may not be suitable for use with readily hydrolysable drugs. Some drugs may react with the amino groups of gelatin, causing discolouration or formation of crosslinks between gelatin molecules, which retard capsule dissolution. Gelatin products are sometimes shunned as a result of religious or vegetarian dietary restrictions. For these reasons, work is under way to develop capsules made of starch, cellulose or polyvinyl alcohol/vinyl acetate mixtures. Yamamoto *et al.* recently succeeded in making capsules from hydroxypropyl methylcellulose 2910 (HPMC),¹ a material also used as a water-soluble film coating. We have confirmed the applicability of the HPMC capsule to products.² As USP, EP and JP (the United States, European and Japanese pharmacopoeia) monographs all describe capsules made of cellulose or methylcellulose, in addition to gelatin, the HPMC capsule conforms to pharmacopoeial standards.

(...)

The HPMC capsule is odourless and flexible, and exhibits similar dissolution behaviour to the gelatin capsule. Its appearance is the same, except that it lacks the lustre of gelatin. The physical properties of both HPMC and gelatin capsule shells that may affect stability and dissolution, and therefore their suitability for use with various formulations and intended use, are listed in Table I.

Capsule hardness. There are two components of capsule shell hardness – brittleness and tolerance to deformation – which determine suitability for use with automated encapsulating machines, as well as end use. When the moisture content of the capsule shell is decreased, as may occur when a desiccant is added to a package of capsules containing moisture-labile drugs, gelatin capsules tend to become brittle and are subject to breakage during transport and storage. (...) The results of our testing show that the percentage of broken gelatin capsules sharply increases as the moisture content of the hard gelatin shell drops below 10%, although the degree of brittleness can be modified somewhat by addition of polyethylene glycol (PEG) during manufacture. In contrast, no brittleness was observed in HPMC capsule shells even at moisture levels of only 2%.

(...)

As can be seen in Figure 2b, tolerance (resistance) of both type of capsules to deformation increased with decreasing moisture content. The two types of capsules show equivalent tolerance to deformation at their average moisture content levels – 2-5% for HPMC capsules and 13-15% for gelatin capsules.

(...)

Some drugs react with gelatin, which may prolong dissolution or result in discolouration of the capsule shell during storage. Other drugs become hydrolysed by the moisture contained in the gelatin capsule shell. HPMC is not only chemically inert, but has a lower moisture content (2-5%), permitting maintenance of a low humidity environment within the HPMC capsule shell.

(...)

Although HPMC capsules have a naturally low moisture content, the HPMC film does contain some adsorbed water that is readily released. For drugs that are extremely moisture sensitive, it may still be desirable to add water absorbent excipients to the formulation and desiccants to the container to enhance stability. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) capsules, as described in this article, are particularly well suited to these situations because they resist becoming brittle under low humidity conditions.

(...)

Capsules have also been used as unit-dose containers to administer finely divided powders with specially designed inhalation devices. In the past, such delivery systems have encountered problems, including adherence of the powder to the gelatine capsule because of static electricity and capsule breakage because of the brittleness that results from storage under very low humidity. The HPMC capsule avoids these problems and would be appropriate for use in these situations.

(...)

Conclusion

HPMC does not have chemically reactive groups such as those in gelatin, dramatically decreasing the potential for interaction between filled drug and capsule shell.

HPMC has naturally low moisture content, maintains mechanical integrity under extremely low-moisture conditions, such as that created by addition of water adsorbent excipients, and is therefore ideally suited for use with formulations containing water-unstable drugs.
Dissolution profiles of HPMC and gelatin capsules are comparable over a wide range of pH values. Human studies show that oral bioavailability of cephalexin in HPMC capsules is identical to that delivered in standard gelatin capsules.

2.10. In de *'Draft Guidance for Industry: Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation'* van de Department of Health and Human Services van de Amerikaanse Food and Drug Administration uit oktober 1998, is op bladzijde 23 het volgende opgenomen onder "DPI's":

Water in the drug product should be strictly limited since it may have a significant effect on characteristics such as aerosolization of the particles, particle size distribution, crystallinity, dose content uniformity, microbial content, and stability.

2.11. Bij vonnis van 21 oktober 2015 in de parallelle procedure in Engeland heeft de Engelse High Court (Justice Morgan, [2015] EWHC 2963 (Pat)), overwogen:

138. I conclude that the use of HPMC as a capsule material in a dry powder inhaler for the delivery of tiotropium bromide was obvious and the specification of specific moisture levels in amended claims 5 and 6 and 6A and 6B was arbitrary. There was no inventive step in any of these claims.

139. In view of my conclusions that claims 5 and 6 lacked an inventive step, I find that the inventions claimed in those claims were obvious. Accordingly, I will not permit the Defendant to amend its patent to include claim 5 or claim 6.

2.12. De Engelse High Court (Morgan J) heeft het Engelse deel van EP 220 in het vonnis beschreven in 2.11. vernietigd. Verlof om in hoger beroep te gaan van deze beslissing is afgewezen vanwege het ontbreken van een 'real prospect of success'.

2.13. In een procedure tussen Cinfa en Boehringer in Duitsland is het Duitse deel van het octrooi aanvankelijk door het Bundespatentgericht in gewijzigde vorm in stand gelaten. De rechtbank is ambtshalve bekend met het arrest van het Bundesgerichtshof van 12 januari 2016 waarbij het vonnis van het Bundespatentgericht is vernietigd en het octrooi alsnog in zijn geheel ongeldig is bevonden. Parallelle procedures zijn aanhangig in Noorwegen, Zweden, Denemarken, Italië, Ierland, België en Spanje.

3. De vorderingen

3.1. Teva vordert, na vermindering van eis en na vermeerdering van de grondslag van haar eis, bij vonnis voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad, de vernietiging van de gewijzigde conclusies 6 tot en met 13 van het Nederlandse deel van EP 220, met veroordeling van Boehringer in de kosten van de procedure op de voet van artikel 1019h Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (Rv). Teva legt aan haar vordering ten grondslag dat de gewijzigde conclusies 6 tot en met 13 nietig zijn wegens een gebrek aan inventiviteit en dat de gewijzigde conclusies 7 tot en met 13 nietig zijn wegens toegevoegde materie.

3.2. Boehringer voert gemotiveerd verweer.

3.3. Op de stellingen van partijen wordt hierna voor zover relevant ingegaan.

4. De beoordeling

Bevoegdheid

4.1. De rechtbank is internationaal bevoegd van de vorderingen kennis te nemen op grond van artikel 24 lid 4 van Verordening 1215/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2012 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken.

Bezwaar tegen nieuwe grondslag toegevoegde materie

4.2. Boehringer heeft bezwaar gemaakt tegen het eerst bij akte ingediend op 11 december 2015 door Teva gedane beroep op toegevoegde materie. Dit bezwaar wordt gegrond geacht. Teva heeft desgevraagd niet aannemelijk gemaakt dat het nieuw opgekomen argument niet op een eerder moment, bijvoorbeeld bij de akte aanvullende producties die op 11 november 2015 diende te worden genomen, kon worden gemaakt. Teva had de raadslieden van Boehringer hierover in ieder geval alvast buiten het in deze VRO-procedure vastgestelde processchema rechtstreeks kunnen berichten. Het VRO-regime beperkt de procedurele mogelijkheden van partijen. Het volgen van het VRO-procesreglement is daarom van belang. Dit is met name relevant voor het waarborgen van de positie van de gedaagde, die ongevraagd in een van het algemene stramien afwijkende procedure is betrokken (vgl. Rb. Den Haag 25 november 2015, ECLI:NL:RBDHA:2015:13401 (Hewlett-Packard v. Digital Revolution)). De rechtbank acht aannemelijk dat Boehringer door deze wijze van procesvoering in haar verdediging is geschaad, zoals zij stelt. Dit leidt ertoe dat de toegevoegde materiegrondslag in dit geding buiten beschouwing zal worden gelaten.

Gewijzigde conclusies

4.3. Boehringer heeft bij conclusie van antwoord aangegeven dat zij haar octrooi nog slechts verdedigt in de vorm van de gewijzigde conclusies. Teva heeft haar oorspronkelijke vordering tot vernietiging van het gehele octrooi naar aanleiding daarvan verminderd. Zij vordert nu alleen nog maar de vernietiging van de gewijzigde conclusies 6 tot en met 11 en de gewijzigde conclusies 12 en 13 voor zover zij terugverwijzen naar de conclusies 6 tot en met 11. Aan een beoordeling van de geldigheid van de overige gewijzigde conclusies komt de rechtbank dan ook niet toe.

4.4. Het geschil tussen partijen betreft derhalve alleen nog de gewijzigde conclusies 6 tot en met 13, in het bijzonder conclusies 6 tot en met 8. Genoemde conclusies hebben betrekking op het gebruik van HPMC als capsulmateriaal met een bepaald maximaal gemiddeld vochtgehalte (conclusies 6, 7 en 8), de hoeveelheid werkzame stof in de capsule (conclusie 9), de deeltjesgrootte van de hulpstoffenfracties (conclusie 10), de zoutvorm van de werkzame stof (conclusie 11), het gebruik van de capsule met een inhalator (conclusie 12),

en het gebruik van het samenstel van conclusie 12 voor de behandeling van astma of Chronische Obstructieve Longziekte (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), hierna: COPD (conclusie 13).

Inventiviteit gewijzigde conclusies 6 tot en met 8

4.5. Teva stelt primair dat de gewijzigde conclusies 6 tot en met 8, uitgaande van de publicatie van Casaburi (vgl. r.o. 2.8.) als meest nabije stand van de techniek, voor de hand liggend zijn in het licht van de publicatie van Ogura (vgl. r.o. 2.9.). Boehringer betwist dat Teva de juiste objectieve probleemstelling toepast, althans dat de gemiddelde vakman Ogura zou raadplegen, althans dat de vakman (daardoor) tot het toepassen van hydroxypropylmethylcellulose (hierna: HPMC) als capsulmateriaal zou komen, althans dat hij - indien hij HPMC zou toepassen - het geclaimde gereduceerde vochtgehalte zou bereiken.

4.6. Bepalend voor de vraag of de gestelde uitvinding volgens EP 220 voldoende uitvindingshoogte heeft, is of de uitvinding voor de gemiddelde vakman op een niet voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de stand van de techniek¹. De rechtbank zal zulks onderzoeken aan de hand van de *problem-and-solution-approach* (hierna: PSA), welk hulpmiddel partijen ook in hun argumentatie hanteren. De PSA bestaat uit de volgende stappen:

1. het identificeren van de meest nabije stand van de techniek;
2. het formuleren van het objectieve technische probleem;
3. de vraag beantwoorden of de uitvinding voor de gemiddelde vakman, uitgaande van de meest nabije stand van de techniek en het objectieve technische probleem, voor de hand ligt.

De gemiddelde vakman en de meest nabije stand van de techniek

4.7. Partijen zijn het eens over de gemiddelde vakman in de voorliggende zaak, te weten een team van een clinicus (met expertise op het gebied van astma en COPD) en een formuleringsdeskundige.

4.8. Niet in geschil is dat Casaburi geldt als de meest nabije stand van de techniek voor de beoordeling van de inventiviteit van de gewijzigde conclusies 6 tot en met 8. Casaburi betreft een Fase II klinische studie met tiotropium geformuleerd in een capsule voor gebruik in een inhalator, de HandiHaler®. Het geeft een verslag van een in 25 verschillende onderzoekscentra in de Verenigde Staten uitgevoerd klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van tiotropiumbromide ten opzichte van placebo bij de behandeling van COPD. Casaburi gaat eerst in op de 'voorloper' van tiotropiumbromide, ipratropiumbromide, en stelt vast dat tiotropiumbromide, vergeleken met ipratropiumbromide, veel langzamer ontbindt. Die langzame ontbinding resulteert in een verlengde werking van de stof in het lichaam. De deelnemende patiënten kregen gedurende een periode van 13 weken éénmaal daags inhalatiecapsules met 18µg tiotropiumbromide in droge poedervorm samen met de hulpstof lactose toegevend met behulp van de HandiHaler®, of placebo. De resultaten van de studie laten zien dat

¹ HR 3 oktober 2014, ECLI:NL:HR:2014:2900 (Leo Pharma v. Sandoz)

tiotropiumbromide langduriger werkzaam is bij de behandeling van COPD dan placebo, de symptomen beter onderdrukt, veilig is en goed getolereerd wordt.

4.9. Hoewel Boehringer bij conclusie van antwoord nog de stelling betrok dat Casaburi niet het materiaal openbaart van de in het onderzoek gebruikte capsules, heeft zij die positie verlaten nu ook haar eigen deskundigen, de professoren Birchall en Friess, aangeven dat, ook al wordt dit niet met zoveel woorden in Casaburi vermeld, de vakman zou begrijpen dat Casaburi gebruik maakt van gelatinecapsules aangezien gelatine op de datum van publicatie van Casaburi het enige beschikbare en door de autoriteiten toegelaten materiaal voor inhalatiecapsules was.

4.10. Aldus kan met partijen worden vastgesteld dat gewijzigde conclusie 6 van Casaburi verschilt in het kenmerk dat deze conclusie HPMC als capsulemateriaal noemt in plaats van gelatine. Daarnaast vereist gewijzigde conclusie 6 dat het capsulemateriaal een vochtgehalte ('een gereduceerd vochtgehalte als TEWS- of halogeendroger-vochtgehalte') heeft van kleiner of gelijk aan 5%. Ook dit kenmerk wordt niet in Casaburi geopenbaard, zodat dit een tweede verschilmaatregel is, zoals niet in geschil is tussen partijen. De stellingen van partijen beginnen uiteen te lopen bij de (vervolg)vraag welke technische effecten bij de formulering van het objectieve technische probleem in aanmerking mogen worden genomen.

Het formuleren van het objectieve technische probleem

4.11. Het is vaste rechtspraak van deze rechtbank en de Kamers van Beroep van het Europees Octrooibureau (EOB) dat alleen technische effecten die in het octrooi worden beschreven en plausibel worden gemaakt als basis kunnen dienen voor de formulering van het objectieve technische probleem². Het moet daarbij (vanzelfsprekend) gaan om effecten die toe te schrijven zijn aan de verschilmaatregel(en). Voor de vakman die het octrooi (als geheel) leest tegen de achtergrond van zijn algemene vakkennis, moet plausibel zijn dat de beschreven of geclaimde effecten bij toepassing van de geclaimde maatregelen optreden. Die plausibiliteit kan haar oorsprong bijvoorbeeld vinden in experimenten, in een causale uitleg van het effect, in een verwijzing naar (publicaties uit) de stand van de techniek of in algemene vakkennis. Hoewel een gebrek aan plausibiliteit, zoals door Boehringer terecht aangevoerd, op zichzelf geen nietigheidsgrond is, kan het echter wel leiden tot een gebrek aan inventiviteit, dan wel, indien de betreffende effecten zijn geclaimd, een gebrek aan nawerkbaarheid.

4.12. In reactie op de stelling van Teva dat het octrooi de in paragrafen [0006] en [0008] van de beschrijving genoemde doelstellingen (kort gezegd: voldoende stabiliteit van het werkzame bestanddeel, hoge meetnauwkeurigheid, goed leeggedrag van de capsule en goed perforatiegedrag in combinatie met een hoge stabiliteit en lage broosheid) niet plausibel maakt, heeft Boehringer zich beroepen op de gegevens van de door haar als productie GP2 (een in eigen huis vervaardigd rapport van december 2015) overgelegde experimentele data waaruit het effect van de maatregelen van de gewijzigde conclusie zou blijken. Volgens Boehringer laten de experimenten zien dat een gereduceerd vochtgehalte van de capsule leidt tot een betere chemische stabiliteit en afgifte van het product, zoals in de beschrijving vermeld. Tijdens het pleidooi heeft Boehringer echter desgevraagd erkend dat het octrooi deze informatie in het geheel niet bevat. Niettemin meent Boehringer dat dit een en ander

² Vgl. Rb. Den Haag 2 oktober 2013, ECLI:NL:RBDHA:2013:15067 (Irbesartan); Rb. 's-Gravenhage 26 januari 2011, ECLI:NL:RBSGR:2011:CA1085, (Seretide); zie voorts Case Law of the Boards of Appeal of the European Patent Office (2016), par. I.D.4.2. op p. 175.

niet onoverkomelijk is omdat de in de beschrijving genoemde doelstellingen voor de vakman '*niet op voorhand onaannemelijk (implausible)*' zijn en '*post filed data dan voldoende zijn*'.

4.13. Dit betoog wordt verworpen. De aan te leggen toets is, zoals hiervoor in r.o. 4.11. verwoord, of de in de conclusies of in de beschrijving geclaimde technische effecten van de verschilmaatregelen voor de gemiddelde vakman plausibel zijn, niet – zoals Boehringer het omdraait – of die effecten '*op voorhand niet onaannemelijk zijn*'. Boehringer erkent dat in EP 220 iedere vorm van toelichting en onderbouwing van de genoemde effecten ontbreekt. In de voorbeelden worden geen capsules getest (ook wordt niet vermeld dat ze überhaupt getest zijn), laat staan dat de capsules worden vergeleken met de capsules uit de stand van de techniek. De nu gestelde (volgens Boehringer zelfs: verbeterde) effecten worden derhalve niet, zelfs niet in enige mate, aannemelijk gemaakt. Gelet op het voorgaande valt niet in te zien, en Boehringer heeft dit ook niet onderbouwd, waaruit de vakman niettemin zou kunnen opmaken of waarom hij zou begrijpen dat de geclaimde HPMC-capsules met een gereduceerd vochtgehalte bewerkstelligen ('garanderen') dat de werkzame stof in voldoende mate stabiel is, met uiterste nauwkeurigheid wordt gedoseerd, toediening van de werkzame stof bij goed ledigingsgedrag mogelijk maken en een goed perforatiegedrag vertonen bij geringe broosheid (vergelijk paragraaf [0006]).

4.14. Het feit dat Boehringer middels enkele recente experimenten de technische voordelen van HPMC inhalatiecapsules stelt te hebben aangetoond, maakt dit niet anders. Immers, wil later gepubliceerd bewijsmateriaal ('*post-published evidence*') in overweging worden genomen voor de bepaling van de inventiviteit, dan is nog steeds vereist dat het in het octrooi beschreven effect op zichzelf, zonder dit nagekomen bewijsmateriaal, reeds plausibel is gemaakt.³ Zoals gezegd is daarvan in casu geen sprake.

4.15. Nu gelet op het voorgaande het octrooi geen enkel technisch effect van de verschilmaatregel ' $\leq 5\%$ ' plausibel maakt, blijft deze maatregel bij de formulering van het technische probleem buiten beschouwing. Het technische effect van de verschilmaatregel 'HPMC' kan gelet op het voorgaande hooguit zijn dat de HPMC-capsules een vergelijkbaar technisch effect vertonen als gelatine-capsules. Er is dan sprake van een alternatief. Het objectieve technische probleem dient derhalve te worden geformuleerd als '*het verschaffen van een alternatief capsulemateriaal voor gelatine geschikt voor tiotropiumbromide in inhaalbare droge poedervorm gemengd met lactose*'. Deze probleemstelling is zo specifiek mogelijk zonder dat zij tevens naar de oplossing verwijst. Immers, zij suggereert niet het gebruik van HPMC. Dat de probleemstelling de vakman ertoe dwingt te blijven binnen het stramien van een capsule voor een droge poeder-inhalator voor tiotropium is inherent aan het feit dat Casaburi deze kenmerken ook al openbaart. Een ruimere probleemstelling, bijvoorbeeld 'het voorzien in een capsule-gebaseerd tiotropium-DPI-product met een verbeterde stabiliteit en afgifte', zoals door Boehringer bepleit, doet geen recht aan de specifieke kenmerken van Casaburi en de verschilmaatregelen, daargelaten dat deze probleemstelling is gebaseerd op de niet plausibel gemaakte effecten 'verbeterde stabiliteit en afgifte'.

³ 'Post-published evidence to support that the claimed subject-matter solves the problem to be solved is taken into account if it is already credible from the disclosure in the patent that the problem is indeed solved. In other words, supplementary post-published evidence may not serve as the sole basis to establish that the problem is solved (T 1329/04, T 415/11)'. (Case law of the EPO (2016), I.D.4.6., p. 181)

Lag de uitvinding uitgaande van Casaburi voor de hand?

4.16. Uitgaande van Casaburi zal de vakman die op zoek gaat naar een alternatief voor gelatine stuiten op de publicatie van Ogura, niet in de laatste plaats vanwege de titel van het artikel: *'HPMC Capsules - An Alternative to Gelatin'*. In Ogura leest hij dat capsules gemaakt van het gebruikelijke gelatine 13-15% water bevatten en om die reden niet geschikt kunnen zijn voor gebruik bij hydrolyseerbare geneesmiddelen, terwijl sommige geneesmiddelen ook een reactie kunnen aangaan met de aminogroepen van gelatine wat tot ongewenste eigenschappen van de capsule kan leiden. Daarnaast ziet de vakman in Ogura geopenbaard worden dat HPMC minder vocht bevat dan gelatine (Ogura noemt een *'naturally low'* vochtgehalte van 2 tot 5%), en dat HPMC ook andere bezwaren van gelatine ondervangt zoals het bezwaar dat sommige patiënten vanuit religieus of vegetarisch motief hebben tegen het dierlijke materiaal van de capsules. Verder vermeldt Ogura dat HPMC ook een oplossing kan bieden voor problemen met gelatine als capsulemateriaal in poederinhalatoren, zoals het kleven van het poeder aan de capsulewand en broosheid van de capsule door opslag onder lage luchtvochtigheid (*'Capsules have also been used as unit-dose containers to administer finely divided powders with specially designed inhalation devices. In the past, such delivery systems have encountered problems, including adherence of the powder to the gelatine capsule because of static electricity and capsule breakage because of the brittleness that results from storage under very low humidity. The HPMC capsule avoids these problems and would be appropriate for use in these situations'*). Op grond daarvan zal de vakman die, uitgaande van Casaburi, op zoek is naar een alternatief voor gelatine als capsulemateriaal Ogura raadplegen en gemotiveerd zijn HPMC als capsulemateriaal te proberen voor inhalatiecapsules, nu dit in het artikel als veelbelovend alternatief voor het tot dan toe gebruikelijke gelatine wordt gepresenteerd.

4.17. Boehringer betwist dat de vakman Ogura zou raadplegen omdat hij het artikel in vaktechnische zin niet serieus zou nemen. Het blad waarin dat artikel verscheen, *Pharmaceutical Technology Europe* (hierna: PTE), stond niet bekend als een serieus technische vakblad en de auteur, Ogura, was indertijd werkzaam bij het bedrijf dat HPMC produceerde (het Japanse Shionogi). Daarbij hebben de tests waar Ogura verslag van doet slechts betrekking op een orale en niet een inhaleerbare formulering, aldus Boehringer.

4.18. Niet in geschil is dat PTE gericht is/was op formuleringsdeskundigen werkzaam in de farmaceutische industrie en dat het blad op grote schaal gratis werd verspreid onder deze doelgroep. In die zin is Ogura dus gericht op het vakteam beschreven in r.o. 4.7. Ook heeft Boehringer niet bestreden de stelling van Teva dat het blad ten tijde van het verschijnen van Ogura *peer-reviewed* was. Ter zitting is namelijk onweersproken gesteld dat de deskundige van Teva, professor Frijlink, in de *peer-review board* zat. De vakman had naar het oordeel van de rechtbank dan ook geen redenen te twijfelen aan de juistheid van de feiten en beweringen in Ogura. Dat het artikel geen verslag doet van experimenten met HPMC als capsulemateriaal voor *inhalatiecapsules*, en dat Ogura niets zegt over het perforatiegedrag van HPMC is daarbij niet van belang. De in r.o. 4.16. geciteerde passage uit Ogura zal de vakman in elk geval aansporen HPMC als capsulemateriaal voor een droge poederinhalator te proberen. Ogura vermeldt immers expliciet dat HPMC *'would be appropriate'* voor gebruik voor capsules voor droge poeder inhalatoren.

4.19. Boehringer betoogt dat de vakman zonder inventieve arbeid er niet toe zou komen het vochtgehalte van de capsule actief tot $\leq 5\%$ te verlagen. In verband daarmee stelt zij dat het vochtgehalte van HPMC zoals in Ogura vermeld (2-5%) evident onjuist is aangezien dit

onder normale omstandigheden hoger zou zijn, en dat de vakman dit zou begrijpen. De rechtbank begrijpt dit betoog van Boehringer aldus, dat de vakman met het enkele, door Ogura gesuggereerde, toepassen van HPMC als capsulmateriaal nog niet per se binnen het geclaimde bereik van de vochtigheidsgraad komt en dus niet tot de geclaimde uitvinding.

4.20. Het verweer van Boehringer is in de eerste plaats niet relevant omdat het kenmerk van een vochtgehalte $\leq 5\%$ gelet op het in r.o. 4.15. overwogene bij de beoordeling van de inventiviteit buiten beschouwing moet blijven.

4.21. Zelfs als echter het vochtgehalte omwille van de discussie voor een ogenblik als conclusie-element in aanmerking wordt genomen, slaagt het verweer van Boehringer niet. De aannames waarop dat verweer rust, te weten dat de term 'gereduceerd vochtgehalte' in conclusie 6 een actieve drooghandeling voorschrijft en dat Ogura niet een vochtgehalte binnen het geclaimde bereik openbaart, zijn naar het oordeel van de rechtbank onjuist.

4.22. De term 'gereduceerd' betekent niets anders dan een parameterwaarde die de bovengrens van het geclaimde gebied aangeeft, zoals ook wordt ondersteund door de definitie in paragraaf [0009] van het octrooi ('. *gereduceerd vochtgehalte is in het kader van de onderhavige uitvinding gedefinieerd als equivalent aan de aanduiding van een TEWS-vochtgehalte van minder dan 15%*'). Het octrooi geeft immers niet aan ten opzichte waarvan het vochtgehalte 'gereduceerd' is. Verder wijst niets in het octrooi erop dat 'gereduceerd' een bepaalde menselijke handeling (het drogen) in zou houden. Het verweer van Boehringer dat de vakman niet tot de uitvinding zou komen omdat hij de HPMC capsules niet zou drogen berust dus op een onjuiste uitleg van de term 'gereduceerd' in conclusie 6. Of Ogura al dan niet een correct vochtgehalte van het daarin genoemde HPMC openbaart, kan in het midden blijven, nu de eigen deskundige van Boehringer, professor Friess, in zijn beide rapporten aangeeft dat *'it was and is generally accepted that normal ambient conditions are in the range of 40-50% RH and between 20-25°C'* en dat onder die condities *'HPMC has a minimum moisture content of 5%. The range usually cited is 5-7%'*. Aangezien het in gewijzigde conclusie 6 geclaimde bereik kleiner of gelijk is aan 5 %, valt HPMC binnen het bereik van conclusie 6.

Motivatie

4.23. Boehringer betoogt nog dat de vakman op de prioriteitsdatum niet gemotiveerd was iets anders als capsulmateriaal te gebruiken dan gelatine, in wezen omdat dit materiaal goed voldeed (*'gelatine capsules zijn ideaal'*) en de nadelen ervan volgens de professoren Birchall en Friess goed te managen waren. Bovendien zou een aantal *pointers* uit de stand van de techniek wegwijzen van het gebruik van HPMC als capsulmateriaal voor een DPI met tiotropiumbromide.

4.24. Ten aanzien van motivatie merkt de rechtbank op dat bij toepassing van de *problem-and-solution approach* de motivatie van de gemiddelde vakman om het objectieve technische probleem op te lossen een gegeven is nu hij wordt geacht er voortdurend op gericht te zijn het objectief-technische probleem op te lossen.⁴ Nu dit probleem zoals hiervoor is toegelicht niet mede het vinden van een capsule met een gereduceerd vochtgehalte omvat, kan het door Boehringer gemaakte punt dat tiotropium niet vochtgevoelig en niet hygroscopisch

⁴ Vergelijk Gerechtshof Den Haag, 10 juni 2014, ECLI:NL:GHDHA:2014:2501 (quetiapine), r.o. 24

pisch zou zijn en de vakman Ogura om die reden niet relevant zou vinden, onbesproken blijven, nog daargelaten dat Ogura meer voordelen ten opzichte van gelatine als capsulemateriaal openbaart dan alleen een lager vochtgehalte.

'Pointers away'

4.25. Ten aanzien van de technische factoren (*'pointers away'*) die de vakman volgens Boehringer zouden weerhouden van het toepassen of proberen van HPMC overweegt de rechtbank als volgt.

4.26. Indien een vakman door een publicatie uit de stand van de techniek naar de uitvinding wordt gewezen (zoals in casu door Ogura), ligt het in beginsel voor de hand om die aanwijzing te volgen, mits de vakman daaraan een redelijke verwachting van succes (dat het objectieve probleem zal worden opgelost) ontleent. Gegeven de gerichtheid van de gemiddelde vakman op het oplossen van het objectieve technische probleem zou hij, als hij een dergelijke aanwijzing krijgt, deze opvolgen. Niettemin kan in deze situatie sprake zijn van inventiviteit als om wat voor reden ook een gemiddelde vakman de gesuggereerde oplossing niet zou opvolgen omdat deze naar algemene opvattingen niet werkt of kan werken. In beginsel is dan sprake van een vooroordeel tegen die oplossing. Ook zal de vakman vanzelfsprekend een evident onjuiste ('defecte') technische leer niet volgen.⁵ Boehringer heeft niet gesteld dat sprake is van een vooroordeel tegen het gebruik van HPMC als capsulemateriaal of van een evident onjuiste leer. Daarmee is in beginsel de discussie gesloten voor de inventiviteit van conclusie 6.

4.27. De 'bezwaren' (of negatieve *pointers*) die Boehringer in casu naar voren heeft gebracht zullen naar het oordeel van de rechtbank de vakman niet weerhouden HPMC te kiezen, met andere woorden: deze 'bezwaren' kunnen niet raken aan de redelijke verwachting van de vakman dat hij met Ogura in de hand in HPMC een geschikt alternatief capsulemateriaal zal vinden.

4.28. De vakman zou zich niet laten weerhouden door de opmerking in Ogura dat "*Although HPMC capsules have a naturally low moisture content, the HPMC film does contain some adsorbed water that is readily released. For drugs that are extremely moisture sensitive, it may still be desirable to add water absorbent excipients*". Of juist is dat HPMC meer water loslaat dan gelatine, zoals Boehringer bij monde van haar deskundige, professor Friess, heeft beweerd, kan in het midden blijven nu Boehringer zelf met klem heeft beweerd dat tiotropium niet vochtgevoelig is en de vakman dat op de prioriteitsdatum ook wist. Waarom de vakman in die situatie door het waterloslatende gedrag van HPMC zou worden afgehouden van het gebruik van HPMC is daarom niet duidelijk. Bovendien heeft Teva onder verwijzing naar een artikel van Callahan uit 1982 (*'Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients'*) onweersproken gesteld dat gelatine in absolute zin meer water verliest dan HPMC bij een dalende luchtvochtigheid. Hoewel juist is dat Callahan betrekking heeft op HPMC als hulpstof, heeft Boehringer niet gemotiveerd aangegeven waarom, en hoe, de daarin genoemde waarden, althans het verloop daarvan in verhouding tot het verloop van die waarden bij gelatine, anders zou zijn bij gebruik van die materialen als capsulemateriaal.

4.29. Dat tiotropium sneller degradeert in een HPMC-capsule dan in gelatine, zoals Boehringer stelt, baseert zij op de uitkomst van haar eigen, recente experimenten. De

⁵ Vergelijk Rechtbank Den Haag, 26 januari 2011, ECLI:NL:RBSGR:2011:CA1085, (Seretide), vanaf r.o. 4.31.

7 september 2016

stelling van Teva dat het hier om een relatief klein verschil gaat (1,3 v. 2,81) dat statistisch niet significant is en bovendien slechts berust op een proef met één monster, is door Boehringer onvoldoende gemotiveerd weersproken. Overigens heeft Boehringer niet gesteld dat de vakman op de prioriteitsdatum over deze kennis beschikte. In elk geval zwijgt het octrooi volledig over dit 'probleem', en met name vermeldt het octrooi niet dat ('verrassenderwijs') is gebleken dat ondanks dit probleem een werkzame formulering met HPMC kon worden verkregen.

4.30. Dat HPMC meer zuurstof doorlaat, zoals door Boehringer gesteld, zou de vakman ook niet weerhouden van het gebruik van HPMC als capsulmateriaal. Teva heeft tegen dat verweer onweersproken aangevoerd dat de zuurstofdoorlaatbaarheid geen rol speelt zolang geen sprake is van een zuurstofgradiënt, zoals bij de geclaimde capsules het geval is.

4.31. Het feit dat voor HPMC nog geen marktvergunning was verkregen voor gebruik als capsulmateriaal is in casu niet relevant. De vakman wist dat elk alternatief voor gelatine door een vergunningsproces zou moeten en hoewel dat tijd en moeite kost is het routine voor de farmaceutische formuleerder. Dat vooruitzicht kan op zichzelf niet tot inventiviteit leiden.

4.32. Het voorgaande leidt ertoe dat gewijzigde conclusie 6 nietig is wegens een gebrek aan inventiviteit. In het octrooi ontbreekt iedere vermelding of uitleg omtrent de in de gewijzigde conclusies 7 en 8 geclaimde lagere vochtgehalten zodat ook ten aanzien van deze conclusies geldt dat er geen technisch effect plausibel is gemaakt en die gehalten bij de beoordeling van de inventiviteit evenzeer buiten beschouwing dienen te blijven. De rechtbank oordeelt daarom dat de vochtgehalten genoemd in gewijzigde conclusies 7 en 8 arbitraire parameterwaarden zijn die geen inventiviteit aan deze conclusies kunnen verlenen. Hetzelfde geldt voor de hoeveelheid tiotropiumbromide in de capsule (gewijzigde conclusie 9) en de deeltjesgrootte (gewijzigde conclusie 10), zodat deze hetzelfde lot delen, net als de gewijzigde conclusies 11 tot en met 13 voor zover deze terugverwijzen naar eerdergenoemde conclusies.

4.33. De door Boehringer in deze procedure betrokken gewijzigde conclusies hebben nog geen formele status verkregen (middels een akte van afstand of een centrale beperking in de zin van artikel 105a Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooiverdrag)). Hoewel Teva na haar vermindering van eis strikt genomen niet langer de vernietiging van het octrooi vordert maar nog slechts de vernietiging van de gewijzigde conclusies 6 tot en met 13, begrijpt de rechtbank, mede gelet op het door Boehringer ingenomen standpunt dat zij het octrooi als verleend niet langer verdedigt (vergelijk r.o. 4.3.) en het voorbehoud dat Teva in haar akte van 11 december 2015 in verband met haar eisvermindering opnam (namelijk dat Boehringer onvoorwaardelijk afstand had gedaan van de conclusies zoals verleend), dat dit materieel wel is wat Teva met haar vordering wenst te bereiken. Gezien dit een en ander zal de rechtbank EP 220 vernietigen voor zover het meer omvat dan de materie van de gewijzigde conclusies 1 tot en met 5, en de gewijzigde conclusies 12 en 13 voor zover daarnaar terugverwijzend.

4.34. Als de in het ongelijk gestelde partij zal Boehringer worden veroordeeld in de kosten van de procedure. Teva vordert op de voet van artikel 1019h Rv een bedrag van € 285.377,95 aan proceskosten. Boehringer maakt daar bezwaar tegen aangezien Teva volgens Boehringer nodeloos werk heeft verricht. Teva heeft immers de dagvaarding gericht tegen de verleende conclusies terwijl het Teva duidelijk was of had moeten zijn, althans

Teva had dat moeten verifiëren, dat Boehringer deze conclusies niet zou handhaven. Daarom moet Teva in elk geval € 104.377,95 aan kosten van Boehringer vergoeden, aldus Boehringer. Om dezelfde reden zou de proceskostenvordering van Teva met 30% moeten worden verlaagd. Daarnaast heeft Teva een buitensporig aantal uren besteed aan de publicatie van Macey, aldus Boehringer.

4.35. Niet in geschil is dat Teva voor aanvang van deze procedure Boehringer niet heeft gevraagd of, en zo ja, welke conclusies van het octrooi zij zou handhaven indien zij in rechte zou worden betrokken. Ter zitting heeft Teva onweersproken verklaard dat er in de Duitse en Engelse procedures verschillende sets conclusies werden verdedigd. Volgens Teva was er daarom geen aanleiding te veronderstellen dat Boehringer haar conclusies zou wijzigen zoals zij in deze procedure heeft gedaan. Zij impliceert daarmee dat ook een noodzaak om daarover met Boehringer in contact te treden ontbrak. Nu Boehringer blijkbaar niet dezelfde conclusies verdedigde in parallelle procedures, ziet de rechtbank niet in waarom het op de weg van Teva had gelegen om op voorhand na te gaan of Boehringer haar (nog immer niet formeel gewijzigde) conclusies zou handhaven. De rechtbank zal de 'korting' die Boehringer voorstelt daarom niet toepassen. Ook de tijd die Teva aan een beroep op Macey heeft besteed (20 uur) komt de rechtbank niet buitensporig voor. Het bezwaar tegen twee niet-gespecificeerde facturen van Teva is, nadat Teva had uitgelegd dat die facturen niet in de berekening van de kosten zijn betrokken, niet langer door Boehringer gehandhaafd. De slotsom is dat Boehringer zal worden veroordeeld tot betaling van € 285.377,95 aan proceskosten, een en ander op de wijze als hierna te melden.

5. De beslissing

5.1. vernietigt het Nederlandse deel van EP 1 379 220 voor zover het meer omvat dan de materie van de gewijzigde conclusies 1 tot en met 5 en de gewijzigde conclusies 12 en 13 voor zover terugverwijzend naar de gewijzigde conclusies 1 tot en met 5;

5.2. veroordeelt Boehringer in de proceskosten, aan de zijde van Teva tot op heden begroot op € 285.377,95, te vermeerderen met de wettelijke rente ex artikel 6:119 BW te rekenen vanaf 14 dagen na heden tot aan de dag der algehele voldoening;

5.3. verklaart de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad;

5.4. wijst af het anders of meer gevorderde.

Dit vonnis is gewezen door mr. F.M. Bus, mr. J.Th. van Walderveen en mr. P. Burgers en in het openbaar uitgesproken op 7 september 2016.

