

Mr. W. Neervoort, voorzitter  
dr. S. de Vries,  
mr.ir. R.A. Grootoek,  
ir. A.E.Heezius, secretaris

Advies ex artikel 84 Rijksoctrooiwet 1995  
Nederlands octrooi **1000566**

Verzoekster : Novo Nordisk A/S te Bagsvaerd, Denemarken  
Gemachtigde : mr. drs. G.F. Landolt

Octrooihoudster : Eli Lilly and Company te Indianapolis, Verenigde Staten van Amerika  
Gemachtigde : drs. R.J. van Bakkum

### **1. Het geding**

Verzoekster (hierna ook: Novo Nordisk) heeft op 8 september 1998 het Bureau voor de Industriële Eigendom (hierna: het Bureau I.E.) schriftelijk verzocht een advies volgens artikel 84 van de Rijksoctrooiwet 1995 (ROW 1995) uit te brengen omtrent enige in artikel 75, eerste lid  
5 ROW 1995 genoemde nietigheidsgronden op Nederlands octrooi NL1000566. Het verzoekschrift bevatte als bijlage de kopieën van de literatuurplaatsen waarnaar gerefereerd was (genummerd als D1 tot en met D41).

De octrooihoudster (hierna ook: Eli Lilly) heeft op 7 december 1998 een schriftelijk antwoord ingediend, vergezeld van kopieën van de daarin geciteerde, niet eerder genoemde  
10 literatuurplaatsen (genummerd als D42 tot en met D47).

Op 28 december 1998 heeft verzoekster het Bureau I.E. een aanvulling op haar verzoekschrift doen toekomen samen met productinformatie voor ACTRAPID® (Europa) en NOVOLIN® (USA), voorts met nog een literatuurplaats en tenslotte met een proevenverslag.

Op 7 januari 1999 heeft verzoekster een brief gestuurd waarin zij desgevraagd de zwaartepunten van de aangevoerde nietigheidsgonden heeft aangegeven. Hierbij was gevoegd een brief van Novo Nordisk van 4 januari 1999 met een analyse van Humulin® 100U/ml.

Verweerster heeft vervolgens op 8 januari 1999 een tweetal Affidavits ingediend, één van uitvinder B.H.Frank en één van professor D.Brandenburg, samen met kopieën van de daarin geciteerde literatuurplaatsen.

Op 8, 11 en 12 januari 1999 heeft verzoekster een aantal verklaringen van onderzoekers per fax gestuurd, alsmede op 11 januari 1999 nog een brief inzake door verweerster alsnog genoemde literatuur.

Op 13 januari 1999 heeft octrooihoudster per fax een stel nieuwe conclusies en een drietal alternatieve sets conclusies A, B en C ingediend.

Ter hoorzitting van 14 januari 1999 hebben partijen hun standpunten doen bepleiten bij monde van hun respectieve octrooigemachtigden.

Voor aanvang van de zitting hebben de gemachtigden van beide partijen een exemplaar van hun pleitnota overgelegd, en octrooihoudster heeft ter ondersteuning van haar betoog tijdens haar pleidooi nog een tweetal figuren overgelegd. De inhoud van vorengenoemde stukken dient hier als ingelast te worden beschouwd.

Verschenen zijn ten behoeve van *verzoekster*: (octrooigemachtigde en tevens woordvoerder) Mr. Drs. G.F. Landolt, mevrouw Ir. H.C.C. Dekker, Dr.A.A.P.Meekel, (namens Novo Nordisk:) de heer P. Balschmidt, de heer L. Kellberg, mevrouw B. Stephensen;

en ten behoeve van *verweerster*: (octrooigemachtigden en advocaten:) Drs. R.J. van Bakkum (octrooigemachtigde en tevens woordvoerder), mevrouw Drs. G.W.F. van der Kloet-Dorleijn, Dr. T.H. Wittop Koning, L. Oosting, O.P. Swens, M. Von den Benken, M. Hodgson, J. Marshall, B.J. Boggs, Jr., (namens Eli Lilly:) J.J. Kelley, S.P.Caltrider, J. Harper (Vice President van Eli Lilly U.S.A), K. Baluch, J. Huige (directeur Eli Lilly Nederland B.V.), (experts) B.H. Frank (uitvinder), Prof. Dr. D. Brandenburg.

## 2. De feiten

Eli Lilly is rechthebbende op Nederlands octrooi NL 1000566, verleend voor de duur van 20 jaar op een aanvraag ingediend op 14 juni 1995, voor een “Complex van een analoog van menselijk insuline, alsmede een dergelijk complex omvattende formulering”.

Het octrooi omvat 6 conclusies , welke als volgt luiden:

1. Complex van een analoog van menselijk insuline, met het kenmerk dat het complex zes moleculen van een analoog van menselijk insuline, 2 zinkionen en ten minste drie moleculen van een fenolisch derivaat omvat, dat gekozen is uit de groep die bestaat uit m-cresol, fenol

of een mengsel van m-cresol en fenol, zodanig dat het analoogcomplex een hexameer is; en op voorwaarde dat het analoog van menselijk insuline geen AspB28 -menselijk insuline is.

2. Complex volgens conclusie 1, met het kenmerk dat het analoog van menselijk insuline is gekozen uit menselijk insuline, waarin : Pro op positie B28 is gesubstitueerd door Asp, Lys, Leu, Val, of Ala; en Lys op positie B29 is Lysine of gesubstitueerd door Proline; des(B28-B30); of des (B27); op voorwaarde dat wanneer Pro op positie B28 is gesubstitueerd door Asp, Lys op positie B29 is gesubstitueerd door Pro.
3. Complex volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk dat het analoog van menselijk insuline LysB28ProB29-menselijk insuline is.
4. Parenterale farmaceutische formulering, met het kenmerk dat de formulering een complex van een analoog van menselijk insuline volgens één van de conclusies 1-3 omvat.
5. Parenterale farmaceutische formulering volgens conclusie 4, met het kenmerk dat de formulering verder een isotonisch middel en een fysiologisch aanvaardbare buffer omvat.
6. Parenterale farmaceutische formulering volgens conclusie 4 of 5, met het kenmerk dat de formulering ongeveer 3,5 mg/ml LysB28ProB29-menselijk insuline, ongeveer 19,7 µg/ml zink, ongeveer 7mM natriumfosfaat, ongeveer 16 mg/ml glycerine en ongeveer 29 mM m-cresol omvat.

In het verleende octrooi zijn twee voorbeelden opgenomen. Voorbeeld 1 heeft betrekking op de chemische stabiliteit van het LysB28ProB29- menselijk insuline analogon complex. Voorbeeld 2 toont m.b.v. lichtverstrooiing aan dat hexameer complex volgens de uitvinding van LysB28ProB29 *in vitro* sneller dissocieert dan hexameer menselijk insuline.

### 3. Nietigheidsgronden aangevoerd door verzoekster

Novo Nordisk heeft in het verzoek gesteld dat conclusie 1 van de aanvraag niet nieuw is, omdat het ten tijde van de indieningsdatum reeds bekend was om een complex samen te stellen dat aan alle vereisten zoals in conclusie 1 geformuleerd zijn voldoet. Hiervoor heeft zij in haar verzoekschrift een groot aantal literatuurplaatsen en gronden naar voren gebracht. Het Bureau I.E. heeft alle aangevoerde gronden en literatuurplaatsen gewogen en beoordeeld; in dit advies beperkt het zich tot de meest relevante. Het Bureau I.E. zal daarbij de geraadpleegde literatuurplaatsen aanduiden met de D-nummers die partijen in de procedure voor het Bureau I.E. hebben aangehouden en waarvan een lijst als bijlage bij dit advies is gevoegd.

Voorts heeft verzoekster betoogd dat, wanneer de niet-nieuwheid van de conclusies niet aannemelijk is gemaakt, deze in elk geval uitvindingshoogte ontberen, aangezien - na juiste afbakening van de relevante stand van de techniek, waaruit een complex van monomeer menselijk insuline analogon met zink bekend is - hetgeen overblijft, het toevoegen van fenol of m-cresol, een

normale handeling betreft voor een deskundige in het vakgebied. Ook voor de nietigheidgrond niet-inventiviteit zijn een groot aantal redenen en literatuurplaatsen door verzoekster naar voren gebracht, die eveneens alle in beschouwing zijn genomen, maar waarvan het Bureau I.E. slechts de zijns inziens meest relevante in zijn advies zal betrekken.

- 5 Ten aanzien van de nieuw ingediende conclusies heeft Novo Nordisk opgemerkt dat de disclaimer die in de oorspronkelijke conclusies was opgenomen in de nieuwe conclusies ontbreekt. Daardoor is verruiming van de beschermingsomvang opgetreden, reden waarom de nieuwe conclusies reeds ongeldig zijn.

#### 10 **4. Het verweer van octrooihoudster**

Bij het antwoord op het verzoekschrift heeft Eli Lilly een viertal sets nieuwe conclusies ingediend. Ter zitting heeft zij te kennen gegeven de oorspronkelijke conclusies vooralsnog te willen handhaven en de nieuwe conclusies slechts in te willen roepen wanneer de oude conclusies nietig zouden blijken.

- 15 Ten aanzien van de nieuweheidsbezwaren heeft Eli Lilly aangevoerd dat geen der tegengehouden documenten stabiele hexameercomplexen van insuline-analoga noemt met daarin de volgens de uitvinding vereiste hoeveelheden zink en fenolisch derivaat (fenol en/of m-cresol).

Eli Lilly heeft zich tegen de door Novo Nordisk aangevoerde inventiviteitsbezwaren verweerd eveneens onder het inroepen van een groot aantal documenten, in hoofdzaak overeenkomstig de in  
20 het octrooi beknopt aangegeven argumentatie: in de stand der techniek was gebleken dat snelwerkende monomere menselijk insuline analoga (ter vervanging van traag menselijk insuline) onvoldoende chemische stabiliteit in parenterale formuleringen bezaten.

Zodoende was het gewenst om monomere analogen op zodanige wijze te formuleren dat zij een stabiele conformatie vormen, terwijl toch de snelle absorptie behouden blijft. Bij toevoegen van  
25 zink aan regulier menselijk insuline wordt de chemische stabiliteit bevorderd omdat stabiele hexameren van insuline worden gevormd welke het begin van werkzaamheid vertragen. Bij aggregatie van een monomeer analoog van menselijk insuline met zink wordt echter een geheel ander patroon waargenomen dan bij aggregatie van menselijk insuline met zink.

Zodoende nam de vakman op het tijdstip van de uitvinding aan, dat pogingen om het monomere  
30 insuline-analoog op chemische wijze met zink te stabiliseren door het vormen van een goed gedefinieerd hexameercomplex, onsuccesvol zouden zijn of, indien succesvol, deze het vlugge begin van de gewenste werking teniet zou doen.

De uitvinding acht Eli Lilly nu gelegen in het vormen van hexamere complexen van analoga die daardoor chemisch stabiel zijn en desondanks verrassenderwijs hun snelle begin van de werking  
35 behouden.

## 5. Het advies van het Bureau voor de Industriële Eigendom

Nu ter zitting duidelijk is geworden dat de octrooihouder vooralsnog geen afstand heeft gedaan van de oorspronkelijke conclusies, zal de gegrondheid van de bezwaren niet alleen ten aanzien van  
5 deze conclusies maar, mede in het belang van Novo Nordisk, ook ten aanzien van de eventueel nieuwe conclusies in het advies worden getoetst.

### I. De nieuwe conclusies.

Novo Nordisk heeft in het verzoekschrift nieuwe bezwaren tegen de geoctrooieerde conclusie 1  
10 naar voren gebracht op grond van de documenten D1, D2 en D3. Eli Lilly heeft zich hiertegen in het antwoord-verzoekschrift verweerd, enerzijds door te stellen dat het octrooi betrekking heeft op complexen van monomere menselijk insuline analoga zoals omschreven in de geoctrooieerde conclusie 2 (behoudens het AspB28-analogon), anderzijds door te stellen dat de analoga van de uitvinding geen calcium vereisen voor hexamerisatie en dat de complexen volgens de uitvinding  
15 niet langwerkend zijn.

Het Bureau I.E. is dienaangaande met Novo Nordisk van mening dat de documenten D1, D2 en D3 complexen van analoga van menselijk insuline beschrijven die begrepen zijn onder conclusie 1 van het Nederlands octrooi NL 1000566, omdat deze conclusie, afgezien van een disclaimer voor AspB28-menselijk insuline geen specificatie geeft van de toe te passen analoga van menselijk  
20 insuline en voorts de aanwezigheid van calcium in het complex en het langwerkend zijn van het complex niet uitsluit. De geoctrooieerde conclusie 1 zal daarom volgens het Bureau I.E. niet in stand kunnen blijven.

Bij fax van 13 jan. 1999 heeft Eli Lilly een stel nieuwe conclusies en een drietal alternatieve sets conclusies A, B en C toegezonden.

25 De nieuwe conclusie 1 luidt:

“Parenterale farmaceutische formulering, omvattende een monomeer analoog van menselijk insuline, zink-ionen, en een fenolisch derivaat,

**met het kenmerk *dat***

de formulering hexameer complexen omvat, omvattende 6 moleculen van het analoog, 2  
30 zink-ionen en tenminste 3 moleculen van een fenolisch derivaat, dat wordt gekozen uit de groep die bestaat uit fenol,

m-cresol, of een mengsel van m-cresol en fenol, waarbij het analoog wordt gekozen uit:

- menselijk insuline, waarbij Pro op positie B28 is vervangen door Asp, Lys, Leu, Val of Ala, en Lys op positie B29 gelijk is aan lysine of is vervangen door proline;

35 - des(B28 - B30) menselijk insuline; of

- des(B27) menselijk insuline,

waarbij de formulering stabiel is en snelle werking verschaft.”

De nieuwe conclusie 1 is door Eli Lilly afgebakend van document D4, waarin het analoog van menselijk insuline het AspB28-analoog is. Deze nieuwe conclusie 1 is in hoofdzaak een combinatie van de geötrooierde conclusies 2 en 4 zoals hierboven aangegeven. Toegevoegd is de zinsnede, “waarbij de formulering stabiel is en snelle werking verschaft.” Deze toevoeging omvat naar het oordeel van het Bureau I.E. niet meer dan de eigenschappen van de oplossing - verder in navolging van het octrooischrift formulering te noemen- die noodzakelijkerwijs het gevolg, resultaat of effect zijn van de samenstelling van de formulering. Zulke eigenschappen horen niet in de conclusie, doch in de beschrijving van het octrooi thuis.

Van de vier verdere nieuwe conclusies is conclusie 2 in wezen een combinatie van de geötrooierde conclusies 3 en 4, terwijl de nieuwe conclusies 4 en 5 overeenkomen met de geötrooierde conclusies 5 en 6. Conclusie 3 betreft materie die in de geötrooierde conclusies was uitgesloten, namelijk toepassing van het AspB28- analogon van menselijk insuline; dit geldt ook voor de nieuwe conclusies 1 en 4.

De conclusies van de alternatieve sets A, B en C onderscheiden zich slechts van deze nieuwe conclusies doordat in de respectievelijke hoofdconclusies de genoemde eigenschappen die noodzakelijkerwijs samenhangen met de samenstelling van de formulering telkens nader zijn aangescherpt zonder dat duidelijk wordt hoe de samenstelling van de formulering moet worden aangepast om deze effecten tot stand te brengen. De conclusies 2 t/m 5 van de sets A, B en C zijn woordelijk identiek aan de nieuwe conclusies 2 t/m 5. Nu in de beschrijving ook niet is aangegeven hoe een en ander dient te worden verwezenlijkt komt aan deze schijnbare beperkingen geen betekenis toe. Derhalve kunnen de sets A, B en C gevoeglijk buiten beschouwing blijven. Volstaan kan worden met de beoordeling van de nieuwe conclusie 1 en de daarbij behorende vier volgconclusies. In die beoordeling wordt ook de materie van de geötrooierde conclusies 2 t/m 6 gevangen.

## II. De disclaimer.

De nieuwe conclusie 1 mist de disclaimer ten aanzien van een farmaceutische formulering met daarin AspB28- menselijk insuline welke was opgenomen in de geötrooierde hoofdconclusie. Zou de nieuwe conclusie 1 worden aanvaard dan zou de materie van het octrooi worden uitgebreid, hetgeen naar verzoekster heeft betoogd een nieuwe nietigheidsgrond oplevert gezien ROW 1995, art.75, eerste lid onder d. Bezien zal worden of dit in het onderhavige geval aan de orde is.

Uit de beschrijvingsinleiding van het octrooi blijkt dat de disclaimer is opgenomen op grond van de niet-voorgepubliceerde aanvraag WO 95/00550 (D16) van oudere rang waarin Nederland is gedesigneerd.

5 Naar het oordeel van het Bureau I.E. mag onder het regime van de ROW 1995 een derde er te allen tijde van uitgaan dat de gedisclaimde materie een ieder vrij ter beschikking staat, dus van deze materie afstand is gedaan, ook als later zou blijken dat de disclaimer te vergaand is geweest. Immers verwacht mag worden dat de octrooihouder zulk een ouder recht zorgvuldig heeft bestudeerd en op grond daarvan deze beperking bewust en zonder voorbehoud heeft ingevoerd. Bovendien is het onder de ROW 1995 slechts de octrooihouder zelf die nog wijzigingen in zijn  
10 aanvraag kan aanbrengen, zodat de verantwoordelijkheid voor de juiste redactie van de gevraagde rechten uitsluitend bij hem ligt.

Volledigheidshalve wordt nog opgemerkt dat van een kenbare vergissing in het onderhavige geval geen sprake is. Immers in het octrooi wordt ten aanzien van de genoemde colliderende aanvraag gesteld:

15 “In de niet-voorgepubliceerde octrooiaanvraag WO 95/00550 is een complex van AspB28-menselijk insuline met protamine beschreven. In voorbeeld 2 daarvan is tevens een opgelost AspB28-menselijk insuline beschreven, dat aan een formulering, die een dergelijk complex bevat wordt toegevoegd. Het is niet onomstotelijk vastgesteld in welke vorm deze verbindingen aanwezig zijn.”

20 Hieruit blijkt duidelijk dat Eli Lilly zelf al rekening hield met de mogelijkheid dat het in die aanvraag beschreven opgeloste AspB28-humaan insuline wel aanwezig was in stabiele snelwerkende hexameercomplexen, hoewel de bedoelde aanvraag daarover zwijgt. De derde die zich op de hoogte tracht te stellen van de beschermingsomvang van het octrooi zal het dan niet vreemd vinden dat de bedoelde disclaimer en wel in de aangegeven omvang in conclusie 1 is  
25 opgenomen. Kortom, er is in dit geval geen sprake van een kenbare vergissing. De belangen van de derde zouden worden geschaad, indien de disclaimer ongedaan wordt gemaakt.

Derhalve, voorzover de nieuwe conclusie 1 ziet op AspB28- humaan insuline (AspB28-hI) is deze conclusie verruimd en nietig op grond van art. 75, lid 1 d, ROW 1995.

### III. Nieuwheid.

1. De nieuwe conclusie 1 is wat betreft het menselijk insuline-analoog beperkt tot de groep zoals deze in de geoctrooieerde conclusie 2 was omschreven (behoudens het toevoegen van AspB28-hI).

5 In het verzoekschrift is opgemerkt dat document D4 nieuwheidsschadelijk zou zijn als de geoctrooieerde conclusies geen disclaimer ten aanzien van het toepassen van AspB28- hI zouden hebben bevat. Deze disclaimer komt evenwel in de nieuwe conclusie 1 niet meer voor.

2. a. Wat betreft het nieuwheidsbezwaar op grond van D4 dat onder meer het AspB28-menselijk insuline betreft, wordt opgemerkt, dat dit nieuwheidsbezwaar ook in de visie van het Bureau I.E. buiten beschouwing kan blijven, daar naar het oordeel van het Bureau I.E. de oorspronkelijke  
10 disclaimer weer in de nieuwe conclusie 1 dient te worden opgenomen (zie hiervoor onder II.).

Voor het geval de nietigheidsrechter het Bureau I.E. in deze niet zou willen volgen, zal echter thans het aan D4 ontleende nieuwheidsbezwaar worden besproken.

b. Volgens de nieuwe conclusie 1 (zie onder I) dient de onderhavige parenterale farmaceutische  
15 formulering hexameer complexen te omvatten, omvattende 6 moleculen van het analoog, 2 zink-atomen en ten minste 3 moleculen fenolisch derivaat (fenol en/of m-cresol).

Volgens de beschrijving van het octrooi (zie pag.9, regels 15-34) verkrijgt men (noodzakelijkerwijs) een dergelijke formulering met hexameercomplexen door bij elkaar te  
voegen:

20 - 0,5 - 20 mg/ml van het desbetreffende analoog, bij voorkeur 1,2 - 17,5 mg/ml, in het bijzonder 3,5 mg/ml.;

- 10 - 50 µg/ml zink, bij voorkeur 14 - 35 µg/ml; en

- bij voorkeur 23- 35 mM, in het bijzonder 29mM fenolisch derivaat , hetgeen volgens voorbeeld 1 (zie pag.12) 2,34 mg/ml aan fenolisch derivaat betekent.

25 c. Uit D4 is een parenterale farmaceutische formulering bekend (zie pag. 89) met onder meer Asp B28-hI als analoog: “ B28Asp was prepared in a formulation without and with additional zinc (B28AspZn). All insulin analogues were provided by Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark. The concentration of the insulin analogues was 0,6 mmol/L (equivalent to 100 U/mL for unmodified human insulin) in a neutral solution containing 3g/L m-cresol and 16 g/L glycerol. Actrapid™  
30 HM (U100, Novo Nordisk) was used as the regular human insulin in the control experiments”, welke formulering een snelle werking heeft (zie pag.93): “After subcutaneous injection, the action profiles of the three insulin analogues B9Asp27Glu, B10Asp, and B28Asp ..... showed that the onset of action was significantly faster, and an enhanced biological effect of insulin was seen during the first hour after injection. ....The addition of zinc to the B28Asp preparation had no  
35 significant impact on its action profile, i.e. it did not cause any retardation effect.”



Het Bureau I.E. leidt uit de opgegeven gehalten aan analoog van 0,6 mmol/L en aan m-cresol van 3g/L af, dat deze gehalten niet wezenlijk afwijken van die aan analoog en fenolisch derivaat in het octrooi.

Echter, in dit artikel zelf is geen hoeveelheid van het toegevoegde zink vermeld.

- 5 **d.** De vraag dringt zich op of de vakman op grond van zijn normale vakkennis niet zondermeer een bepaalde hoeveelheid zink in D4 zal “meelezen”.

Het Bureau I.E. meent van wel: in D4 is namelijk Actrapid™ HM (U100, Novo Nordisk) als formulering genoemd, welke formulering in D4 als vergelijkingsmaatstaf is gekozen. Van deze in de handel verkrijgbare formulering is, naar Novo Nordisk heeft verklaard, het zinkgehalte 21  
10 µg/ml (zie de pleitnota van Novo Nordisk, pag.3, onder 5), hetgeen niet door Eli Lilly is betwist.

Omdat de resultaten van de in D4 uitgevoerde vergelijkingsproeven goed met elkaar vergelijkbaar moeten zijn, zal de vakman ervan uitgaan dat het zinkgehalte van de onderzochte formulering met daarin AspB28-hI wel nagenoeg hetzelfde zal zijn geweest als dat van de desbetreffende Actrapid-formulering, derhalve ook ongeveer 21 µg/ml.

- 15 Dat de vakman inderdaad een zinkgehalte van ongeveer 21 µg/ml in D4 kan meelezen, wordt bevestigd door de eveneens niet door Eli Lilly bestreden verklaring van Mw. Pia Thorbek van 11 jan. 1999 onder de punten 3 en 4. Daarin wordt vermeld dat in de bedoelde AspB28-hI houdende formulering 2,5 zinkionen per hexameer van het analoog aanwezig waren, hetgeen niet noemenswaardig afwijkt van 21 µg/ml, gezien de uiteenzetting van Novo Nordisk in de  
20 Aanvulling bij het Verzoekschrift van 29 dec.1998, noot 6 op pag.12:

”2 Zn per hexameer komt overeen met 13 µg/ml zink. Doorgaans wordt zink echter in kleine overmaat gebruikt, d.w.z. ongeveer 2-3 of meer Zn per hexameer, meestal 2,5-3 Zn per hexameer, dit te verzekeren dat alle insuline in de hexamere vorm is. Een dergelijke overmaat wordt ook gebruikt volgens het octrooi, zie het voorkeurstraject van 14 - 35  
25 µg/ml.....”

Met andere woorden, de hoeveelheid zink die impliciet in D4 is geopenbaard komt overeen met de hoeveelheid zink die in het octrooi wordt toegepast.

- e. Op grond van het bovenstaande komen de formuleringen volgens D4 en het octrooi wat betreft de hoeveelheden analoog, zink en fenolisch derivaat geheel met elkaar overeen, zodat de nieuwe  
30 conclusie 1 nieuwheid mist.

3. **a.** In de pleitnota (pag.3) heeft Novo Nordisk nog andere nieuwheidsbezwaren naar voren heeft gebracht op grond van enige literatuurplaatsen, waaronder D9, die naar Novo Nordisk meent “in feite de formuleringen volgens het octrooi beschrijven (daar de deskundige weet dat fenolische derivaten altijd aanwezig zijn in insuline-oplossingen voor injectie), en daarmee de nieuwheid  
35 wegnemen”.

Het Bureau I.E. zal volstaan met de beoordeling van het nieuwheidsbezwaar op grond van D9 omdat deze literatuurplaats betrekking heeft op de voorkeursverbinding volgens de nieuwe conclusie 2.

5 b. Het in maart 1994 en derhalve tijdig gepubliceerde D9 betreft een klinische studie om LysPro (Lys (B28)Pro(B29)-humaan insuline) te vergelijken met regulier humaan insuline (Humulin R®) na subcutane injectie en om het effect te evalueren van het toevoegen van zink aan LysPro op de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen.

De bij deze studie gebruikte parenterale farmaceutische formulering (oplossing) heeft een concentratie aan LysPro van 100 U/ml, waarbij het zink houdende LysPro ~33 µg/ml elementair  
10 zink bevat (zie o.m. pag.397, rechterkolom).

De ter vergelijking dienende formulering Humulin® 100 U/ml is sinds 1991 in de handel verkrijgbaar en bevat blijkens de verklaring van de heer Lars Kellberg van 4 jan. 1999 welke verklaring niet door Eli Lilly is bestreden, 17,4 µg/ml zink en 2,21 mg/ml van een fenolisch derivaat (m-cresol).

15 Hieruit is af te leiden dat de hoeveelheid werkzame stof in beide formuleringen ongeveer overeenkomt met 3,5 mg/ml (vgl de Aanvulling bij het Verzoekschrift, pag. 13, derde alinea), welke hoeveelheid overeenkomt met de hoeveelheid LysPro waaraan in het octrooi de meeste voorkeur wordt gegeven. Ook de hoeveelheden zink van ongeveer 33 µg/ml en 17,4 µg/ml vallen in het voorkeustraject van 14 - 35 µg/ml zink van het onderhavige octrooi en zijn derhalve  
20 rechtstreeks met elkaar vergelijkbaar.

Er wordt in het artikel echter geen melding gemaakt, althans niet expliciet, van een (bepaalde hoeveelheid aan) fenolisch derivaat in de zink houdende LysPro-formulering.

c. Ook hier kan men zich afvragen: openbaart D9 niet impliciet een bepaalde hoeveelheid fenolisch derivaat (fenol en/of m-cresol)?

25 Het Bureau I.E. is van oordeel dat deze vraag bevestigend moet worden beantwoord: de vakman zal er vanzelfsprekend van uitgaan dat de vergelijkingsproeven zodanig zijn uitgevoerd dat als enige variabele in de vergelijkingsproeven aanwezig is de werkzame stof (het LysPro versus het reguliere humaan insuline) en dat voor het overige de samenstellingen van de formuleringen wat betreft de hoeveelheden werkzame stof, zink, fenolisch derivaat en overige excipientia zoveel  
30 mogelijk hetzelfde zijn gehouden om een vergelijkbaar juist beeld van de genoemde eigenschappen van LysPro ten opzichte van die van regulier insuline te verkrijgen. Indien meer variabelen aanwezig zouden zijn dan zou dat beeld, zoals elke vakman op grond van zijn normale vakkennis weet, zeer vertroebeld worden.

Met andere woorden, voor de vakman is het aannemelijk dat zoals in de Humulin®-formulering ook in de onderzochte zink bevattende LysPro-formulering volgens D9 een hoeveelheid van ongeveer 2,21 mg/ml m-cresol aanwezig is geweest.

5 Eli Lilly heeft dienaangaande er op gewezen, dat bij het uitvoeren van proeven onder gecontroleerde omstandigheden zoals in een kliniek, het niet nodig is alle voorzorgen te treffen die men anders zou nemen. Het toevoegen van een antibacterieel middel (fenol of m-cresol) kan dan achterwege blijven. Het Bureau I.E. is evenwel van mening dat bij vergelijkende proeven met een insuline handelspreparaat dat fenol of m-cresol bevat, de vakman vanzelfsprekend in de tevens te onderzoeken formuleringen van monomere menselijke insulinen een vergelijkbare hoeveelheid  
10 fenol of m-cresol zal opnemen.

Ter bevestiging van dit uitgangspunt dat de vakman bij vergelijkingsproeven de samenstellingen aan elkaar gelijk houdt behoudens de te vergelijken variabele kan gewezen worden op het octrooi NL 1000566 zelf:

In voorbeeld 1 waarin de chemische stabiliteit van de diverse formuleringen met elkaar worden  
15 vergeleken bevat ook het ongeformuleerde insuline en het ongeformuleerde monomeer-LysPro 2,34 mg/ml aan fenolisch derivaat gelijk het geformuleerde insuline en hexameer LysPro-hI, welke oplossingen ook voor het overige geheel met elkaar overeenstemmen; de enige variabele is het al dan niet aanwezig zijn van zink.

Dat een fenolisch derivaat inderdaad in de zink bevattende LysPro-formulering van D9 aanwezig  
20 is geweest wordt bevestigd door de volgende feiten:

1. Beschouwing van FIG. 4 van D9 maakt duidelijk dat deze FIG. 4 geheel overeenstemt met Figuur 1 van het onderhavige octrooi. Met andere woorden, de oplossingen LYSPRO en LYSPRO met zink zijn dezelfde oplossingen geweest als die volgens het octrooi. Derhalve is ook in de oplossing LYSPRO met zink volgens D9 een fenolisch derivaat  
25 aanwezig geweest.

2. Op pag. 620, linkerkolom van D22 wordt vermeld:  
“ We would emphasize that both phenol and zinc are necessary to form discrete LysB28ProB29-human insulin hexamers. Surprisingly, in spite of the formation of this hexameric state, recent clinical data show that the time-action of LysB28ProB29-human  
30 insulin is not significantly affected [15].”

Met referentie [15] in D22 is D9 bedoeld; hieruit is af te leiden dat ook in D9 een fenolisch derivaat aanwezig is geweest.

d. Het Bureau I.E. heeft onder I. reeds aangegeven dat de toegevoegde zinsnede aan conclusie 1, “waarbij de formulering stabiel is en snelle werking verschaft”, niet meer omvat dan de

eigenschappen van de formulering die noodzakelijkerwijs het gevolg, resultaat of effect van de samenstelling van de formulering zijn.

Deze eigenschappen maken de formulering volgens het octrooi niet nieuw nu de samenstelling daarvan geheel overeenkomt met die van de bekende formulering.

5 Overigens, de bekende formulering volgens D9 heeft (uiteraard, zie FIG.4 van D9) inherent dezelfde eigenschappen. Dit blijkt dan ook expliciet uit D9:

- Voor wat betreft de snelle werking van de zink bevattende LYSPRO-formulering wordt  
gewezen op pag. 399, rechterkolom: ....”Yet, the time to peak serum insulin concentration  
was not significantly different. Both zinc-containing LYSPRO and LYSPRO peaked  
10 significantly earlier than human Regular insulin given subcutaneously. Despite this slight  
decrease in the rate of absorption, no evidence was found that the addition of zinc had an  
effect on any of the pharmacodynamic parameters...”, voorts op pag. 400, de reeds  
genoemde FIG.4 waaruit eveneens de snelle werking blijkt, en op pag. 401,  
linkerkolom,...”In conclusion, the absorption rate of LYSPRO with or without additional  
15 zinc is significantly more rapid than that of human Regular insulin after subcutaneous  
injection.”

- Voor wat betreft de stabiliteit van de formulering wordt gewezen op pag. 397, linkerkolom:  
“As in neutral regular formulations of bovine, porcine, and human insulin (23,24) as well  
as other analogues of insulin (25), the addition of a small amount of zinc increases the  
20 long-term stability of LYSPRO in solution (26).”, alsmede op pag. 399,  
rechterkolom,...”Zinc was added to LYSPRO as a means of increasing its physical stability  
in solution.”

Eli Lilly heeft bestreden (pleitnota, pag.8) dat D9 stabiele hexameren van zink bevattend  
LYSPRO openbaart. Dit is in tegenspraak met het eerder door Eli Lilly ingenomen standpunt (zie  
25 Antwoord op het Verzoekschrift pag.16, tweede alinea): ” De referenties D7 en D9 maken  
specifiek melding van LysB28ProB29 insuline hexameren.”

Maar zelfs als ervan uit moet worden gegaan dat het de onderzoekers van Eli Lilly zijn geweest  
die voor het eerst deze vorming van stabiele hexameercomplexen van Lyspro hebben gevonden en  
in het onderhavige octrooi hebben geopenbaard, is dit voor de beoordeling van de nieuwheid niet  
30 relevant. Immers, hiermee moge een uiterst verdienstelijke wetenschappelijke bijdrage zijn  
geleverd aan de kennis over dergelijke formuleringen, deze vermeerdering aan kennis maakt echter  
de bekende formuleringen nog niet nieuw, omdat deze kennisvermeerdering niet wordt omgezet in  
concrete technische maatregelen die zich onderscheiden van de bekende, bijvoorbeeld een  
wijziging in de samenstelling van de bekende formulering. Overigens betwist Novo Nordisk of Eli  
35 Lilly de bedoelde kennis reeds ter beschikking had op de prioriteitsdatum van het octrooi (zie de

Aanvulling bij het Verzoekschrift, pag.8-9): “Het octrooi zelf bevat derhalve slechts giswerk, en geeft niet een beschrijving van “goed gedefinieerd stabiel hexameercomplex” zoals beweerd door Lilly.”

Hoe dit ook zij, dit verschil van opvatting tussen partijen kan buiten beschouwing blijven, omdat  
5 zoals gezegd die kennis of informatie voor de beoordeling van de nieuwigheid niet van belang is.

#### IV. Inventiviteit.

Zoals onder I. reeds is opgemerkt heeft Eli Lilly de nieuwe conclusie 1 afgebakend van document D4, in welk document het analoog van menselijk insuline het AspB28-analoog is. Echter,  
10 rechtstreeks in aansluiting op **III.3a-d** zal eerst de inventiviteit worden beoordeeld met het document D9 als uitgangspunt dat betrekking heeft op LysPro als analoog van menselijk insuline, welk analoog in het octrooi als enige verbinding proefondervindelijk is onderzocht. De inventiviteit ten opzichte van het door Eli Lilly gekozen uitgangspunt D4 komt hierna onder V.1 aan de orde.

15 1. Indien de nietigheidsrechter het oordeel van het Bureau I.E. niet zou volgen dat D9 impliciet de hoeveelheid aan fenolisch derivaat overeenkomstig het octrooi openbaart en derhalve zou uitgaan van “letterlijke nieuwigheid”, dan worden de inventiviteitsbezwaren van Novo Nordisk van belang. In verband hiermee wordt op het volgende gewezen.

20 2. Eli Lilly heeft bij het verdedigen van de inventiviteit van het octrooi zich beroepen op het bestaan van een “voordeel”: de vakman op het onderhavige vakgebied wordt ervan weerhouden zink en een fenolisch derivaat in de in het octrooi aangegeven hoeveelheden toe te voegen aan een oplossing van de “monomere” insuline-analoga die in de nieuwe conclusie 1 zijn vermeld. Immers dit leidt tot vorming van stabiele hexameercomplexen, hetgeen de vakman wenst te voorkomen omdat daardoor de beoogde snelle werking van de analoga nadelig wordt beïnvloed.

25 3. Vooropgesteld wordt dat bij het beantwoorden van de vraag of in het onderhavige geval sprake is van een voordeel, het Bureau I.E. tot uitgangspunt neemt het vonnis van de Rechtbank te Den Haag van 2 mei 1992 (Bijblad I.E. 1992, p.188), waarin o.m. is overwogen dat

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

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

4. Uit D9 is het reeds bekend om ter verbetering van de stabiliteit aan een oplossing van LysPro (100 U/ml) zink toe te voegen in een hoeveelheid van ongeveer 33 µg/ml, een hoeveelheid zink waarvan de vakman weet dat deze ruimschoots voldoende is om regulier insuline (van dezelfde concentratie) tot stabiele hexameren te vormen (vgl. noot 6, pag.12 van de Aanvulling bij het Verzoekschrift).

Desondanks hebben de auteurs van dit artikel in D9 toch een dergelijke hoeveelheid zink aan de LysPro-oplossing toegevoegd, hoewel zij op grond van hun kennis terzake van het reguliere insuline en insuline-analoga mochten verwachten dat bij toevoeging van een dergelijke hoeveelheid zink ook het LysPro (min of meer) stabiele complexen in de vorm van hexameren of, zo men wil, aggregaties zou vormen die nadelig zouden zijn voor de snelle werking.

Wanneer dit wordt getoetst aan de onder 3. genoemde criteria dan kan naar het oordeel van het Bureau I.E. niet worden volgehouden dat na de publicatie van dit artikel nog sprake is van een vooroordeel tegen het toevoegen van een dergelijke hoeveelheid zink aan een LysPro-oplossing ter verbetering van de stabiliteit, te minder nu in dit artikel wordt vermeld dat het toevoegen van deze hoeveelheid zink niet nadelig uitwerkt op de snelle werking van het LysPro.

Hooguit zou men kunnen zeggen dat de vakman op de prioriteitsdatum van het octrooi nog niet exact wist of de gevormde analoog-complexen uit hexameren of andere “aggregaties” bestonden.

5. Zoals hiervoor uiteengezet, is bij een “letterlijke” interpretatie van D9 de enige nieuwe technische maatregel, die de formulering volgens de nieuwe conclusie 1 van de formulering volgens D9 onderscheidt, dat een fenolisch derivaat (fenol en/of m-cresol) is toegevoegd in een hoeveelheid van, in het bijzonder 2,34 mg/ml.

6. De vraag die nu nog moet worden beantwoord is, of het toevoegen van een dergelijke hoeveelheid fenolisch derivaat aan de zink bevattende LysPro-oplossing volgens D9 nog op een uitvinding berust.

7. In het octrooi wordt aangegeven dat het fenolisch derivaat wordt toegevoegd om een tweetal redenen:

- het is (naast zink) kritisch om het “goed gedefinieerde”, stabiele hexameercomplex van LysPro te verkrijgen (zie pag.8, regels 16-26), en
- het dient als verduurzamingsmiddel (zie pag.9, regels 30-31).

Het is algemeen gebruikelijk om aan een op de markt te brengen formulering een verduurzamingsmiddel toe te voegen, waarbij zich als eerste keuze aandient m-cresol in een hoeveelheid van 2 à 3 mg/ml, gezien de samenstellingen van de zink houdende handelspreparaten

Actrapid™ HM (U100) en Humulin® 100 U/ml met respectievelijk 3g/L en 2,21 mg/ml m-cresol.

In het toevoegen van, in het bijzonder, 2,34 mg/ml m-cresol aan de zink bevattende LysPro-oplossing van D9 wordt dan ook niets bijzonders gezien.

5 Men kan zich nog afvragen of de eerste reden de vakman ervan zou weerhouden om het fenolische derivaat aan de zink bevattende LysPro-oplossing volgens D9 toe te voegen, omdat daardoor volgens Eli Lilly de onder invloed van zink gevormde analoogcomplexen (“aggregaties”) eerst tot stabiele, de snelle werking wellicht nadelig beïnvloedende hexameren worden gevormd.

Het Bureau I.E. is van oordeel van niet: op de prioriteitsdatum wordt de vakman bij het toevoegen van het fenolische derivaat ter verduurzaming van de formulering niet gehinderd door deze kennis  
10 die eerst met het octrooi (dan wel later) ter beschikking is gekomen.

Samenvattend, het Bureau I.E. is van oordeel dat op de prioriteitsdatum van het octrooi de vakman niets in de weg stond om voor het verkrijgen van een snel werkende, stabiele formulering aan een LysPro-oplossing zink en fenolisch derivaat toe te voegen op een wijze zoals gebruikelijk  
15 voor handelsproducten.

De nieuwe hoofdconclusie alsmede de conclusies 2 en 5 die specifiek op LysPro zijn gericht, missen dan ook de vereiste inventiviteit.

Conclusie 4 omvat evenmin bijzondere materie: het toevoegen van een isotonisch middel en een fysiologisch middel behoort op het onderhavige vakgebied tot de standaardpraktijk.

20

#### V. Aanvullende opmerkingen.

1. De nieuwe conclusie 3 is gericht op AspB28-hI als voorkeursverbinding. De keuze van deze insuline-analoog in de onderhavige formulering is niets bijzonders, daar het reeds uit de documenten D4-D6 bekend is deze verbinding in zink en fenol bevattende formuleringen te  
25 gebruiken. Conclusie 3 is niet nieuw (zie boven), althans niet inventief.

Hierboven is uiteengezet dat na de publicatie van D9 er geen sprake meer is van een vooroordeel in de door Eli Lilly aangegeven zin.

Ook uit de documenten D4, D5 en D6 die in het bijzonder betrekking hebben op AspB28-hI blijkt dat een dergelijk vooroordeel niet bestaat. Uit al deze documenten blijkt dat de auteurs van de  
30 daarin beschreven artikelen er niet van zijn weerhouden om zowel zink als een fenolisch derivaat (3g/L m-cresol) aan een oplossing van AspB28-hI, zoals gezegd een voorkeurs-verbinding volgens het octrooi, toe te voegen. Uit D6 blijkt dat het toevoegen van kleine hoeveelheden zink de stabiliteit van het preparaat bevordert. Onjuist is dan ook de stelling van Eli Lilly (zie het octrooi pag.4, regels 27-31) dat de vakman zou menen dat pogingen om AspB28-hI op chemische wijze  
35 met zink te stabiliseren onsuccesvol zouden zijn. Bovendien is onjuist de stelling van Eli Lilly (zie

het octrooi pag.4, regels 31-33), dat ook al zou de vakman menen dat zulk een stabiliseren met zink wel succesvol zou kunnen zijn, hij er dan toch zeker van zou worden weerhouden omdat hij zou vrezen dat daarmee de gewenste snelle werking teniet wordt gedaan. De onjuistheid van deze stelling blijkt al uit het simpele feit dat de auteurs van genoemde documenten niet hebben gearzeld toch zink toe te voegen aan de AspB28-hI houdende oplossing, waarbij overigens bleek dat deze eventuele vrees ongegrond zou zijn geweest, omdat werd geconstateerd dat deze zink bevattende AspB28-hI -oplossing de gewenste snelle werking behoudt. Na deze bevindingen bestaat er uiteraard geen enkele belemmering meer om het zink toe te voegen en het gehalte daarvan in een dergelijke oplossing te optimaliseren zodanig dat een in de handel te brengen formulering wordt verkregen.

Derhalve, zou de formulering volgens het octrooi (de nieuwe conclusie 1) nog “letterlijk “ nieuw zijn ten opzichte van bijvoorbeeld D4 (quod non, zie III,2a-e) , omdat daarin het gehalte aan zink niet expliciet is vermeld, dan berust het niet op uitvinderswerkzaamheid om dit zinkgehalte op een optimale waarde te brengen overeenkomstig de waarden van het zink (en fenol) in gebruikelijke handelspreparaten, zoals Actrapid™ HM (100 U/ml) dat als vergelijkingsformulering in D4 is gekozen.

Bovendien wordt nog opgemerkt, dat het toepassen van het bij D4 waargenomene op andere bekende monomere analoga dan AspB28-hI, bijvoorbeeld het bekende LysPro-hI, voor de hand ligt. Ook dan omvat de keuze van de geschikte hoeveelheden zink en fenolisch derivaat niet meer dan een gebruikelijk optimaliseren. En ook dan liggen deze hoeveelheden in dezelfde orde van grootte als in de bekende handelspreparaten.

2. In dit verband wordt tenslotte nog gewezen op D14 dat betrekking heeft op een oplossing met als insuline-analoog het des[B27-Thr]-hI. Ook de onderzoekers van dit analoog hebben zich er niet van laten weerhouden om zink toe te voegen in een hoeveelheid van 2 zink per insuline hexameer. Uit het gebruik van het woord hexameer in dit artikel kan worden afgeleid dat deze onderzoekers op grond van de algemene vakkennis ten aanzien van regulier insuline het zondermeer aannemelijk achtten dat door het toevoegen van zink (min of meer) stabiele hexameercomplexen van het desB27-analoog in de oplossing worden gevormd; het is dus niet zo dat er op het onderhavige vakgebied een communis opinio heerste dat pogingen om insuline-analoga met zink te stabiliseren slechts tot ongedefinieerde, niet stabiele aggregaties zouden leiden en derhalve gedoemd zouden zijn tot mislukken, zoals door Eli Lilly gesuggereerd in het octrooi. Van deze hexameercomplexen werd wederom waargenomen dat de snelle werking niet negatief werd beïnvloed; met andere woorden, de hexameercomplexen van desB27 vallen bij subcutane injectie sneller uiteen dan de hexameercomplexen van regulier insuline. Ook hier derhalve geen vooroordeel tegen het toevoegen van zink ter stabilisatie van de oplossing.



In dit document wordt geen gehalte aan fenolisch derivaat vermeld. Echter, zoals hiervoor reeds aangegeven bij het LysPro-hI, wordt het niet inventief geacht in zulk een formulering een in de praktijk gebruikelijke hoeveelheid m-cresol als verduurzamingsmiddel op te nemen; hierbij is niet van belang de door Eli Lilly verschaft kennis dat het fenolische derivaat een rol speelt bij de  
5 vorming van de hexameren. Dit laatste is slechts toegevoegde (waardevolle) informatie betreffende een zink en fenolisch derivaat bevattende formulering van de betreffende insuline-analoog tot welke formulering de vakman op grond van zijn normale vakkennis en zonder inventieve arbeid ook reeds komt.

Bovendien beschrijft ook document D14 vergelijkende proeven met het handelspreparaat  
10 Actrapid™ dat, zoals door Novo Nordisk is gesteld en door Eli Lilly niet is weersproken, 3 mg/ml m-cresol bevat. Zoals hierboven in het advies onder III.2.d en III.3.c door het Bureau I.E. is uiteengezet, zal de vakman er vanzelfsprekend van uitgaan dat de vergelijkingsproeven zodanig zijn uitgevoerd dat de enige variabele de toegepaste werkzame stof is; hier het desB27-analoon versus het reguliere menselijk insuline. De vakman zal in document D14 dus meelesen dat in de te  
15 onderzoeken desB27-analoon bevattende preparaten een hoeveelheid m-cresol aanwezig is die overeenkomt met de volgens de nieuwe conclusies in het geval van het onderhavige octrooi vereiste hoeveelheid. De aanwezigheid van 3 mg/ml m-cresol in de onderzochte desB27-analoon bevattende preparaten wordt bevestigd in de door Eli Lilly niet bestreden verklaring van de heer P.Balschmidt van 11 januari 1999.

20

## VI. Eindoordeel.

De parenterale farmaceutische formuleringen volgens de nieuwe conclusies 1-5 worden niet nieuw, althans niet inventief geacht. Dit houdt in dat hetzelfde geldt voor de overeenkomstige, op zulk een formulering gerichte conclusies 4-6 van het octrooi. De complexen volgens de conclusies 2 en 3 van het octrooi worden niet nieuw geacht omdat deze zoals hierboven uiteengezet inherent aanwezig zijn in de bekende formuleringen volgens de stand der techniek.

Het Bureau I.E. is van oordeel dat gezien het bovenstaande het gehele octrooi nietig is.

Aldus gedaan, op 4 maart 1999 door W. Neervoort, S. de Vries en R.A. Grootoenk voornoemd.

w.g. W. Neervoort

w.g. A.E. Heezius