

Tentamen Octrooigemachtigden

Tentamen Praktische Vaardigheden: “Schrijven van een advies”

29 november 2010

09.30 – 17.45 uur

Tentamen Praktische Vaardigheden Schrijven van een advies - 2010

Uw client is het farmaceutische bedrijf FARMOX. Een van de door hen met succes ontwikkelde geneesmiddelen, is het antidepressivum MOODIUM. De werkzame
5 stof hierin, *volatilium*, is door FARMOX uitgevonden en is in 1999 in de vorm van een tablet op de markt gebracht.

Dit ging overigens niet zonder slag of stoot. Bij de ontwikkeling van MOODIUM, moesten de farmaceutisch technologen van FARMOX namelijk een niet gering probleem oplossen. De stof *volatilium* heeft de onhebbelijke eigenschap om tijdens de productie
10 van tabletten als vanzelf uit de samenstelling te verdwijnen. Test men zojuist geproduceerde tabletten op aanwezige hoeveelheid werkzame stof, dan blijkt deze 10-20% minder te zijn dan wat men er voor productie van had toegevoegd. Nadere analyse leert, dat de stof tijdens het maken en verpakken van de tabletten uit de samenstelling migreert. Een deel komt in de verpakking terecht, en een deel vermoedelijk ergens in de
15 gebruikte apparatuur of zelfs in de fabrieksruimte. Dit belast het milieu in de fabriek, is een probleem van veiligheid voor de fabrieksmedewerkers, en het betekent vooral dat men de eindsamenstelling van de tablet niet kan garanderen.

Bij het aanvragen van de eerste registratie voor het geneesmiddel, midden jaren '90, trachtte men nog dit probleem te omzeilen door een standaard 15% overdosering bij
20 productie te hanteren, maar dit werd niet door de autoriteiten geaccepteerd.

Gelukkig bedacht een farmaceutisch technoloog een oplossing voor het probleem. Om tabletten te maken, wordt normaal gesproken de werkzame stof, bijvoorbeeld in oplossing, gemengd met een granuleerbaar dragermateriaal, wordt het oplosmiddel verwijderd, en worden korrels (granules) gevormd bestaande uit dragermateriaal en
25 werkzame stof. Vervolgens worden de korrels tot tabletten geslagen. Hierbij wordt een smeermiddel toegevoegd, om het tableteren te vergemakkelijken. De uitvinder heeft nu bedacht om het smeermiddel in een eerder stadium toe te voegen, namelijk tegelijk met de werkzame stof in oplossing. Als gevolg hiervan blijkt de werkzame stof samen met het smeermiddel een laagje te vormen om het dragermateriaal. In dit laagje blijkt *volatilium*
30 “opgesloten” te zitten, en bij tabletering niet meer te vervluchtigen. De zo te

vervaardigen tabletten, met 250 μ volatiliium, kregen goedkeuring, en worden sinds 1999 op de markt gebracht.

In 2000 realiseerde de farmaceut zich dat er in de hectiek van het krijgen van geneesmiddelregistratie niet was gekeken naar de octrooieerbaarheid van het verbeterde proces. Hij nam snel contact op met de octrooiafdeling van FARMOX, en legde ze uit dat het nieuwe proces een enorm technisch probleem oploste en dat de tabletten weliswaar op de markt waren, maar dat men aan de tabletten niet kon zien welk vervaardigingsproces was gebruikt. Ook waren de granules met het laagje van smeermiddel en werkzame stof niet meer zichtbaar, omdat door het slaan van de tablet de korrels worden platgedrukt, en het laagje zich door de hele tablet verspreidt. Snel werd op 23 november 2000 alsnog een octrooiaanvraag ingediend. Het uiteindelijke octrooi, D1, en de argumentatie op grond waarvan het werd verleend, D2, zijn bijgevoegd.

MOODIUM is alleen nog beschermd door dit nieuwe octrooi. Het octrooi op de stof *volatiliium* is inmiddels verlopen, en er is voor volatiliium nooit een Aanvullend Beschermings Certificaat verkregen. Tevens is de bij geneesmiddelregistratie verkregen “dossierbescherming” voorbij, zodat ook vanuit het oogpunt van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen geen beletsel bestaat om derden een registratie te verlenen voor zogeheten generiek volatiliium. Derden kunnen derhalve onder verwijzing naar de door FARMOX uitgevoerde klinische tests, een preparaat op basis van volatiliium geregistreerd krijgen. Het preparaat hoeft niet identiek te zijn, maar dient wel bio-equivalent te zijn met de bestaande 250 μ g MOODIUM tabletten. Zo’n generiek geneesmiddel vergt relatief weinig ontwikkelingskosten, en kan daarmee goedkoop op de markt worden gebracht. Bovendien stimuleren overheden het voorschrijven van generieke preparaten, zodat de oorspronkelijke fabrikant zijn marktaandeel van een geneesmiddel snel ziet afnemen na de markt-introductie van een overeenkomstig generiek preparaat.

De producent van generieke geneesmiddelen, CC PHARM, heeft in Nederland inmiddels registratie verkregen voor generiek *volatiliium*, en brengt dit op de markt in de vorm van tabletten die slechts een kwart kosten van MOODIUM. Met lede ogen ziet FARMOX haar marktaandeel achteruit gaan. De octrooidirecteur van FARMOX gaat bij u te rade of er enige kans is dat het generieke *volatiliium* inbreuk maakt op het octrooi D1.

Het blijkt namelijk dat CC Pharm ook registratie heeft aangevraagd in andere Europese landen. Hij voorziet u daarbij van de volgende nadere informatie:

- D1** Het octrooi zoals verleend;
- D2** de brief met argumentatie op basis waarvan het octrooi werd verleend;
- 5 **D3** een testrapport van FARMOX;
- D4** een brief van CC PHARM;
- D5** bijlage bij de brief van CC PHARM;
- D6** laboratoriumrapport van CC Pharm.

10 Zijn verzoek aan u is om een helder standpunt in te nemen omtrent de vraag of een rechtszaak wegens octrooi-inbreuk behoort te slagen, of niet. Dit standpunt dient zorgvuldig te worden onderbouwd op basis van de u verschafte feiten. In het bijzonder wordt u gevraagd naar het volgende:

- i. Is er inbreuk door
 - 15 a. het tablet van CC Pharm, gemaakt in Nederland
 - b. een capsule van CC Pharm, gemaakt in Nederland
 - c. het tablet, gemaakt in Israël, en ingevoerd in Nederland
- ii hoe beoordeelt u het argument van voorgebruik van CC Pharm als verweer tegen inbreuk
- iii wat kunt u zeggen over de geldigheid van het octrooi
 - 20 a op basis van het argument van openbaar voorgebruik van Farmox
 - b eventuele andere nieuwheids- en inventiviteitsbezwaren

Volledigheidshalve zij vermeld dat u mag aannemen dat de uitvinding in het octrooi voldoende is geopenbaard, en dat de conclusies duidelijk zijn.

- iv wat is uw conclusie, geef de beste kansen, en grootste bedreigingen in deze zaak
- 25

D1

De uitvinding heeft betrekking op farmaceutische formuleringen omvattende de
5 werkzame stof volatilium.

Volatilium, dat bekend is uit EP xxx, heeft een antidepressieve en anxiolytische werking.
In EP xxx worden farmaceutische formuleringen beschreven waarin volatilium is
opgenomen in diverse vormen, zoals een drankje, een tablet, en een capsule.

10

Bij de ontwikkeling van tabletten die geschikt zijn voor toepassing in commerciële
productie, lijdt volatilium aan een probleem dat de samenstelling niet stabiel blijft. Meer
in het bijzonder betreft dit een snelle teruggang in het gehalte aan volatilium. Reeds bij
tabletproductie gaat in het algemeen zo'n 5-10 gewichtsprocent volatilium verloren. In de
15 resulterende tabletten blijft dit probleem bestaan. Waar een tablet normaliter zo'n 1-2 jaar
stabiel hoort te zijn (een teruggang in gehalte van maximaal 5%), blijken de volatilium
tabletten, bij opslag onder normale condities, reeds na een maand een gehalte te vertonen
van minder dan 90 gewichtsprocent van het oorspronkelijke gehalte, en vaak zelfs lager
(soms tot 80%).

20

Met de uitvinding wordt beoogd dit bezwaar te ondervangen.

De uitvinding voorziet daartoe in een werkwijze voor het maken van volatilium granules
die men kan tableteren zonder dat volatilium uit de samenstelling migreert.

25

De werkwijze volgens de uitvinding is beschreven in conclusie 1.

De diverse bestanddelen van de granules behoeven nauwelijks toelichting.

30 Volatilium kan worden verkregen door middel van het syntheseproces als beschreven in
EP xxx.

5 Dragermaterialen voor granules en de daaruit vervaardigde tabletten zijn bekend uit de standaardliteratuur op het gebied van farmaceutische formuleringen. Hetzelfde geldt voor smeermiddel. Verwezen wordt naar F. Arma, Handboek der Formuleringstechnologie, 89^e editie 1998.

10 Het maken van granules, en het slaan van tabletten, gebeurt via op zichzelf bekende technieken. Evenals beschreven in EP xxx, lost men het volatilium op in een organisch oplosmiddel, zodat een oplossing verkregen wordt. De oplossing voegt men toe aan een dragermateriaal. Men mengt het geheel, onder roeren en/of schudden, zodat granules gevormd worden, waarbij men het oplosmiddel laat verdampen. Het zo ontstane granulaat kan worden getabletteerd in gebruikelijke tabletteerpersen, bij voorkeur onder gebruikmaking van smeermiddel. Ook kan men capsules afvullen met het granulaat.

15 Geschikte oplosmiddelen, zoals ethanol, zijn de vakman genoegzaam bekend.

De uitvinding behelst een wijziging van het bekende proces, doordat men een smeermiddel (zoals gebruikt kan worden in de tabletteerstep), reeds toevoegt bij het maken van de volatilium oplossing.

20

Voorbeeld 1 (vergelijkend): hierin wordt 100 g granulaat met 100 mg volatilium bereid op de klassieke wijze voor het maken van granules van geneesmiddelen, door:

- 25
- (a) volatilium oplossen in een organisch oplosmiddel;
 - (b) de onder (a) verkregen oplossing toevoegen aan een dragermateriaal;
 - (c) mengen, roeren en schudden, zodat granules gevormd worden;
 - (d) verdampen van het oplosmiddel.

30 Voorbeeld 2 (uitvinding): maken van 100 g granulaat met 100 mg volatilium door stappen (a)-(d) uit te voeren als in voorbeeld 1, waarbij men in stap (a) tevens smeermiddel mede oplost.

Voorbeeld 3 (vergelijkend): Het granulaat van voorbeeld 1 wordt op gebruikelijke wijze, onder toevoeging van smeermiddel getabletteerd.

5 Voorbeeld 4: Het granulaat van voorbeeld 2 wordt op gebruikelijke wijze, maar zonder toevoeging van smeermiddel getabletteerd

De tabletten worden getest op stabiliteit.

Test van het volatiliumgehalte na de productie van het granulaat.

- Granulaat voorbeeld 1: 91.13 mg volatilium;
- 10 - Granulaat voorbeeld 2: 99.99 mg volatilium;

Hieruit kan men afleiden dat bij de klassieke werkwijze een aanzienlijke hoeveelheid (9%) van het volatilium tijdens productie van het granulaat verdwijnt, terwijl dit bij de werkwijze volgens de uitvinding niet gebeurt.

15 Tabletten op basis van het klassieke granulaat zijn niet voldoende stabiel om als geneesmiddel te worden goedgekeurd. Tabletten op basis van granulaat van voorbeeld 2 zijn hiertoe wel geschikt.

Conclusies:

- 20 1. Werkwijze ter vervaardiging van granules beladen met volatilium, omvattende (a) het oplossen van volatilium en smeermiddel in een organisch oplosmiddel teneinde een oplossing te vormen; (b) het samenbrengen van de oplossing met een dragermateriaal zodat een samenstelling ontstaat van oplossing en drager; (c) het verwijderen van het organisch oplosmiddel terwijl men de samenstelling zodanig
25 vermengt dat granules beladen met volatilium ontstaan.
- 2. Granule verkrijgbaar met een werkwijze volgens conclusie 1, gekenmerkt door een bekleding omvattende smeermiddel en volatilium.
- 3. Tablet daardoor gekenmerkt dat deze granules volgens conclusie 2 omvat.

30

D2

Dear Examiner,

- 5 This is in response to your latest communication. Therein you state that the invention as claimed would lack an inventive step because it would be obvious to add the lubricant in an arbitrary order. You again refer to the prior art, EP xxx, which teaches the preparation of volatilium tablets. We kindly remark, as before, that EP xxx is confined to standard tableting procedures, in which first granules are made, and then the lubricant is added.
- 10 To emphasize that the order of the invention is special, we hereby show the two different types of granules:
- (a) granules obtained in the classical manner outlined in Example 1. You will notice in Fig. 1 below that the drug volatilium has a random distribution throughout the granulate.
- (b) granules obtained by the process as claimed. You will notice in Fig. 2 that the drug volatilium and the lubricant together form a coating layer surrounding the granules.
- 15

In the figures:

✕ = volatilium

20  = granules


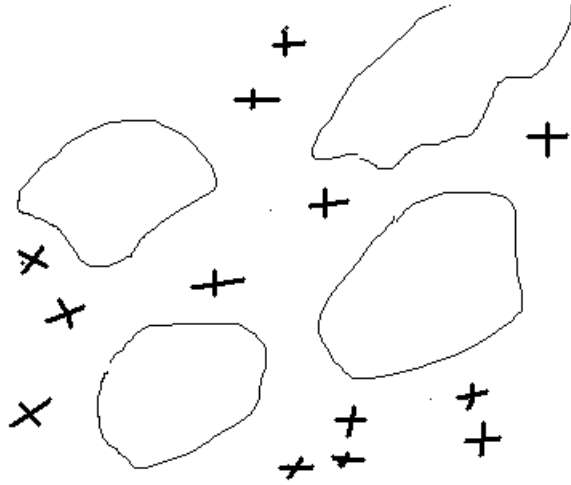
 = lubricant

Fig.1



5 Fig. 2



We also show the results for migration of volatilium out of the granules:

Granules	volatilium retained after tableting	volatilium retained after 1 month storage
(a)	91.13%	82.45%
(b)	99.99%	99.93%

Hence, the process of the invention essentially leads to different granules. These granules, when used for tableting, solve a problem in respect of EP xxx, viz. the resulting tablets show a marked improvement in preventing the migration of volatilium.

10

D3

TEST RAPPORT

5 Gevraagd is te onderzoeken of een methode kan worden ontwikkeld waarmee aan tabletten kan worden vastgesteld of zij vervaardigd zijn met het proces uit octrooi D1. Tot op heden was dit technisch onmogelijk.

10 Wij menen een methode te hebben gevonden, al blijft deze noodzakelijkerwijs indirect. Het is namelijk niet mogelijk om de gevolgde processtappen letterlijk aan te tonen. Wel is het mogelijk om vast te stellen of een tablet granules bevat waar omheen een laag zit bestaande uit smeermiddel en volatiliuim.

15 Door middel van een combinatie van SEM (scanning electronen microscopie) en Raman (een techniek om verschillende chemische structuren spectroscopisch te herkennen) kan men tonen dat volatiliuim en smeermiddel op dezelfde plaatsen, dus met elkaar gemengd, voorkomen in de tablet. Dankzij de nieuwste Raman technieken, waarvoor wij de wereldexpert op dit gebied hebben ingeschakeld, lijdt onze analyse niet langer onder het aloude probleem dat de relatief grote hoeveelheid drager verstorend werkt op de chemische element analyse van de in geringe hoeveelheden aanwezige werkzame stof en
20 het smeermiddel.

25 Dit is getoetst aan de hand van MOODIUM tabletten, waarvan het vaststaat dat zij volgens het octrooi zijn geproduceerd. Hierin zijn duidelijk de platgeslagen vormen te herkennen die oorspronkelijk de granules waren, waarbij in het dragermateriaal geen volatiliuim en smeermiddel zit, en daar omheen het mengsel van smeermiddel en volatiliuim. Zie Fig. 1.

Nadat op deze manier de techniek getoetst en goed bevonden was, zijn ook tabletten van concurrenten bekeken, met name de volatiliuim tabletten van CC PHARM.

30

Hierin zijn, evenals bij MOODIUM, gebieden te herkennen waarin volatilium en smeermiddel bij elkaar worden aangetroffen. Deze gebieden zijn echter niet duidelijk zichtbaar als laag om het dragermateriaal heen, maar zijn veel meer verspreid door de tablet. Zie Fig. 2.

5

Wij vermoeden dat de CC PHARM tabletten met een grotere druk worden geperst, en wel zodanig dat eventueel aanwezige dragermateriaal wordt verbroken.

Fig. 1.



10

Fig.2.



15

D4

Dear Sir,

5 Thank you for your letter in which you alert us to your patent D1 in connection with our volatiliium tablets.

We have taken notice of your kind advice to refrain from infringing your patent. In this respect, please rest assured that our tablets are outside the scope of your patent. Also,
10 please note that your patent should not have been granted, as will be apparent from the opposition statement that we filed within the opposition period and of which you should expect to be informed by the EPO in the near future.

In the opposition statement we outline, *inter alia*, that none of the claims is novel in view
15 of your own product MOODIUM, that undisputedly has been on the market before the priority date of the present patent.

From Example 4 in the patent, it is apparent that your tablets are produced in accordance with the process as claimed in claim 1. Therewith also the claims directed to granules
20 (claim 2) and tablets (claim 3) lack novelty.

Furthermore, we add a Summary of Product Characteristics of your MOODIUM tablets, dated 23 April 1999, which shows that the tablets have the ingredients: volatiliium,
25 carrier, and lubricant.

Next to the foregoing public prior use, in our opposition statement we also cite prior art literature that is devastating to the patentability of your invention. See D5.

In addition, we should like to emphasize our sincerity in avoiding infringement. We have
30 exercised our utmost efforts to analyse whether or not our own volatiliium tablets might

comprise the granules of your claim 2. Upon analysis of our tablets, we were not able to discern any granules at all.

Further, we draw your attention to the fact that our pharmaceutical development lab in
5 The Netherlands, already before the priority date of your patent had identified a process
in which volatiliium and lubricant are dissolved in an organic solvent, and granules are
made see attachment D6. You will understand that we will rely on our prior user's right.

Finally, we recommend that you save yourselves the expenses of a lawsuit since we are
10 capable of using our production lines to fill the granules into capsules, rather than
tableting them. These capsules are bio-equivalent with MOODIUM and can be
marketed, so have the regulatory authorities assured us. Equally, we can have our tablets
produced in Israel.

15

D5

US Patent YYYY issued 20 December 1990.

5 Field of the Invention

The invention is in the field of taste-masking of antidepressant drugs that are administered as a drinkable solution or suspension.

Background of the Invention

10 It is a well-known fact that all antidepressant drugs taste badly. This not only holds for those antidepressants that have been on the market since the 1950's, but is considered to be an attribute of any drug possibly having antidepressant properties.

Whilst bad taste does not play a role in dosage units to be swallowed, such as tablets and capsules, it is a major problem for an administration form such as a drink. For those
15 depressed patients that are unable to swallow tablets or capsules, it is thus of paramount importance to provide a drinkable dosage form in which the bad taste of the antidepressant is masked.

Summary of the Invention

20 The invention provides a drink comprising granules dispersed therein, said granules comprising an antidepressant drug included in a carrier, and a lipid coating surrounding the carrier.

Detailed Description of the Invention

25 The invention is suitable for all antidepressants. Examples include old tricyclic antidepressants that have been on the market since the 1950's, as well as recent scientific developments that are yet to be marketed.

Preferred lipid coatings are made of lubricant.

The coating can be prepared simply by dipping the carrier, which includes the drug, in a
30 solution of lubricant. The lubricant forms a layer around the carrier, and thus shields the drug from the outside environment.

Example

A drink is prepared by providing granules comprising a carrier including an antidepressant drug, coating said carrier with lubricant, and dispersing the coated granules in water. A taste panel rated the drink as “tasteless.”

Comparative Example

Here granules are prepared of a carrier without the drug, and the drug (same as above) is included in a lubricant coating. The resulting granules, having a coating of lubricant and drug, are dispersed in water. A taste panel rated the drink as “bitter.” Analysis showed that, once dispersed in water, the drug migrated out of the coating.

It is important that the carrier, including the drug, be prepared first, before the coating step.

15

D6

CC PHARM

Department of Pharmaceutical Development (NL)

5 Date: 22 November 2000

The R&D management identified the antidepressant volatiliium as a candidate for development as a generic.

10 Volatiliium tablets (MOODIUM) are marketed by the originator, FARMOX. FARMOX does not have a patent (volatiliium patent EP xxx has expired, and no further patent applications have been published within 18 months after the market introduction). Their sole protection is regulatory data protection which in NL will expire after 6 years from 1996, i.e. in 2002.

15

For that reason, we have gone through an accelerated process of pharmaceutical development. Despite some hiccups (tablets turned out to be unstable as to their volatiliium content), we have now developed a process to make stable tablets.

20 In this process, lubricant and volatiliium are dissolved in an organic solvent, blended with a carrier, and granulated. The granules can be tabletted using standard tableting pressure. The resulting tablets are stable.

We propose that this process be implemented in production. Based on test runs in our
25 local production line, the process is suitable.

30