



## OSLO TINGRETT

### DOM

---

**Avsagt:** 11.07.2017 i Oslo tingrett,

**Saksnr.:** 15-177113TVI-OTIR/07

**Dommer:** Tingrettsdommer Dagfinn Grønvik

**Meddommere:** Jørn Sonnergaard  
Hans Lennernäs

**Saken gjelder:** Ugyldigkjennelse av patent

---

Actelion Pharmaceuticals Ltd

Advokat Ingvild Hanssen-Bauer  
Advokatfullmektig Åse Røynestad  
Konsmo

**mot**

Icos Corporation

Advokat Camilla Sophie Vislie,  
Advokat Andreas Nordby

## DOM

Saken gjelder ugyldigkjennelse av patent og særlig spørsmålet om mikronisering av et kjent virkestoff, tadalafil, har tilstrekkelig oppfinnelseshøyde.

### Framstilling av saken

#### Partene

Saksøker, Actelion Pharmaceuticals Ltd (heretter Actelion) er et internasjonalt legemiddelselskap. Selskapet ble stiftet i 1997 og har hovedkontor i Allschwil i Sveits. Actelion ønsker å komme på markedet i Norge med et produkt som inneholder virkestoffet tadalafil hvis ikke patentet hindrer dette.

Saksøkte, Icos Corporation (heretter Icos) ble stiftet i 1989. Icos ble i 2007 kjøpt opp av Eli Lilly Company som er et internasjonalt legemiddelkonsern som utvikler, produserer og markedsfører reseptbelagte legemidler Icos er innehaver av patenter som beskytter produkter med virkestoffet tadalafil.

#### Sakens bakgrunn

Tadalafil er det generiske navnet (International Non-proprietary Name, INN) på det aktive virkestoff i de reseptbelagte legemidlene Cialis for behandling av erektil dysfunksjon (impotens) og Adcirca, for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungekretsløpet).

Basispatentet for virkestoffet tadalafil, NO306 465 utløp 19. januar 2015. Et supplerende beskyttelsessertifikat (SPC) NO2003002 forlenger beskyttelsen for legemidler inneholdende virkestoffet tadalafil frem til 12. november 2017.

Tadalafil var et kjent virkestoff i august 1999, og det var kjent at tadalafil kan benyttes til behandling av erektil dysfunksjon. Sildenafil, som er et tilsvarende stoff, var godkjent av Food and Drug Administration (FDA) for samme indikasjon under varemerket Viagra.

Tadalafil er en forbindelse som inngår i klassen  $\beta$ -karboliner. Dette er forbindelser som hemmer et enzym benevnt "type 5 cGMP (syklisk guanosin 5'-monofosfat) spesifikk fosfodiesterase" ("PDE5"). Enzymet PDE5 er til stede i glatt muskulatur, herunder blant annet i svampegemet (corpus cavernosum) i penis, og også i veggene i blodårene og i kavernøst vev. cGMP er en forbindelse som, gjennom en kjede av reaksjoner, fører til relaksasjon (avslapping) av glatt muskulatur. Relaksasjon fører til at blodårer (arterier) som ellers er sammenklemt når den glatte muskulatur er stram, åpnes opp, og det oppnås derved større blodtilstrømning. Dette forårsaker igjen at vener som normalt fører blodet ut, presses

sammen, og resultatet er oppsvulming. PDE5 er et enzym som bryter ned cGMP. Under normale forhold er PDE5-enzymet aktivt og vil kontinuerlig bryte ned cGMP. Dette fører i sin tur til at den glatte muskulatur ikke relaxerer. Ved å hemme PDE5 enzymet oppnås at cGMP ikke nedbrytes, glatt muskulatur relaxerer, blod strømmer til og ereksjon inntreffer.

En viktig begrensende faktor ved anvendelse av medikamenter er hvor fort det tas opp i kroppen (dvs. absorpsjonen) og biotilgjengeligheten. Biotilgjengelighet er et uttrykk for hastighet og omfang av et aktivt virkestoff, et medikament, absorberes, unngår førstepassasjeeffekten og blir tilgjengelig på virkningsstedet. For medikamenter i tablettform blir det spørsmål om og i hvor stor grad stoffet løses opp (løselighet engelsk solubility) i magetarmkanalens væsker og deretter trenger gjennom tarmveggen (permeabilitet) slik at det går inn i blodbanen og fordeles i kroppens vev og celler. Biotilgjengeligheten påvirkes av faktorer som næringsstoffets kjemiske form og fysikalsk kjemiske egenskaper, beredningsformens ulike farmaceutiske hjelpestoffer og deres kvantitet og egenskaper, personens ernæringsstilstand magetarm kanalens fysiologi og interaksjon med andre kostfaktorer.

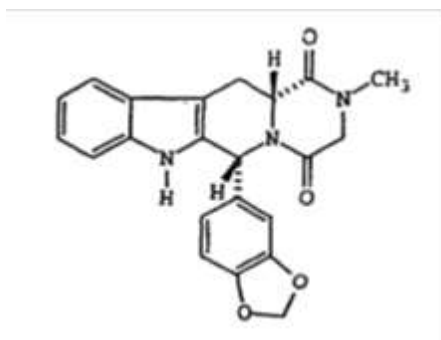
Mikronisering brukes som et ord for finmaling av stoffer til en middelpartikkelstørrelse omkring 5-10 µm. En µm eller en mikrometer er 0,001 mm.

Det sentrale tvistetemaet i saken er om slik mikronisering av virkestoffet Tadalafil hadde tilstrekkelig oppfinnelseshøyde på prioritetsdagen.

Icos er innehaver av norsk patent NO 321 602 B1 (heretter "602-patentet" eller "Stridspatentet"), som gjelder tadalafil med en nærmere angitt partikkelstørrelse. Det er meddelt 12 patentkrav, hvorav krav 1 er et selvstendig krav.

Krav 1 lyder som følger:

"Faste partikler av en forbindelse som ikke er innleiret i et polymert kopresipitat, karakterisert ved formelen



og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav, omfattende partikler av forbindelsen hvor minst 90 % av partiklene har en partikkelstørrelse på mindre enn ca. 40 mikron."

Kravene 2-9 er uselvstendige krav, hvorav krav 2, 3 og 4 gjelder tadalafil med en partikkelstørrelse på henholdsvis 25, 15 og 10 mikron.

Krav 5 gjelder tadalafil i henhold til krav 1 og en eller flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler og tilsetningsmidler.

Krav 6 er et anvendelseskrav rettet mot behandling av seksuell dysfunksjon hos en pasient med behov for dette. Krav 7 og 8 er anvendelseskrav rettet mot seksuell dysfunksjon hos henholdsvis menn og kvinner. Krav 9 er rettet mot en metode for fremstilling av de faste partikler ifølge krav 1.

Søknaden for 602-patentet ble inngitt i Norge den 1. februar 2002. Søknaden var en videreføring av internasjonal søknad WO 01/08 688 ("WO '688") og krever prioritet fra en amerikansk søknad, US 60/147,048, inngitt 3. august 1999.

Patentstyret avga sin første realitetsuttalelse 2. mars 2005 i brev til Bryn Aarflot AS. Resultatet av nyhetsgranskingen var at ingen relevante dokumenter var funnet. Patentstyret uttalte at forbindelsen ifølge krav 1 i den form som er definert i kravet ikke var beskrevet tidligere. Med henvisning til at denne partikkelformen oppviste overraskende bedre biotilgjengelighet sammenlignet med tidligere preparatformer av den samme forbindelsen, anså Patentstyret at kravene 1-5 oppviste nyhet og oppfinneshøyde. Patentstyret hadde imidlertid innvendinger mot anvendelseskravene, og påpekte enkelte formelle mangler. Disse manglene ble rettet.

Patentstyret godkjente deretter søknaden, og patentet ble meddelt 12. juni 2006.

Det parallelle europeiske patent til NO '602, EP 1 200 092 ("EP '092") ble meddelt 21. april 2004. I likhet med NO '602 er søknaden som førte frem til EP '092 basert på WO '688

Det pågår nå parallelle ugyldighetssaker mot EP '092 i andre europeiske land. Actelion har i tillegg innlevert en anmodning om såkalt inter partes review (IPR) til det amerikanske patentkontoret (USPTO) av det parallelle amerikanske patentet (US 6,821,975).

Stevning ble mottatt 9. november 2015.

Hovedforhandling ble avholdt over seks rettsdager i perioden 24. til 31. oktober 2016.

### **Saksøkerens påstandsgrunnlag**

Patentet er ugyldig på grunn av manglende oppfinneshøyde, alternativt manglende nyhet Patentloven §§ 2, 6 og 52, patentforskriften § 14, Pariskonvensjonen art. 4 og EPC art. 87.

Patent kan kjennes ugyldig ved dom, og domstolene har full prøvelsesrett. Patentstyrets avgjørelse om patent kan ikke tillegges vekt i den vurderingen retten skal foreta, det var ingen kontradiksjon. Saken er nå bredt opplyst med nye mothold og ny bevisførsel om fagets alminnelige kunnskap. Det er ført sakkyndige vitner og retten er satt med fagkyndige meddommere. Det er ingen grunn for retten til å vise tilbakeholdenhet ved prøvelsen.

Fagpersonen er et team, i det minste omfattende en person med kompetanse og erfaring innenfor legemiddelformulering (galenisk farmasi), likevel slik at annen kompetanse, f.eks. innenfor farmakologi, vil konsulteres hvis nødvendig.

Kravene i NO '602 mangler oppfinnelseshøyde opp mot WO 97/03675 (WO '675), alternativt WO 95/19978 (WO '978).

Det tekniske problem som NO '602 løser må defineres som å tilveiebringe tadalafil i en form som har en forbedret oppløsningshastighet og derved en forbedret absorpsjon og biotilgjengelighet.

Fagpersonen som ønsker å forbedre tadalafils oppløsningshastighet og bedre absorpsjon og biotilgjengeligheten vet at den konvensjonelle måten å øke oppløsningshastigheten på, er å redusere partikkelstørrelsen for ved dette å øke det overflateareal som er tilgjengelig for oppløsningsmiddelet. Dette inngår i fagpersonens alminnelige kunnskap. Med utgangspunkt i WO '675, og i lys av fagets alminnelige kunnskap er dette derfor en av de standardløsningene som fagpersonen vil prøve. Det samme gjelder dersom man tar utgangspunkt i WO '978 som nærmeste mothold. Den tekniske løsning som NO '602 gir anvisning på var derfor nærliggende for en fagperson i lys av fagets alminnelige kunnskap på prioritetsdagspunktet.

Fagpersonen ville gjennomført preformuleringsstudier for å kartlegge tadalafils egenskaper, så som løselighet og permeabilitet, to hovedfaktorer som bestemmer absorpsjon og biotilgjengelighet. Slike undersøkelser ville vært rutine for fagpersonen.

Tadalafil var et kjent virkestoff i august 1999 og det var kjent at tadalafil kan benyttes til behandling av erektil dysfunksjon. I WO 97/03 675 med prioritetsdag 14. juli 1995 er anvendelse mot seksuell dysfunksjon beskrevet. Sildenafil var allerede godkjent av Food and Drug Administration (FDA) for samme indikasjon med medikamentet Viagra.

Tadalafil har lav løselighet vann, men det er høyere løselighet ved måling simulert magevæske (simulated intestinal fluid) ved 37 grader celsius, og det ville fagpersonen forventet.

Tadalafil har høy permeabilitet (gjennomtrengelighet i biologiske membraner); tarmen. Dette ville fagpersonen funnet ved å gjennomføre Caco-2 test, det vises til forklaringene til Blakey og Bauer-Brandl. Det var uansett ikke grunn til å forvente problemer med permeabilitet etter logP og Lipinski's Rule of Five. Tadalafil er en klasse 2 substans i følge Biopharmaceutical Classification System (BCS) med lav løselighet og høy permeabilitet

Det var del av fagets alminnelige kunnskap på patentets prioritetsdato at redusert partikkelstørrelse forbedrer oppløsningshastigheten, absorpsjonen og biotilgjengeligheten.

Dette er også lagt til grunn av EPO Board of Appeal og UK Patents Court.

For det tilfelle at retten anser WO 96/38131 (WO '131) som nærmeste mothold, slik anført av Icos, må det tekniske problem defineres som å tilveiebringe en alternativ formulering med tadalafil, idet det i NO '602 ikke er demonstrert noen fordelaktige effekter av oppfinnelsen i forhold til WO '131, så som forbedret absorpsjon og biotilgjengelighet og raskere oppnåelse av maksimal plasmakonsentrasjon (Tmax). Reduksjon av partikkelstørrelsen av den aktive legemiddelsubstansen var et mer nærliggende alternativ for fagpersonen i forhold til ko-presipitatløsningen beskrevet i WO '131.

Reduksjon av partikkelstørrelsen av den aktive legemiddelsubstansen ville også vært nærliggende for fagpersonen dersom retten skulle legge til grunn at det tekniske problem som oppfinnelsen løser i forhold til WO '131 er tilveiebringelse av en formulering av tadalafil med forbedret absorpsjon og biotilgjengelighet, som anført av Icos.

Det bestrides at det ville hovedsakelig ville blitt forsøkt med teoretiske modeller. Ingen av modellene var del av fagets alminnelige kunnskap eller teknikkens stand på patentets prioritetsdato. Det var forskning rundt teoretiske modeller, men ingen konsensus om relevansen av de ulike modellene. Modellene var i utgangspunktet utviklet for bruk under Drug Discovery fasen.

Ingen av modellene egnet til å reflektere forhold in vivo, og alle modellene vil gi ulikt resultat. Alle modellene vil ha en betydelig feilmargin.

"Very often we may find that a theoretical model inappropriately explains experimental results." (Yu, U3 s. 1336)

Fagpersonen ville i alle fall tillagt resultatene mindre vekt enn empiriske studier. Fagpersonen vil velge parametere som i størst mulig grad reflekterer forhold in vivo. Byrn's beregninger konsekvent basert på parametere som vil gi det dårligste resultatet.

Butler gir ingen anvisning på hvordan fremstille egnet ko-presipitat. Det beskrives

formuleringer både med immediate og sustained release, stor range for ratio virkestoff/bærer og ingen anvisning av hvilken bærer som skal benyttes for immediate release

Actelion anfører videre at NO '602 ikke kan kreve prioritet fra 3. august 1999 basert på US 60/147,048 (US '048). Riktig prioritetsdato er datoen for innleveringen av WO '688, dvs. 1. august 2000. Dette innebærer at WO 01/08686 (WO '686) blir et relevant mothold. Det foreligger ikke tilstrekkelig overdragelse av rettighetene fra oppfinner til Icos.

Det anføres at alle trekkene i NO '602 er foregrepet av WO '686 slik at nyhetskravet er ikke oppfylt.

De øvrige krav tilfører ikke noe nytt eller oppfinnerisk.

### **Saksøkerens påstand**

1. NO 321 602 kjennes ugyldig.
2. Icos Corporation dømmes til å erstatte Actelion Pharmaceuticals Ltds sakskostnader.

### **Saksøktes påstandsgrunnlag**

Patentet er gyldig, og det har tilstrekkelig oppfinneshøyde.

Patentstyret har gyldig meddelt stridspatentet etter grundig saksbehandling. Det er ikke grunnlag for at tingretten skal fravike Patentstyrets vurdering av patentbarheten jf. Rt-1975- 603 (Swingball) og Rt-2008-1555 (Biomar). Dette har Høyesterett begrunnet med at Patentstyret har spesiell sakkunnskap og et bredt erfaringsgrunnlag knyttet til hvor grensene går for de ulike patentvilkår.

Parallele patenter er innvilget i over tjue land, med tillegg av en rekke valideringer av EP-patentet. Et annet patent som innehas av ICOS, som gjelder en formulering av tadalafil og benytter samme metode som NO '602, og der partene i innsigelsessaken benyttet de samme mothold og anførsler som er påberopt i denne saken, er opprettholdt av EPOs Opposition Division. Det foreligger ingen rettskraftige avgjørelser fra andre land om parallellpatentets gyldighet.

Oppfinnelsen oppfyller kravet til oppfinneshøyde, jf. patentloven § 2, dvs. at den ikke var nærliggende for fagpersonen i lys av teknikkens stand på prioritetsdagen.

Formålet med oppfinnelsen er å tilveiebringe en forbedret farmasøytisk formulering av det praktisk talt uoppløselige virkestoffet tadalafil for å oppnå forbedret absorpsjon og biotilgjengelighet, herunder raskere effekt som en konsekvens av høyere maksimal tadalafil plasma konsentrasjon kortere tid etter dosering.

Det objektive problemet som oppfinnerne stod ovenfor, og også selve løsningen og fordelene som følger av løsningen i stridspatentet, retter seg mot den gjennomsnittlig dyktige "fagpersonen", som er målestokken for patenterbarheten. Den gjennomsnittlig dyktige fagpersonen er i dette tilfelle et team av fagpersoner med kunnskap om preformulering av legemidler og hvordan oppløseligheten og absorpsjonen til forskjellige stoffkandidater bestemmes (biofarmaceutisk kunnskap), farmakologisk kunnskap, samt kunnskap om doseringsmetoder og doseringsformer.

Det nærmeste mothold er ikke WO 675 (som gjelder en spesifikk anvendelse av tadalafil), eventuelt WO '978 (basispatentet for tadalafil), slik Actelion anfører. I motsetning til Butler beskjeftiger ingen av disse patentene seg med det samme tekniske problem eller har det samme formål som stridspatentet.

Det nærmeste mothold er Butler, WO '131. Butler identifiserer de samme problemene som NO '602 nemlig tadalafil's svært dårlige løselighet i vann, og hvordan man kan forbedre absorpsjonen og biotilgjengeligheten av tadalafil. Butler er derfor det realistisk sett nærmeste mothold.

Butler gir en annen løsning på problemet enn den løsningen som følger av stridspatentet. Løsningen i Butler er en fast dispersjon av tadalafil i form av et ko-presipitat. Det var kjent at faste dispersjoner, som ko-presipitater av lite løselige virkestoffer, medførte høyere løselighet, absorpsjon og biotilgjengelighet, blant fordi de representerte "the ultimate in size reduction" og virkestoff dispergert (fint fordelt) i en fast løsning representerte den ultimate form for findeling. Dette er representativt for hvordan fagpersonen tenkte på prioritetsdagen.

Oppfinnelsen i stridspatentet skiller seg fra WO '131 i) ved at tadalafil benyttes som fritt medikament, ii) ikke er i en fast dispersjon/ko-presipitat og iii) har en spesifisert distribusjon av partikkelstørrelse.

Med utgangspunkt i Butler er det ikke nærliggende å komme frem til oppfinnelsen. Med utgangspunkt i Butler som nærmeste mothold ville det være naturlig for fagpersonen å undersøke alternative teknikker som faste dispersjoner eller solvent deponering. Det var overraskende at det var mulig å oppnå forbedret biotilgjengelighet med mikronisert tadalafil i fri partikulær form når Butler lærer ko-presipitering. Ved ko-presipitering er medikamentet ikke i fri partikulær form, og ved ko-presipitering ville fagpersonen forvente at dispergert (fint fordelt) tadalafil ville være betydelig mindre enn partikkelstørrelsen som



oppnås ved mikronisert tadalafil. Derfor ville fagpersonen ikke forvente at forbedret absorpsjon og biotilgjengelighet kunne oppnås med mikronisert tadalafil. Det er derfor klart at oppfinnelsen ikke er nærliggende med utgangspunkt i Butler.

Actelions anførsler tar ikke utgangspunkt i en realistisk og objektiv bedømmelse av om oppfinnelsen var nærliggende i forhold til nærmeste mothold. Actelion bygger i stedet på generaliseringer fra noe som var kjent, og bruker kunnskapen i oppfinnelsen til å teoretisere om hvordan man kunne komme frem til den. Det er nettopp en slik etterpåklokskap-vurdering man søker å unngå gjennom anvendelse av problem- og løsningsmetoden. Actelions anførsler er derfor uriktige, både rettslig og faktisk.

Det andre spørsmålet i saken dreier seg om ICOS har rett til å kreve prioritet fra US '048. NO ' 602 er en videreføring av internasjonal søknad WO 01/08 688 – som krever prioritet fra US '048. ICOS fastholder at selskapet har rett til å kreve prioritet som søkerens rettsetterfølger på søknadstidspunktet for stridspatentet, 3. august 1999.

For å kunne kreve prioritet fra en tidligere patentsøknad må den senere patentsøknad inngis av søkeren av den tidligere patentsøknad eller søkerens rettsetterfølger, jf. patentlovens § 6 og Pariskonvensjonens artikkel 4 A.1.

Spørsmålet om hvorvidt ICOS har rett til å kreve prioritet fra US '048 må i utgangspunktet løses i henhold til den nasjonale lovgivning som er av relevans for vedkommende overdragelse. Det tingretten skal ta stilling til er om den rettsposisjonen som var etablert etter nasjonal lovgivning på prioritetstidspunktet var tilstrekkelig til å oppfylle vilkårene til prioritet etter Pariskonvensjonens artikkel 4 A.1.

Oppfinnerne angitt i US '048 var alle ansatt i forskningsavdelingen i Eli Lilly & Co i Indiana og arbeidet alle på prosjektet for utvikling av tadalafil, som var omfattet av samarbeidet mellom ICOS og Eli Lilly. Eli Lilly overtok rettighetene til oppfinnelsen beskrevet i US '048 som arbeidsgiver, og rettighetene ble videre overdratt fra Eli Lilly til Lilly ICOS. ICOS anfører at den rettsposisjonen som Lilly ICOS hadde på søknadstidspunktet er tilstrekkelig til å kreve prioritet etter Pariskonvensjonens artikkel 4 A. 1.

### **Saksøktes påstand**

1. ICOS Corporation frifinnes.
2. Actelion Pharmaceuticals Ltd. dømmes til å betale ICOS Corporations saksomkostninger.

### **Rettens vurdering**

Retten har kommet til at patentet må kjennes ugyldig fordi en fagmann ville ha kommet fram til metoden med å mikronisere tadalafil. Det er kjent teknikk som fagpersonen ville ha utført for å bedre absorpsjonen og biotilgjengeligheten. Patentet har dermed ikke tilstrekkelig oppfinnelseshøyde i forhold til kjent teknikk.

### **Kravene for å få patent framgår av patentloven og forarbeidene.**

Fra Rt-2008-1555 (Biomar) gjengis de rettslige utgangspunktene.

*(28) Vilkårene for å oppnå patent fremgår av patentloven 15. desember 1967 nr. 9 § 2 første ledd, som lyder slik:*

*«Patent meddeles bare på oppfinnelser som er nye i forhold til hva som var kjent før patentsøknadens inngivelsesdag, og som dessuten skiller seg vesentlig fra dette.»*

*(29) Begrepet «oppfinnelse» er presisert noe i patentloven § 1. Det fremgår her at oppfinnelsen må kunne utnyttes industrielt, og begrepet avgrenses mot «oppdagelser, vitenskapelige teorier og matematiske metoder». En oppfinnelse er kort fortalt en praktisk løsning av et teknisk problem, jf. Stenvik: Patentrett, 2. utgave side 13.*

*(30) Oppfinnelsen må være ny i forhold til hva som var kjent før patentsøknadens inngivelsesdag. Hva som stenger for oppfinnelsens nyhet, er angitt i § 2 annet ledd: «alt som er blitt alment tilgjengelig.» Dette betegnes som teknikkens stand eller stilling. Under behandlingen av patentsøknaden vil tidligere kunnskap på området bli dokumentert ved fagartikler mv. Disse betegnes «mothold».*

*(31) Det siste kravet etter § 2 første ledd er at oppfinnelsen må «skille seg vesentlig» fra teknikkens stand. Dette er angivelsen av oppfinnelseshøyde og står sentralt i vår sak.*

*(32) Hva som nærmere ligger i kravet om å skille seg vesentlig fra teknikkens stand, kan være vanskelig å konkretisere. I den felles nordiske patentutredningen fra 1964 som lå til grunn for stort sett likelydende patentlover i de nordiske land, sies om dette på side 127:*

*«Om den fornødne opfindelseshøjde i de enkelte tilfælde foreligger, må til en vis grad bero på patentmyndighedens og domstolenes skøn. Man har overvejet, om det vil være muligt at angive objektive kriterier til bedømmelse af spørgsmålet. Mange forsøg har været gjort på at opstille sådanne objektive kriterier, men komitéerne har ikke fundet, at det vil være muligt at angive sådanne kriterier i lovtekst.»*

(33) I NOU 1976:49 heter det i merknadene til § 2 på side 102:

«Kravet på oppfinnelseshøyde innebærer at oppfinnelsen ikke bare må være ny, men også må medføre en slik utvikling av teknikken at den ikke kan anses å være nærliggende i forhold til det som allerede er kjent.»

(34) Denne uttryksmåten er meget parallell med den som finnes i den europeiske patentkonvensjonen (EPC) artikkel 56 første punktum:

«En oppfinnelse anses å ha oppfinnelseshøyde når den for en fagmann ikke fremstår som nærliggende i forhold til teknikkens stand.»

(35) Den fagmann det her refereres til er nærmere omtalt i den nordiske patentutredningen fra 1964 side 127:

«En oppfindelse må således adskille sig væsentlig fra, hvad der må betragtes som nærliggende for en fagmand indenfor det pågældende område. Man sigter herved til, hvad der kan anses for en gennemsnitsfagmand i betydningen af en fagmand, som ikke er i besiddelse af særlige inventive evner, men som på den anden side er fuldt ud kendt med teknikkens standpunkt på det pågældende tidspunkt - ansøgningstidspunktet - og har evne til at udnytte alt det kendte materiale på god fagmæssig måde, herunder også til at foretage nærliggende nye konstruktioner.»

(36) Patentstyrets retningslinjer, et regelverk som i stor grad er harmonisert med det europeiske regelverket for saksbehandlingen, beskriver «fagmannen» slik i kapittel 4 avsnitt 5.6:

«5.6 «Fagmannen»

'Fagmannen' skal antas å være en gjennomsnittspraktiker som kjenner til hva som var alminnelig kunnskap på området på den aktuelle dato. Vedkommende skal også antas å ha hatt adgang til hele teknikkens stand, særlig dokumentene nevnt i granskningsrapporten, og ha hatt til rådighet de vanlige midler og ha hatt evner til å utføre rutinearbeid og eksperimentering. Hvis problemet tilskynder fagmannen på området til å søke dets løsning innenfor et annet teknisk område, er det fagmannen på sistnevnte område som er kvalifisert til å løse problemet.»

(37) Kravene til et patent er uttrykk for en avveining av de grunnleggende hensyn bak patentinstituttet - ønsket om å fremme den tekniske utvikling ved å beskytte

*oppfinnerens innsats, samtidig som den allmenne tekniske utviklingen, som stadig finner sted i et samfunn, på sin side beskyttes. Dette er eksempelvis kommet til uttrykk i den nordiske betenkningen fra 1964 side 121 og side 127:*

*«De hensyn, der ligger til grund for patentretten - såvel det synspunkt, at patentet er et slags vederlag, som samfundet yder den, der tilfører den tekniske udvikling noget nyt, som det synspunkt, at samfundet er interessert i at fremme åndelige nyskabelser ved at beskytte ophavsmanden i besiddelsen af sin nyskabelse, således at han kan nyde frugterne af sin virksomhed uden frygt for indgreb fra anden side - taler for at gå vidt i kravene til nyhed, idet man ikke kan have nogen samfundsmæssig interesse i at tilgodese den, som blot har bragt noget frem, som sagkyndige allerede kender eller har kunnet skaffe sig kendskab til.*

...

*Idet der er tale om en jævn, gradvis overgang fra den ubetydelige fagmæssige (håndværksmæssige) ændring eller forbedring af konstruktionsmæssig karakter til den betydningsfulde pioneropfindelse, opstår der spørgsmål om, hvor indenfor denne skala grænsen for den patenterbare opfindelse bør lægges. Der vil her blive tale om en afvejelse af hensynet til ansøgeren, der må ønske beskyttelse for sine idéer, og hensynet til almenheden, hvis adgang til at gøre brug af de tekniske hjælpemidler kun bør begrænses ved enerettigheder gennem patentering i tilfælde, hvor der foreligger en beskyttelsesværdig interesse.»*

*(38) Avgjørelsen av et patentkrav vil etter dette bero på et faglig skjønn. Etter loven har oppfinneren krav på å bli tilkjent patent når først vilkårene for patent foreligger. Det dreier seg derfor om et lovbundet skjønn, der domstolene har full prøvingsadgang. Skjønnets fagtekniske karakter tilsier likevel at domstolene viser tilbakeholdenhet ved den rettslige prøvingen. Dette er kommet klart til uttrykk i praksis, jf. Rt-1975-603, Swingball:*

*«Jeg nevner for øvrig at den skjønnsmessige vurdering som patentmyndighetene utøver i henhold til lovens § 2 må karakteriseres som et subsumpsjonsskjønn. Loven hjemler i den enkelte sak intet spillerom for hensiktsmessighetsbetraktninger: Er kravet til nyhet og oppfinnelse høyde oppfylt, har søkeren 'rett til' patent, jfr. § 1. Som allerede sagt, finner jeg at dette skjønn kan prøves av domstolene. Jeg understreker imidlertid at det er all grunn for domstolene til å vise tilbakeholdenhet med å fravike Patentstyrets avgjørelser i betraktning av den spesielle sakkunnskap og det brede erfaringsgrunnlag som Styret sitter inne med.»*

*(39) Ankemotparten har vist til at det har vært fremmet en viss kritikk mot at domstolene skal være spesielt tilbakeholdne ved prøvingen av patentsaker. Det er pekt på at avslag på patenter har tvungent vernet ved Oslo tingrett, jf. patentloven § 63, og at tingretten og lagmannsretten vil være satt med fagkyndige meddommere. Synspunktet er videre at disse vil ofte ha en sakkyndighet som er enda bedre tilpasset sakens særlige behov, sammenliknet med Patentstyrets medarbeidere.*

*(40) Uansett om dette i seg selv skulle være korrekt, peker jeg på at grunnen for domstolenes tilbakeholdenhet ikke minst ligger i at Patentstyret vil ha et bredt erfaringsgrunnlag knyttet til hvor grensene går for de ulike patentvilkår, jf. det jeg har sitert fra Swingball. Jeg finner ikke grunnlag for å fravike den forutsetningen om domstolenes tilbakeholdenhet ved overprøving av Patentstyrets vedtak, som kom til uttrykk i Swingball-saken.*

Retten finner ikke at det i denne saken er stor grunn til å vise tilbakeholdenhet ved overprøving av Patentstyrets vedtak. Vedtaket i Patentstyret er førsteinstansvedtak uten innsigelse. Det framgår ikke Patentstyret vedtak at de var kjent med teknikkens stand. Saken er nå bredt opplyst og retten er satt med fagkyndige meddommere. Vedtaket fra EPO opposition division er heller ikke endelig. Det vises videre til at det foreligger flere avgjørelser fra andre land.

Partene har lagt hovedvekten av sin argumentasjon i spørsmålet det er tilstrekkelig oppfinneshøyde. Retten behandler følgelig det spørsmålet først.

For å finne vurdere om det er tilstrekkelig oppfinneshøyde benyttes "problem- og løsningsmetoden", som lenge har vært lagt til grunn i EPO. Den er også lagt til grunn i Norge. Dette innebærer at retten i) må identifisere det nærmest liggende mothold, ii) etablere det problemet oppfinnelsen objektivt sett løser, og vurdere hvilke tekniske resultater som oppnås ved oppfinnelsen som ikke ble oppnådd ved løsningen i det nærmeste motholdet, og iii) vurdere om det var nærliggende for fagpersonen, med utgangspunkt i det nærmeste motholdet, å løse problemet med de midler som er definert i patentkravet.

### I Det nærmeste mothold

For å vurdere hva som er det nærmeste motholdet må en lese kravet på en objektiv måte.

Kravets hovedside er mikronisering av tadalafil hvor *minst 90 % av partiklene har en partikkelstørrelse på mindre enn ca. 40 mikron*. I beskrivelsen er det vist til behovet for bedre absorpsjonen og biotilgjengelighet slik at en får en raskere oppnåelse (kortere Tmax) av maksimal blodkonsentrasjon (Cmax).

Cmax er maksimal konsentrasjon av et legemiddel oppnådd etter dosering. Tmax er tiden det tar å oppnå maksimal plasmakonsentrasjon (Cmax).

Saksøkte har anført det nærmeste mothold ikke er WO 675 (som gjelder en spesifikk anvendelse av tadalafil), eventuelt WO '978 (basispatentet for tadalafil), slik saksøkte anførte. Retten er enig med saksøkte i at disse patentene ikke identifiserer eller beskjeftiger seg med det samme tekniske problem eller har det samme formål som stridspatentet nemlig eksplisitt å bedre absorpsjonen og biotilgjengeligheten.

Retten er dermed enig med saksøkte i at det nærmeste mothold er Butler, WO '131. Retten vektlegger patentet identifiserer de samme problemtypene som NO '602 nemlig tadalafils svært dårlige løselighet i vann, og hvordan man kan forbedre absorpsjonen og biotilgjengeligheten av tadalafil. Retten er følgelig enig i at dette realistisk sett er det nærmeste motholdet.

Butler gir en løsning på dette problemet i form av en ko-presipitatformulering. Butler lærer at ko-presipitering og "solid dispersions" er en anerkjente teknikk for å forbedre absorpsjonen og biotilgjengeligheten av dårlig løselige virkestoff. Formålet med Butler er å løse problemet med lav løselighet – som igjen leder til dårlig absorpsjon og biotilgjengelighet. "Co-precipitation is a recognised technique for increasing the dissolution of poorly water soluble drugs (...) so as to consequently improve bioavailability thereof."

Retten peker videre på at dette motholdet ble nevnt i patentsøknaden. Retten peker på at også EPO i Opposition Division har lagt til grunn at dette er nærmeste mothold. Fra avgjørelsen punkt 5.2 gjengis:

*The closest prior art for assessing inventive step is a prior art document disclosing subject-matter conceived for the same purpose or aiming at the same objective as the claimed invention and requiring the minimum of structural and functional modifications to arrive at the claimed invention.*

*The opponents stated that 02 could not be considered as closest prior art since the co-precipitates of tadalafil and a carrier rather led to a sustained release and not to an improvement of the bioavailability.*

*D2 is considered the closest prior art, since it is the only document that relates specifically to tadalafil (compound A in D2) and aims to increase its dissolution in an aqueous environment, thereby overcoming the problem of poor water solubility and resultant low bioavailability (see page 1, lines 15-16 and lines 20-21 of 02). There is no proof in 02 that the compositions rather show a sustained release as argued by the opponents.*

*D1 can not be considered as closest prior art document since its aim is the use of tetracyclic derivatives which are potent and selective inhibitors of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate specific phosphodiesterase for the treatment of impotence (page 1, lines 3-5). The problem of bioavailability is not mentioned in D1.*

De rettsoppnevnte sakkyndige i Danmark har også lagt dette til grunn.

II Problemet oppfinnelsen objektivt sett løser, og vurderer hvilke tekniske resultater som oppnås ved oppfinnelsen som ikke ble oppnådd ved løsningen i det nærmeste motholdet.

Retten legger til grunn at det objektive problemet som skal løses er hvordan få raskere effekt og bedre absorpsjon og biotilgjengelighet i forhold til nærmeste mothold som er Butler, WO '131.

Dette er også lagt til grunn ved Patentstyrets behandling og av EPO i Opposition Division

Retten peker på at problemet er åpenbart og av stor betydning. Hvis man skal ha et legemiddel mot erektil dysfunksjon eller impotens, så er det vesentlig at legemiddelet fungerer innen rimelig tid. Det er ikke alltid at bruken er planlagt lang tid i forveien, ikke sjelden vil behovet for legemiddelet være utløst av situasjonsbestemt lyst og spontanitet, og den situasjonen kan forvitne med for lang virketid på legemiddelet. Retten legger således til grunn at formålet er å få et terapeutisk vindu, det trengs en tilstrekkelig konsentrasjon for å virke terapeutisk, men ikke så høyt at det virker toksisk.

Retten finner det klart at mikronisering reduserer partikkelstørrelsen, for derved å øke overflatearealet ("A") i Noyes Whitney equation fra 1897:

$$\frac{dm}{dt} = A \frac{D}{d} (C_s - C_b)$$

der  $dm/dt$  er oppløsningshastigheten til en partikkel; A er overflatearealet til partikkelen; C er konsentrasjonen av stoffet i løsningen;  $C_s$  er metningskonsentrasjonen på stoffet i løsningen; D er diffusjonskoeffisienten til stoffet i løsningen og d er tykkelsen på diffusjonslaget rundt den faste partikkelen.

Retten finner det sannsynliggjort at denne mikroniseringen ga tekniske resultater med bedret løselighet, absorpsjon og biotilgjengelighet som anført av saksøkte og som det er lagt til grunn i EPO. Det vises til forbedring av Tmax og høyere plasmanivå beskrevet i patentsøknaden. Det er sannsynliggjort at Tmax for KIT er 1,5 time i gjennomsnitt kortere enn for kopresipitatet og at Cmax er 27 % i gjennomsnitt høyere. I EPOs avgjørelse som gjelder EP1200090 – beskrives dette som en "surprising technical advantage" over Butler.

III Vurdere om det var nærliggende for fagpersonen, med utgangspunkt i det nærmeste motholdet, å løse problemet med de midler som er definert i patentkravet.

Retten går så over til å drøfte om det ville vært nærliggende for fagpersonen å løse problemet med mikronisering av den aktive substansen tadalafil..

Begge parter har lagt til grunn at fagpersonen er et team, i det minste omfattende en person med kompetanse og erfaring innenfor legemiddelformulering (galenisk farmasi), likevel slik at annen kompetanse, f.eks. innenfor farmakologi, vil konsulteres hvis nødvendig. Det er fagkunnskap om legemiddelformulering, biofarmasi, kjemi og farmakologi. Retten finner at dette danner et riktig utgangspunkt.

Det er teknikkens stand på prioritetsdagen, 3. august 1999, som må danne utgangspunktet for denne vurderingen. Spørsmålene er dermed hvilken kunnskap om problemene hadde et slikt team fagpersoner med kompetanse og erfaring innenfor legemiddelformulering og farmakologi på dette tidspunkt, og deretter om det ville nærliggende for fagpersonen å benytte metoden med å mikronisere den aktive substansen tadalafil for å oppnå bedre absorpsjon og biotilgjengeligheten.

Hvert mothold skal i utgangspunkt vurderes for seg, men det skal kombineres med opplysninger fra andre dokumenter som motholdet uttrykkelig henviser og det skal kombineres med fagets alminnelige kunnskap. Til fagets alminnelig kunnskap vil typisk være lærebøker og håndbøker og kunnskap som fagpersonen på vedkommende område vil ha ervervet. Det vises til EPO praksis og til Are Stenvik, Patentrett (2013) side 200 følgende sitert fra side 201:

*En kan i stedet se det slik at fagets alminnelige kunnskap er noe fagmannen alltid vil være utrustet med, og som han uten videre vil dra nytte av når han studerer et mothold.*

Retten finner at denne innfallsvinkelen riktig.

Retten legger til grunn at fagpersonen ville legge til grunn at legemiddelet måtte inntas gjennom munnen (oralt) som en tablett. Legemiddelet må inntas av vanlige brukere uten hjelp av medisinsk personell slik at intravenøst inntak med sprøyte ikke er ønsket. Oralt inntak er den vanlige inntaksformen for denne typen legemidler. Det vises her også til forklaringen til Bauer Brandel.

Ved oralt inntak vil det hovedsakelige opptaket skje i tarmen (absorbent). Spørsmålet er om og hvordan legemiddelet løser seg opp (løselighet/solubility) og deretter går gjennom tarmveggen og inn i blodbanen (permeabilitet/ permeability). Spørsmålet om absorpsjon og



biotilgjengelighet blir følgelig et spørsmål om løselighet og permeabilitet som er hovedfaktorer i det biofarmaceutiske klassifiseringssystemet.

Retten er enig med begge parter at fagpersonen i 1999 for å løse problemet med bedret biotilgjengelighet for Tadalafil ville startet med en preformuleringsstudie. Formålet er å fastslå grunnleggende fysiske og kjemiske egenskaper for et legemiddelmolekyl og andre utledede egenskaper for legemiddelpulveret. Partene er imidlertid uenige i hvor langt en ville gå i en slik preformuleringsstudie.

Retten peker her på at fagpersonen er et team med kunnskap om legemiddelformulering og farmakologi. Retten finner det klart at man her ville utprøvd fagets alminnelige kunnskaper i 1999 på feltet for å danne en basis for hva man siden ville gjøre for å forsøke å løse problemet. For fagpersonen ville dette vært naturlig både for å vite mest mulig, for å spare tid og penger i det videre arbeidet og for å legge best mulig grunnlag for å finne en løsning. For fagpersonen vil det alltid være et forsøk på å gjøre det enkelt. Retten finner således at fagpersonen ville benyttet vanlige og kjente farmaceutiske, biofarmaceutiske og kjemiske metoder for å finne ut mest mulig om tadalafils egenskaper i en slik preformuleringsstudie.

BCS (Biopharmaceutics Classification System) er en måte å klassifisere stoff på grunnlag av deres løselighet og permeabilitet:

- Klasse I - høy løselighet og høy permeabilitet,
- Klasse II - høy permeabilitet og lav løselighet,
- Klasse III - lav permeabilitet og høy løselighet,
- Klasse IV - lav permeabilitet og lav løselighet.

Tadalafil er i BCS klasse 2 med lav løselighet og høy permeabilitet

En enkel første tilnærming er Lipinski's Rule of Five som er en tommelfingerregel utviklet for å hjelpe til med utvelgelse av legemiddelkandidater i tidlig fase, benyttet for å forutsi sannsynligheten for hvorvidt en legemiddelforbindelse vil oppvise dårlig absorpsjon og biotilgjengelighet eller gjennomtrengning. Består av fire regler; dersom alle fire er oppfylt er dårlig absorpsjon sannsynlig. Dersom hvilke som helst to (eller flere) er oppfylt, da er dårlig absorpsjon og biotilgjengelighet ansett å være mulig. De fire reglene er:

1. Det finnes mer enn 5 hydrogenbindingsdonorer i forbindelsen,
2. Molekylvekten (dvs. molekylær masse) til forbindelsen er høyere enn 500 Dalton,
3. logP for forbindelsen er høyere enn 5, og
4. Det finnes mer enn 10 hydrogenbindingsakseptorer i forbindelsen.

Det vil ifølge den regelen være sannsynlig at tadalafil vil utvise god gjennomtrengning eller permeabilitet over tarmbarrieren. Det ville vært kjent for fagpersonen i 1999. Ved en slik studie ville det blitt funnet at tadalafil sannsynligvis har lav løselighet, "practically insoluble", men at det har god permeabilitet.

En annen tilnærming er logP eller fordelingskoeffisienten som er det logaritmiske forholdet til konsentrasjonen av denne forbindelsen i to ikke-blandbare væsker, det vil si fordelingen mellom et organisk løsningsmiddel og et vannbasert løsningsmiddel. For eksempel blir logP typisk benyttet for å karakterisere hvorvidt en forbindelse har større sannsynlighet for å løses i et organisk løsningsmiddel eller i vann, og dersom det første er tilfelle så blir den ansett å være en lipofil/hydrofob forbindelse, og dersom det siste er tilfelle blir den ansett å være en lipofil/hydrofil forbindelse. Jo høyere logP-verdien er, jo mer lipofil er forbindelsen.

Ingen av modellene egnet til å reflektere helt spesifikke forhold in vivo, og er mere karakterisert som tommelfingerregler enn egentlige kvantitative modeller. Alle modellene vil ha en betydelig feilmargin. Yu skriver i 1996 i "Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption":

"Very often we may find that a theoretical model inappropriately explains experimental results."

Retten finner at fagpersonen ville ha gjennomført praktiske forsøk for å finne ut om de teoretiske modellene stemte med enkle forsøk. I disse praktiske forsøkene ville fagpersonen velge parametere som i størst mulig grad reflekterer forhold i det levende (in vivo).

Fagpersonen visste at det er stor forskjell på måling av løselighet om den måles i vann eller i en væske som ligner tarmvæske. Det er mer relevant med forsøk med løselighet i en kunstig og biorelevant væske som ligner tarmvæske (Simulated Intestinal Fluid, SIF) enn i vann. Det vises til Lin fra 1968 "Interdependence of Physiological Surfactant and Drug Particle Size on the Dissolution Behavior of Water-Insoluble Drugs" og Yu (op.cit) 1996. Fagpersonen ville videre vente høyere løselighet når målt i forhold som er nærmere forholdene i mage-tarm nemlig ved måling i simulated intestinal fluid ved 37 grader Celsius. Løselighet vil være avhengig av overflateareal og metningskonsentrasjon i løsningen, dvs. det går fort i begynnelsen og deretter langsommere. Det er videre en konstant, K, som ikke endres.

Fagpersonen ville gjennomført Caco-2 test i 1999, det vises til forklaringene til Blakey og Bauer-Brandl om at dette var i vanlig bruk i selskapene i 1999. Det vises også til Yee 1997 i "In Vitro Permeability Across Caco-2 Cells (Colonic) Can Predict In Vivo (Small Intestinal) Absorption in Man –Fact or Myth". Kulturer av Caco-2-cellemonolag blir benyttet i den farmasøytiske industrien som en in vitro-modell for slimhinnen i den humane tynntarmen for å forutse absorpsjonen av oralt administrerte legemidler. Caco-2-celler er humane epitelceller som når de dyrkes ved spesifikke betingelser ligner på enterocytene som kler tynntarmen.

Ved en slik Caco-test ville det vist seg at de teoretiske antakelsene om at tadalafil hadde høy grad av permeabilitet. I Blakeys rapport framgår Tadalafil har en høy permeabilitet ettersom absorpsjonsgraden etter oral administrasjon 97 % av en gitt dose. En legemiddelsubstans klassifiseres å ha høy permeabilitet når absorpsjonsgraden overstiger 85 % av en gitt dose.

En foreløpig oppsummering tilsier dermed at fagpersonen i 1999 ville visst at tadalafil har lav løselighet og høy permeabilitet. Dette ville vært fastslått i preformuleringsstudiene.

Fagpersonen ville dessuten vite at opptaket i tarmen vil være bedre enn kva en teoretisk regner ut i fra statiske forsøk i beholder. Michael Edward Aulton forklarte at noe væske alltid vil forlate magen, det er en åpning 2 mm slik at det vil bli en gradvis tømming av magesekken gjennom den nedre mageåpningen. Halve tablettene vil forlate magen i løpet av 8 til 15 minutter. Den teoretiske konsentrasjonen i et lukket system  $kA(C_s - C)$  vil bli null når  $C_s - C$  er null. Dette vil ikke skje i tarmen hvor det hele tiden tas opp og dermed holdes den oppløste konsentrasjonen lav i tarmen (s.k. sink conditions). Løseligheten vil følgelig bedre in vivo i et menneske (eller annet pattedyr) enn i et laboratorieeksperiment in vitro. Det samme vil gjelde for permeabiliteten gjennom tarmveggen fordi det kommer ny væske på den andre siden av tarmveggen (dvs. blodomløpet) slik at konsentrasjonsforskjellen i noen grad opprettholdes.

Retten finner det klart at det var del av fagets alminnelige kunnskap på patentets prioritetsdato at redusert partikkelstørrelse forbedrer oppløsningshastigheten, absorpsjonen og biotilgjengeligheten.

Det vises til Amidon 1981, "Drug Derivatization as a Means of Solubilization: Physicochemical and Biochemical Strategies" hvor det heter: "Quite often the first approach to increase the dissolution rate of drugs in this class [BCS class 2] is micronisation."

Aulton, 1988 "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design" side 163 og 164: "It is now generally recognized that poorly soluble drugs showing a dissolution rate-limiting step in the absorption process will be more readily bioavailable when administered in a finely subdivided form with a larger surface than as a coarse material. [...] The fine material often in micronized form with larger specific surface dissolves at faster rates which can lead to improved drug absorption by passive diffusion."

Lieberman, Lachman & Schwarz, Wadke 1989 "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" "It is now generally recognized that poorly soluble drugs showing a dissolution rate-limited step in the absorption process will be more readily bioavailable when administered in a finely subdivided state than as a coarse material. (...) Because of these significant roles, it is important to decide on a desired size range, and thence to maintain and control

it. It is probably safest to grind most new drugs having particles that are above approximately 100 µm in diameter. If the material consists of particles primarily 30 µm or less in diameter, then grinding is unnecessary, except if the material exists as needles - where grinding may improve flow and handling properties, or if the material is poorly water-soluble where grinding increases dissolution rate. Grinding should reduce coarse material

Gibaldi, 1991 "Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics" side 51: "A drug dissolves more rapidly when its surface area is increased. This is usually accomplished by reducing the particle size of the drug. Many poorly soluble, slowly dissolving drugs are marketed in micronized or microcrystalline form. Particle size reduction usually results in more rapid and complete absorption.

Remington, 1995 "The Science and Practice of Pharmacy". "Gastrointestinal absorption of a poorly soluble drug may be affected by the particle size distribution. If the dissolution rate of the drug is less than the diffusion rate to the site of absorption and the absorption rate itself, then the particle size of the drug is of great importance. Smaller particles should increase dissolution rate and thus, bring about more rapid gastrointestinal absorption."

Lieberman, Lachman, Schwartz, 1990, Pharmaceutical Dosage form (Stavchansky, McGinity) Bioavailability in Tablet Technology side 108.

"Since dissolution rate is directly proportional to surface area [...], a decrease in size of the primary particles of the drug will create a greater surface area in contact with the dissolution medium, resulting in a faster rate of solution. This becomes important when the absorption is rate-limited by the dissolution process. Particle size is generally important for poorly or slowly soluble drugs."

Seth U.S. • Patent Number: 721,709 Jan. 26, 1988, "As has been mentioned above a conventional method for increasing the rate of dissolution of solids is by reduction of their particle size by micronisation or similar dry grinding methods, [...]"

Spørsmålet er dermed om fagpersonen ville ha prøvd mikronisering med rimelig forventning av suksess gjennom økning av absorpsjon og biotilgjengelighet.

Retten finner dette klart at reduksjon av partikkelstørrelsen ville også vært nærliggende for fagpersonen å løse det tekniske problem i forhold til WO '131 med å tilveiebringe en formulering av tadalafil med forbedret absorpsjon og biotilgjengelighet.

Dette ville vært den mest nærliggende løsningen. Mindre partikler har også større mulighet for oppløsning i væske. Det skyldes rette og slett at overflaten blir forholdsvis større. Det er en overveldende faglitteratur som tilsier at dette er en metode som ville prøves for å bedre absorpsjonen og biotilgjengeligheten.

Saksøkte har med styrke anført at føringene som ligger i det nærmeste motholdet, Butler WO 131, ikke ville forsøkt mikronisering, men en løsning med ko-presipitat til en solid solution eller en solid dispersion. Aulton (1988) beskriver det slik: "Kopresipitat  
Dersom virkestoffer, fortrinnsvis med tillegg av høyst polymere bærere, dispergeres eller oppløses og deretter separeres fra solvatet, frembringes faste dispersjoner eller faste løsninger, såkalte kopresipitater. Slike preparater inneholder virkestoffet i en meget fin fordeling. (...) Virkestoffets oppløselighet og oppløsningshastighet vil bli betydelig økt ved den kolloide fordelingen(...)

Retten er ikke enig i dette. Retten finner det mest nærliggende at fagpersonen ville forsøkt fagets standardløsning på problemet, nemlig mikronisering av den aktive legemiddelsubstansen, før en forsøkte mer avanserte og kompliserte løsninger. Selv om nærmeste mothold peker i en retning, så vil ikke det hindre fagpersonen å utøve fagets alminnelige viten, spesielt ikke når det er en så kjent teknikk.

Retten finner at en ikke hovedsakelig ville forsøkt med teoretiske modeller som er anført av saksøkte. Ingen av modellene var del av fagets alminnelige kunnskap eller teknikkens stand på patentets prioritetsdato det vises til Lipinsky, "Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability," J. Pharmacol. & Toxicol. Methods 44: 235-249 og Yu "An Integrated Model for Determining Causes of Poor Oral Drug Absorption," Pharm. Research 16(12): 1883-1887 (september 1999). Det var forskning rundt teoretiske modeller, men ingen konsensus om relevansen av de ulike modellene.

Disse modellene var i utgangspunktet utviklet for bruk under Drug Discovery fasen. Ingen av modellene egnet til å reflektere forhold in vivo, og modellene vil ofte gi ulik resultater, de har en betydelig feilmargin. Yu op.cit: "Very often we may find that a theoretical model inappropriately explains experimental results."

Fagpersonen ville i alle fall tillagt resultatene mindre vekt enn empiriske og etablerte eksperiment og studier.

Saksøkte har videre pekt på de mulige ulempene med mikronisering. Det er fare at det klumper seg. Dette er kjente problemer for fagpersonen som i tilfelle det oppstår forsøkes løst ved å endre overflatespenning eller blande inn andre stoffer. Retten finner det klart at det ikke ville hindret forsøk med mikronisering. Det vises til den omfattende litteraturen og kunnskapen om hvordan en løser slike problemer.

UK Patents Court skriver om det slik:

"However, micronisation is not just an item in a list of common general knowledge techniques to be tried to improve the situation when one has a BCS class II drug, it is at the top of the list to be considered." (avsnitt 419)

Wadke gir anvisning på at fagpersonen bør mikronisere uansett når partikkelstørrelsen er over 100 µm. "Rå" tadalafil partikkelstørrelse 75- 200 µm, med bred partikkelstørrelsesfordeling. Mikronisering er en enkel metode, det ble bekreftet av Aulton og Bauer-Brandl

Retten viser til UK Patents Court og siterer:

"Prof. Buckton's view was that the skilled person would always try to apply the "KISS" approach ("Keep It Simple Stupid"). Prof. Frijlink agreed that the formulator would always consider simple methods before complex ones."

UK Patents Court op.cit. avsnitt 420

"A point on micronisation is that it can lead to aggregation. The formulator knows that. It would not deter them and would not diminish whatever expectation they had in achieving a good result."

Retten peker videre på det klare friholdelsesbehovet ved anvendelse av svært kjent teknikk som mikronisering er for legemidler. Ved å anerkjenne dette ville en åpne for at andre tok ut patent på slik mikronisering og dermed skapte problemer for rettighetshaver for originalpatentet. Dette ville være lite ønskelig spesielt når mikroniseringen ikke tilfører uventede resultater. Resultatene er nettopp i samsvar med fagets alminnelige og etablerte kunnskap om forventet og beskrevet effekt av mikronisering.

Mikronisering har noen ulemper. Det er fare at de klumper seg. Det kan løses ved en intensiv blandingsprosess, å endre overflatespenning med granuleringsvæske eller blande i andre stoffer. Dette var kjent teknikk i 1999.

Samlet finner retten at fagpersonen ikke bare kunne foretatt mikronisering av tadalafil i 1999 for å bedre absorpsjonen og biotilgjengeligheten. Retten finner det klart at et team av fagpersoner uten inventive (oppfinneriske) evner ville ha prøvd mikronisering med *rimelig forventning av suksess*. Dette ville vært i samsvar med fagets grunnleggende kunnskap og det første en fagperson ville forsøke for å løse dette problemet. Mikronisering er, og var i 1999, den mest nærliggende løsning på det tekniske problemet.

Etter dette finner retten at patentet ikke har tilstrekkelig oppfinneshøyde slik at det må kjennes ugyldig.

**Sakskostnader.**

Actelion Pharmaceuticals Ltds har vunnet saken og har rett til å få erstattet sine sakskostnader jf. tvisteloven § 20-2. Advokat Hanssen-Bauer har framlagt en sakskostnadsoppgave med salær på kr 3 691 450 tilleggsutgifter med kr 238 291,80, utgifter til honorar, reise og opphold for sakkyndige vitner med kr 1 954 271 totalt kr 5 884 012,80. Det har ikke kommet innvendinger på oppgaven, og retten legger den til grunn. I tillegg kommer rettsgebyr for hovedforhandling på 6 dager med kr 21525 og salær, reise og opphold til fagkyndige meddommere kr 303149,65. De totale sakskostnadene blir kr 6208687,45.

Dommen er enstemmig.

Dommen er ikke avsagt innen lovens frist. Grunnen er dødsfall i familien, sykdom omfattende sak og stor arbeidsbyrde.

## DOMSSLUTNING

1. NO 321 602 kjennes ugyldig.
2. I sakskostnader betaler Icos Corporation 6 208 687,45 – seksmillionertohundreogåttetusensekshundreåttisjukommaførtifem - kroner til Actelion Pharmaceuticals Ltds kroner innen 2 – to- uker fra dommens forkynnelse.

Retten hevet

Dagfinn Grønvik

Jørn Sonnergaard

Hans Lennernäs

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker vedlegges.



## Rettledning om ankeadgangen i sivile saker

Reglene i tvisteloven kapitler 29 og 30 om anke til lagmannsretten og Høyesterett regulerer den adgangen partene har til å få avgjørelser overprøvd av høyere domstol. Tvisteloven har noe ulike regler for anke over dommer, anke over kjennelser og anke over beslutninger.

Ankefristen er én måned fra den dagen avgjørelsen ble forkynt eller meddelt, hvis ikke noe annet er uttrykkelig bestemt av retten. Ankefristen avbrytes av rettsferien. Rettsferie er følgende: Rettsferiene varer fra og med siste lørdag før palmesøndag til og med annen påskedag, fra og med 1. juli til og med 15. august og fra og med 24. desember til og med 3. januar, jf. domstoloven § 140.

Den som anker må betale behandlingsgebyr. Den domstolen som har avsagt avgjørelsen kan gi nærmere opplysning om størrelsen på gebyret og hvordan det skal betales.

### Anke til lagmannsretten over dom i tingretten

Lagmannsretten er ankeinstans for tingrettens avgjørelser. En dom fra tingretten kan ankes på grunn av feil i bedømmelsen av faktiske forhold, rettsanvendelsen, eller den saksbehandlingen som ligger til grunn for avgjørelsen.

Tvisteloven oppstiller visse begrensninger i ankeadgangen. Anke over dom i sak om formuesverdi tas ikke under behandling uten samtykke fra lagmannsretten hvis verdien av ankegjensstanden er under 125 000 kroner. Ved vurderingen av om samtykke skal gis skal det blant annet tas hensyn til sakens karakter, partenes behov for overprøving, og om det synes å være svakheter ved den avgjørelsen som er anket eller ved behandlingen av saken.

I tillegg kan anke – uavhengig av verdien av ankegjensstanden – nektes fremmet når lagmannsretten finner det klart at anken ikke vil føre fram. Slik nekting kan begrenses til enkelte krav eller enkelte ankegrunner.

Anke framsettes ved skriftlig ankeerklæring til den tingretten som har avsagt avgjørelsen. Selvprosederende parter kan inngi anke muntlig ved personlig oppmøte i tingretten. Retten kan tillate at også prosessfullmektiger som ikke er advokater inngir muntlig anke.

I ankeerklæringen skal det særlig påpekes hva som bestrides i den avgjørelsen som ankes, og hva som i tilfelle er ny faktisk eller rettslig begrunnelse eller nye bevis.

Ankeerklæringen skal angi:

- ankeinstansen
  - navn og adresse på parter, stedfortredere og prosessfullmektiger
  - hvilken avgjørelse som ankes
  - om anken gjelder hele avgjørelsen eller bare deler av den
  - det krav ankesaken gjelder, og en påstand som angir det resultatet den ankende parten krever
  - de feilene som gjøres gjeldende ved den avgjørelsen som ankes
  - den faktiske og rettslige begrunnelse for at det foreligger feil
  - de bevisene som vil bli ført
  - grunnlaget for at retten kan behandle anken dersom det har vært tvil om det
  - den ankende parts syn på den videre behandlingen av anken
-

Anke over dom avgjøres normalt ved dom etter muntlig forhandling i lagmannsretten. Ankebehandlingen skal konsentreres om de delene av tingrettens avgjørelse som er omtvistet og tvilsomme når saken står for lagmannsretten.

#### Anke til lagmannsretten over kjennelser og beslutninger i tingretten

Som hovedregel kan en *kjennelse* ankes på grunn av feil i bevisbedømmelsen, rettsanvendelsen eller saksbehandlingen. Men dersom kjennelsen gjelder en saksbehandlingsavgjørelse som etter loven skal treffes etter et skjønn over hensiktsmessig og forsvarlig behandling, kan avgjørelsen for den skjønnsmessige avveiningen bare angripes på det grunnlaget at avgjørelsen er uforsvarlig eller klart urimelig.

En *beslutning* kan bare ankes på det grunnlaget at retten har bygd på en uriktig generell lovforståelse av hvilke avgjørelser retten kan treffe etter den anvendte bestemmelsen, eller på at avgjørelsen er åpenbart uforsvarlig eller urimelig.

Kravene til innholdet i ankeerklæringen er som hovedregel som for anke over dommer.

Etter at tingretten har avgjort saken ved dom, kan tingrettens avgjørelser over saksbehandlingen ikke ankes særskilt. I et slikt tilfelle kan dommen isteden ankes på grunnlag av feil i saksbehandlingen.

Anke over kjennelser og beslutninger settes fram for den tingretten som har avsagt avgjørelsen. Anke over kjennelser og beslutninger avgjøres normalt ved kjennelse etter ren skriftlig behandling i lagmannsretten.

#### Anke til Høyesterett

Høyesterett er ankeinstans for lagmannsrettens avgjørelser.

Anke til Høyesterett over *dommer* krever alltid samtykke fra Høyesteretts ankeutvalg. Slikt samtykke skal bare gis når anken gjelder spørsmål som har betydning utenfor den foreliggende saken, eller det av andre grunner er særlig viktig å få saken behandlet av Høyesterett. – Anke over dommer avgjøres normalt etter muntlig forhandling.

Høyesteretts ankeutvalg kan nekte å ta til behandling anker over *kjennelser og beslutninger* dersom de ikke reiser spørsmål av betydning utenfor den foreliggende saken, og heller ikke andre hensyn taler for at anken bør prøves, eller den i det vesentlige reiser omfattende bevisspørsmål.

Når en anke over kjennelser og beslutninger i tingretten er avgjort ved kjennelse i lagmannsretten, kan avgjørelsen som hovedregel ikke ankes videre til Høyesterett.

Anke over lagmannsrettens kjennelse og beslutninger avgjøres normalt etter skriftlig behandling i Høyesteretts ankeutvalg.

---