

RECHTBANK DEN HAAG

Civiel recht

Zittingsplaats 's-Gravenhage

Zaaknummer: C/09/654337 / HA ZA 23-858

Vonnis van 22 januari 2025

in de zaak van

SYNTHON B.V.,
te Nijmegen,
eisende partij,
hierna te noemen: Synthon,
advocaat: mr. K.M.L. Bijvank,

tegen

1. de vennootschap naar buitenlands recht
ASTELLAS PHARMA, INC.,
te Tokyo (Japan),
2. de vennootschap naar buitenlands recht
MEDIVATION PROSTATE THERAPEUTICS, LLC.,
te Delaware (Verenigde Staten van Amerika),
gedaagde partijen,
hierna samen te noemen: Astellas,
advocaat: mr. F.W.E. Eijsvogels.

De zaak is voor Synthon inhoudelijk behandeld door mr. Bijvank voornoemd, mr. M.G.R. van Gardingen, mr. J. de Groot en mr. B.B. van der Wansem, advocaten te Amsterdam. De zaak is voor Astellas inhoudelijk behandeld door mr. Eijsvogels voornoemd, mr. T.M. Blomme, mr. N.C. Rodriguez Arigon en mr. I.M. ten Brink, advocaten te Amsterdam, en dr. J.H.J. den Hartog, octrooigemachtigde.

1. De procedure

- 1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:
- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 8 juni 2023, waarin werd toegestaan om volgens het versneld regime in octrooizaken te procederen;
 - de dagvaarding van 13 juni 2023;
 - de akte houdende overlegging producties, van Synthon van 27 september 2023, met producties EP01 t/m EP51;
 - de conclusie van antwoord van Astellas van 6 december 2023, met producties GP01 t/m GP22;
 - akte houdende overlegging nadere producties van Synthon van 10 april 2024, met producties EP52 t/m EP55;

- akte houdende overlegging nadere producties van Astellas van 10 april 2024, met producties GP23 t/m GP26;
- de e-mailberichten van partijen van 12 en 15 april 2024 en de beslissing van de rechtbank daarop van 16 april 2024, inhoudende dat productie EP52 zoals ingediend wordt geweigerd wegens overschrijding van de woordenlimiet van artikel 6.2 VRO-Reglement, dat Synthon de gelegenheid krijgt om productie EP52 ingekort tot 3.000 woorden in het geding te brengen en dat Synthon productie EP55 dient in te trekken;
- de indiening van de herziene versie van productie EP52 en de intrekking van productie EP55 door Synthon;
- de akte houdende overlegging reactieve producties van Synthon van 8 mei 2024, met producties EP56 t/m EP59;
- de akte houdende overlegging reactieve producties van Astellas van 8 mei 2023, met producties GP27 en GP28;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties van Astellas van 10 mei 2024, met producties GP29 en GP30;
- de e-mailberichten van partijen van 15 en 16 mei 2024 en de beslissing van deze rechtbank van 17 mei 2024, waarbij producties GP29 en GP30 zijn toegestaan en partijen in verband daarmee extra woorden in de schriftelijke pleitnotities is toegestaan en in welke laatste e-mail partijen tevens is verzocht zich uit te laten over een eventuele aanhouding van de procedure in afwachting van de beslissing van de Technische Kamer van Beroep van het EOB¹, ervan uitgaande dat tegen de beslissing van de Oppositiedivisie van het EOB (hierna; de OD) beroep wordt ingesteld; definitief over de geldigheid heeft beslist;
- de e-mails van partijen van 21 en 22 mei 2024 en de e-mail van de rechtbank van 24 mei 2024 waarbij is beslist dat de procedure, gezien de inhoud van de reacties van partijen, onverkort doorgang zal vinden;
- de pleitnotities van Synthon;
- de pleitnotities van Astellas;
- de reactie van Astellas op de pleitnota van Synthon.

1.2. Op 7 juni 2024 heeft de mondelinge behandeling plaatsgevonden in hybride vorm, waarbij een deel van de aanwezigen in de zittingszaal aanwezig was en een deel heeft deelgenomen via een videoverbinding (MCU). Aan de zitting hebben deelgenomen: partijen, hun advocaten, de octrooigemachtigde, de deskundige aan de zijde van Synthon dr. D. Miller en de deskundigen aan de zijde van Astellas prof. dr. G. van den Mooter en prof. dr. H.W. Frijlink. De rechtbank heeft vragen gesteld en vervolgens hebben partijen gere- en dupliceerd, Synthon aan de hand van een overgelegde op schrift gestelde repliek.

1.3. Vonnis is nader bepaald op heden.

2. De feiten

Partijen

2.1. Synthon is een wereldwijd opererend Nederlands bedrijf dat generieke geneesmiddelen ontwikkelt en produceert.

¹ Europees Octrooibureau

2.2. Astellas Pharma Inc. is een wereldwijd opererend Japans bedrijf dat zich bezighoudt met onderzoek naar en de ontwikkeling en verhandeling van geneesmiddelen.

2.3. Medivation Prostate Therapeutics LLC is een Amerikaans bedrijf dat zich toe legt op de ontwikkeling van therapieën voor de behandeling van ernstige ziekten waarvoor maar beperkt behandelingen beschikbaar zijn. Medivation werkte samen met Astellas aan de ontwikkeling van een medicijn voor de behandeling van prostaat- en borstkanker (enzalutamide) en is in 2016 overgenomen door Pfizer.

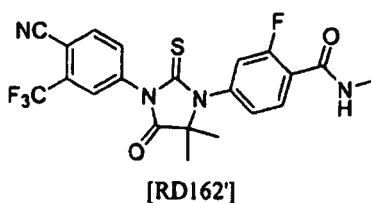
Enzalutamide

2.4. Enzalutamide is de werkzame stof in het geneesmiddel dat onder de (merk)naam Xtandi® door Astellas in Europa op de markt wordt gebracht. Xtandi is geïndiceerd voor de behandeling van prostaatkanker. Xtandi was aanvankelijk beschikbaar in de vorm van capsules bevattende 40 mg enzalutamide. Deze capsules waren relatief groot (ongeveer 20 mm x 9 mm). De dagelijkse dosering betrof 160 mg. Later zijn de capsules vervangen door tabletten bevattende 40 mg en 80 mg enzalutamide.

2.5. Enzalutamide wordt onder bescherming gesteld in Europees Octrooi EP 1 893 196 B1 (hierna: EP 196) voor “*diarylhydantoin compound*”. EP 196 wordt gehouden door The Regents of the University of California. EP 196 is verleend op 18 januari 2012 op een internationale aanvraag van 29 maart 2006 gepubliceerd als PCT-aanvraag WO 2006/124118. EP 196 heeft een looptijd tot 29 maart 2026. OCNL heeft op basis van EP 196 een aanvullend beschermingscertificaat met nummer 300632 (hierna: ABC 632) verleend voor “Enzalutamide, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan”. ABC 632 heeft rechtskracht van 29 maart 2026 tot en met 24 juni 2028. Tegen EP 196 zijn door meerdere partijen nietigheidsvorderingen ingesteld bij deze rechtbank² en bij rechtbanken in het buitenland, waaronder het Verenigd Koninkrijk en Duitsland.

2.6. Conclusie 1 van EP 196 luidt:

1. A compound having the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

² Accord Healthcare Ltd en Accord Healthcare B.V. v. The Regents of the University of California en Astellas Pharma Inc. (C/09/654970, 23/903); Sandoz AG v. The Regents of the University of California en Astellas Pharma Inc. (C/09/654975, 23/904). De mondelinge behandeling in beide zaken vond plaats op 28 juni 2024.

Het octrooi EP 778

2.7. Astellas is houdster van Europees Octrooi EP 3 725 778 B1 (hierna: EP 778 of het octrooi) voor “*Formulations of Enzalutamide*”. EP 778 is verleend op 18 augustus 2021 op een aanvraag van 11 september 2013, waarbij een beroep wordt gedaan op prioriteit van US 201261699351 van 11 september 2012 (hierna: de prioriteitsdatum). EP 778 is van kracht in onder meer Nederland.

2.8. EP 778 is een afsplitsing (*divisional*) van EP 2 895 463 A1 (hierna: EP 463), ingediend als PCT-aanvraag WO 2014/043208 A1 (hierna: WO 208). EP 463 is tijdens de verleningsprocedure bij het EOB als ingetrokken beschouwd op 26 juni 2020. Astellas heeft meerdere afsplitsingen van EP 463 ingediend.

2.9. Tegen de verlening van EP 778 is door 11 partijen oppositie ingesteld, waaronder door Synthon. Aan het eind van de mondelinge behandeling op 8 en 9 april 2024 heeft de OD meegedeeld dat EP 778 (in de vorm van een nieuw hoofdverzoek, zie hierna onder 4.16) voldoet aan de vereisten van het EOV³. Deze beslissing is op schrift gesteld op 8 mei 2024. Tegen de beslissing is - onder meer door Synthon - hoger beroep ingesteld.

2.10. De conclusies van EP 778 luiden in de oorspronkelijke Engelse taal als volgt.

1. A solid pharmaceutical composition comprising a solid dispersion containing amorphous enzalutamide and a concentration-enhancing polymer, wherein the polymer is hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate.
2. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the amount of the polymer is 0.5 to 7 parts by weight, with respect to 1 part by weight of the enzalutamide.
3. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the amount of the polymer is 0.5 to 3 parts by weight, with respect to 1 part by weight of the enzalutamide.
4. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the amount of the polymer is 3 to 5 parts by weight, with respect to 1 part by weight of the enzalutamide.
5. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the amount of the polymer is 3 parts by weight, with respect to 1 part by weight of the enzalutamide.
6. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the amount of the polymer is 5 parts by weight, with respect to 1 part by weight of the enzalutamide.
7. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutical composition is in unit dosage form, containing 40 to 160mg of the enzalutamide per unit dosage form.
8. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the composition comprises more than one concentration-enhancing polymer.
9. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein at least 80% of the total amount of enzalutamide present is in an amorphous form.
10. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the solid dispersion comprises between 50% and 70% of enzalutamide.
11. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the solid dispersion is substantially homogenous such that the fraction of enzalutamide that is present in relatively pure amorphous domains within the solid dispersion is less than 20% by weight of the total amount of enzalutamide.
12. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the solid dispersion is prepared by spray drying.

³ Europees Octrooiverdrag

13. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the solid dispersion is prepared by hot melt extrusion.
14. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, further comprising a filler, a binder, a disintegrator, an acidulant, an effervescent agent, an artificial sweetener, a flavor, a lubricant, a coloring agent, a stabilizing agent, a buffer, an antioxidant, a glidant or mixture thereof.
15. A process of manufacturing a solid pharmaceutical composition according to claim 1, comprising:
 - (1) preparing the solid dispersion of amorphous enzalutamide and the polymer
 - (2) mixing and/or granulating the solid dispersion, and
 - (3) tableting the solid dispersion.
16. The process of claim 15 wherein step (2) comprises mixing the solid dispersion with one additive or two or more additives and granulating the mixture, and further comprising a step of tableting granules of the mixture.
17. The solid pharmaceutical composition of claim 1, which is a tablet.
18. The solid pharmaceutical composition of claim 17, wherein the tablet comprises 45-70 wt% of the solid dispersion, the dispersion comprising 55-65 wt% of the enzalutamide and hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate; preferably wherein the tablet comprises 45-55 wt% of the solid dispersion; or wherein the tablet comprises 55.3 wt% of the solid dispersion, the dispersion comprising 60 wt% of the enzalutamide and hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate.
19. The solid pharmaceutical composition of claim 1 for use in the treatment of a hyperproliferative disorder.
20. The solid pharmaceutical composition for use according to claim 19, wherein:
 - i) the hyperproliferative disorder is selected from the group consisting of benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, breast cancer and ovarian cancer; or
 - ii) the hyperproliferative disorder is prostate cancer and the prostate cancer is selected from the group consisting of hormone-refractory prostate cancer and hormonesensitive prostate cancer.

2.11. De onbestreden Nederlandse vertaling van de conclusies luidt als volgt.

1. Vaste farmaceutische samenstelling, omvattende een vaste dispersie die amorf enzalutamide en een concentratieverhogend polymeer bevat, waarbij het polymeer hydroxypropylmethylcelluloseacetaatsuccinaat is.
2. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de hoeveelheid van het polymeer 0,5 tot 7 gewichtsdelen is, ten opzichte van 1 gewichtsdeel van het enzalutamide.
3. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de hoeveelheid van het polymeer 0,5 tot 3 gewichtsdelen is, ten opzichte van 1 gewichtsdeel van het enzalutamide.
4. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de hoeveelheid van het polymeer 3 tot 5 gewichtsdelen is, ten opzichte van 1 gewichtsdeel van het enzalutamide.
5. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de hoeveelheid van het polymeer 3 gewichtsdelen is, ten opzichte van 1 gewichtsdeel van het enzalutamide.
6. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de hoeveelheid van het polymeer 5 gewichtsdelen is, ten opzichte van 1 gewichtsdeel van het enzalutamide.
7. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de farmaceutische samenstelling in de vorm van een eenheidsdosis is, bevattende 40 tot 160 mg van het enzalutamide per vorm van de eenheidsdosis.
8. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de samenstelling meer dan één concentratieverhogend polymeer omvat.
9. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij ten minste 80% van de totale hoeveelheid enzalutamide die aanwezig is, in een amorfe vorm is.
10. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de vaste dispersie tussen 50% en 70% enzalutamide omvat.
11. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de vaste dispersie nagenoeg homogeen is, zodat de fractie van enzalutamide die in relatief zuivere amorfe domeinen binnen de vaste dispersie aanwezig is, minder is dan 20% op basis van gewicht van de totale hoeveelheid enzalutamide.

12. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de vaste dispersie wordt bereid door sproeidrogen.
13. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de vaste dispersie wordt bereid door hetesmeltextrusie.
14. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, verder omvattende een vulmiddel, een bindmiddel, een desintegreermiddel, een aanzuurmiddel, een bruismiddel, een kunstmatig zoetmiddel, een smaakstof, een smeermiddel, een kleurmiddel, een stabilisatiemiddel, een buffer, een antioxidant, een glijmiddel of mengsel daarvan.
15. Werkwijze voor het vervaardigen van een vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, omvattende:
- (1) het bereiden van de vaste dispersie van amorf enzalutamide en het polymeer
 - (2) het mengen en/of granuleren van de vaste dispersie en
 - (3) het tableteren van de vaste dispersie.
16. De werkwijze volgens conclusie 15, waarbij stap (2) het mengen van de vaste dispersie met één additief of twee of meer additieven en het granuleren van het mengsel omvat, en verder omvattende een stap van het tableteren van granules van het mengsel.
17. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, die een tablet is.
18. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 17, waarbij de tablet 45-70 gew.-% van de vaste dispersie omvat, waarbij de dispersie 55-65 gew.-% van het enzalutamide en hydroxypropylmethylcelluloseacetaatsuccinaat omvat; bij voorkeur waarbij de tablet 45-55 gew.-% van de vaste dispersie omvat, of waarbij de tablet 55,3 gew.-% van de vaste dispersie omvat, waarbij de dispersie 60 gew.-% van het enzalutamide en hydroxypropylmethylcelluloseacetaatsuccinaat omvat.
19. De vaste farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1 voor gebruik bij de behandeling van een hyperproliferatieve stoornis.
20. De vaste farmaceutische samenstelling voor gebruik volgens conclusie 19, waarbij:
- i) de hyperproliferatieve stoornis is gekozen uit de groep die bestaat uit benigne prostaathyperplasie, prostaatkanker, borstkanker en eierstokkanker; of
 - ii) de hyperproliferatieve stoornis prostaatkanker is en de prostaatkanker is gekozen uit de groep die bestaat uit hormoonresistente prostaatkanker en hormoongevoelige prostaatkanker.

2.12. In de beschrijving van EP 778 is - voor zover hier van belang - het volgende opgenomen.

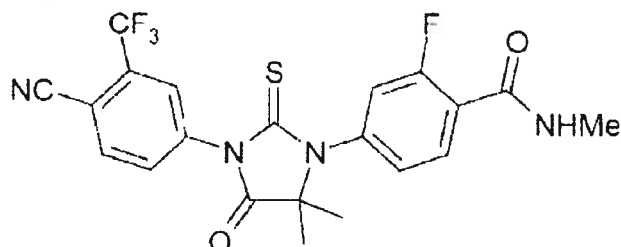
Description

TECHNICAL FIELD

[0001] This disclosure relates to solid formulations of enzalutamide. More particularly, this disclosure relates to pharmaceutical compositions comprising a solid dispersion containing enzalutamide and at least one polymer. Furthermore, this disclosure relates to methods for manufacturing such formulations and compositions, and to their use.

BACKGROUND

[0002] Enzalutamide is an androgen receptor signaling inhibitor. The chemical name is 4-{3-[4-cyano-3-(trifluoromethyl) phenyl]-5, 5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolid in-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide. The structural formula is:



[0003] Enzalutamide is used as an agent for treating castration-resistant prostate cancer. *See, e.g.*, US 7,709,517. Enzalutamide is provided commercially as a soft capsule (brand name "XTANDI®") filled with a liquid comprising 40 mg of enzalutamide per one capsule and pharmaceutical excipients. The daily dosage is 160 mg, and a patient therefore needs to take four capsules daily. Among other things, a suitable single tablet of reasonable size comprising the prescribed amount of enzalutamide and having suitable and advantageous solubility and/or dissolution stability and absorption would be advantageous as a suitable alternative to soft capsules.

[0004] The patent literature reports a sparingly soluble compound held on a gel-forming water-soluble polymer such as hydroxypropyl methylcellulose or hydroxypropylcellulose, as a solid dispersion, wherein the composition contains a salt substance to improve a disintegration time and dissolution profile and the like. *See, e.g.*, US2002/0031547. Use of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in a pharmaceutical composition comprising a sparingly soluble compound, prepared by a spray drying method, also has been reported to improve aqueous solubility and/or bioavailability. *See, e.g.*, US2002/0009494. Combining drugs with solubilizing polymers does not always improve bioavailability for a low-solubility drugs, however. Solubilization of a specific drug depends on its chemical structure and physical properties; therefore, whether any particular polymer will solubilize a specific drug is not necessarily predictable. It is often difficult and time-consuming to select polymers which achieve improved solubilization, because the drug-polymer interaction is poorly understood. For example, addition of polymers may actually speed dissolution of a drug, rather than provide enhanced concentration.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0005]

FIG. 1. PXRD Diffractograms of amorphous enzalutamide, three spray-dried dispersions of enzalutamide with concentration-enhancing polymers, and crystalline enzalutamide. *See Example 3.*

FIG. 2. Scanning Electron Micrograph (SEM) images of amorphous enzalutamide (100%A Spray-dried) and spray-dried dispersions (SDDs) comprising enzalutamide and HPMCAS or PVPVA. Before (Initial) and after 1 day exposure to a 50°C/75%RH environment. *See Example 6.*

FIG. 3 is a dissolution profile of the solid dispersions obtained by Example 17 (1 :3), 18 (1 :2), 19 (1 : 1.5), 20 (1 :1), 21 (1 :0.67) and 22 (1 :5) in Example 25.

FIG. 4 is a dissolution profile of the tablets obtained by Example 16 (1 :3), 18 (1 :2), and 21 (1 :0.67) in Example 25.

FIG. 5 is a dissolution profile of the initial tablet obtained by Example 17 and the tablet stored at 40°C and 75% relative humidity for 1 month in Example 26.

FIG. 6 is an X-ray diffraction spectrum of the solid dispersions prepared in Example 16 (1 :3), 18 (1 :2), 22 (1 :5) and 23 (1 :3) and crystalline drug substance obtained by measuring it immediately after its preparation.

FIG. 7 is an X-ray diffraction spectrum of the solid dispersion which was prepared in Example 17 and stored at 40°C and 75% relative humidity for 1 month in Example 29.

DETAILED DESCRIPTION

(...)

[0007] Enzalutamide is used as an agent for treating castration-resistant prostate cancer who have received docetaxel therapy; enzalutamide also is disclosed for treating breast cancer, prostate cancer, benign prostate hyperplasia and ovarian cancer; See, e.g., U.S. Patent 7,709,517.

[0008] The present invention is defined by the scope of the claims. Consequently, the invention relates to solid pharmaceutical compositions comprising a solid dispersion containing amorphous enzalutamide and a concentration-enhancing polymer, wherein the polymer is hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate. The invention also relates to a process of manufacturing of said pharmaceutical composition, comprising: (1) preparing the solid dispersion of amorphous enzalutamide and the polymer, (2) mixing and/ or granulating the solid dispersion, and (3) tableting the solid dispersion. The invention moreover relates to said compositions for use in the treatment of a hyperproliferative disorder. Other described disclosures or embodiments, which are not according to the claims, are for illustrative purposes only.

[0009] The present disclosure provides a solid dispersion having the properties such as improvement solubility and absorption of enzalutamide, and a pharmaceutical composition containing the solid dispersion which has dissolution stability.

[0010] Further, the present disclosure provides a method for making pharmaceutical composition which has dissolution stability of enzalutamide.

[0011] According to the present disclosure, (1) a pharmaceutical composition which improves solubility and absorption of enzalutamide, (2) a pharmaceutical composition which has rapid disintegrating property and dispersibility of enzalutamide when said pharmaceutical composition (tablet and the like) is used, and (3) a process of manufacturing the pharmaceutical composition which has said effect, can be provided.

[0012] These dosage forms provide unusually large enhancements in aqueous concentration in an environment of use. These compositions also provide the opportunity to dose the entire daily therapeutic dose of enzalutamide in a single dosage unit, by improving the oral bioavailability of the drug.

Amorphous enzalutamide

[0013] In the present invention, enzalutamide is amorphous (*i.e.*, in a non-crystalline state). Amorphous enzalutamide dissolves more quickly and to a greater extent than crystalline enzalutamide in an aqueous use environment, such as an aqueous dissolution medium of an *in vitro* dissolution test (*e.g.*, phosphate buffered saline or model fasted duodenal fluid or simulated gastric fluid) or the *in vivo* environment of the stomach or small intestine. This enhanced dissolution results in higher enzalutamide oral bioavailability, compared to crystalline drug. An example of a crystalline form of enzalutamide is Form A, characterized by the powder x-ray diffraction pattern designated 'Bulk Crystalline Drug' in FIG. 1.

[0014] In some embodiments, enzalutamide is greater than 80% amorphous (*i.e.*, containing less than 20% crystalline enzalutamide). In some embodiments, enzalutamide is greater than 90% amorphous (*i.e.*, containing less than 10% crystalline enzalutamide). In some embodiments, enzalutamide is greater than 95% amorphous (*i.e.*, containing less than 5% crystalline enzalutamide). In some embodiments, enzalutamide exhibits no crystalline character when measured by powder x-ray diffraction, by low angle x-ray scattering, by ¹³C-NMR, or by ¹⁹F-NMR.

[0015] Amorphous enzalutamide may be prepared by any known means, including spray-drying, hot melt extrusion, and precipitation from solution on addition of a non-solvent.

Pharmaceutical compositions

[0016] The exact amount (effective dose) of enzalutamide will vary from subject to subject, depending on, for example, the species, age, weight and general or clinical condition of the subject, the severity or mechanism of

any disorder being treated, the particular agent or vehicle used, the method and scheduling of administration, and the like.

[0017] The particular mode of administration and the dosage regimen will be selected by the attending clinician, taking into account the particulars of the case (e.g., the subject, the disease, the disease state involved, and whether the treatment is prophylactic). Treatment may involve daily or multi-daily doses of compound(s) over a period of a few days to months, or even years.

[0018] In general, however, a suitable dose will be in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg, e.g., from about 0.01 to about 100 mg/kg of body weight per day, such as above about 0.1 mg per kilogram, or in a range of from about 1 to about 10 mg per kilogram body weight of the recipient per day. For example, a suitable dose may be about 1 mg/kg, 10 mg/kg, or 50 mg/kg of body weight per day.

[0019] Enzalutamide conveniently administered in unit dosage form; for example, containing 0.05 to 10000 mg, 0.5 to 10000 mg, 5 to 1000 mg, 10 to 200 mg, or 40 to 160 mg of enzalutamide per unit dosage form.

[0020] Enzalutamide may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example, as two, three, four or more subdoses per day. The sub-dose itself may be further divided, e.g., into a number of discrete loosely spaced administrations; such as multiple inhalations from an insufflator.

[0021] In the present invention, compositions comprise amorphous enzalutamide and a concentration-enhancing polymer, wherein the polymer is hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate. In some embodiments, compositions comprise amorphous enzalutamide and more than one concentration-enhancing polymer.

[0022] Amorphous enzalutamide and a concentration-enhancing polymer may be physically mixed, that is the two materials, as separate powders, may be blended by methods known in the pharmaceutical arts, including dry-blending, dry-granulation, and wet granulation.

[0023] In the present invention, compositions comprise solid amorphous dispersions of enzalutamide and a concentration-enhancing polymer, wherein the polymer is hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate. In some embodiments, at least a major portion of the enzalutamide in the composition is amorphous. As used herein, the term "a major portion" of the enzalutamide means that at least 60% of the enzalutamide in the composition is in the amorphous form, rather than the crystalline form. In some embodiments, the enzalutamide in the dispersion is substantially amorphous. As used herein, "substantially amorphous" means that the amount of the enzalutamide in crystalline form does not exceed about 20%. In some embodiments, the enzalutamide in the dispersion is "almost completely amorphous, meaning that the amount of enzalutamide in the crystalline form does not exceed about 10%. Amounts of crystalline enzalutamide may be measured by powder X-ray diffraction, low angle x-ray scattering, differential scanning calorimetry (DSC), solid state ^{19}F -NMR, solid state ^{13}C -NMR, or any other standard quantitative measurement.

[0024] Compositions may contain from about 1 to about 80 wt % enzalutamide, depending on the dose of the drug and the effectiveness of the concentration-enhancing polymer. Enhancement of aqueous enzalutamide concentrations and relative bioavailability are typically best at low enzalutamide levels in the dispersion, typically less than about 75 wt %. In some embodiments, dispersions comprise greater than 20wt% and less than 75wt% enzalutamide. In some embodiments, dispersions comprise greater than 25wt% and less than 75wt% enzalutamide. In some embodiments, dispersions comprise greater than 50wt% and less than 70wt% enzalutamide.

(...)

[0037] Relative bioavailability of enzalutamide in the dispersions can be tested *in vivo* in animals or humans using conventional methods for making such a determination. An *in vivo* test, such as a crossover pharmacokinetic study, may be used to determine whether a composition of enzalutamide and concentration-enhancing polymer (or a composition comprised of amorphous enzalutamide without a concentration-enhancing polymer) provides an enhanced relative bioavailability compared with a control composition comprised of crystalline enzalutamide but no polymer as described above. In an *in vivo* crossover study a "test composition" of enzalutamide and polymer is dosed to half a group of test subjects and, after an appropriate washout period (at least 42 days) the same subjects are dosed with a "control composition" that comprises an equivalent quantity of

crystalline enzalutamide with no concentration-enhancing polymer present. The other half of the group is dosed with the control composition first, followed by the test composition. The relative bioavailability is measured as the area under the plasma drug concentration versus time curve (AUC) determined for the test group divided by the plasma AUC provided by the control composition. In some embodiments, this test/control ratio is determined for each subject, and then the ratios are averaged over all subjects in the study. *In vivo* determinations of AUC can be made by plotting the plasma concentration of drug along the ordinate (y-axis) against time along the abscissa (x-axis), and using the trapezoidal rule method.

[0038] Thus, as noted above, one embodiment is one in which the relative bioavailability of the test composition is at least about 1.25 relative to a control composition comprised of crystalline enzalutamide but with no concentration-enhancing polymer as described above. (That is, the *in vivo* AUC provided by the test composition is at least about 1.25-fold the *in vivo* AUC provided by the control composition.) In some embodiments, the relative bioavailability of the test composition is at least about 2, relative to a control composition composed of crystalline enzalutamide but with no concentration-enhancing polymer present, as described above. The determination of AUCs is a well-known procedure and is described, for example, in Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986).

[0039] To carry out the *in vivo* AUC measurements for enzalutamide, the enzalutamide test and control compositions should be dosed at a 160 mg dose to a cohort of at least 24 subjects in the fasted state. Blood samples should be collected at 0 time (pre-dose), and at post-dose times 15, 30, and 45 minutes; and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours; and at 0 and 12 hours on day 2; and at 0 hours on days 3, 5, and 7 (where 0 hours on days 2, 3, 5, and 7 correspond to the time of day when dosing occurred on day 1).

[0040] Relative bioavailability is measured using $AUC_{0-7\text{days}}$. The absolute value of the $AUC_{0-7\text{days}}$ is also used to determine if a dispersion formulation falls within compositions of this disclosure: *i.e.*, pharmaceutical compositions comprising a solid amorphous dispersion of enzalutamide and a concentration-enhancing polymer, which when dosed to a cohort of 24 or more humans at a dose of 160 mg provides a mean area under the plasma enzalutamide concentration vs. time curve from the time of dosing to 7 days after dosing, $AUC_{0-7\text{days}}$, which is greater than $150 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$. This constraint applies to other doses as well, providing a plasma $AUC_{0-7\text{days}}$ which is greater than $(150 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml})/(160 \text{ mg})$ or more generally greater than $0.94 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}\cdot\text{mg}$, where mg refers to the weight of the enzalutamide dose.

[0041] Inspection of the plasma enzalutamide concentration versus time curves for the dosed subjects will give the maximum enzalutamide concentration C_{max} achieved during the post-dose period. A mean C_{max} can be calculated for the cohort of subjects. This disclosure provides a pharmaceutical composition comprising a solid amorphous dispersion of enzalutamide and a concentration-enhancing polymer, said dispersion when dosed to a cohort of 24 or more humans at a dose of 160 mg providing a mean maximum plasma enzalutamide concentration C_{max} which is greater than $2 \mu\text{g}/\text{ml}$. In some embodiments, greater than $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$. This constraint applies to other doses as well, providing a C_{max} greater than $(2 \mu\text{g}/\text{ml})/(160 \text{ mg})$, where mg refers to the weight of the enzalutamide dose. In some embodiments, C_{max} is greater than $(2.5 \mu\text{g}/\text{ml})/(160 \text{ mg})$; this constraint can be expressed as providing a C_{max} greater than $12.5 \text{ ng}/\text{ml}\cdot\text{mg}$. In some embodiments, C_{max} is greater than $15.6 \text{ ng}/\text{ml}\cdot\text{mg}$.

[0042] Concentration-enhancing polymers suitable for use in the compositions are be inert, in the sense that they do not chemically react with enzalutamide, are pharmaceutically acceptable (*i.e.* are non-toxic), and have at least some solubility in aqueous solution at physiologically relevant pHs (e.g. 1-8). The concentration-enhancing polymer can be neutral or ionizable, and should have an aqueous-solubility of at least $0.1 \text{ mg}/\text{ml}$ over at least a portion of the pH range of 1-8.

[0043] A polymer is a "concentration-enhancing polymer" if it meets at least one, or, in some embodiments, both, of the following conditions. The first condition is that the concentration-enhancing polymer increases the *in vitro* MDC of enzalutamide in the environment of use relative to a control composition consisting of an equivalent amount of crystalline enzalutamide but no polymer. That is, once the composition is introduced into an environment of use, the polymer increases the aqueous concentration of enzalutamide relative to the control composition. In some embodiments, the polymer increases the MDC of enzalutamide in aqueous solution by at

least 2-fold relative to a control composition; in some embodiments, by at least 5-fold; in some embodiments, by at least 10-fold. The second condition is that the concentration-enhancing polymer increases the AUC90 of the enzalutamide in the *in vitro* environment of use relative to a control composition consisting of enzalutamide but no polymer as described above. That is, in the environment of use, the composition comprising the enzalutamide and the concentration-enhancing polymer provides an area under the concentration versus time curve (AUC90) for any period of 90 minutes between the time of introduction into the use environment and about 270 minutes following introduction to the use environment that is at least 2-fold that of a control composition comprising an equivalent quantity of enzalutamide but no polymer. In some embodiments, the AUC provided by the composition is at least 5-fold; in some embodiments, at least 10-fold that of the control composition.

(...)

[0061] While, as listed above, a wide range of polymers may be used to form dispersions of enzalutamide, the inventors have found that relatively hydrophobic polymers have shown the best performance as demonstrated by high MDC and AUC90 *in vitro* dissolution values. In particular, cellulosic polymers that are aqueous insoluble in their nonionized state but are aqueous soluble in their ionized state perform particularly well. A particular subclass of such polymers are the so-called "enteric" polymers which include, for example, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) and certain grades of hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate (HPMCAP) and cellulose acetate trimellitate (CAT). Dispersions formed from such polymers generally show very large enhancements in the maximum drug concentration achieved in dissolution tests relative to that for a crystalline drug control.

[0062] In some embodiments, concentration-enhancing polymers for use in dispersions with enzalutamide are hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylmethylcellulosephthalate (HPMCP), polyvinylpyrrolidonevinylacetate (PVP-VA), copolymers of methacrylic acid and methyl-methacrylate (approximate 1: 1 ratio) available as EU DRAG IT L-100®, and graft copolymers of polyethyleneglycol, polyvinylcaprolactam, and polyvinylacetate, one commercially available version of a graft copolymer is known as SOLUPLUS®. Only compositions, which contain hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate as concentration-enhancing polymer, are according to the claimed invention.

(...)

[0065] To obtain the best performance, particularly upon storage for long times prior to use, it is preferred that the enzalutamide remain, to the extent possible, in the amorphous state. The inventors have found that this is best achieved when the glass-transition temperature, T_g, of the solid amorphous dispersion is substantially above the storage temperature of the composition. In particular, it is preferable that the T_g of the amorphous state of the dispersion be at least 40°C. In some embodiments, the T_g of the amorphous state of the dispersion is at least 60°C. To achieve a high T_g for an enzalutamide/polymer dispersion, it is desirable that the polymer have a high T_g.

[0066] Exemplary high T_g concentration-enhancing polymers are HPMCAS, HPMCP, CAP, CAT.

(...)

Preparation of Compositions

(...)

[0083] The amount of concentration-enhancing polymer relative to the amount of enzalutamide present in the dispersions may vary widely. The composition of enzalutamide/polymer dispersions is expressed, for example, as 25%A:HPMCAS-M, where 25%A means "25% active" and the dispersion contains 25% (by weight) enzalutamide and 75% (by weight) hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate M-grade. In enzalutamide dispersions described herein, the enzalutamide content is generally greater than 20%A; in some embodiments, from 25%A to 75%A; in some embodiments, from 50%A to 70%A. For a specific concentration-enhancing polymer, the enzalutamide/polymer ratio that yields optimum results is best determined in *in vitro* dissolution tests and/or *in vivo* bioavailability tests.

[0084] The ratio of the polymer to enzalutamide is not particularly limited, so long as enzalutamide can be formed the solid dispersion. In some embodiments, the ratio of the polymer to enzalutamide is not particularly limited, so long as enzalutamide can be an amorphous state. The ratio of the polymer is specifically 0.5 to 7 parts

by weight in some embodiments, 0.5 to 3 parts by weight in some embodiments, 1 to 3 parts by weight in some embodiments, 2 to 3 parts by weight in some embodiments, 3 to 5 parts by weight in some embodiments, and 5 parts by weight in some embodiments, with respect to 1 part by weight of enzalutamide.

[0085] In addition, the amount of concentration-enhancing polymer that can be used in a dosage form is often limited by the total mass requirements of the dosage form. For example, when oral dosing to a human is desired, at low enzalutamide-to-polymer ratios the total mass of drug and polymer may be unacceptably large for delivery of the desired dose in a single tablet or capsule. Thus, it is often necessary to use enzalutamide-to-polymer ratios that are less than optimum in specific dosage forms to provide a sufficient enzalutamide dose in a dosage form that is small enough to be easily swallowed by a human.

(...)

Excipients and Dosage Forms

(...)

Tablet Formulations

(...)

[0165] In the examples below, "Control 1" is crystalline enzalutamide, obtained as described in US7,709,517B2, in which this compound is called RD162; and "Control 2" is a 4.23 mg/ml solution of enzalutamide in LABRASOL® (Caprylocaproyl polyoxyglycerides).

(...)

EXAMPLE 5

[0178] Glass Transition Temperatures (T_gs) as a function of relative humidity.

[0179] Below T_g, an amorphous material is said to be in a "glassy" state in which molecular mobility is severely restricted. Above T_g, an amorphous material is in a state in which molecular mobility is increased significantly relative to the "glassy" state. Glass transition temperatures T_g were determined for amorphous enzalutamide, and for spray-dried dispersions (SDDs) of enzalutamide with HPMCAS-M or PVP-VA64, at <5% and 75% relative humidity (RH). T_gs were determined by modulated differential scanning calorimetry (mDSC), utilizing the following protocol. Samples (about 5 mg) were equilibrated at the desired RH overnight in an environmental chamber at ambient temperature. The samples were then loaded into pans and sealed inside the environmental chamber. The samples were analyzed on a Q1000 mDSC (TA Instruments, New Castle, Delaware). Samples were typically scanned over the temperature range of -40°C to 180°C, at a scan rate of 2.5°C/min, and a modulation rate of ± 1.5°C/min. The data sampling interval was 0.20 sec/point. The T_g was calculated based on half height.

[0180] T_g data are presented in Table 5.1. As is generally observed, T_g decreases with increasing RH because the amorphous material is plasticized by incorporated water vapor as the %RH increases. Generally, T_g decreases approximately linearly as %RH increases. Formulations MDV-3100, D2, and D10 are reference formulations.

Table 5 1 T_g as a Function of Relative Humidity (RH) for enzalutamide SDDs

SDD Formulation (Dispersion #)	T_g (°C)	
	<5% RH	75% RH
Amorphous (spray-dried) MDV-3100	88.5	64.0
80%A HPMCAS-M (D7)	90.4	59.3
60%A HPMCAS-M (D6)	87.1	52.0
25%A HPMCAS-M (D4)	93.1	50.7
40%A HPMCAS-M (D5)	91.3	51.9
25%A HPMCAS-H (D8)	94.0	51.2
40%A HPMCAS-H (D9)	91.1	51.2
40%A PVP VA64 (D10)	103.3	34.9
25%A PVP VA64 (D2)	105.5	30.8

[0181] In order to assure that a dispersion will maintain its amorphous character (and thus its capacity to supersaturate a solution), it is desirable to choose a dispersion composition whose T_g is above the temperatures at which the product may be stored. If the product is stored at a temperature above its T_g , the amorphous drug within the dispersion will be relatively mobile and can diffuse into drug-rich patches and can crystallize. This is undesirable. Typical storage challenge conditions dictated by the US Food and Drug Administration are 40°C/25%RH, 50°C/20%RH, 30°C/60%RH, and 40°C/75%RH. At 75% RH, 100%A spray-dried enzalutamide (pure amorphous enzalutamide) and the enzalutamide/HPMCAS SDDs exhibit T_g s which are above each of the FDA challenge conditions (30°C, 40°C, 50°C). This is highly desirable, and these materials will not need protective packaging to protect them in high humidity environments.

[0182] The 25%A and 40%A enzalutamide dispersions with the concentration-enhancing polymer PVP-VA64 exhibit T_g s at 30.8°C and 34.9°C, respectively. If enzalutamide/PVP-VA dispersions encounter storage conditions above their T_g s (such as 40°C), they can possibly undergo undesirable change. Thus enzalutamide/PVP-VA dispersions should be stored in protective packaging (such as foil-foil blisters) which prevents ingress of water vapor into the dispersion.

[0183] Amorphous enzalutamide and MCV3100/HPMCAS dispersions have high T_g s.

EXAMPLE 6

[0184] Particle morphology of amorphous enzalutamide, and SDDs of enzalutamide with HPMCAS and PVP-VA. The formulations with PVP-VA are reference formulations.

[0185] Scanning electron micrographs (SEMs) were obtained for samples before and after 1 day exposure to a 50°C/75%RH environment. These SEMs are presented in Figure 2. After exposure of these samples to this challenging storage environment, no crystals were seen, indicative of the ability of these samples to maintain the amorphous character of enzalutamide. For three of the four samples, the 1 day storage challenge resulted in fusion of particles to form larger particles (100%A Spray-dried, 80%A:HPMCAS-MG, 40%A:PVPVA), with this effect being extreme for 40%A:PVPVA. Thus these three embodiments would require controlled storage conditions to maintain their efficacy. The 60%A:HPM-CAS-MG SDD did not undergo fusion to larger particles over the 1 day storage challenge, and would not require controlled storage conditions to maintain efficacy.

[0186] In some embodiments, enzalutamide/HPMCAS SDDs have a drug content less than 80%.

(...)

EXAMPLE 9

[0193] With the exception of the HPMCAS-containing dispersion D12, all dispersions in this example are reference examples.

[0194] Enzalutamide SDDs with the polymers HPMC, HPMCP, and EUDRAGIT-L 100®.

[0195] A 60%A enzalutamide SDD was prepared with each of three polymers:

hydroxypropylmethylcellulose (E3 Prem grade) (HPMC E3 Prem);

hydroxymethylcellulose phthalate (grade with nominal phthalate content of 31 %) (HPMCP-55); anionic 1:1 copolymer of methacrylic acid and methylmethacrylate (EUDRAGIT L100®). 60%A SDDs were prepared with these three polymers, using the mini spray drier, and the conditions shown in Table 2. Each of the three 60%A SDDs exhibited no sharp features in their PXRD diffractograms, and were thus amorphous.

[0196] The three 60% SDDs were tested in the *in vitro* microcentrifuge dissolution test, in addition to a 60%A HPMCAS-M dispersion and Control 1 (crystalline enzalutamide). Table 9.1 presents the dissolution data, and Table 9.2 presents C_{max} and AUC_{∞} values derived from these dissolution data. All four SDDs exhibited enzalutamide supersaturation (C_{max}) and sustained supersaturation (AUC_{∞}), relative to crystalline drug (Tables 9.1 and 9.2).

[0197] Table 9.1 shows that the enzalutamide SDDs with HPMCP-55 and with EUDRAGIT L 100® exhibit decreased enzalutamide concentration in solution after the 40 minute time point, while SDDs with HPMCAS and HPMC E3 Prem do not. This is reflected in the *in vitro* AUC_{∞} data shown in Table 9.2.

Table 9.1. *In vitro* dissolution (microcentrifuge dissolution test) of various enzalutamide SDDs and crystalline enzalutamide

Time (min)	Average µg/mL				
	60%A:HPMCAS-M (Disp D12)	60%A:HP MC (Disp D14)	60%A:HPMCP (Disp D15)	60%A:Eudragit (Disp D16)	Crystalline enzalutamide
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.32

(continued)

Time (min)	Average µg/mL				
	60%A:HPMCAS-M (Disp D12)	60%A:HP MC (Disp D14)	60%A:HPMCP (Disp D15)	60%A:Eudragit (Disp D16)	Crystalline enzalutamide
4	77.69	108.33	90.21	57.80	5.23
10	84.96	108.65	88.19	68.93	8.04
20	93.53	109.16	100.48	81.42	7.69
40	102.73	109.70	109.37	91.94	8.65
90	108.32	104.10	36.07	34.19	9.14
1200	58.82	36.29	21.75	23.66	12.12

Table 9.2. $C_{\max}$ and AUC_{90} values for various enzalutamide SDDs and crystalline enzalutamide (microcentrifuge dissolution test).

Sample (Dispersion #)	$C_{\max}$, 90 min ^a (μg/mL)	AUC_{90} min ^b (min·μg/mL)
60%A HPMCAS-M SDD (D12)	110	8.800
60%A HPMC E3 Prem SDD (D14)	110	9.500
60%A HPMCP-55 SDD (D15)	110	7.400
60%A Eudragit-L100 SDD (D16)	90	6.100
Crystalline enzalutamide (Control 1)	10	740

^a $C_{\max}$, 90 min = maximum drug concentration through 90 minutes.
^b AUC_{90} min = area under the curve at 90 minutes.

Table 9.3. Membrane-Permeation Test Results for SDDs and Crystalline enzalutamide

Formulation (Dispersion #)	Maximum Flux (μg/cm ² -min)	Total Drug Recovery (%)
60%A HPMCAS-MG SDD (D12)	3.7	81
60%A HPMC E3 Prem SDD (D14)	2.1	75
60%A HPMCP HP55 SDD (D15)	1.6	62
60%A Eudragit L100 SDD (D16)	1.7	55
Crystalline enzalutamide (Control 1)	0.4	35

[0198] The membrane permeation test was carried out for 60%A enzalutamide SDDs with HPMCAS-M, HPMC E3 Prem, HPMCP-55, and Eudragit-L 100, as described in Example 8. Only sample D12 is according to the claimed invention.

The data in Table 9.3 demonstrate that each of the four SDDs exhibit higher transmembrane flux than crystalline enzalutamide, and have the capacity to replace absorbed free drug. The data in Table 9.3 also demonstrate that the SDDs with HPMCAS-M and HPMC E3 Prem have greater transmembrane flux and thus greater capacity to replace absorbed free drug than do SDDs with HPMCP-55 and Eudragit-L 100.

(...)

EXAMPLE 15

Human pharmacokinetics study

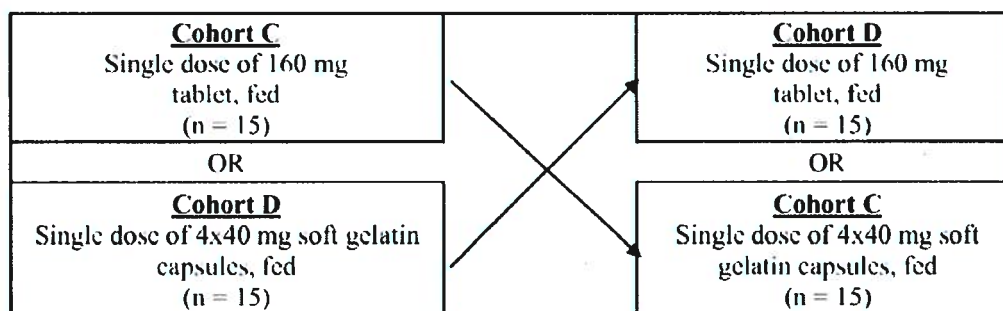
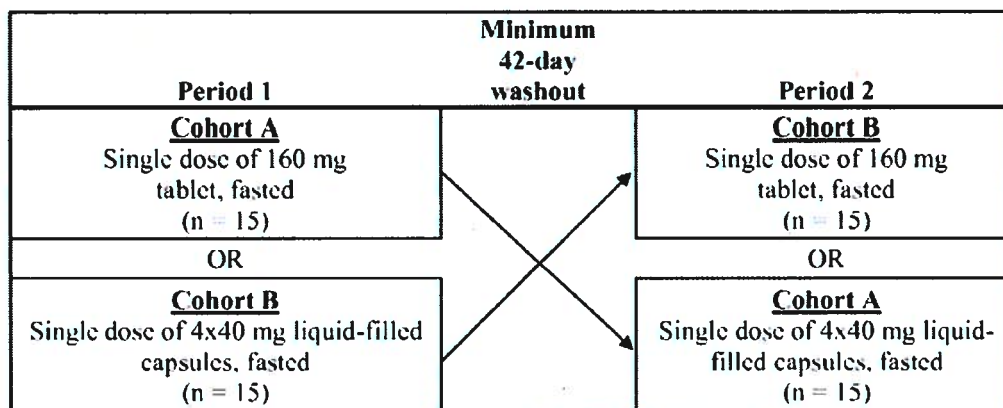
[0225] A randomized, two-period crossover pilot bioequivalence and food effect study was carried out in humans. This study compared two formulations. The reference formulation was a liquid-filled, soft gelatin capsule containing 40 mg enzalutamide dissolved in Labrasol; four such capsules are required to deliver a 160 mg dose. The test formulation was a tablet containing 160 mg enzalutamide in the form of a 60%A:HPMCAS-M spray-dried dispersion. The liquid-filled capsule formulation had previously been used in clinical studies in castration-resistant prostate cancer. The four-capsule regimen is inconvenient because of the number of capsules that must be taken, particularly in the light of the fact that cancer patients have to take multiple drugs. The objectives of the human pharmacokinetics study were as follows:

1. To evaluate the bioequivalence of two oral formulations of enzalutamide following a single 160 mg dose in healthy male subjects under fasted conditions;
2. To evaluate the bioequivalence of two oral formulations of enzalutamide following a single 160 mg dose in healthy male subjects under fed conditions;

3. To assess the effects of food on the rate and extent of absorption of two oral formulations following a single 160 mg dose in healthy male subjects:

4. To evaluate the safety and tolerability of two oral formulations of enzalutamide following a single 160 mg dose in healthy male subjects under fasted or fed conditions.

[0226] Sixty healthy adult male subjects were divided into four cohorts as follows.



[0227] The fasted conditions involved an overnight fast from food (minimum 10 hours) prior to dosing, and the fed conditions involved a standard high-fat, high-calorie meal that was ingested within 30 minutes prior to dosing. The high-fat, high-calorie meal was described in "US FDA Guidance for Industry: Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (December 2002)." In both the fasted and fed conditions, the clinical research personnel administered the study medication at approximately 0800 hours with ambient temperature water to a total volume of about 240 ml. Subjects were required to swallow the study medication whole and not chew the medication prior to swallowing. The subjects were required to refrain from drinking beverages other than water during the first 4 hours after dosing. Water was allowed except 1 hour pre and post dose. Lunch was served ~ 4 hours post dose, and dinner was served ~ 9 to 10 hours post dose.

[0228] Blood samples for pharmacokinetics determinations were collected in each period as follows:

Day 1: pre-dose (0 hr) and post-dose 15, 30, and 45 minutes; and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours;

Day 2: 0 and 12 hours;

Days 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35, and 42: 0 hours.

(...)

[0230] A summary of pharmacokinetic parameters is presented in Table 15.1.

Table 15.1. Analysis of Formulation Bioequivalence: Geometric Mean (CV%) Plasma Enzalutamide Pharmacokinetic Parameter Values by Treatment and Food Condition

A. Comparison of Tablet and Capsule Formulations under Fasted Conditions					
Pharmacokinetic Parameters (Units) ^a	Tablet Formulation, Fasted Conditions (Test)	Liquid-Filled Soft Gelatin Capsule Formulation, Fasted Conditions (Reference)	Ratio ^b (%)	90% Confidence Interval (%)	
				Lower	Upper
n	28	29	--	--	--
AUC _{Day 1-7} (µg·h/mL)	177 (24)	185 (25)	95	92	97
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	255 (29)	269 (30)	95	92	97
AUC _{0-nf} (µg·h/mL)	263 (28)	278 (29)	94	92	97
C _{max} (µg/mL)	2.98 (24)	5.16 (20)	57	54	62
t _{max} ^c (h)	4.00 (2.00 - 6.00)	1.00 (0.75 - 3.00)	--	--	--
t _{1/2} (days)	3.45 (36)	3.67 (32)	--	--	--
B. Comparison of Tablet and Capsule Formulations under Fed Conditions					
Pharmacokinetic Parameters (units)	Tablet Formulation, Fed Conditions (Test)	Liquid-Filled Soft Gelatin Capsule Formulation, Fed Conditions (Reference)	Ratio ^d (%)	90% Confidence Interval (%)	
				Lower	Upper
n	15	15	--	--	--
AUC _{Day 1-7} (µg·h/mL)	191 (20)	187 (19)	102	91	114
C _{max} (µg/mL)	2.96 (25)	3.86 (35)	77	65	91
t _{max} ^c (h)	1.00 (4.00 - 24.00)	2.00 (0.50 - 6.00)	--	--	--
n = total number of subjects contributing to the summary statistics for PK parameters ^a Area under the plasma concentration-time profile from time zero to Day 7 (AUC _{Day 1-7}), AUC from time zero to the last measurable concentration (AUC _{0-∞}), AUC from time zero to infinity (AUC _{0-inf}), maximum plasma concentration (C _{max}), and time to maximum plasma concentration (t _{max}). ^b Ratio of least squares means (Test/Reference) based on crossover-treatment bioequivalence statistical tests. ^c Median (range) ^d Ratio of least squares means (Test/Reference) based on parallel-treatment bioequivalence statistical tests					

[0231] The analysis showed the extent of oral bioavailability for the Test and Reference formulations to be equivalent, the AUCs for the two formulations being essentially the same regardless of food conditions (fasted or fed).

EXAMPLE 16

[0232] After 1 part by weight of enzalutamide (MDV3100) and 3 parts by weight of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; the same was used hereafter) were dissolved in acetone, a spray dryer (QSD-0.8-CC, GEA) was used to obtain a solid dispersion (amorphous enzalutamide).

[0233] After the solid dispersion was mixed with calcium hydrogen phosphate hydrate, croscarmellose sodium and magnesium stearate by mortar and pestle, the mixture was formed into tablets by using an oil press tableting machine to obtain a tablet containing the solid dispersion at 12kN of tableting pressure. The formulation is shown in Table 16.

EXAMPLE 17

[0234] After 1 part by weight of enzalutamide and 3 parts by weight of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate were dissolved in acetone, a spray dryer (QSD-0.8-CC, GEA) was used to obtain a solid dispersion.

[0235] After the solid dispersion was mixed with calcium hydrogen phosphate hydrate, croscarmellose sodium and magnesium stearate, the mixture was formed into granules using dry granulation machine (roller compactor, TF-MINI, FREUND). After the resulting granules were mixed with croscarmellose sodium and magnesium

stearate, the mixture was formed into tablets using a rotary tableting machine to obtain a tablet containing the solid dispersion. After tableting, the tablet was filmcoated by using filmcoating machine (HCT-30 Hi coater 30, FREUND). The formulation is shown in Table 16.

Table 16

component	Example 16	Example 17	Example 18	Example 21	Example 22	Example 23
enzalutamide	80.0	80.0	80.0	160	80.0	80.0
hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate	240.0	240.0	160.0	106.7	400.0	30.0
hypromellose	-	-	-	-	-	160.0
calcium hydrogen phosphate hydrate	160.6	160.6	240.6	-	54.0	256.0
colloidal silicon dioxide	-	-	-	2.5	-	-
light anhydrous silicic acid	-	-	-	-	-	16.0
microcrystalline cellulose	-	-	-	94.8	-	-
lactose monohydrate	-	-	-	94.7	-	-
croscopovidone	-	-	-	-	-	40.0
croscarmellose sodium	54.0	54.0	54.0	40.0	60.0	160.0
magnesium stearate	5.4	5.4	5.4	1.30	6.0	3.0
filmcoating agent	-	16.2	-	17.5	18.0	24.0
total (mg)	540.0	556.2	540.0	517.5	618.0	324.0
tablet size	14.8mm × 7.8mm			Round, approx. 10.5mm	14.8mm × 7.8mm	18.3mm × 7.8mm

EXAMPLE 18

[0236] After 1 part by weight of enzalutamide and 2 parts by weight of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate were dissolved in acetone, a spray dryer (QSD-0.8-CC, GEA) was used to obtain a solid dispersion. Further, a tablet was prepared as the same method as Example 16. The formulation is shown in Table 16.
(...)

EXAMPLE 21

[0239] A solid dispersion, which comprises 1 part by weight of enzalutamide and 0.67 part by weight of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, was prepared as the same method as Example 18.

[0240] The solid dispersion was mixed with colloidal silicon dioxide. Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, and croscarmellose sodium are added to the mixture and blending is continued. The mixture is then milled. After magnesium stearate is mixed with the milled mixture, core tablets are compressed on a tablet press. The tablet was filmcoated by using filmcoating machine.

EXAMPLE 22

[0241] After 1 part by weight of enzalutamide and 5 parts by weight of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) were dissolved in acetone, a spray dryer (QSD-0.8-CC, GEA) was used to obtain a solid dispersion.

[0242] After the solid dispersion was mixed with calcium hydrogen phosphate hydrate and croscarmellose sodium, the mixture was formed into granules using dry granulation machine (roller compactor, TF-MINI, FREUND). After the resulting granules were mixed with croscarmellose sodium and magnesium stearate, the mixture was formed into tablets using a rotary tableting machine to obtain a tablet containing the solid

dispersion. After tableting, the tablet was filmcoated by using film-coating machine (HCT-30 Hi coater 30, FREUND). The formulation is shown in Table 16.

EXAMPLE 23

[0243] After 1 part by weight of enzalutamide, 2 parts by weight of hypromellose, and 1 parts by weight of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS-MG, Shin-Etsu Chemical Co. . Ltd) were dissolved in a mixture of water and acetone, a spray dryer (QSD-0.8-CC, GEA) was used to obtain a solid dispersion.

[0244] After the solid dispersion was mixed with light anhydrous silicic acid, calcium hydrogen phosphate hydrate and croscarmellose sodium, the mixture was formed into granules using a dry granulation machine (roller compactor, TFMINI, FREUND). After the resulting granules were mixed with croscarmellose sodium, crospovidone and magnesium stearate , the mixture was formed into tablets using a rotary tableting machine to obtain a tablet containing the solid dispersion. After tableting, the tablet was film-coated by using film-coating machine (HCT-30 Hi coater 30, FREUND). The formulation is shown in Table 16.

(...)

EXAMPLE25: Dissolution test

[0248] A drug release property from each of the solid dispersion prepared in Examples 17 to 22 or each of the tablet prepared in Examples 16, 18 and 21 was evaluated by a liquidreplacement dissolution test, in which a paddle method (50rpm) was started using 300ml of 0.03N hydrochloric acid (pH 1.2), and the liquid conditions for the dissolution test were changed to pH6.8 and 900ml 30 minutes after the beginning of the USP 34-NF 29. The drug release property was evaluated. The dissolution profiles of the enzalutamide from the solid dispersion and the tablet are shown in Figure 3, Figure 4, respectively.

(...)

EXAMPLE26: Evaluation of dissolution stability

[0249] The tablet obtained in Example 17 was subjected to a dissolution test to study their dissolution immediately after formulation (at the start of storage) and after storage at 40°C and 75% relative humidity for 1 month. The dissolution test was accomplished by the paddle method described the United States Pharmacopoeia. A liquidreplacement dissolution test, in which a paddle method (50rpm) was started using 300ml of 0.03N hydrochloric acid (pH 1.2), and the liquid conditions for the dissolution test were changed to pH6.8 and 900ml 30 minutes after the beginning of the USP 34-NF 29. The drug release property was evaluated. The dissolution profile is shown in Figure 5.

EXAMPLE27: Dog absorption test

[0250] The tablets prepared in Examples 16, 18, 21 , 22 and 23 and a soft capsule for control were orally administered to dogs. The formulation of the soft capsule is shown in Table 18. Percentage of blood exposure of enzalutamide compared to the soft capsule, %AUC and %C_{max} were evaluated.

[0251] The test formulations were administered with 50 ml water to dogs had been fasted over night. The test formulations were used one tablet in case of the tablet comprised 160mg enzalutamide (Example 21), two tablets in case of the tablet comprised 80mg enzalutamide (Example 16, 18, 22 and 23), or four capsules comprised 40mg enzalutamide for control.

[0252] After orally administered the test formulations, blood samples were collected with time. A drug concentration in the plasma (ng/ml) was measured and calculated maximum drug concentration(C_{max}) and AUC for 168 hr (AUC 0-168h:ng*h/ml). The dogs adjusted acid condition in the stomach were used in this test on the assumption of healthy individuals.

[0253] %AUC and %C_{max} of each formulation are shown in Table 19.

Table 18

	soft capsule
enzalutamide	40.000
caprylocaproyl polyoxyglycerides	904.96
BHA	0.946
BHT	0.095
total (mg)	946.0

Table 19

	Dog PK results	
	% Cmax	% AUC
Example 16	102	99
Example 18	92	84
Example 21	72	70
Example 22	102	104
Example 23	112	110
Soft Capsule	100	100

EXAMPLE28: X-ray analysis

[0254] The solid dispersions prepared in Examples 16 , 18, 22 and 23 and crystalline enzalutamide were evaluated for crystallinity using X rays. In addition, the initial tablet prepared in Example 17 and the tablet after stored at 40°C and 75% relative humidity for 1 month in Example 17

[0255] As shown in Figure 6, the solid dispersions prepared in Examples 16, 18, 22 and 23 were amorphous. As shown in Figure 7, the tablet obtained by storing the solid dispersion prepared in Example 17 at 40°C and 75% relative humidity for 1 month in Example 17 was also amorphous.

2.13. EP 778 bevat onder meer de volgende figuren.

FIG. 3

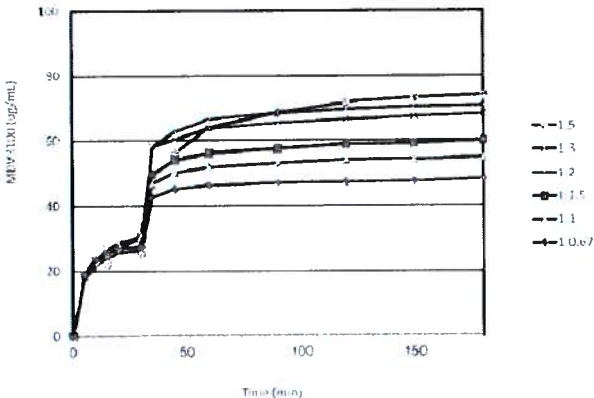


FIG. 4

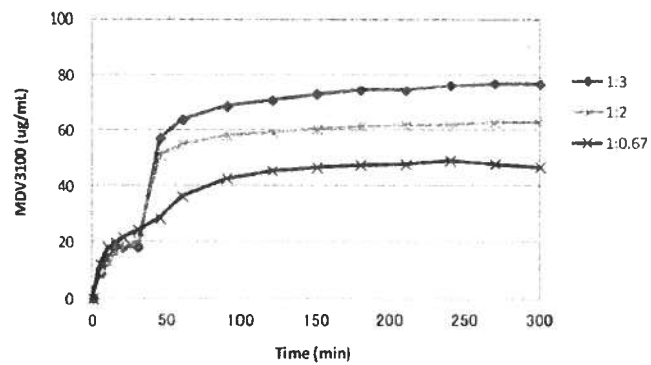


FIG. 5

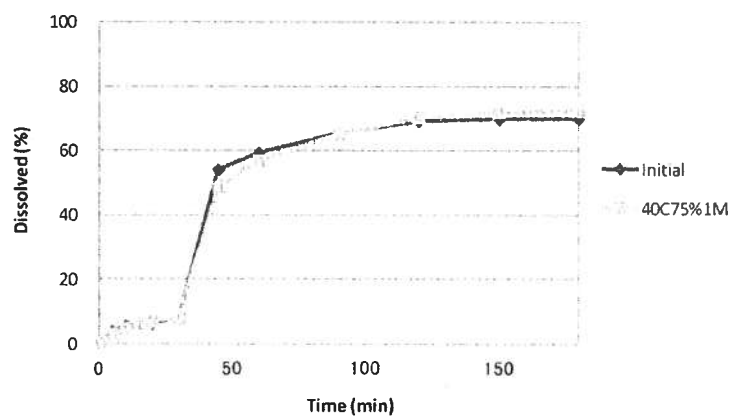
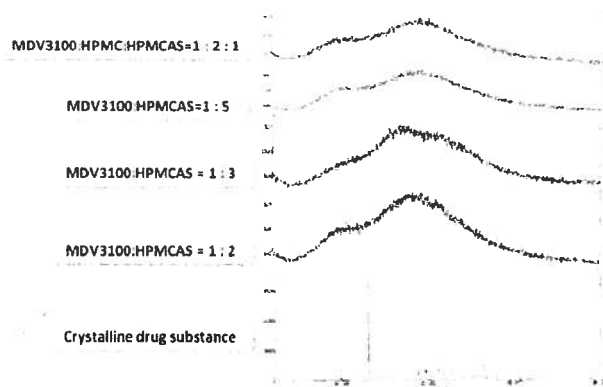


FIG. 6



WO 208

2.14. Conclusies 83 tot en 86 van de oorspronkelijke aanvraag voor EP 778, WO 208, luiden:

83. A pharmaceutical composition comprising a solid dispersion containing enzalutamide and a polymer.

84. The pharmaceutical composition according to claim 83, wherein enzalutamide is an amorphous state.

85. The pharmaceutical composition according to claim 83, wherein the polymer is a polymer or two or more polymers selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyethyleneoxide, poly(vinyl pyrrolidone-co-vinyl acetate), polymethacrylates, polyoxyethylene alkyl ethers, polyoxyethylene castor oils, polycaprolactam, polylactic acid, polyglycolic acid, poly(lactic-glycolic) acid, lipids, cellulose, pullulan, dextran, maltodextrin, hyaluronic acid, polysialic acid, chondroitin sulfate, heparin, fucoidan, pentosan polysulfate, spirulan, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose, cellulose acetate, cellulose butyrate, cellulose acetate butyrate, and dextran polymer derivative.

86. The pharmaceutical composition according to claim 85, wherein the polymer is hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate.

2.15. De beschrijving van WO 208 luidt onder meer:

[03] This disclosure relates to solid formulations of enzalutamide. More particularly, this disclosure relates to solid formulations comprising amorphous enzalutamide, and to pharmaceutical compositions comprising a solid dispersion containing enzalutamide and at least one polymer. Furthermore, this disclosure relates to methods for manufacturing such formulations and compositions, and to their use.

(...)

[05] Enzalutamide is used as an agent for treating castration-resistant prostate cancer. *See, e.g.*, US 7,709,517.

Enzalutamide is provided commercially as a soft capsule (brand name "XTANDI®") filled with a liquid comprising 40 mg of enzalutamide per one capsule and pharmaceutical excipients. The daily dosage is 160 mg, and a patient therefore needs to take four capsules daily. Among other things, a suitable single tablet of reasonable size comprising the prescribed amount of enzalutamide and having suitable and advantageous solubility and/or dissolution stability and absorption would be advantageous as a suitable alternative to soft capsules.

(...)

[31] Compositions may contain from about 1 to about 80 wt % enzalutamide, depending on the dose of the drug and the effectiveness of the concentration-enhancing polymer. Enhancement of aqueous enzalutamide concentrations and relative bioavailability are typically best at low enzalutamide levels in the dispersion, typically less than about 75 wt %. In some embodiments, dispersions comprise greater than 20wt% and less than 75wt% enzalutamide. In some embodiments, dispersions comprise greater than 25wt% and less than 75wt% enzalutamide. In some embodiments, dispersions comprise greater than 50wt% and less than 70wt% enzalutamide.

(...)

[36] Compositions comprising the enzalutamide and a concentration-enhancing polymer provide enhanced concentration of the dissolved enzalutamide in *in vitro* dissolution tests. It has been determined that enhanced drug concentration in *in vitro* dissolution tests in Model Fasted Duodenal (MFD) solution (MFDS) or Phosphate Buffered Saline (PBS) is a good indicator of *in vivo* performance and bioavailability. An appropriate PBS solution is an aqueous solution comprising 20 mM sodium phosphate (Na₂HPO₄), 47 mM potassium phosphate (KH₂PO₄), 87 mM NaCl, and 0.2 mM KCl, adjusted to pH 6.5 with NaOH. An appropriate MFD solution is the same PBS solution wherein additionally is present 7.3 mM sodium taurocholic acid and 1.4 mM 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine. A composition can be dissolutiontested by adding it to MFD or PBS solution

and agitating to promote dissolution. Generally, the amount of composition added to the solution in such a test is an amount that, if all the drug in the composition dissolved, would produce an enzalutamide concentration that is at least about 2-fold and, in some embodiments, at least 5-fold the equilibrium solubility of the crystalline enzalutamide alone in the test solution.

(...)

[43] Relative bioavailability of enzalutamide in the dispersions can be tested *in vivo* in animals or humans using conventional methods for making such a determination. An *in vivo* test, such as a crossover pharmacokinetic study, may be used to determine whether a composition of enzalutamide and concentration-enhancing polymer (or a composition comprised of amorphous enzalutamide without a concentration-enhancing polymer) provides an enhanced relative bioavailability compared with a control composition comprised of crystalline enzalutamide but no polymer as described above. In an *in vivo* crossover study a "test composition" of enzalutamide and polymer is dosed to half a group of test subjects and, after an appropriate washout period (at least 42 days) the same subjects are dosed with a "control composition" that comprises an equivalent quantity of crystalline enzalutamide with no concentration-enhancing polymer present. The other half of the group is dosed with the control composition first, followed by the test composition. The relative bioavailability is measured as the area under the plasma drug concentration versus time curve (AUC) determined for the test group divided by the plasma AUC provided by the control composition. In some embodiments, this test/control ratio is determined for each subject, and then the ratios are averaged over all subjects in the study. *In vivo* determinations of AUC can be made by plotting the plasma concentration of drug along the ordinate (y-axis) against time along the abscissa (x-axis), and using the trapezoidal rule method.

[44] Thus, as noted above, one embodiment is one in which the relative bioavailability of the test composition is at least about 1.25 relative to a control composition comprised of crystalline enzalutamide but with no concentration-enhancing polymer as described above. (That is, the *in vivo* AUC provided by the test composition is at least about 1.25-fold the *in vivo* AUC provided by the control composition.) In some embodiments, the relative bioavailability of the test composition is at least about 2, relative to a control composition composed of crystalline enzalutamide but with no concentration-enhancing polymer present, as described above. The determination of AUCs is a well-known procedure and is described, for example, in Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986).

[45] To carry out the *in vivo* AUC measurements for enzalutamide, the enzalutamide test and control compositions should be dosed at a 160 mg dose to a cohort of at least 24 subjects in the fasted state. Blood samples should be collected at 0 time (pre-dose), and at post-dose times 15, 30, and 45 minutes; and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours; and at 0 and 12 hours on day 2; and at 0 hours on days 3, 5, and 7 (where 0 hours on days 2, 3, 5, and 7 correspond to the time of day when dosing occurred on day 1).

[46] Relative bioavailability is measured using $AUC_{0-7\text{days}}$. The absolute value of the $AUC_{0-7\text{days}}$ is also used to determine if a dispersion formulation falls within compositions of this disclosure; *i.e.*, pharmaceutical compositions comprising a solid amorphous dispersion of enzalutamide and a concentration-enhancing polymer, which when dosed to a cohort of 24 or more humans at a dose of 160 mg provides a mean area under the plasma enzalutamide concentration vs. time curve from the time of dosing to 7 days after dosing, $AUC_{0-7\text{days}}$, which is greater than 150 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$. This constraint applies to other doses as well, providing a plasma $AUC_{0-7\text{days}}$ which is greater than $(150 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml})/(160 \text{ mg})$ or more generally greater than $0.94 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}\cdot\text{mg}$, where mg refers to the weight of the enzalutamide dose.

[68] In some embodiments, concentration-enhancing polymers for use in dispersions with enzalutamide are hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylmethylcellulosephthalate (HPMCP), polyvinylpyrrolidonevinylacetate (PVP-VA), copolymers of methacrylic acid and methylmethacrylate (approximate 1:1 ratio) available as EUDRAGIT LI00®, and graft copolymers of polyethyleneglycol, polyvinylcaprolactam, and polyvinylacetate, one commercially available version of a graft copolymer is known as SOLUPLUS®.

(...)

[130] The pharmaceutical compositions comprising the solid dispersion, can be formulated into various dosage forms, including tablets, powders, fine granules, granules, dry syrups, capsules and the like as well as the solid dispersion itself. In some embodiments, the solid pharmaceutical composition is in tablet form.

(...)

[150] The pharmaceutical composition can be produced, for example, by any known process including the steps of blending, granulation, specific size controlling, tableting, film coating and the like.

[151] For example, the solid pharmaceutical composition in the form of powders, fine granules, granules or dry syrups can be produced by a process including the steps of (1) mixing the solid dispersion with one additive or two or more additives using blender, and (2) granulating the resulting mixture by dry granulation using dry granulator. In a case where the above various pharmaceutical additives are used as needed, these pharmaceutical additives may be added at any stage, e.g., during step (1), between steps (1) and (2), or during step (2).

(...)

[221] A randomized, two-period crossover pilot bioequivalence and food effect study was carried out in humans. This study compared two formulations. The reference formulation was a liquid-filled, soft gelatin capsule containing 40 mg enzalutamide dissolved in Labrasol; four such capsules are required to deliver a 160 mg dose. The test formulation was a tablet containing 160 mg enzalutamide in the form of a 60%A:HPMCAS-M spray-dried dispersion. The liquid-filled capsule formulation had previously been used in clinical studies in castration-resistant prostate cancer. The four-capsule regimen is inconvenient because of the number of capsules that must be taken, particularly in the light of the fact that cancer patients have to take multiple drugs. (...)

Stand van de techniek

2.16. Xtandi wordt sinds 31 augustus 2012 in de Verenigde Staten verhandeld als een product met 40 mg enzalutamide in capsulevorm. Tot de stand van de techniek voor EP 778 behoort het document *Prescribing Information* voor deze Xtandi-capsules zoals gepubliceerd door de Amerikaanse *Food and Drug Administration (FDA)* (hierna: de PI Xtandi-capsules). Dit document houdt - voor zover hier van belang - onder meer in:

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XTANDI[®] safely and effectively. See full prescribing information for XTANDI.

XTANDI[®] (enzalutamide) capsules for oral use
Initial U.S. Approval: 2012

INDICATIONS AND USAGE

XTANDI is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

XTANDI 160 mg (four 40 mg capsules) administered orally once daily. Swallow capsules whole. XTANDI can be taken with or without food. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsule 40 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Pregnancy (4, 8.1)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Seizure occurred in 0.9% of patients receiving XTANDI. There is no clinical trial experience with XTANDI in patients who have had a seizure, in patients with predisposing factors for seizure, or in patients using concomitant medications that may lower the seizure threshold. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$) are asthenia/fatigue, back pain, diarrhea, arthralgia, hot flush, peripheral edema, musculoskeletal pain, headache, upper respiratory infection, muscular weakness, dizziness, insomnia, lower respiratory infection, spinal cord compression and cauda equina syndrome, hematuria, paresthesia, anxiety, and hypertension. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Astellas Pharma U.S. Inc. at 1-800-727-7003 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Avoid strong CYP2C8 inhibitors, as they can increase the plasma exposure to XTANDI. If co-administration is necessary, reduce the dose of XTANDI. (2.2, 7.1)
- Avoid strong or moderate CYP3A4 or CYP2C8 inducers as they can alter the plasma exposure to XTANDI. (7.1, 7.2)
- Avoid CYP3A4, CYP2C9 and CYP2C19 substrates with a narrow therapeutic index, as XTANDI may decrease the plasma exposures of these drugs. If XTANDI is co-administered with warfarin (CYP2C9 substrate), conduct additional INR monitoring. (7.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 08/2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

2.2 Dose Modifications

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Seizure

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trial Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs that Inhibit or Induce CYP2C8

7.2 Drugs that Inhibit or Induce CYP3A4

7.3 Effect of XTANDI on Drug Metabolizing Enzymes

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Patients with Renal Impairment

8.7 Patients with Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.3 Pharmacokinetics

12.6 Cardiac Electrophysiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

XTANDI is indicated for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

The recommended dose of XTANDI is 160 mg (four 40 mg capsules) administered orally once daily. XTANDI can be taken with or without food [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Swallow capsules whole. Do not chew, dissolve, or open the capsules.

2.2 Dose Modifications

If a patient experiences a $\geq$ Grade 3 toxicity or an intolerable side effect, withhold dosing for one week or until symptoms improve to $\leq$ Grade 2, then resume at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg), if warranted.

Concomitant Strong CYP2C8 Inhibitors

The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, reduce the XTANDI dose to 80 mg once daily. If co-administration of the strong inhibitor is discontinued, the XTANDI dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor [see *Drug Interactions* (7.1) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

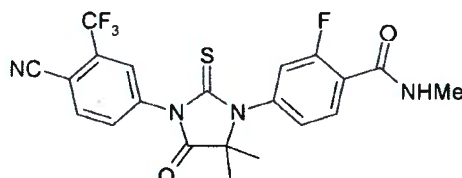
XTANDI 40 mg capsules are white to off-white oblong soft gelatin capsules imprinted in black ink with MDV.

(...)

11 DESCRIPTION

Enzalutamide is an androgen receptor inhibitor. The chemical name is 4-{3-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide.

The molecular weight is 464.44 and molecular formula is $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$. The structural formula is:



Enzalutamide is a white crystalline non-hygroscopic solid. It is practically insoluble in water.

XTANDI is provided as liquid-filled soft gelatin capsules for oral administration. Each capsule contains 40 mg of enzalutamide as a solution in caprylocaproyl polyoxylglycerides. The inactive ingredients are caprylocaproyl polyoxylglycerides, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, gelatin, sorbitol sorbitan solution, glycerin, purified water, titanium dioxide, and black iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Enzalutamide is an androgen receptor inhibitor that acts on different steps in the androgen receptor signaling pathway. Enzalutamide has been shown to competitively inhibit androgen binding to androgen receptors and inhibit androgen receptor nuclear translocation and interaction with DNA. A major metabolite, N-desmethyl enzalutamide, exhibited similar *in vitro* activity to enzalutamide. Enzalutamide decreased proliferation and induced cell death of prostate cancer cells *in vitro*, and decreased tumor volume in a mouse prostate cancer xenograft model.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of enzalutamide and its major active metabolite (N-desmethyl enzalutamide) were evaluated in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and healthy male volunteers. The plasma enzalutamide pharmacokinetics are adequately described by a linear two-compartment model with first-order absorption.

Absorption

Following oral administration (XTANDI 160 mg daily) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, the median time to reach maximum plasma enzalutamide concentrations (C_{max}) is 1 hour (range 0.5 to 3 hours). At steady state, the plasma mean C_{max} values for enzalutamide and N-desmethyl enzalutamide are 16.6 $\mu\text{g/mL}$ (23% CV) and 12.7 $\mu\text{g/mL}$ (30% CV), respectively, and the plasma mean predose trough values are 11.4 $\mu\text{g/mL}$ (26% CV) and 13.0 $\mu\text{g/mL}$ (30% CV), respectively.

With the daily dosing regimen, enzalutamide steady state is achieved by Day 28, and enzalutamide accumulates approximately 8.3-fold relative to a single dose. Daily fluctuations in enzalutamide plasma concentrations are low (mean peak-to-trough ratio of 1.25). At steady state, enzalutamide showed approximately dose proportional pharmacokinetics over the daily dose range of 30 to 360 mg.

A single 160 mg oral dose of XTANDI was administered to healthy volunteers with a high-fat meal or in the fasted condition. A high-fat meal did not alter the AUC to enzalutamide or N-desmethyl enzalutamide. The results are summarized in Figure 1.

Distribution and Protein Binding

The mean apparent volume of distribution (V/F) of enzalutamide in patients after a single oral dose is 110 L (29% CV).

Enzalutamide is 97% to 98% bound to plasma proteins, primarily albumin. N-desmethyl enzalutamide is 95% bound to plasma proteins.

Metabolism

Following single oral administration of ^{14}C -enzalutamide 160 mg, plasma samples were analyzed for enzalutamide and its metabolites up to 77 days post dose. Enzalutamide, N-desmethyl enzalutamide, and a major inactive carboxylic acid metabolite accounted for 88% of the ^{14}C -radioactivity in plasma, representing 30%, 49%, and 10%, respectively, of the total ^{14}C -AUC_{0-∞}.

In vitro, human CYP2C8 and CYP3A4 are responsible for the metabolism of enzalutamide. Based on *in vivo* and *in vitro* data, CYP2C8 is primarily responsible for the formation of the active metabolite (N-desmethyl enzalutamide).

Elimination

Enzalutamide is primarily eliminated by hepatic metabolism. Following single oral administration of ^{14}C -enzalutamide 160 mg, 85% of the radioactivity is recovered by 77 days post dose: 71% is recovered in urine (including only trace amounts of enzalutamide and N-desmethyl enzalutamide), and 14% is recovered in feces (0.4% of dose as unchanged enzalutamide and 1% as N-desmethyl enzalutamide).

The mean apparent clearance (CL/F) of enzalutamide in patients after a single oral dose is 0.56 L/h (range 0.33 to 1.02 L/h).

The mean terminal half-life ($t_{1/2}$) for enzalutamide in patients after a single oral dose is 5.8 days (range 2.8 to 10.2 days). Following a single 160 mg oral dose of enzalutamide in healthy volunteers, the mean terminal $t_{1/2}$ for N-desmethyl enzalutamide is approximately 7.8 to 8.6 days.

(...)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

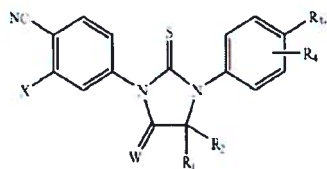
- XTANDI (enzalutamide) 40 mg capsules are supplied as white to off-white oblong soft gelatin capsules imprinted in black ink with MDV. XTANDI capsules are available in the following package sizes:
 - Bottles of 120 capsules (NDC 0469-0125-99)

Recommended storage: Store XTANDI capsules at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) in a dry place and keep the container tightly closed. Excursions permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F).

2.17. Tot de stand van de techniek voor EP 778 behoort voorts de Amerikaanse octrooiaanvraag US 2007/00004753 (hierna: US 753) voor “*diarylhydantoin compounds*” van The Regents of the University of California, met publicatiedatum 4 januari 2007. Deze aanvraag is verwant aan drie Amerikaanse octrooiaanvragen waarvan het stofoctrooi voor enzalutamide, EP 196, de prioriteit inroept.

2.18. Conclusies 1 en 16 van US 753 luiden:

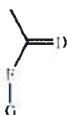
1. A compound having the formula



wherein X is selected from the group consisting of trifluoromethyl and iodo,

wherein W is selected from the group consisting of O and NR₅,

wherein R₅ is selected from the group consisting of H, methyl, and



wherein D is S or O and E is N or O and G is alkyl, aryl, substituted alkyl or substituted aryl, or

D is S or O and E-G together are C1-C4 lower alkyl,

wherein R₁ and R₂ together comprise eight or fewer carbon atoms and are selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl including haloalkyl, and, together with the carbon to which they are linked, a cycloalkyl or substituted cycloalkyl group,

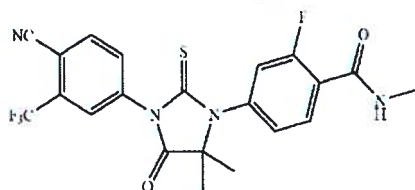
wherein R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, methyl, C1-C4 alkoxy, formyl, haloacetoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxyl, phenyl, amino, methylcarbamoyl, methoxycarbonyl, acetamido, methanesulfonamino, methanesulfinyl, 4-methanesulfonyl-1-piperazinyl, piperazinyl, and C1-C6 alkyl or alkenyl optionally substituted with hydroxyl, methoxycarbonyl, cyano, amino, amido, nitro, carbamoyl, or substituted carbamoyl including methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, and hydroxyethylcarbamoyl,

wherein R₄ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkyl, and haloalkyl,

wherein R₅ is not methylaminomethyl or dimethylaminomethyl.

16. The compound of claim 1, having the formula

[10162]



2.19. Paragrafen [0027] en [0390] van US 753 luiden:

[0027] The compound may be administered by intravenous injection, by injection into tissue, intraperitoneally, orally, or nasally. The composition may have a form selected from the group consisting of a solution, dispersion, suspension, powder, capsule, tablet, pill, time release capsule, time release tablet, and time release pill.

(...)

[0390] Thus, diarylhydantoin compounds of the invention may be systemically administered, e.g., orally, in combination with a pharmaceutically acceptable vehicle such as an inert diluent or an assimilable edible carrier; or by inhalation or insufflation. They may be enclosed in hard or soft shell gelatin capsules, may be compressed into tablets, or may be incorporated directly with the food of the patient's diet. For oral therapeutic administration, the diarylhydantoin compounds may be combined with one or more excipients and used in the form of ingestible tablets, buccal tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, and the like. The diarylhydantoin compounds may be combined with a fine inert powdered carrier and inhaled by the subject or insufflated. Such compositions and preparations should contain at least 0.1% diarylhydantoin compounds. The percentage of the compositions and preparations may, of course, be varied and may conveniently be between about 2% to about 60% of the weight of a given unit dosage form. The amount of diarylhydantoin compounds in such therapeutically useful compositions is such that an effective dosage level will be obtained.

Correspondentie tussen partijen over EP 778

2.20. De advocaat van Synthon heeft de advocaat van Astellas bij brief van 18 april 2023 meegedeeld dat Synthon meent dat het Nederlandse deel van EP 778 nietig is en verzocht te bevestigen dat Astellas dat deel niet zal inroepen of handhaven, bij gebreke waarvan Synthon een procedure aanhangig zal maken. Bij e-mailbericht van 10 mei 2023 heeft de advocaat van Astellas bericht dat Astellas het niet eens is met het standpunt van Synthon en dat de gevraagde bevestiging niet zal worden geven.

Procedures in het buitenland

2.21. Synthon heeft tegen EP 778 eveneens nietigheidvorderingen ingesteld in Italië en Spanje.

3. Het geschil

3.1. Synthon vordert - samengevat - om bij vonnis, voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad, het Nederlandse deel van EP 778 te vernietigen, te verklaren voor recht dat het op de prioriteitsdatum voor de gemiddelde vakpersoon voor de hand lag om enzalutamide in amorfe vorm met het polymeer hydroxypropylmethylcelluloseacetaatsuccinaat (hierna: HPMCAS) te formuleren in de vorm van een vaste dispersie en om Astellas te veroordelen in de kosten van de procedure op grond van artikel 1019h Rv⁴, vermeerderd met de wettelijke rente.

3.2. Ter onderbouwing van haar vorderingen stelt Synthon dat EP 778 niet inventief is omdat het op voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de PI Xtandi-capsules en US 753 in combinatie met de algemene vakkennis en de (overige) stand van de techniek. Ook een toekomstig (afgesplitst) octrooi dat de in EP 778 onder bescherming gestelde formulering dekt kan daarom niet geldig zijn, aldus Synthon. Verder stelt Synthon dat EP 778 toegevoegde materie bevat.

3.3. Astellas voert verweer strekkende tot afwijzing van de vorderingen, met veroordeling bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad, van Synthon in de kosten van de procedure op grond van artikel 1019h Rv.

3.4. Astellas voert daartoe aan dat EP 778 inventief is omdat het op de prioriteitsdatum voor de vakpersoon niet voor de hand lag de geclaimde formulering te kiezen, omdat het ontwikkelen van een nieuwe formulering voor enzalutamide een langdurig *trial-and-error proces* vergde en de vakpersoon niet zou verwachten dat een nieuwe formulering een met de Xtandi-capsules vergelijkbare biologische beschikbaarheid zou hebben en fysisch stabiel zou zijn. Verder voert Astellas aan dat de in EP 778 geclaimde materie direct en ondubbelzinnig is af te leiden uit WO 208 zodat van toegevoegde materie geen sprake is.

3.5. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover nodig, nader ingegaan.

4. De beoordeling

Bevoegdheid

4.1. De rechtbank is internationaal bevoegd kennis te nemen van de vorderingen op grond van artikel 24 aanhef en onder 4 Brussel I bis-Vo⁵. De relatieve bevoegdheid berust op artikel 80 lid 1 sub a ROW⁶. De internationale en relatieve bevoegdheid van deze rechtbank zijn overigens niet bestreden.

⁴ Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering

⁵ Verordening (EU) 1215/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2012 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken

⁶ Rijksoctrooiwet 1995

Technische achtergrond

- 4.2. De volgende inleiding op de techniek van het octrooi is ontleend aan onbetwiste gedeelten van de processtukken, de door partijen overgelegde producties en hetgeen op de zitting is besproken.
- 4.3. Het octrooi ziet op een vaste farmaceutische samenstelling in de vorm van een vaste dispersie (zie hierna 4.14) die amorf enzalutamide en het concentratieverhogende polymeer HPMCAS bevat.
- 4.4. Enzalutamide is een geneesmiddel dat geïndiceerd is voor de behandeling van castratieresistente prostaatkanker. Prostaatkanker is één van de meest voorkomende kankersoorten bij mannen. Castratieresistente prostaatkanker is een niet te genezen vorm die zich voornamelijk ontwikkelt tijdens het behandelen van uitzaaiingen. Enzalutamide is een anti-androgene stof. Androgenen, zoals testosteron, zijn hormonen die verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling en de handhaving van de secundaire mannelijke geslachtskenmerken. Androgenen binden aan androgeenreceptoren, waardoor ze hun werking kunnen hebben. Androgeenreceptoren zitten op verschillende plaatsen in het lichaam, waaronder op cellen van de prostaat. Door binding aan de androgeenreceptoren, gaat enzalutamide - dat de plaats inneemt van testosteron - het stimulerende effect van testosteron op de groei van kankercellen tegen. Behandeling met enzalutamide kan het leven van patiënten met castratieresistente prostaatkanker verlengen en de kwaliteit van leven bevorderen.
- 4.5. Enzalutamide is een slecht in water oplosbare stof.
- 4.6. Geneesmiddelen dienen te worden geformuleerd in een bepaalde toedieningsvorm (ook wel doseringsvorm genoemd) om aan patiënten te kunnen worden toegediend. Er zijn verschillende toedieningsroutes voor geneesmiddelen, zoals oraal (via de mond) of intraveneus (in een ader). Orale toediening heeft vaak de voorkeur. Voorbeelden van orale toedieningsvormen zijn vaste toedieningsvormen als tabletten, capsules en poeders, en vloeibare toedieningsvormen als siropen.
- 4.7. Tabletten zijn de meest gebruikte vaste orale toedieningsvorm en worden vervaardigd door het samenpersen van poeder bestaande uit de actieve stof en verschillende toevoegingen (zogenaamde hulpstoffen). Na tabletten zijn capsules het meest gebruikt. Capsules worden (meestal) aangemerkt als vaste toedieningsvorm. Capsules zijn meestal gemaakt van harde of zachte gelatine. De actieve stof kan in de capsule aanwezig zijn in vaste vorm (poeder), als pasta of als vloeistof (meestal een oplossing).
- 4.8. Biologische beschikbaarheid (biobeschikbaarheid) verwijst naar de mate waarin een stof of geneesmiddel de bloedbaan heeft bereikt en daardoor beschikbaar komt op de biologische plaats(en) van bestemming. Biobeschikbaarheid kan worden gemeten door de concentratie van het geneesmiddel in het bloed te bepalen. Tijdens de absorptie (opname) zal de concentratie eerst toenemen en een maximum bereiken ($C_{\max}$) en daarna door uitscheiding geleidelijk afnemen. Wanneer de gemeten concentratie in een grafiek wordt uitgezet tegen de tijd, wordt een curve verkregen waarbij het oppervlak onder de curve (*area under the curve (AUC)*) een maat is voor de biobeschikbaarheid.

4.9. Een geneesmiddel wordt via de orale route door het lichaam opgenomen als de actieve stof oplost in de vloeistoffen in het maagdarmsstelsel, vervolgens door de darmwand dringt, de lever passeert zonder geïnactiveerd te worden en uiteindelijk in de grote bloedsomloop terechtkomt. Enkele factoren die een negatieve invloed hebben op de biobeschikbaarheid zijn slechte oplosbaarheid en lage oplossnelheid van de actieve stof, lage permeabiliteit (de mate en snelheid waarmee de actieve stof de darmwand passeert), instabiliteit in het maagdarmmilieu en hoog *first pass metabolism/effect* (afbraak bij de eerste passage van o.a. de lever).

4.10. Actieve stoffen die een lage oplosbaarheid in water hebben zijn lastiger te formuleren in een orale vorm die voldoende biobeschikbaarheid geeft. Hiervoor is het vaak noodzakelijk om een formulering te gebruiken die biobeschikbaarheid vergroot, bijvoorbeeld door technieken te gebruiken waardoor de actieve stof volledig oplost en opgelost blijft totdat deze de bloedbaan heeft bereikt.

4.11. Wanneer een stof een kristallijne structuur heeft, zijn de moleculen op grote afstand van elkaar op een geordende manier gerangschikt. Amorf wil zeggen dat de moleculen op zeer korte afstand van elkaar en op willekeurige wijze zijn gerangschikt. De amorphe vorm van een geneesmiddel heeft een hogere vrije energie dan de kristallijne vorm en kan daarom zorgen voor een betere oplosbaarheid en oplossnelheid. Amorphe vormen zijn echter thermodynamisch instabiel en kennen het risico op kristallisatie. Dit heeft een negatieve invloed op het oplossingsgedrag.

4.12. Een actieve stof kan worden opgelost boven de verzadigingsconcentratie (supersaturatie), wat inhoudt dat een oplossing meer van een actieve stof bevat dan een normale verzadiging van die stof. In een (amorphe) vaste dispersie kan supersaturatie van een actieve stof worden bereikt.

4.13. Als de opgeloste hoeveelheid van een actieve stof de verzadigingsconcentratie heeft bereikt, ontstaat het risico op neerslag (precipitatie). Precipitatie is het proces waarbij een opgeloste stof transformeert naar een onopgeloste vaste stof. Als een actieve stof neerslaat voordat deze de darmwand heeft bereikt, heeft dit negatieve gevolgen voor de absorptie en biobeschikbaarheid.

4.14. Een dispersie is een mengsel waarbij de deeltjes van een actieve stof verdeeld zijn in een andere stof (drager). Bij een vaste dispersie is de actieve stof verdeeld in een vaste drager. Als de drager goed oplost komt de actieve stof heel fijn verdeeld vrij en lost zo beter en sneller op. Technieken om een vaste dispersie te vervaardigen zijn onder meer *spray drying*, *solvent evaporation* en *hot melt extrusion*.

4.15. Als drager in een dispersie kan een polymeer worden toegevoegd om kristallisatie en/of precipitatie tegen te gaan en er zo voor te zorgen dat de actieve stof langer amorf blijft en langer boven de verzadigingsconcentratie blijft. Een polymeer kan ook de oplossnelheid verhogen.

Het hoofdverzoek

4.16. Astellas beroept zich in deze procedure (evenals in de oppositieprocedure bij het EOB) op een nieuw hoofdverzoek. In het hoofdverzoek is - kort samengevat - oorspronkelijke conclusie 1 gelijk gebleven, zijn oorspronkelijke conclusies 2, 3, 5, 8, 10 t/m 14, 16 en 18 vervallen, zijn oorspronkelijke conclusies 4, 5, 6, 7 (enigszins gewijzigd), 9, 15 en 17 gehandhaafd en omgenummerd tot conclusies 2 t/m 7 en zijn oorspronkelijke conclusies 19 en 20 samengevoegd en geherformuleerd tot nieuwe conclusies 8 en 9. De negen conclusies van het hoofdverzoek luiden in de originele Engelse taal als volgt.

1. A solid pharmaceutical composition comprising a solid dispersion containing amorphous enzalutamide and a concentration-enhancing polymer, wherein the polymer is hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate.
2. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the amount of the polymer is 3 to 5 parts by weight, with respect to 1 part by weight of the enzalutamide.
3. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the amount of the polymer is 5 parts by weight, with respect to 1 part by weight of the enzalutamide.
4. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutical composition is in unit dosage form, containing 40 to 160mg of enzalutamide per unit dosage form.
5. The solid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein at least 80% of the total amount of enzalutamide present is in an amorphous form.
6. A process of manufacturing a solid pharmaceutical composition according to claim 1, comprising:
 - (1) preparing the solid dispersion of amorphous enzalutamide and the polymer
 - (2) mixing and/or granulating the solid dispersion, and
 - (3) tableting the solid dispersion.
7. The solid pharmaceutical composition of claim 1, which is a tablet.
8. The solid pharmaceutical composition of claim 1 for use in the treatment of hyperproliferative disorder, wherein the hyperproliferative disorder is prostate cancer.
9. The solid pharmaceutical composition for use according to claim 8, wherein the prostate cancer is selected from the group consisting of hormone-refractory prostate cancer and hormone-sensitive prostate cancer.

Inventiviteit

4.17. Synthon voert aan dat EP 778 niet inventief is, in die zin dat het voor de vakpersoon op de prioriteitsdatum vanuit de stand van de techniek (de PI Xtandi-capsules of US 753) voor de hand lag om enzalutamide te formuleren als een amorfe vaste dispersie met de concentratieverhogende polymeer HPMCAS als drager.

4.18. Een uitvinding wordt als het resultaat van een uitvinderswerkzaamheid aangemerkt, indien zij voor de vakpersoon niet op een voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de stand van de techniek (artikel 56 EOV). Bij de beoordeling van de inventiviteit hebben partijen de *problem-solution-approach* (PSA) als hulpmiddel gehanteerd en de rechtbank zal hen daarin volgen.

De vakpersoon

4.19. In navolging van partijen zal de rechtbank in deze zaak een formuleringsdeskundige als relevante vakpersoon aanmerken.

De meest nabije stand van de techniek

4.20. Partijen gaan er beide vanuit dat de PI Xtandi-capsules als meest nabije stand van de techniek voor EP 778 is aan te merken. De rechtbank zal daar ook van uitgaan.

4.21. De PI Xtandi-capsules openbaart vloeistof-gevulde zachte gelatine capsules voor orale toediening. Elke capsule bevat 40 mg enzalutamide als een oplossing in caprylocaproyl polyoxylglycerides (Labrasol). De indicatie is de behandeling van patiënten met gemetastaseerde (uitgezaaide) castratieresistente prostaatkanker die eerder docetaxel hebben gekregen. De aanbevolen dosis is 160 mg (vier 40 mg capsules) oraal toegediend eenmaal dagelijks.

Verschillenmerken

4.22. Conclusie 1 van het hoofdverzoek zal in navolging van partijen worden onderverdeeld in de navolgende deelkenmerken:

- 1a. a solid pharmaceutical composition comprising a solid dispersion containing
- 1b. amorphous enzalutamide
- 1c. and a concentration-enhancing polymer, wherein the polymer is hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate.

4.23. Partijen zijn het er (in wezen) over eens dat als verschillenmerken ten opzichte van de PI Xtandi-capsules kunnen worden aangemerkt dat de farmaceutische samenstelling een (1) vaste dispersie omvat, die (2) amorf enzalutamide en (3) HPMCAS bevat.

Technische effecten en objectieve probleemstelling

4.24. Partijen verschillen van mening over de technische effecten van de verschilmaatregelen. Astellas stelt zich op het standpunt dat die effecten betreffen (1) een verbeterde therapietrouw door middel van minder en/of kleinere toedieningsvormen, (2) een vergelijkbare biobeschikbaarheid aan de Xtandi-capsules en (3) een zeer goede fysische stabiliteit. Volgens Astellas dient het objectieve technische probleem daarmee te luiden: het verschaffen van een formulering van enzalutamide, waarbij een met de Xtandi-capsules vergelijkbare biologische beschikbaarheid bij mensen wordt bewerkstelligd, die zorgt voor een verbeterde therapietrouw en die fysisch zeer stabiel is.

4.25. Synthon bestrijdt dat de door Astellas gestelde technische effecten (over het gehele bereik van) conclusie 1 gerealiseerd worden. Zij stelt dat het objectieve technische probleem moet worden geformuleerd als (slechts) het verschaffen van een alternatieve orale vaste farmaceutische samenstelling die enzalutamide bevat.

4.26. De rechtbank overweegt als volgt. Het octrooi beschrijft in paragraaf [0003] de commercieel verkrijgbare Xtandi-capsules bevattende 40 mg enzalutamide en de dagelijkse

dosering daarvan van 160 mg, zodat de patiënt vier capsules per dag moet nemen. Beschreven wordt dat (onder andere) een geschikte enkele tablet van een redelijk formaat bevattende de voorgeschreven hoeveelheid enzalutamide en met geschikte en voordelige oplosbaarheid en/of oplossingsstabiliteit en absorptie voordelig zou zijn als een geschikt alternatief voor zachte capsules. In paragraaf [0009] is onder meer vermeld dat de uitvinding voorziet in een vaste dispersie met eigenschappen als verbeterde oplosbaarheid en absorptie van enzalutamide, en een farmaceutische samenstelling bevattende een solide dispersie met oplossingsstabiliteit. In paragraaf [0012] is vermeld dat de doseringsvormen volgens de uitvinding voorzien in ongebruikelijk hoge verbeteringen van de concentratie en dat deze ook de mogelijkheid verschaffen om de gehele dagelijkse therapeutische dosis enzalutamide in een enkele doseringseenheid te doseren, door het verbeteren van de orale biobeschikbaarheid van het geneesmiddel.

- *Vergelijkbare biobeschikbaarheid*

4.27. Nu het octrooi ten opzichte van de PI Xtandi-capsules voorziet in een alternatieve formulering voor enzalutamide, kan het bereiken van een vergelijkbare biobeschikbaarheid met die van de Xtandi-capsules in aanmerking worden genomen als technisch effect. De vakpersoon die een alternatieve formulering zoekt voor een bestaande en vergunde formulering van dezelfde actieve stof voor dezelfde indicatie, zal immers waarde hechten aan die vergelijkbare biobeschikbaarheid. Anders dan Synthon heeft aangevoerd, zal de vakpersoon daarbij realistischer wijs ook uitgaan van dezelfde (totale) dosering als het bestaande product, onder meer omdat voor die dosering (klinische) studies naar werkzaamheid en veiligheid zijn uitgevoerd en vergunningen zijn verleend.

4.28. De aanvraag (WO 208) beschrijft ook op meerdere plaatsen een vergelijking van biobeschikbaarheid van formuleringen volgens de uitvinding met andere formuleringen. Zo zien paragrafen [42] - [43]⁷ op een vergelijking van de (in vivo) biobeschikbaarheid van enzalutamide in farmaceutische samenstellingen volgens de uitvinding met een “*control composition*” bevattende een equivalente hoeveelheid kristallijn enzalutamide. Verder wordt in voorbeeld 15⁸ in een farmacokinetische studie in mensen een farmaceutische samenstelling volgens de uitvinding vergeleken met een referentieformulering, te weten een vloeistofge vulde, zachte gelatine capsule bevattende 40 mg enzalutamide opgelost in Labrasol. De vakpersoon zal deze formulering herkennen als de Xtandi-capsule (zie ook paragraaf [170] van WO 208⁹), niet alleen vanwege de samenstelling, maar ook omdat vermeld is dat deze formulering eerder is gebruikt in klinische studies in castratieresistente prostaatkanker. In paragraaf [226]¹⁰ van WO 208 is over deze vergelijking opgenomen:

The analysis showed the extent of oral bioavailability for the Test and Reference formulations to be equivalent, the AUCs for the two formulations being essentially the same regardless of food conditions (fasted or fed).

4.29. Op basis van de aanvraag als geheel gezien en in het bijzonder de hiervoor genoemde informatie, is voldaan aan de toets zoals geformuleerd in G2/21¹¹ dat de

⁷ Deze paragrafen zijn gelijklopend aan paragrafen [0036]-[0037] van EP 778.

⁸ De nummering van de voorbeelden en figuren in WO 208 is gelijk aan die in EP 778.

⁹ Deze paragraaf is gelijklopend aan paragraaf [0165] van EP 778.

¹⁰ Zie paragraaf [0231] van EP 778

¹¹ Grote Kamer van Beroep van het Europees Octrooibureau 23 maart 2023.
ECLI:EP:BA:2023:G000221.20230323

vakpersoon, met gebruikmaking van de algemene vakkennis en gebaseerd op de aanvraag zoals oorspronkelijk ingediend, het technische effect van vergelijkbare biobeschikbaarheid zou afleiden als omvat door de technische leer en belichaamd door dezelfde oorspronkelijk geopenbaarde uitvinding. Astellas mag zich dan ook voor inventiviteit beroepen op dit technisch effect.

4.30. Voorbeelden 15 (de genoemde farmacokinetische studie) en 27 (een absorptietest in honden) laten ook resultaten zien waaruit volgt dat farmaceutische samenstellingen volgens de uitvinding een vergelijkbare biobeschikbaarheid met de Xtandi-capsules hebben. Tabel 15.1 geeft de resultaten weer van een studie in mensen met een testformulering zijnde een tablet bevattende 160 mg enzalutamide (in de vorm van een 60%A:HPMCAS-M spray-dried dispersion) en als referentieformulering vier Xtandi-capsules van 40 mg.

Table 15.1. Analysis of Formulation Bioequivalence: Geometric Mean (CV%) Plasma Enzalutamide Pharmacokinetic Parameter Values by Treatment and Food Condition

A. Comparison of Tablet and Capsule Formulations under Fasted Conditions					
Pharmacokinetic Parameters (Units) ^a	Tablet Formulation, Fasted Conditions (Test)	Liquid-Filled Soft Gelatin Capsule Formulation, Fasted Conditions (Reference)	Ratio ^b (%)	90% Confidence Interval (%)	
				Lower	Upper
n	28	29	--	--	--
AUC _{Day 1-7} (µg·h/mL)	177 (24)	185 (25)	95	92	97
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	255 (29)	269 (30)	95	92	97
AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	263 (28)	278 (29)	94	92	97
C _{max} (µg/mL)	2.98 (24)	5.16 (20)	57	54	62
t _{max} ^c (h)	4.00 (2.00 - 6.00)	1.00 (0.75 - 3.00)	--	--	--
t _{1/2} (days)	3.45 (36)	3.67 (32)	--	--	--
B. Comparison of Tablet and Capsule Formulations under Fed Conditions					
Pharmacokinetic Parameters (units)	Tablet Formulation, Fed Conditions (Test)	Liquid-Filled Soft Gelatin Capsule Formulation, Fed Conditions (Reference)	Ratio ^d (%)	90% Confidence Interval (%)	
				Lower	Upper
n	15	15	--	--	--
AUC _{Day 1-7} (µg·h/mL)	191 (20)	187 (19)	102	91	114
C _{max} (µg/mL)	2.96 (25)	3.86 (35)	77	65	91
t _{max} ^c (h)	1.00 (4.00 - 24.00)	2.00 (0.50 - 6.00)	--	--	--
n = total number of subjects contributing to the summary statistics for PK parameters					
^a Area under the plasma concentration-time profile from time zero to Day 7 (AUC _{Day 1-7}). AUC from time zero to the last measurable concentration (AUC _{0-∞}). AUC from time zero to infinity (AUC _{0-inf}). maximum plasma concentration (C _{max}). and time to maximum plasma concentration (t _{max}).					
^b Ratio of least squares means (Test/Reference) based on crossover-treatment bioequivalence statistical tests.					
^c Median (range).					
^d Ratio of least squares means (Test/Reference) based on parallel-treatment bioequivalence statistical tests					

4.31. Astellas beroept zich ten aanzien van deze resultaten op de AUC-waarden. De rechtbank verwerpt het verweer van Synthon dat ook de C_{max}-waarden in ogenschouw moeten worden genomen en dat deze niet voldoen. Tussen partijen is niet in geschil dat AUC-waarden een maat zijn om biobeschikbaarheid uit te drukken. Dat in studies naar het vaststellen van *bioequivalentie* ook C_{max}-waarden worden gebruikt, maakt niet dat biobeschikbaarheid, en ook vergelijkbaarheid van biobeschikbaarheid, niet in (uitsluitend) AUC-waarden kan worden weergegeven. Voor bioequivalentie (in het kader van

vergunningverlening) gelden vastgestelde normen, zoals bijvoorbeeld neergelegd in de *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* van de *European Medicines Agency* (EMA). Bioequivalentie is echter niet het technisch effect waarop Astellas zich beroept.

4.32. In tabel 15.1 is de ratio weergegeven van (onder meer) de AUC van de testformulering ten opzichte van de referentieformulering. Die is tussen 94 en 102, met 90% betrouwbaarheidsintervalpercentages tussen 91 en 114. Dat deze waarden als vergelijkbaar kunnen worden aangemerkt, wordt bevestigd door de bandbreedte voor AUC-waarden voor bioequivalentie in voornoemde richtlijn van de EMA. Daarin worden percentages voor de 90% betrouwbaarheidsinterval aangehouden van 80 tot 125.

4.33. Tabel 19 bij voorbeeld 27 toont resultaten van een absorptietest in honden van tabletten volgens voorbeelden 16, 18, 21, 22 en 23 en een zachte capsule als controleformulering. Toegediend werden 1 tablet bevattende 160 mg enzalutamide (voorbeeld 21) of twee tabletten van 80 mg (voorbeeld 16, 18 en 22) of vier capsules bevattende 40 mg enzalutamide. Het percentage blootstelling in het bloed van enzalutamide voor de tabletten vergeleken met de capsule is weergegeven.

Table 19

	Dog PK results	
	% Cmax	% AUC
Example 16	102	99
Example 18	92	84
Example 21	72	70
Example 22	102	104
Example 23	112	110
Soft Capsule	100	100

4.34. Ook deze AUC-waarden laten een vergelijkbare biobeschikbaarheid aan de capsules zien. Voor zover de AUC-waarde voor voorbeeld 21 (70) als niet vergelijkbaar zou moeten worden beschouwd, geldt dat een tablet met een overeenkomende samenstelling (60% enzalutamide) wel vergelijkbare biobeschikbaarheid laat zien in de studie in mensen (tabel 15.1 van voorbeeld 15), welke proef de gemiddelde vakpersoon relevanter zou achten.

4.35. De stelling van Synthon dat het technisch effect van vergelijkbare biobeschikbaarheid niet mag worden meegenomen omdat dit effect zich niet over de gehele breedte van conclusie 1 voordoet, wordt verworpen. De resultaten van de tests in voorbeelden 15 en 27 bestrijken een range van verhoudingen van enzalutamide en HPMCAS van 1:0,67 - 1:5¹², hetgeen als een voldoende bandbreedte kan worden aangemerkt. Dat vergelijkbare biobeschikbaarheid wordt aangetoond voor elke mogelijke samenstelling binnen de reikwijdte van conclusie 1, is daarvoor in dit geval niet nodig.

¹² Zie voorbeelden 15, 16, 18, 21 en 22 en tabel 16.

Voorbeeld 15: 1:0,67

Voorbeeld 16: 1:3

Voorbeeld 17: 1:3

Voorbeeld 21: 1:0,67

Voorbeeld 22: 1:5

4.36. Gelet op het voorgaande kan de vergelijkbare biobeschikbaarheid al op basis van de inhoud van de aanvraag worden meegenomen als technisch effect van de verschilmaatregelen bij de beoordeling van de inventiviteit van conclusie 1. Documenten van na de aanvraag kunnen daarom buiten beschouwing blijven.

- *Fysische stabiliteit*

4.37. Ook de fysische stabiliteit is een technisch effect dat kan worden meegenomen bij de formulering van het objectieve technische probleem in het kader van de beoordeling van de inventiviteit. Anders dan Synthon stelt¹³, acht de rechtbank daarvoor niet nodig dat de stabiliteit van de Xtandi-capsules een probleem vormde en/of dat de geclaimde formulering een betere stabiliteit heeft in vergelijking met die capsules. De vakpersoon weet immers dat bij een wijziging van de formulering van een slecht wateroplosbare stof de stabiliteit geen gegeven is en verminderd kan zijn¹⁴, terwijl een voldoende stabiliteit een voorwaarde is voor een farmaceutische samenstelling die aan patiënten moet worden toegediend.

4.38. Onder meer in paragrafen [05] en [16]¹⁵ van de aanvraag WO 208 is de stabiliteit van de farmaceutische samenstellingen volgens de uitvinding beschreven. Ook voorbeelden 26 en 28, figuren 5 en 6 en voorbeelden 5 en 6 van WO 208 hebben betrekking op stabiliteit.

4.39. Voorbeeld 26 betreft een evaluatie van oplossingsstabiliteit en beschrijft het oplosprofiel van de tablet van voorbeeld 17 (verhouding enzalutamide - HPMCAS 1:3) direct na het vervaardigen en na opslag bij 40°C en 75% relatieve luchtvochtigheid gedurende 1 maand. In figuur 5 is te zien dat voor de initiële tablet en de opgeslagen tablet het opgeloste percentage overeenkomt.

4.40. Voorbeeld 28 betreft een *x-ray* analyse van de vaste dispersies van voorbeelden 16, 18, 22 en 23. Uit figuur 6 blijkt dat deze amorf waren. Ook de initiële tablet volgens voorbeeld 17 en de tablet volgens voorbeeld 17 na opslag bij 40°C en 75% relatieve luchtvochtigheid gedurende 1 maand waren amorf (zie figuur 7).

4.41. Uit voorbeeld 5 en tabel 5.1 volgt dat vaste dispersies van 25%-80% enzalutamide met HPMCAS bij 5% relatieve luchtvochtigheid (RH) een glastransitietemperatuur hebben tussen 87.1 en 94.0°C en bij 75% RH een glastransitietemperatuur tussen 51.2°C en 59.3°C. Bij een hogere RH is de glastransitietemperatuur lager. Vermeld is dat bij temperaturen boven de glastransitietemperatuur een dispersie haar amorse karakter verliest en daarmee het vermogen tot supersaturatie. Het is daarom wenselijk dat een dispersie een glastransitietemperatuur heeft boven de temperatuur waarbij het product kan worden opgeslagen. Typische opslagcondities voorgeschreven door de *US Food and Drug Administration* (FDA) zijn 40°C/25%RH, 50°C/20%RH, 30°C/60%RH en 40°C/75%RH (zie paragraaf [181]). De solide dispersies van 25%-80% enzalutamide met HPMCAS hebben een glastransitietemperatuur van boven deze condities.

4.42. Uit voorbeeld 6 volgt dat *samples* van vaste dispersies van 60% en 80% enzalutamide en HPMCAS na 1 dag blootstelling aan 50°C/75%RH geen kristallen

¹³ En de OD heeft aangenomen

¹⁴ Zie EP 10. Williams, Watts, Miller, *Formulating Poorly Water Soluble Drugs*, 2012, p. 56, par 2.3

¹⁵ Deze paragrafen zijn gelijklopend aan paragrafen [0003] en [0009] van EP 778.

vertoonden. De vaste dispersie van 80% enzalutamide en HPMCAS vertoonde wel fusie van deeltjes, hetgeen volgens het voorbeeld betekent dat opslag onder gecontroleerde omstandigheden nodig zou zijn. Dit gold niet voor de solide dispersie van 60% enzalutamide en HPMCAS. Hierbij geldt echter dat deze condities (*challenging conditions* volgens het octrooi) uitdagender zijn dan de hiervoor genoemde condities gehanteerd door de FDA. Dat volgt bijvoorbeeld ook uit de PI Xtandi-capsules, waarbij opslag onder 20°C tot 25°C wordt aanbevolen.

4.43. Uit het voorgaande volgt enerzijds dat de vakpersoon uit de aanvraag zoals oorspronkelijk ingediend, het technische effect van in elk geval een voldoende stabiliteit zou afleiden als omvat door de technische leer en belichaamd door dezelfde oorspronkelijk geopenbaarde uitvinding¹⁶ en anderzijds dat dit technisch effect zich ook daadwerkelijk voordoet. Dit technisch effect mag dan ook worden meegenomen bij de beoordeling van de inventiviteit.

- *Verbeterde therapietrouw door middel van minder en/of kleinere toedieningsvormen*

4.44. Ook de toedieningsvorm kan als technisch effect worden meegenomen. In paragraaf [05]¹⁷ van de aanvraag WO 208 is onder meer opgenomen dat de Xtandi-capsules 40 mg enzalutamide bevatten en dat de dagelijkse dosering 160 mg is, zodat de patiënt vier zachte capsules per dag moet innemen. Vervolgens is onder meer opgenomen dat een geschikte enkele tablet van een redelijk formaat bevattende de voorgeschreven hoeveelheid enzalutamide voordelig zou zijn als geschikt alternatief voor zachte capsules.

4.45. In paragraaf [221]¹⁸ is onder meer beschreven dat in voorbeeld 15 twee formuleringen worden vergeleken. De eerste is een referentieformulering, te weten een vloeistofge vulde, zachte gelatine capsule bevattende 40 mg enzalutamide opgelost in Labrasol. De vakpersoon zal deze formulering herkennen als de Xtandi-capsule (zie hiervoor onder 4.28). De tweede is een testformulering, te weten een tablet bevattende 160 mg enzalutamide (in de vorm van een 60%A:HPMCAS-M *spray-dried* dispersie). Verder is vermeld dat het vier-capsule regime oncomfortabel (*inconvenient*) is vanwege het aantal capsules dat moet worden ingenomen, in het bijzonder in het licht van het feit dat kankerpatiënten meerdere geneesmiddelen moeten innemen.

4.46. Tabel 16¹⁹ van de aanvraag geeft de formulering van voorbeelden 16, 17, 18, 21, 22 en 23 weer. Voor voorbeelden 16, 17, 18 en 22 is een hoeveelheid enzalutamide van 80 (mg) weergegeven en is als tabletformaat 14,8 mm x 7,8 mm vermeld. Bij voorbeeld 21 betreft het 160 (mg) enzalutamide in een ronde tablet (met een diameter) van ongeveer 10,5 mm.

4.47. De PI Xtandi-capsules vermeldt geen formaat van de capsules. De vakpersoon zou dit formaat van de op de markt verkrijgbare Xtandi-capsules echter kennen dan wel eenvoudig kunnen achterhalen. Dit formaat betreft ongeveer 20 mm x 9 mm²⁰.

¹⁶ Zie G2/21 (voetnoot 11)

¹⁷ Deze paragraaf is gelijkkluidend aan paragraaf [0003] van het octrooi.

¹⁸ Deze paragraaf is gelijkkluidend aan paragraaf [0225] van het octrooi.

¹⁹ Zie tabel 16 van het octrooi.

²⁰ Zie EP46: samenvatting van de productkenmerken, p. 2

4.48. Tussen partijen is niet in geschil dat een tablet gemakkelijker is in te nemen dan een (zachte) capsule. Daar komt bij dat uit het voorgaande volgt dat, uitgaande van de in de PI Xtandi-capsules opgenomen dagelijkse dosering van 160 mg (eenmaal per dag vier capsules van 40 mg), de formulering volgens conclusie 1 minder en/of kleinere toedieningsvormen mogelijk maakt. Minder dan wel kleinere tabletten zijn gemakkelijker in te nemen. Dat dit ook leidt tot een verbeterde therapietrouw, zoals Astellas stelt, acht de rechtbank onvoldoende onderbouwd. De verwijzing van Astellas naar een publicatie over een onderzoek waaruit de *voorkeur* voor een tablet boven een capsule volgt²¹, is in dit geval niet voldoende om conclusies te kunnen trekken over daadwerkelijke vergroting van therapietrouw. Een voorkeur leidt immers niet steeds tot een verbeterde therapietrouw.

4.49. Het technisch effect inhoudende het gemakkelijker kunnen innemen zal de vakpersoon gezien de hiervoor weergegeven passages uit de aanvraag zoals oorspronkelijk ingediend, afleiden als omvat door de technische leer en belichaamd door dezelfde oorspronkelijk geopenbaarde uitvinding²². Besproken wordt immers dat de patiënt vier zachte capsules moet innemen en dat een enkele tablet voordelig zou zijn als alternatief daarvoor. Het vier capsules regime wordt ook als oncomfortabel aangemerkt. De vakpersoon zou hieruit afleiden dat een doel van de uitvinding is het verschaffen van een gemakkelijker in te nemen alternatief voor de vier Xtandi-capsules.

4.50. Bovendien volgt uit de aanvraag dat dit technisch effect zich ook daadwerkelijk voordoet. Ook hier geldt dat de voorbeelden 16, 17, 18 en 22 een viertal doseringen en formaten van tabletten volgens conclusie 1 weergeven die een voldoende bandbreedte bestrijken. Dat het effect voor elke mogelijke toedieningsvorm die onder conclusie 1 valt wordt bewezen, is in dit geval niet nodig (zie ook hiervoor onder 4.35), temeer nu de vakpersoon in beginsel zal streven naar de meest optimale toedieningsvorm.

4.51. Gelet op het voorgaande kan het objectieve technische probleem worden geformuleerd als het verschaffen van een alternatieve orale vaste farmaceutische samenstelling die enzalutamide bevat, met een met de Xtandi-capsules vergelijkbare biobeschikbaarheid en een voldoende stabiliteit, die gemakkelijker is in te nemen. De rechtbank gaat er hierbij vanuit dat de vakpersoon, uitgaande van een bestaande vaste orale formulering met een toereikende biobeschikbaarheid, geen andere toedieningsvormen dan vaste orale, die in het algemeen de voorkeur hebben, zal overwegen.

Oplossing inventief?

4.52. Vervolgens moet de vraag worden beantwoord of de uitvinding op de prioriteitsdatum voor de gemiddelde vakpersoon, uitgaande van deze probleemstelling, voor de hand lag.

4.53. Bij de beoordeling geldt het volgende als uitgangspunt. Inventiviteit ontbreekt wanneer de gemiddelde vakpersoon, uitgaande van de relevante stand van de techniek, het probleem zou - en niet slechts kon - hebben opgelost op de wijze die wordt geclaimd in het octrooi. Omdat de uitvinding het resultaat is van nader onderzoek, ligt de uitvinding niet

²¹ GP09, Ninomiya e.a., Preference for enzalutamide capsules versus tablet pills in patients with prostate cancer, International Journal of Urology (2019). Het onderzoek over therapietrouw waarnaar in dit artikel wordt verwezen, heeft Astellas niet overgelegd.

²² Zie G2/21 (voetnoot 11)

alleen voor de hand als de gemiddelde vakpersoon dat onderzoek zou hebben uitgevoerd en de resultaten duidelijk voorspelbaar zijn, maar ook als er vanwege een aansporing in de stand van de techniek sprake is van een redelijke verwachting van succes (*reasonable expectation of success*). Dat wil zeggen dat de vakpersoon in staat is om redelijkerwijs een succesvol einde van een onderzoeksproject binnen acceptabele tijd te voorspellen. Daarbij kan van belang zijn of de te verrichten onderzoeken tijdrovend en/of ingewikkeld zijn, dan wel of slechts routinematige experimenten nodig zijn. Het is niet nodig dat het succes met zekerheid te voorspellen was, maar onvoldoende is de enkele “*hope to succeed*”.²³

4.54. De rechtbank stelt voorop dat uit de in deze procedure door partijen overgelegde stukken volgt dat de vakpersoon op de prioriteitsdatum over geen andere informatie over de stof enzalutamide beschikte dan die in de PI Xtandi-capsules en US 753. US 753 betreft uitsluitend de structuurformule van enzalutamide en informatie over de therapeutische werking en toepassing van de groep geopenbaarde stoffen. Verder bevat het slechts algemene opties voor mogelijke doseringsvormen voor die groep stoffen. Over de fysische en chemische eigenschappen van de stof enzalutamide bevat US 753 geen informatie. In de PI Xtandi-capsules is opgenomen dat enzalutamide praktisch onoplosbaar is in water. Verder is informatie opgenomen over de farmacokinetische eigenschappen van de Xtandi-capsules, zoals absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie. Andere informatie over de fysische en chemische eigenschappen van enzalutamide ontbreekt. Dit betekent dat ervan moet worden uitgegaan dat de vakpersoon zelf onderzoek diende te verrichten naar die eigenschappen. Zie bijvoorbeeld het handboek van Williams:

In order to optimize the formulation of a poorly water-soluble drug it is imperative to gain an understanding of the physical and chemical nature of the compound. This can be accomplished through preformulation studies, including solubility screenings, solid-state characterization, dissolution testing, and in vivo-studies²⁴.

4.55. Uitgaande van de slechte oplosbaarheid in water van enzalutamide zou de vakpersoon zoeken naar formuleringsstrategieën voor dergelijke stoffen. Uit de overgelegde algemene vakkennis volgt dat daarvoor meerdere mogelijkheden beschikbaar waren. Dit volgt bijvoorbeeld uit de handboeken van Swarbrick²⁵ en Williams²⁶, het review artikel van Warren²⁷ en het review artikel van Singh²⁸. Het laatste noemt bijvoorbeeld *solid dispersions*, *soluble cyclodextrin complexes*, *self-emulsifying drug delivery systems*, *nanocrystals* en *ordered mesoporous silica*²⁹.

4.56. Ook Sython's deskundige prof. Wagner³⁰ noemt meerdere opties die in het algemeen beschikbaar zijn voor de vakpersoon³¹. Dat geldt ook voor het (niet tot de

²³ Zie onder meer Hof Den Haag 10 juni 2014, ECLI:NL:GHDHA:2014:2500, r.o. 14 e.v. en Case Law Boards of Appeal EPO, 2022, 7.1

²⁴ Williams 2012, p. 74, par. 2.5, p. 123, par. 3.5

²⁵ EP08, Swarbrick, Encyclopedia of Pharmaceutical technology, Third Edition, volume 1, 2007, p. 1245, linker kolom halverwege en rechter kolom bovenaan.

²⁶ Williams 2012, p. 27, par. 2.1

²⁷ EP36, Warren e.a., Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility. Journal of Drug Targeting, 2010, p. 704, Introduction, linker kolom

²⁸ GP02, Singh e.a., Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs, Expert Opin. Drug Deliv. 2011

²⁹ Singh 2011, par. 2.1 t/m 2.5, table 1, 2 en 4

³⁰ EP53, par. 8

³¹ Alvorens te beargumenteren dat hij een amorfe vaste dispersie als eerste zou proberen.

algemene vakkennis behorende) door Synthon overgelegde artikel van Friesen³² dat spreekt van een variëteit van technieken, waaronder: (a) *formation of salts for ionizable compounds*; (b) *solutions in solvents, cosolvents, and lipids*; (c) *micelle systems, including self-emulsifying drug-delivery systems (SEDDS)*; (d) *particle size reduction, including the use of attrition-milled nanocrystalline forms*; (e) *complexation*; (f) *prodrugs*; and (g) *amorphous solids and solid dispersions*^{33 34}. Astellas' deskundige prof. dr. Van den Mooter noemt ook de techniek van *co-crystals*, die ook besproken wordt in het handboek van Williams³⁵.

4.57. Ook als zou moeten worden aangenomen dat de vakpersoon in de eerste plaats zou uitgaan van technieken die supersaturatie mogelijk maken, bestaan meerdere opties, zo volgt bijvoorbeeld uit het review artikel van Brouwers³⁶.

4.58. Dat de vakpersoon van de beschikbare formuleringsstrategieën voor slecht in water oplosbare stoffen alleen een (amorfe) vaste dispersie zou overwegen, zoals Synthon ingang probeert te doen vinden, is niet uit de door partijen overgelegde (vak)literatuur af te leiden. In de genoemde publicaties worden voor- en nadelen van de verschillende technieken besproken, maar wordt geen ondubbelzinnige voorkeur voor de ene of de andere techniek uitgesproken. Ook de artikelen die specifiek (amorfe) vaste dispersies als onderwerp hebben en daarvan positieve resultaten melden, hebben meer het karakter van het uitwerken van één bepaalde techniek dan dat ze de vakpersoon een algemene voorkeur voor die specifieke techniek leren. Daarbij komt uit de (vak)literatuur duidelijk naar voren dat de keuze voor een techniek sterk afhankelijk is van de eigenschappen van een specifieke actieve stof³⁷, zodat de vakpersoon ook om die reden niet al op voorhand bepaalde technieken zou uitsluiten. Dat geldt ook voor de techniek zoals toegepast bij de Xtandi-capsules, die in een olie opgelost enzalutamide bevatten³⁸. Voor deze techniek voor slecht wateroplosbare stoffen bestaan verschillende mogelijkheden³⁹ en de gemiddelde vakpersoon zal ook het optimaliseren van deze techniek overwegen⁴⁰. Hij zal in elk geval niet al deze techniek buiten beschouwing laten, enkel omdat deze al in een bepaalde vorm is toegepast in de Xtandi-capsules. Integendeel, indachtig de wens om een met die capsules vergelijkbare biobeschikbaarheid te bereiken, zal hij ook aandacht hebben voor deze techniek.

4.59. Dat de vakpersoon in geen geval een kristallijne vorm van de actieve stof zou overwegen, zodat op voorhand technieken - zoals enkele door Astellas genoemde technieken - die een kristallijne vorm toepassen zouden worden uitgesloten, zoals Synthon heeft gesteld, volgt evenmin als regel uit de overgelegde literatuur. De kristallijne vorm

³² EP22, Friesen e.a., Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate-Based Spray-Dried Dispersions: An overview, *Molecular Pharmaceutics*, 2008, p. 1003-1019

³³ Friesen 2008, p. 1004, linker- en rechterkolom

³⁴ Partijen zijn het erover eens dat zouten en prodrugs in de omstandigheden van dit geval niet als mogelijkheid zouden worden aangemerkt door de gemiddelde vakpersoon.

³⁵ Williams 2012, p. 116, par. 3.4

³⁶ EP 52.5, Brouwers e.a., Supersaturating Drug Delivery Systems: The Answer to Solubility-Limited Oral Bioavailability? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, p. 2549-2572 en table 1

³⁷ Zie bijvoorbeeld Singh 2011, p. 1362, article highlights, "It remains difficult, if possible at all, to predict which strategy will be the best for a given poorly water-soluble drug based on its physicochemical profile"

³⁸ Deze techniek valt in de categorieën omschreven als "solubilized formulations of enzalutamide in non-aqueous vehicles" (Synthon's deskundige dr. Miller), "lipid-based formulations" (Swarbrick 2007), "self-emulsifying drug delivery systems" (Singh 2011)

³⁹ Swarbrick, p. 1258, Warren 2010, p. 706, linkerkolom

⁴⁰ Zie ook de beslissing van de Oppositiedivisie van 8 mei 2024, nr. 19.1

wordt zeker omschreven als de vorm die de meeste voordelen heeft voor de oplosbaarheid, maar deze kent ook nadelen (in het bijzonder wat betreft stabiliteit) en ook technieken waarin de kristallijne vorm van de actieve stof wordt toegepast worden besproken als mogelijkheid voor het formuleren van een slecht in water oplosbare stof. Dat zelfs voor vaste dispersies de kristallijne vorm in de belangstelling stond vanwege de betere stabiliteit daarvan, volgt uit een door Synthon zelf overgelegd review artikel over vaste dispersies van Srinarong⁴¹.

4.60. Ook voor het als drager toevoegen van een polymeer bestonden meerdere mogelijkheden. In het handboek van Williams⁴² worden vele “*commonly used*” polymeren genoemd. Ook in de (review) artikelen van Warren en Singh worden meerdere voorbeelden van (veelgebruikte) polymeren genoemd⁴³. Dat in sommige publicaties positieve resultaten van HPMCAS worden vermeld, wil nog niet zeggen dat dit polymeer het *enige* polymeer zou zijn dat de vakpersoon zou overwegen (zie ook hierna onder 4.69 en verder). Uit de algemene vakkennis weet hij immers dat de interactie tussen een polymeer en de specifieke werkzame stof van belang is en tegenover positieve publicaties over HPMCAS staan ook publicaties waarin dit polymeer bij bepaalde actieve stoffen minder goed presteert dan andere polymeren.

4.61. De conclusie van het voorgaande is dat de vakpersoon in eerste instantie niet *zou* kiezen voor een amorf vast dispersie van enzalutamide met HPMCAS. De uitvinding kan echter nog steeds niet inventief zijn als de vakpersoon onderzoek zou verrichten met een redelijke verwachting van succes en daarmee tot de uitvinding zou komen.

4.62. Bij het zoeken naar een oplossing van het probleem van het vinden van alternatieve formulering voor enzalutamide met een met de Xtandi-capsules vergelijkbare biobeschikbaarheid en een voldoende stabiliteit, die gemakkelijker is in te nemen, zou de vakpersoon constateren dat de Xtandi-capsules volledig opgelost enzalutamide bevatten. Labrasol is voorts een hulpstof die - kort gezegd - de oplosbaarheid, permeabiliteit en absorptie van een stof bevordert. Deze factoren hebben een positieve invloed op de biobeschikbaarheid. Deze kennis is van invloed op de succesverwachting van de vakpersoon om op alternatieve wijze een vergelijkbare biobeschikbaarheid te verkrijgen.

4.63. Als gezegd beschikte de vakpersoon op de prioriteitsdatum over weinig informatie over enzalutamide. Informatie over oplossingsgedrag, permeabiliteit en stabiliteit en over mogelijke geschikte formuleringsstrategieën ontbrak. De vakpersoon diende dus eerst preformuleringsstudies uit te voeren (zie hiervoor onder 4.54). Dergelijke studies zijn beschreven in het handboek van Williams⁴⁴. Aan de hand van de uitkomsten daarvan zou de vakpersoon de geschikte verschillende formuleringsstrategieën verder bepalen, uitwerken en onderzoeken.

⁴¹ Srinarong e.a., Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations, Expert Opinion Drug Delivery, 2011, p. 1121: “*Furthermore, application of crystalline solid dispersions is gaining increasing interest because they are thermodynamically more stable than amorphous solid dispersions.*”

⁴² EP 52.3, Williams, Watts, Miller, Formulating Poorly Water Soluble Drugs, 2012, hoofdstuk 8 p. 278-279 tabel 8.3, hoofdstuk 9, tabel 9.2 en hoofdstuk 10, tabel 10.10

⁴³ Warren 2010, p. 714-717, tabel 1 en 2, Singh 2011, p. 1367, linker kolom

⁴⁴ EP10, Williams 2012, hoofdstuk 2, p. 27-93

4.64. Aangenomen dat de vakpersoon ook een amorfe vaste dispersie (ASD) als oplossingsrichting voor het geformuleerde objectief technische probleem zou overwegen, zou hij vervolgens ook daarnaar onderzoek verrichten. In het handboek van Williams⁴⁵ van kort voor de prioriteitsdatum, zijn voor het formuleren van een ASD voor een slecht in water oplosbare stof de uitdagingen en diverse stappen beschreven. In de introductie is vermeld dat ASD's een bruikbare aanpak kunnen zijn voor het verbeteren van de biobeschikbaarheid van slecht in water oplosbare stoffen, maar dat amorfe stoffen instabiel zijn en kunnen kristalliseren. Stabilisatie door combinatie met een polymeer is mogelijk, waarbij de eigenschappen van de ASD beïnvloed worden door de eigenschappen van zowel de actieve stof als de polymeer. In Williams wordt beschreven dat ondanks de toegenomen theoretische en praktische kennis en moderne technieken, zeer weinig ASD's op de markt zijn geïntroduceerd. Als mogelijke oorzaken daarvoor worden genoemd:

- Insufficient knowledge of the physicochemical properties of drugs and stabilizers (polymers) and their interactions
- Limitation of API availability during the early stages of development
- Lack of available techniques for prediction of amorphous formulation stability
- Availability of representative processing techniques during early-stage development, especially on small scales (or miniaturized) for formulation screening
- Insufficient time available for structured development

Geconcludeerd wordt vervolgens:

Thus, the formulation scientist uses an empirical approach to develop early formulations using some known polymers at some arbitrary drug loading by solvent evaporation methods.

4.65. Op de prioriteitsdatum waren zo'n 30 geneesmiddelen opgelost in zachte gelatine capsules beschikbaar.⁴⁶ Er waren tegelijk ongeveer 11 ASD's op de markt. Slechts twee daarvan⁴⁷ betroffen een actieve stof die eerder als soft gel capsule waren geformuleerd (zie 4.71). Dit terwijl de techniek van ASD al sinds de jaren '60 van de vorige eeuw bekend was en een groot aantal van de nieuw ontwikkelde geneesmiddelen slecht in water oplosbare stoffen waren⁴⁸, zodat technieken om deze te formuleren volop in de belangstelling stonden. Er waren derhalve weinig succesvolle voorbeelden waaraan de vakpersoon verwachtingen kon ontlelen.

4.66. Dat het formuleren van een slecht in water oplosbare stof in het algemeen en het ontwikkelen van een ASD in het bijzonder een empirisch en onvoorspelbaar proces was, waarbij gebrek aan kennis, begrip en voorspelbaarheid en het ontbreken van modellen, met name wat betreft de biobeschikbaarheid en stabiliteit, een rol speelden, volgt ook uit andere literatuur van voor de prioriteitsdatum, waaronder (in volgorde van jaartal):

- Warren 2010

The development of effective formulation approaches to facilitate oral absorption of poorly water-soluble drugs is a considerable challenge. Whilst advances have been made in the design of delivery technologies such as solid dispersions, lipid-based formulations, and micro- and nanosuspensions, in many cases formulation development

⁴⁵ EP 52.3, Williams 2012, paragraaf 8.1, p. 268

⁴⁶ Pleitnota Astellas, paragraaf 88

⁴⁷ Norvir en Kaletra, beiden bevattende de actieve stof ritonavir. Kaletra bevat ook lopinavir.

⁴⁸ Percentages in de overgelede literatuur variëren, Williams 2012 noemt 60%, p. 27-28.

remains empirical and uncertain.⁴⁹

- Singh 2011

There exist a wide variety of possible formulation strategies, each with their specific advantages and disadvantages. A SWOT (Strength, Weakness, Opportunity, Treath) analysis of the different strategies is presented in **Table 4**. Their aim is to improve bioavailability and stability, but the formulation process of poorly soluble compound is still driven by trial and error. It remains difficult, if possible at all, to predict which strategy will be the best for a given PWSD based on its physicochemical profile. This makes formulation development a time-consuming process since all possible formulation strategies need to be explored, without guarantee for eventual success. This is a serious threat for the pharmaceutical industry and in turn the patient.

Despite their unfavorable physical stability profile, solid dispersions have been widely investigated as a formulation strategy mainly because of their significant solubility/dissolution rate enhancement compared with crystalline forms. The first scientific report on the use of solid dispersions as a tool to improve the solubility and dissolution rate of poorly soluble drugs was already published in 1961 by Sekiguchi and Obi. In spite of the extensive research and the number of scientific papers and patents that were published during the past 50 years, few products relying on solid dispersion technology have reached the market. A whole array of excipients (carriers) can be used to stabilize the amorphous form, but it is not completely clear why a certain carrier is suitable where another one fails or why some polymeric carriers maintain the supersaturated state of the API after dissolution, while others do not. Although some general rules can be used such as selection of carriers with high T_g , it illustrates the necessity to improve our knowledge about the physics of amorphous materials. While high- and semi-throughput systems enable to empirically select carriers based on their solid dispersion potential (kinetic solubility or miscibility) and dissolution improvement, physical models to predict solid state solubility/miscibility and stability are still lacking and limit a complete breakthrough of solid dispersion technology.⁵⁰

- Van den Mooter 2012

The number of scientific papers published in the past 50 years proves that solid dispersions and more specifically amorphous solid dispersions are certainly a valuable formulation strategy to enhance the solubility and dissolution rate of a poorly soluble API. One striking observation is that in spite of enormous research efforts both in academia and pharmaceutical industry very few products relying on solid dispersion technology reached the market. Problems of physical stability (amorphous-amorphous phase separation, nucleation and crystallization of the API) during shelf life are recognized as the primary reason for this discrepancy. However, the deeper reason is the lack of understanding of the physical chemistry of amorphous materials. More in particular the understanding of the thermodynamics of solid state API-polymer miscibility, kinetics of solid state phase separation, nucleation and crystallization, or stability of the dissolved state of the API once it has been released from the polymer matrix in the GI tract (maintenance of supersaturated state). Moreover, the link between manufacturing process parameters and formulation parameters with the obtained physical structure and pharmaceutical performance of the solid dispersion is still not completely understood. A whole array of excipients (carriers) can be used to stabilize the amorphous form, but it is not completely clear why a certain carrier is suitable where another one fails or why some polymeric carriers maintain the supersaturated state of the API after dissolution, while others do not.⁵¹

- Gao 2012

While supersaturatable formulation approaches including solid dispersions are being widely explored in pharmaceutical industry and have been demonstrated to improve oral absorption of poorly soluble drugs, there is

⁴⁹ Warren 2010, p. 704

⁵⁰ Singh 2011, p. 1373, linker- en rechter kolom

⁵¹ GP4, Van den Mooter, The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. Drug Discovery Today: Technologies, 2012, p. 83-84

still lack of fundamental understanding of such formulations regarding to how to achieve and sustain a supersaturated state in the light of drug-polymer interaction. Application of precipitation inhibition involving selection of a polymeric precipitation inhibitor (PPI) is still based on empirical approaches, and structure-activity relationships have not been established. It is understood that the kinetic solubility, the degree of supersaturation, and the rate at which supersaturation is generated affect the rate and mechanisms by which precipitation occurs. Development of supersaturatable formulations still primarily relies on tedious trial-by-error approach and *in vivo* screening in animal models. Rational design of supersaturatable formulations is of great interests and presents a challenge to pharmaceutical scientists.⁵²

- Sun 2012

Important questions remain concerning the stability of amorphous drugs against crystallization. The mechanistic details are still lacking for fast crystal growth in the bulk and at the surface of organic glasses, and for the emergence of fast modes of crystal growth as organic liquids are cooled to become glasses. It is unclear what factors define the degree to which crystal growth rate is enhanced on going from the interior to the surface of an organic glass, and why fast surface crystal growth seems more prevalent for organic glasses. The molecular motions responsible for crystallization in glasses remain to be better understood. It is unknown how different factors combine to define effective crystallization inhibitors for amorphous drugs: strength of “direct” intermolecular interactions, molecular weight, miscibility, and perhaps others. We still do not know whether the mechanism of crystal growth changes with increasing concentrations of polymer additives. With better understanding of crystallization in organic glasses, more accurate models may be formulated and more informative experiments be conducted to design amorphous pharmaceutical formulations with good physicochemical stability.⁵³

4.67. Deze problemen speelden ook nog kort voor de prioriteitsdatum. In het handboek van Williams 2012 zijn de diverse methoden voor de vele verschillende stadia in het formuleringsproces van een ASD beschreven, in de hoop dit beter te laten verlopen.⁵⁴

4.68. Dat genoemde problemen van gebrek aan kennis en voorspelbaarheid echter ook op en na de prioriteitsdatum nog speelden volgt uit het ver na die datum gepubliceerde review artikel van Schnitty uit 2020. Daarin is onder meer opgenomen dat op dat moment nog steeds maar 24 ASD's op de markt waren, ongeveer 0,6% van alle geneesmiddelen op de markt. Over de redenen daarvoor is beschreven:

Reasons for this could be that ASDs are more complex systems (Park, 2015) compared to standard drug formulations: At first, the ability of an API to form an ASD with a specific polymer is not guaranteed, as the process of mixing or dissolution, e.g. in a molten state, of an API in a polymer might not be favorable from a thermodynamic point of view; therefore, ASDs, if formed under such conditions, are either unstable or cannot be manufactured. Second, the production involves complex processes such as hot-melt extrusion. Once produced, stability for suitable shelf life is still a vital issue, as crystallization can occur post-production. These hurdles result in high development costs without a guarantee of an increased bioavailability. To enhance the mechanistic understanding of increased bioavailability through ASDs, research activities are ongoing. However, this process is far from being entirely understood (Tho et al., 2010; Park, 2015; Fong et al., 2017).⁵⁵

⁵² GP05, Gao and Shi, Characterization of Supersaturatable Formulations for Improved Absorption of Poorly Soluble Drugs, The AAPS Journal, 2012, p. 2, linker kolom

⁵³ GP03, Sun e.a., Stability of Amorphous Pharmaceutical Solids: Crystal Growth Mechanisms and Effect of Polymer Additives, The AAPS Journal, 2012, p. 387, linker kolom

⁵⁴ Williams 2012, hoofdstuk 8, p. 267-310

⁵⁵ GP16, Schnitty e.a., Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: a review, Drug Delivery, 2020, p. 110-111

4.69. Wanneer de vakpersoon een ASD zou onderzoeken, diende hij voorts een keuze voor een polymeer te maken. Hierbij kon hij evenmin voorspellen of en zo ja welk polymeer de gewenste oplosbaarheid, biobeschikbaarheid en stabiliteit zou geven aan een ASD bevattende enzalutamide. Synthon heeft publicaties overgelegd waarin positieve resultaten van HPMCAS voor een aantal actieve stoffen zijn beschreven en HPMCAS als veelbelovend en toepasbaar voor meerdere stoffen wordt aangemerkt.⁵⁶ Tegenover die publicaties staan echter ook artikelen (ook van later datum) betreffende onderzoek met actieve stoffen waarbij HPMCAS het minder of minst presterende polymeer betrof⁵⁷. Hieruit volgt, zoals ook in de literatuur wordt beschreven, dat de werking van het polymeer afhankelijk is van de interactie met de actieve stof. In een artikel uit 2010 van Van Eerdenbrugh & Taylor over stabiliteit van ASD's wordt de vraag of er één polymeer is dat universeel superieur is, duidelijk ontkennend beantwoord, omdat de werking sterk afhangt van de specifieke actieve stof:

A question of interest to address is as follows: do higher average values indicate superior performance of the polymer, irrespective of the drug? In other words, do these results suggest that a particular polymer is universally superior to others in terms of its ability to inhibit crystallization during rapid solvent evaporation? The answer is clearly no, as can be seen upon closer evaluation of the data (Table 1). Here it is readily apparent that the ability of a given polymer to inhibit crystallization is highly dependent on the specific compound studied.⁵⁸

4.70. Ook het door Synthon overgelegde review artikel van Warren uit 2010, dat onder meer een aantal van de artikelen bespreekt waarop Synthon zich beroept (waaronder Friesen e.a. en Curatolo e.a.), sluit af met de conclusie dat schaarste van data en de complexiteit van de gastro-intestinale omgeving in de weg staan aan definitie van gunstige eigenschappen van polymeren buiten een beperkt aantal specifieke voorbeelden om en stelt dat meer onderzoek nodig is om de relaties tussen geneesmiddelen en polymeren te definiëren:

⁵⁶ EP36, Warren e.a., Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility, *Journal of Drug Targeting*, 2010, p. 704-731,
EP33, Tanno e.a., Evaluation of Hypromellose Acetate Succinate (HPMCAS) as a Carrier in Solid Dispersions, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2004, p. 9-17 ,
EP22, Friesen e.a., Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate-Based Spray-Dried Dispersions: An Overview, *Molecular Pharmaceutics*, 2008, p. 1003-1019 ,
EP34, Konno and Taylor, Ability of Different Polymers to Inhibit the Crystallization of Amorphous Felodipine in the Presence of Moisture, *Pharmaceutical Research*, 2008, p. 969-978,
EP37, Curatolo e.a., Utility of Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate (HPMCAS) for Initiation and Maintenance of Drug Supersaturation in the GI Milieu, *Pharmaceutical Research*, 2008, p. 1419-1431,
EP35, EP 1 741 424.

De rechtbank laat hier buiten beschouwing de discussie tussen partijen of de goede werking van HPMCAS in de betreffende studies al dan niet het gevolg is van de toevoeging van zeepachtige stoffen.

⁵⁷ GP24.4. Van Eerdenbrugh and Taylor, Small Scale Screening To Determine the Ability of Different Polymers To Inhibit Drug Crystallization upon Rapid Solvent Evaporation, *Molecular Pharmaceutics*, 2010, p. 1328-1337
GP19 Zhao e.a., Development of fully amorphous dispersions of a low Tg drug via co-spray drying with hydrophilic polymers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2012, p. 572-579
GP20, Kestur and Taylor, Role of polymer chemistry in influencing crystal growth rates from amorphous Felodipine, *CrystEngComm*, 2010, p. 2390-2397

GP22, Kennedy e.a., Enhanced Bioavailability of a Poorly Soluble VR1 Antagonist Using an Amorphous Solid Dispersion Approach: A Case Study, *Molecular Pharmaceutics*, 2008, p. 981-993

⁵⁸ Van Eerdenbrugh and Taylor 2010, p. 1334

Collectively, these data and the data from the literature suggest that there are likely to be common functional attributes of "good" PPIs [polymeric precipitation inhibitors, Rechtbank]; however to this point, the scarcity of data and the complexity of the GI environment have precluded definition of these attributes beyond a limited number of specific examples. More detailed studies are therefore required to elucidate these mechanisms in detail, in an effort to define the relationships between drugs and polymers that control stabilization.⁵⁹

4.71. Gelet hierop zou ook de omstandigheid dat de laatste drie ASD's met andere actieve stoffen die voor de prioriteitsdatum op de markt waren gekomen HPMCAS bevatten, zoals Synthon heeft gesteld, de vakpersoon niet op het spoor hebben gezet om alleen HPMCAS te proberen. Verder geldt dat de twee ASD's op de markt voor een stof waarvoor (eerder) al een zachte gelatine capsule op de markt was (Kaletra en Norvir) en waarvoor de va persoon om die reden aandacht zou hebben, met een ander polymeer (PVPVA) zijn vervaardigd omdat onderzoek naar een geschikt polymeer voor een amorfe dispersie met ritonavir uitwees dat HPMCAS niet in staat was om de supersaturatie van die stof te stabiliseren.

4.72. Hoewel aan te nemen valt dat de vakpersoon HPMCAS zou overwegen en meenemen in zijn onderzoek, zou hij er niet op voorhand vanuit gaan dat HPMCAS voor alle actieve stoffen het beste polymeer zou zijn er derhalve ook goede resultaten zou geven met enzalutamide. Hij zou dan ook meerdere polymeren dienen te onderzoeken, waarbij de resultaten slechts beperkt voorspelbaar waren.

4.73. Voorts geldt dat de plaats waar in het maag-darmstelsel de toedieningsvorm uiteenvalt van belang is in het complexe proces van oplossingsgedrag, absorptie en uiteindelijk biobeschikbaarheid. De Xtandi-capsules lossen direct op in de (zure) maagomgeving. Waar een ASD-tablet oplost hangt af van het gebruikte polymeer. Een ASD met HPMCAS (een enterisch polymeer) lost pas op na de maag, in de (dunne) darmen, in een minder zure omgeving. Dit kan invloed hebben op de biobeschikbaarheid. Dat op de prioriteitsdatum voor de vakpersoon goed voorspelbaar was welk effect dit verschil op de biobeschikbaarheid zou hebben, heeft (de deskundige van) Synthon wel gesteld, maar, gelet op het gemotiveerde verweer van Astellas, onvoldoende nader onderbouwd, zodat van die stelling niet kan worden uitgegaan.

4.74. Ten slotte komt uit de overgelegde literatuur duidelijk naar voren dat voor een formulering van slecht in water oplosbare actieve stoffen, *in vitro* resultaten maar beperkt voorspellende waarde hebben voor effecten *in vivo*. Dat was het geval (kort) voor de prioriteitsdatum, zo blijkt bijvoorbeeld uit Williams 2012⁶⁰ en Van den Mooter 2012⁶¹, maar ook daarna nog, zoals volgt uit Schnitty 2020⁶². Dit betekent enerzijds dat *in vitro* resultaten uit eerdere studies maar beperkt voorspellende waarde hadden en anderzijds dat bij het zoeken naar een alternatieve formulering voor enzalutamide (ook) *in vivo* testen nodig waren, waarbij het resultaat tevoren beperkt te voorspellen was.

⁵⁹ Warren e.a., Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility, Journal of Drug Targeting, 2010, p. 727, linker en rechter kolom

⁶⁰ EP10, Williams 2012, paragraaf 2.4.2, p. 67, "However, these studies are only indicative of performance, not absolute, as the physiological environment is far more complex than the conditions used in the laboratory.(...), in order to truly understand the ability of a formulation to provide enhanced bioavailability of a poorly water-soluble compound animal models must be employed."

⁶¹ Van den Mooter 2012, p. 83, linker en rechter kolom: "The correlation between *in vitro* dissolution data and *in vivo* absorption is not straightforward."

⁶² Schnitty 2020, p. 123, rechter kolom "Translation from *in vitro* to *in vivo* remains a challenge."

4.75. Op de prioriteitsdatum beschikte de vakpersoon derhalve niet over een voldoende wetenschappelijke onderbouwing om te kunnen voorspellen of een (geschikte) alternatieve formulering voor enzalutamide mogelijk was, of het formuleren van een (geschikte) ASD met enzalutamide mogelijk was en zeker niet of deze een met de Xtandi-capsules vergelijkbare biobeschikbaarheid zou kunnen bereiken en voldoende stabiel zou zijn. Dat geldt te meer omdat over enzalutamide nog geen (onderzoeks)gegevens bekend waren en resultaten voor andere actieve stoffen niet geëxtrapoleerd konden worden naar enzalutamide. Het onderzoek dat de vakpersoon diende te verrichten om een alternatieve formulering te vinden voor enzalutamide met een aan de Xtandi-capsules vergelijkbare biobeschikbaarheid en een voldoende stabiliteit, die gemakkelijker is in te nemen, vergde een aanzienlijke hoeveelheid keuzes en onderzoek en moet worden aangemerkt als een empirisch proces, waarbij zowel in vitro als in vivo studies nodig waren en waarmee aanzienlijke tijd en kosten gemoeid zouden zijn. De vakpersoon zou dit onderzoek hooguit starten in de hoop succesvol te zijn (*hope to succeed*), maar bij gebreke van een voldoende onderbouwing met technische feiten daarvoor geen redelijke verwachting van succes hebben. Een situatie waarin de vakpersoon een neutrale *try and see* houding zou aannemen, is vanwege de complexiteit en onvoorspelbaarheid van het uit te voeren onderzoek evenmin aan de orde.

4.76. Dat het bereiken van het technische effect van de verschilmaatregelen slechts een verrassend of bonus effect zou zijn, zoals Synthon bepleit, is in dit geval niet aan de orde. Daarvoor is nodig dat dit effect bereikt wordt door het volgen van niet-inventieve, duidelijke opeenvolgende stappen (*one-way-street*). Daar is gezien het hiervoor omschreven onderzoeksproces van de vakpersoon geen sprake van.

4.77. Ook de zogenoemde *several steps* benadering vindt in dit geval geen toepassing. In deze benadering kan van inventiviteit geen sprake zijn wanneer voor het oplossen van het objectieve technische probleem verschillende opeenvolgende stappen nodig zijn, indien en voor zover het nemen van iedere stap op zichzelf voor de gemiddelde vakpersoon voor de hand lag, gelet op wat hij in de voorgaande stap had bereikt en wat hem verder te doen stond om uiteindelijk tot de oplossing te komen. Hiervoor is vereist dat de eerste stap op grond van de stand van techniek op de prioriteitsdatum voor de gemiddelde vakpersoon voor de hand moest liggen en deze een redelijke succesverwachting moest hebben dat het hem (uiteindelijk) tot de oplossing van zijn probleem zou leiden⁶³. Gezien het hiervoor overwogene, is daar in dit geval geen sprake van.

4.78. De conclusie van het voorgaande is dat, uitgaande van de PI Xtandi-capsules, conclusie 1 van EP 778 inventief is.

US 753

4.79. US 753 is een Amerikaanse octrooi-aanvraag voor de klasse van verbindingen waartoe enzalutamide behoort. Enzalutamide is geopenbaard in conclusie 16 van de aanvraag als RD 162'. In paragraaf [0390] van US 753 wordt beschreven dat de verbindingen bijvoorbeeld oraal kunnen worden toegediend, in combinatie met een farmaceutisch aanvaardbare drager. Als mogelijke toedieningsvormen worden onder meer

⁶³ Zie bijvoorbeeld Gerechtshof Den Haag, 27 augustus 2019, ECLI:NL:GHDHA:2019:3155 (Icos/Teva: tadalafil)

tabletten en capsules genoemd. US 753 leert echter geen concrete farmaceutische samenstelling bevattende enzalutamide, noch een aanbevolen dosering.

4.80. Conclusie 1 van EP 778 bevat ten opzichte van US 753 dezelfde verschillenmerken als ten opzichte van de PI Xtandi-capsules.

4.81. Tussen partijen is in geschil of ook US 753 kan worden aangemerkt als de meest nabije stand van de techniek voor EP 788. Uitgangspunt is dat een octrooi inventief moet zijn ten opzichte van alle relevante stand van de techniek. Een als meest nabije stand van de techniek in aanmerking komende openbaarmaking moet betrekking hebben op hetzelfde doel of hetzelfde technische effect hebben als de geclaimde uitvinding en daarmee de meest relevante technische kenmerken gemeen hebben. Een verder criterium is de vergelijkbaarheid van het technisch probleem. Als er meerdere potentiële startpunten zijn, kan het nodig zijn om vanuit al deze startpunten de inventiviteit te beoordelen. Daarvoor is wel nodig dat het gaat om gelijkwaardige, realistische uitgangspunten. Het doel is om bij de beoordeling van inventiviteit te starten vanuit een situatie zo dicht mogelijk bij die van de uitvinder.⁶⁴

4.82. Gelet op het hiervoor onder 4.26 beschreven doel van het octrooi, gericht op een geschikte alternatieve formulering ten opzichte van de (Xtandi) zachte gelatine capsules, vormt US 753 geen realistisch uitgangspunt voor de beoordeling van de inventiviteit van het octrooi, althans niet zonder daarbij de PI Xtandi-capsules te betrekken. De vakpersoon zou immers bij het zoeken naar een formulering voor enzalutamide op de prioriteitsdatum niet een voor die stof al goedgekeurd en op de markt gebracht product buiten beschouwing laten. Ook US 753 neemt de inventiviteit van conclusie 1 van het hoofdverzoek dan ook niet weg.

Toegevoegde materie

4.83. Synthon heeft ten slotte gesteld dat conclusie 1 nietig is omdat deze toegevoegde materie omvat ten opzichte van WO 208 (de moederaanvraag). Zij stelt in de eerste plaats dat voor de “vaste farmaceutische samenstelling” uit conclusie 1 geen basis bestaat in WO 208. Zij voert daartoe aan dat

(i) in conclusie 83 van WO 208 wel vermeld is dat de farmaceutische samenstelling een vaste dispersie is, maar dat dat niet hetzelfde is als een vaste farmaceutische samenstelling, (ii) dat in paragrafen [130] en [151] van WO 208 de term vaste farmaceutische samenstelling alleen is gebruikt in verband met specifieke vormen, namelijk tabletten [130], fijne korrels, korrels of droge siroop [151], terwijl deze beperkingen ontbreken in conclusie 1 van EP 778, zodat sprake is van ‘*intermediate generalisation*’ en (iii) dat in paragraaf [03] van WO 208 weliswaar sprake is van ‘solid formulations of enzalutamide’ en van ‘pharmaceutical compositions comprising a solid dispersion’ maar dat deze apart worden genoemd en onderdelen van het ene zinsdeel en niet mogen worden meegelezen met het andere.

4.84. Synthon beroept zich er verder op dat voor de specifieke combinatie in conclusie 1 van amorf enzalutamide met HPMCAS geen basis is in WO 208, omdat het gebruik van HPMCAS alleen wordt vermeld in paragraaf [0068], waarbij HPMCAS slechts wordt

⁶⁴ Zie Case Law Boards of Appeal EPO, 2022, 3.1. zie ook Hof Den Haag 18 augustus 2020. ECLI:NL:GHDHA:2020:1621, r.o. 4.12 en conclusie P-G Van Peursem 12 november 2021. ECLI:NL:PHR:2021:1058, nr. 3.11 en 3.12 (Shire-NPS/Accord; cinacalcet)

genoemd als één optie uit een lijst van polymeren die in dispersies met enzalutamide kunnen worden gebruikt, terwijl niet wordt verwezen naar amorf enzalutamide.

4.85. Astellas heeft de stellingen van Synthon bij conclusie van antwoord gemotiveerd bestreden. Synthon is hier in haar pleitnota niet meer op ingegaan. Voor zover zij haar standpunt heeft willen handhaven, wordt als volgt overwogen. De rechtbank stelt voorop dat wijzigingen van een Europese octrooiaanvraag (van zowel beschrijving of conclusies) slechts zijn toegestaan binnen de grenzen van hetgeen de vakpersoon, met zijn vakkennis en objectief gezien op de indieningsdatum, rechtstreeks en ondubbelzinnig, impliciet dan wel expliciet, uit de oorspronkelijke aanvraag (in dit geval: de moederaanvraag WO 208) kan afleiden (de zogenaamde ‘*disclosure-test*’ of ‘gouden standaard’). Na genoemde wijzigingen mag de vakpersoon, anders gezegd, niet geconfronteerd worden met nieuwe technische informatie. Niet vereist is dat de wijziging letterlijk in de betreffende gewijzigde vorm in de aanvraag is terug te vinden. Het gaat erom of de gewijzigde of toegevoegde onderdelen dezelfde technische informatie weerspiegelen die de vakpersoon zou hebben afgeleid uit de inhoud van die aanvraag als geheel.⁶⁵

4.86. De ratio van dit geldigheidsbezwaar is dat de aanvrager van een octrooi, in verband met de rechtszekerheid voor derden, zijn rechtspositie niet mag verbeteren door bescherming te claimen voor materie die niet is geopenbaard in de oorspronkelijke aanvraag. Een en ander volgt uit artikel 75 lid 1 sub c ROW, dat bepaalt dat een octrooi door de rechter wordt vernietigd voor zover: “(...) c. het onderwerp van het octrooi niet wordt gedekt door de inhoud van de ingediende aanvraag of, indien het octrooi is verleend op een afgesplitste of gewijzigde aanvraag (...), door de inhoud van de oorspronkelijke aanvraag”.

4.87. In de rechtspraak van de Kamers van Beroep van het Europees Octrooibureau (EOB) zijn criteria aangelegd die worden gehanteerd voor de toegevoegde materie-toetsing in specifieke situaties, zoals bij toevoegingen aan dan wel weglatingen uit oorspronkelijk ingediende conclusies, of het in een conclusie veralgemeniseren van een kenmerk van een bepaalde uitvoeringsvorm zonder de overige kenmerken daarvan aldus te veralgemeniseren (‘*intermediate generalisation*’). Synthon heeft onder meer onder verwijzing naar een arrest van het Hof Den Haag⁶⁶ een beroep gedaan op de in de EOB-rechtspraak ontwikkelde regel dat een ‘*intermediate generalisation*’ slechts toelaatbaar is als het voor de vakpersoon duidelijk is dat tussen het veralgemeniseerde kenmerk en de overige kenmerken van de uitvoeringsvorm waaruit het kenmerk is gehaald geen functioneel of structureel verband bestaat. De rechtbank zal ook naar deze regel verwijzen. In lijn met G2/10 en zoals ook door het Hof overwogen, geldt dat deze regel slechts een hulpmiddel is en dat uiteindelijk het antwoord op de eerder geformuleerde hoofdvraag (de ‘*disclosure-test*’ of ‘gouden standaard’) de doorslag geeft.

- *Vaste farmaceutische samenstelling*

4.88. Wat betreft het element “vaste farmaceutische samenstelling” in conclusie 1, geldt dat in de algemene paragraaf [03] van WO 208 is opgenomen:

⁶⁵ G2/10 van augustus 2011, ECLI:EP:BA:2011:G000210.20110830 (<https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/g100002ex1.html>)

⁶⁶ Hof Den Haag 16 maart 2021, ECLI:NL:GHDHA:2021:2057 (Assia/KPN)

[03] This disclosure relates to solid formulations of enzalutamide. More particularly, this disclosure relates to solid formulations comprising amorphous enzalutamide, and to pharmaceutical compositions comprising a solid dispersion containing enzalutamide and at least one polymer. (...)

4.89. De vakpersoon leest hier dat de aanvraag ziet op vaste formuleringen van enzalutamide in het algemeen en binnen die categorie in het bijzonder op vaste formuleringen die amorf enzalutamide bevatten en farmaceutische samenstellingen bestaande uit een vaste dispersie bevattende enzalutamide en ten minste een polymeer. Laatstgenoemde farmaceutische samenstellingen zijn derhalve een verbijzondering van de algemene categorie van vaste formuleringen, waarmee voor de vakpersoon duidelijk is dat die farmaceutische samenstellingen vast zijn.

4.90. In paragraaf [130] van WO 208 is opgenomen:

[130] The pharmaceutical compositions comprising the solid dispersion, can be formulated into various dosage forms, including tablets, powders, fine granules, granules, dry syrups, capsules and the like as well as the solid dispersion itself. In some embodiments, the solid pharmaceutical composition is in tablet form.

4.91. De vakpersoon leest hier dat de farmaceutische samenstellingen bevattende de vaste dispersies in verschillende doseringsvormen kunnen worden geformuleerd, waarbij een aantal voorbeelden van vaste doseringsvormen worden gegeven. Verder is vermeld dat in sommige uitvoeringsvormen de vaste farmaceutische samenstelling in tabletvorm is. De vakpersoon begrijpt hieruit dat de tabletvorm een voorbeeld is van de algemene categorie van vaste farmaceutische samenstellingen.

4.92. In paragrafen [150] en [151] van WO 208 is onder meer opgenomen:

[150] The pharmaceutical composition can be produced, for example, by any known process including the steps of blending, granulation, specific size controlling, tableting, film coating and the like.

[151] For example, the solid pharmaceutical composition in the form of powders, fine granules, granules or dry syrups can be produced by a process including the steps of (1) mixing the solid dispersion (...)

4.93. Ook hier geldt dat de doseringsvormen die genoemd worden voor de vaste farmaceutische samenstelling voorbeelden betreffen, waarbij van een functioneel of structureel verband geen sprake is. Dat conclusie 1 van EP 778 in het algemeen ziet op vaste farmaceutische samenstellingen, vormt dan ook geen niet toegestane veralgemenisering (*‘intermediate generalisation’*).

4.94. Uit het voorgaande volgt dat de vakpersoon het element “vaste farmaceutische samenstellingen” rechtstreeks en ondubbelzinnig uit WO 208 kan afleiden, zodat geen sprake is van verboden toegevoegde materie.

- *Amorf enzalutamide met HPMCAS*

4.95. Wat betreft de specifieke combinatie in conclusie 1 van amorf enzalutamide met HPMCAS overweegt de rechtbank als volgt.

4.96. Conclusies 83 tot en 86 van WO 208 luiden:

83. A pharmaceutical composition comprising a solid dispersion containing enzalutamide and a polymer.
84. The pharmaceutical composition according to claim 83, wherein enzalutamide is an amorphous state.
85. The pharmaceutical composition according to claim 83, wherein the polymer is a polymer or two or more polymers selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyethyleneoxide, poly(vinyl pyrrolidone-co-vinyl acetate), polymethacrylates, polyoxyethylene alkyl ethers, polyoxyethylene castor oils, polycaprolactam, polylactic acid, polyglycolic acid, poly(lactic-glycolic) acid, lipids, cellulose, pullulan, dextran, maltodextrin, hyaluronic acid, polysialic acid, chondroitin sulfate, heparin, fucoidan, pentosan polysulfate, spirulan, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose, cellulose acetate, cellulose butyrate, cellulose acetate butyrate, and dextran polymer derivative.
86. The pharmaceutical composition according to claim 85, wherein the polymer is hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate.

4.97. Het samenstel van deze (onafhankelijke en afhankelijke) conclusies leidt tot een rechtstreekse en ondubbelzinnige openbaring aan de vakpersoon van een vaste dispersie bevattende enzalutamide (conclusie 83) in amorfe vorm (conclusie 84) met een polymeer (conclusie 85), waarbij de polymeer HPMCAS is (conclusie 86). Van ongeoorloofde toegevoegde materie door het claimen van een combinatie van amorf enzalutamide met HPMCAS is dan ook geen sprake.

4.98. De conclusie van het voorgaande is dat conclusie 1 van het hoofdverzoek geen ongeoorloofde toegevoegde materie bevat.

Slotsom geldigheid conclusie 1 hoofdverzoek

4.99. Uit het voorgaande volgt dat de geldigheidsbezwaren van Synthon tegen conclusie 1 van het hoofdverzoek geen doel treffen en dat conclusie 1 geldig is.

Geldigheid volgconclusies hoofdverzoek

4.100. Omdat conclusies 2 t/m 9 van het hoofdverzoek afhankelijk zijn van conclusie 1, zijn ook deze inventief. Synthon heeft van deze conclusies niet gesteld dat deze (zelfstandig) toegevoegde materie bevatten. De volgconclusies van het hoofdverzoek zijn dus ook geldig.

Vernietiging octrooi als verleend

4.101. Omdat Astellas zich in deze procedure uitsluitend nog op het hoofdverzoek beroept en de nietigheid van de conclusies van EP 778 voor zover die meer omvatten dan dit hoofdverzoek niet heeft bestreden, zullen de conclusies van EP 778 zoals verleend worden vernietigd, met uitzondering van de conclusies van het hoofdverzoek.

Verklaring voor recht

4.102. Omdat uit hetgeen hiervoor is overwogen volgt dat het voor de vakpersoon op de prioriteitsdatum niet voor de hand lag om enzalutamide in amorfe vorm met HPMCAS te formuleren in de vorm van een vaste dispersie, zal de door Synthon gevorderde verklaring voor recht (de *Arrow declaration*), worden afgewezen.

Proceskosten

4.103. Synthon zal als de grotendeels in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten. Astellas heeft proceskosten overeenkomstig artikel 1019h Rv gevorderd, vermeerderd met de wettelijke rente. Partijen zijn overeengekomen dat de totale kosten voor deze zaak inclusief verschotten € 150.000,-- bedragen. Dit bedrag zal worden toegewezen.

5. De beslissing

De rechtbank

- 5.1. vernietigt het Nederlandse deel van EP 3 725 778 B1, voor zover het meer omvat dan de conclusies van het hoofdverzoek zoals bedoeld onder 4.16,
- 5.2. veroordeelt Synthon in de kosten van deze procedure, aan de zijde van Astellas tot op heden begroot op € 150.000,--, te vermeerderen met de wettelijke rente ex artikel 6:119 BW⁶⁷ vanaf de vijftiende dag na betekening van dit vonnis tot de dag van volledige betaling,
- 5.3. verklaart de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad,
- 5.4. wijst het meer of anders gevorderde af.

Dit vonnis is gewezen door mr. M.J.J. Visser, mr. J. Th. van Walderveen en mr. dr. ir. C. Schüller en in het openbaar uitgesproken op 22 januari 2025.

⁶⁷ Burgerlijk Wetboek