

– MAH

UDSKRIFT
AF
SØ- & HANDELSRETTENS DOMBOG

KENDELSE

Afsagt den 3. november 2017

A-22-17

Millennium Pharmaceuticals Inc.

(advokat Sture Rygaard)

mod

Teva Denmark A/S

(advokat Klaus Ewald Madsen)

og

A-33-17

Millennium Pharmaceuticals Inc.

(advokat Sture Rygaard)

mod

Teva B.V.

(advokat Klaus Ewald Madsen)

Sagernes baggrund og parternes påstande

Disse to sager om midlertidigt forbud og påbud i henhold til retsplejelovens kapitel 40 handler om, hvorvidt henholdsvis Teva Denmark A/S og Teva B.V. ved fremstilling, udbud, salg og anvendelse af det generiske lægemiddel "Bortezomib Teva" krænker Millennium Pharmaceuticals Inc.'s rettigheder i henhold til det supplerende beskyttelsescertifikat nr. CR 2004 00012, der er udstedt med basis i patent nr. DK/EP 0788 360.

Sagernes tvist angår gyldigheden af både ovennævnte patent og af beskyttelsescertifikatet (SPC'et). Det er ubestridt, at "Bortezomib Teva"-produktet udgør en krænkelse, såfremt patentet og beskyttelsescertifikatet er gyldige.

Millennium Pharmaceuticals Inc. har i sag A-22-17 nedlagt følgende endelige påstande:

Principal: Det forbydes sagsøgte, Teva Denmark A/S, i Danmark at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidler, der indeholder bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere heraf, eventuelt i form af farmaceutisk acceptable salte heraf, herunder bortezomib mannitolborester som aktivstof, til en hvilken som helst anvendelse som lægemiddel, der er givet tilladelse til inden udløbet af certifikatet, eller importere eller besidde dem med et sådant formål, eller tilskynde tredjeparter til at foretage disse handlinger, så længe supplerende beskyttelsescertifikat nr. CR 2004 00012, jf. dansk patent nr. DK/EP 0 788 360, er i kraft.

Subsidiært: Det forbydes sagsøgte, Teva Denmark A/S, i Danmark at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidlet "Bortezomib Teva", jf. dansk specialitetsnummer 30074, eller importere eller besidde disse produkter med et sådant formål, eller tilskynde tredjeparter til at foretage disse handlinger, så længe supplerende beskyttelsescertifikat nr. CR 2004 00012, jf. dansk patent nr. DK/EP 0 788 360, er i kraft.

Det påbydes sagsøgte, Teva Denmark A/S, at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet "Bortezomib Teva" fra alle erhvervsmæssige kunder, herunder distributører og hospitalsapoteker, hvortil levering er foretaget af Teva Denmark A/S.

Det påbydes sagsøgte, Teva Denmark A/S, straks at afregistrere dets pris for "Bortezomib Teva" i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Forbuddet påstås principalt nedlagt uden sikkerhedsstillelse, subsidiært mod en af retten fastsat sikkerhed.

Teva Denmark A/S har nedlagt påstand om, at sagen nægtes fremme, subsidiært at sagen fremmes mod en af Sø- og Handelsretten fastsat sikkerhed.

Millennium Pharmaceuticals Inc. har i sag A-33-17 nedlagt følgende endelige påstande:

Principalt: Det forbydes sagsøgte, Teva B.V., i Danmark at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidler, der indeholder bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere heraf, eventuelt i form af farmaceutisk acceptable salte heraf, herunder bortezomib mannitolborester som aktivstof, til en hvilken som helst anvendelse som lægemiddel, der er givet tilladelse til inden udløbet af certifikatet, eller importere eller besidde dem med et sådant formål, eller medvirke eller tilskynde tredjeparter til at foretage disse handlinger, så længe supplerende beskyttelsescertifikat nr. CR 2004 00012, jf. dansk patent nr. DK/EP 0 788 360, er i kraft.

Subsidiært: Det forbydes sagsøgte, Teva B.V., i Danmark at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidlet "Bortezomib Teva", jf. dansk specialitetsnummer 30074, eller importere eller besidde disse produkter med et sådant formål, eller medvirke eller tilskynde tredjeparter til at foretage disse handlinger, så længe supplerende beskyttelsescertifikat nr. CR 2004 00012, jf. dansk patent nr. DK/EP 0 788 360, er i kraft.

Det påbydes sagsøgte, Teva B.V., at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet "Bortezomib Teva" fra alle erhvervsmæssige kunder, herunder distributører og hospitalsapoteker, hvortil levering er foretaget af Teva B.V.

Det påbydes sagsøgte, Teva B.V., straks at afregistrere dets pris for "Bortezomib Teva" i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Forbuddet påstås principalt nedlagt uden sikkerhedsstillelse, subsidært mod en af retten fastsat sikkerhed.

Teva B.V. har nedlagt påstand om, at sagen nægtes fremme, subsidært at sagen fremmes mod en af Sø- og Handelsretten fastsat sikkerhed.

Oplysninger i sagen

Sagens parter

Millennium Pharmaceuticals Inc. (herefter Millennium) er en lægemiddelvirksomhed med hovedsæde i Massachusetts, USA, der satser på produktion og udvikling af nye innovative lægemidler, og som er aktiv inden for onkologiområdet.

Teva Denmark A/S og Teva B.V. (herefter tilsammen benævnt Teva) er begge dele af den internationale Teva-koncern, der er verdens største producent af generiske lægemidler.

Millenniums grundpatent

EP 0788 360 (herefter EP 360) blev udstedt den 28. maj 2003 og valideret i Danmark den 22. september 2003 som DK/EP 0788 360 (herefter DK/EP 360). Den relevante prioritetsdato er den 16. maj 1995 på baggrund af patentansøgning US 442581 på hvilken baggrund, der blev udstedt patent i PCT WO 96/13266.

Følgende fremgår bl.a. af DK/EP 360:

(56) Fremdragne publikationer:

EP-A- 0 315 574

WO-A-95/24914

WO-A-95/25533

US-A- 4 499 082

US-A- 5 106 948

US-A- 5 169 841

Opfindelsens baggrund

1. Opfindelsens område

Den foreliggende opfindelse angår boronsyreester- og syreforbindelser, deres syntese og anvendelser.

5

2. Beskrivelse af kendt teknik

Syntesen af N-terminalpeptidylboronsyreester og syreforbindelser, både generelt og som specifikke forbindelser, er tidligere blevet beskrevet (Shenvi *et al* USPN 4.499.082 udstedt 12. februar 1985; Shenvi *et al* USPN 4.537.773 udstedt 27. august 1985; Sieman *et al* WO 91/13904, publiceret 19. september 1991; Kettner *et al*, *J. Biol Chem.* 259(24): 15106-15114 (1984)). Disse forbindelser har vist sig at være inhibitorer af visse proteolytiske enzymer (Shenvi *et al* USPN 4.499.082 udstedt 12. februar 1985; Shenvi *et al* USPN 4.537.773; Sieman *et al* WO 91/13904, publiceret 19. september 1991; Kettner *et al.*, *J. Biol Chem.* 259(24):15106-15114 (1984)). En klasse af N-terminal tripeptidboronsyreester- og syreforbindelser har vist sig at inhibere væksten af kræftceller (Kinder *et al.* USPN 5.106.948 udstedt 21. april 1992). En bred klasse af N-terminal tripeptidboronsyreester- og syreforbindelser og analoger deraf har vist sig at inhibere renin (Kleeman *et al.* USPN 5.169.841 udstedt 8. december 1992).

I cellen findes der en opløselige proteolytisk reaktionsvej, der kræver ATP og involverer covalent konjugering af cellulære proteiner med små polypeptidubiquitin ("Ub") (Hershko *et al.*, *A. Rev. Biochem.* 61:761-807 (1992); Rechsteiner *et al.*, *A. Rev. Cell. Biol.* 3:1-30 (1987)). Derefter hydrolyseres de konjugerede proteiner af et 26S proteolytisk kompleks indeholdende en 20S nedbrydende partikel kaldet proteasomet (Goldberg, *Eur. J. Biochem.* 203:9-23 (1992); Goldberg *et al.*, *Nature* 357:375-379 (1992)). Dette multikomponentsystem vides at katalysere den selektive nedbrydning af meget usædvanlige proteiner og regulerende proteiner med kort levetid.

20S proteasomet er sammensat af ca. 15 adskilte 20-30 kDa underenheder. Det indeholder tre forskellige peptidaseaktiviteter, der kløver specifikt på carboxylsiden af de hydrofobe, basiske og sure aminosyrer (Goldberg *et al.*, *Nature* 357:375-379 (1992); Goldberg, *Eur. J. Biochem.* 203:9-23 (1992); Orlowski, *Biochemistry* 29:10289 (1990), Rivett *et al.*, *Archs. Biochem. Biophys.* 218:1 (1989), Rivett *et al.*, *J. Biol Chem.* 264: 12.215-12.219 (1989), Tanaka *et al.*, *New Biol.* 4:1-11 (1992)). Disse peptidaseaktiviteter refereres til som henholdsvis den chymotrypsin-lignende aktivitet, den trypsin-lignende aktivitet og den peptidylglutamyl-hydrolyserende aktivitet.

Forskellige Inhibitorer af peptidaseaktiviteterne af proteasomet er blevet beskrevet (Dick *et al.*, *Biochemistry* 30:2725-2734 (1991); Goldberg *et al.*, *Nature* 357:375-379 (1992); Goldberg, *Eur. J. Biochem.* 203:9-23 (1992); Orlowski, *Biochemistry* 29:10289 (1990); Rivett *et al.*, *Archs. Biochem. Biophys.* 218:1 (1989); Rivett *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264:12.215-12.219 (1989); Tanaka *et al.*, *New Biol.* 4:1-11 (1992); Murakami *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:7588-7592 (1986); Li *et al.*, *Biochemistry* 30:9709-9715 (1991); Goldberg, *Eur. J. Biochem.* 203:9-23 (1992); Aoyagi *et al.*, *Proteases and Biological Con-*

40

trof, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1975), s. 429-454).

I WO 95/24914 beskriver Stein *et al.* anvendelsen af peptidaldehyder til 1) nedsættelse af hastigheden for tab af muskelmasse hos et dyr ved at bringe celler fra musklen sammen med en peptidaldehydproteasominhibitor, 2) nedsætte hastigheden for intracellulær proteinnedbrydning hos et dyr ved at bringe celler fra dyret sammen med en peptidaldehydproteasominhibitor, og 3) nedsætte hastigheden af nedbrydning af p53 protein hos et dyr ved administration af en peptidaldehydproteasominhibitor til dyret.

I WO 95/25533 beskriver Palombella *et al.* anvendelsen af peptidaldehyder til at nedsætte det cellulære indhold og aktiviteten af NF- κ B hos et dyr ved at bringe celler fra dyret i kontakt med en peptidaldehydinhiditor med proteasomfunktion eller ubiquitin-konjugation.

Transskriptionsfaktoren NF- κ B og andre medlemmer af rel-familien af proteinkomplekser spiller en central rolle ved regulering af et markant uensartet sæt af gener, der er involveret i de immune og inflammatoriske responsr (Grilli *et al.*, *International Review of Cytology* 143:1-62 (1993)). NF- κ B eksisterer i en inaktiv form i cytoplasmaet kompleksbundet med et inhibitorprotein, I κ B. For at NF- κ B kan blive aktiv og udføre sin funktion, må det overføres til cellekernen. Dette kan imidlertid ikke finde sted, før I κ B delen af komplekset er fjernet, en proces, som fagfolk indenfor området referer til som aktiveringen af eller fremstilling af NF- κ B. I nogle sygdomme kan den normale udførelse af dens funktion ved NF- κ B være afgørende for patientens helbred. F.eks. er NF- κ B essentiel ved ekspression af det human immundefekte virus (HIV). Derfor vil en proces, der hindrer aktiveringen af NF- κ B hos patienter, der lider af disse sygdomme, være terapeutisk gavnlig.

Goldberg og Rock, WO 94/17816, indleveret 27. januar 1994, beskriver anvendelsen af proteasominhibitorer til inhibering af MHC-I antigenfremstilling. Ubiquitinerings/proteolysereaktionsvejen er beskrevet som har vist sig at være involveret i fremstillingen af internaliserede cellulære eller virale antigener i antigene peptider, der binder til MHC-I molekyler på en antigenpræsenterende celle. Derfor vil inhibitorer af denne reaktionsvej være anvendelig ved behandlingen af sygdomme, der stammer fra uønsket respons til antigenpræsentation, herunder autoimmune sygdomme og transplantatfrastødning.

Cycliner er proteiner, der er involveret i celleglukskontrol i eukaryoter. Sandsynligvis virker cycliner ved at regulere aktiviteten af proteinkinaser, og deres specifikke programmerede nedbrydning på specifikke stadier af cellegluksen er nødvendig for overgang fra et stadie til det næste. Eksperimenter, der bruger modificeret ubiquitin (Glutzer *et al.*, *Nature* 349:132-138 (1991); Herskho *et al.*, *J. Biol. Chem.* 266:376 (1991)) har fastslået, at ubiquitinerings/proteolysereaktionsvejen er involveret i cyclin-nedbrydningen. Derfor vil forbindelser, der inhiberer denne reaktionsvej, forårsage cellegluksstandsning og vil være nyttige ved behandling af kræft, psoriasis, restenose og andre celleglukkerative sygdomme.

Resume af opfindelsen

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer hidtil ukendte peptidylboronsyreestere- og syreforbindelser. Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også fremgangsmåder, hvor aminosyre eller peptidylboronsyreestere- og syreforbindelser anvendes generelt som inhibi-

torer af proteasomfunktion.

I en første udførelsesform tilvejebringer den foreliggende opfindelse nye boronsyre- og esterforbindelser med formlen (1a) som beskrevet nedenfor.

Et yderligere aspekt af den foreliggende opfindelse er relateret til opdagelsen af, at aminosyre og peptidylboronsyrer og estere generelt er virksomme og meget selektive proteasominhibitorer og kan anvendes til at inhibere proteasomfunktionen. Inhibering af proteasomfunktionen har et antal praktiske, terapeutiske og forebyggende anvendelser.

...

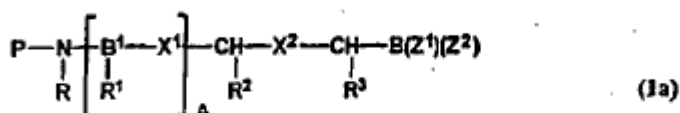
I en femte udførelsesform tilvejebringer den foreliggende opfindelse anvendelse af en proteasominhibitor med formlen (1a) som beskrevet nedenfor til fremstilling af et medikament til at inhibere cyclin-nedbrydning i en celle omfattende sammenbringning af disse celler med denne proteasominhibitor. Inhibering af cyclinnedbrydningen anses for at besidde vigtige praktiske anvendelser ved behandlingen af celleproliferative sygdomme, såsom kræft, restenose og psoriasis.

I en sjette udførelsesform tilvejebringer den foreliggende opfindelse anvendelse af en proteasominhibitor med formlen (1a) som beskrevet nedenfor til fremstilling af et medikament til inhibering af væksten af en kræftcelle omfattende sammenbringning af denne celle med denne proteasominhibitor.

...

Beskrivelse af foretrukne udførelsesformer

Et første aspekt af den foreliggende opfindelse er rettet mod nye undergrupper af boronsyre og esterforbindelser med nedennævnte formel (1a). Nye forbindelser med formlen (1a) indbefatter følgende:



30

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf:

hvor

P er $\text{R}^7-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^7-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^7-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ eller R^7-SO_2- , hvor R^7 er heteroaryl; eller når P er $\text{R}^7-\text{C}(\text{O})-$, kan R^7 også være N-morpholinyl;

35

B^1 er ved hver forekomst uafhængigt enten N eller CH;

X^1 er ved hver forekomst uafhængigt enten $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, forudsat at når B^1 er N, så er X^1 bundet til $\text{B}^1-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;

...

arthritis, infektion, dermatose, inflammatoriske tarmsygdomme, astma, osteoporose, osteoarthritis og autoimmune sygdomme, såsom lupus og dissemineret sklerose: celleproliferative sygdomme, såsom kræft, psoriasis og restenose; og accelereret muskelprotein-nedbrydning, der følger med forskellige fysiologiske og patologiske tilstande, og som er ansvarlig for en stor grad af tab af muskelmasse (atrofi), der følger med nervebeskadigelse, 5 faste, feber, acidose og visse endokrine sygdomme.

Som anvendt heri er udtrykket "heterocyklisk forbindelse" tiltænkt at betyde en stabil 5-7 leddet monocyklisk eller 7-10 leddet bicyklisk heterocyklisk del, der enten er mættet eller umættet, og som består af carbonatomer og fra 1-4 heteroatomer, som uafhængigt af hinanden vælges fra gruppen bestående af N, O og S, hvor nitrogen og svovlheteroatomerne eventuelt kan være oxiderede, nitrogenet kan eventuelt være kvartinær og indbefatter enhver bicyklisk gruppe, i hvilken en hvilken som helst af de ovenfor definerede heterocykliske ringe er kondenseret til en benzenring. Den heterocykliske ring kan være bundet til sin pendantgruppe ved et hvilket som helst heteroatom eller carbonatom, der resulterer i 15 en stabil formel. De heterocykliske ringe beskrevet heri kan være substituerede på carbon eller på et nitrogenatom, hvis den resulterende forbindelse er stabil. Eksempler på sådanne heterocykliske ringe indbefatter, men er ikke begrænset til, pyridyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, indolenyl, quinoliny, isoquinoliny, benzimidazolyl, piperidiny, pyrrolidiny, 2-pyrrolidonyl, 20 pyrroliny, tetrahydrofuranyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, decahydroquinoliny eller octahydroisoquinoliny, azociny, triaziny, 6H-1,2,5-thiadiaziny, 2H,6H-1,5-2-dithiaziny, thiophen(yl), thianthrenyl, furanyl, pyranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiyl, 2H-pyrrolyl, pyrrol, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyridiny, pyraziny, pyrimidinyl, pyridaziny, indoliziny, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, 1H-indazolyl, puriny, 4H-quinoliziny, isoquinoliny, quinoliny, phthalaziny, naphthyridiny, quinoxaliny, quinazoliny, cinnoliny, pteridiny, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, β -carboliny, phenanthridiny, acridiny, phenanthroliny, phenaziny, phenothiaziny, furazany, phenoxa- 25 ziny, isochromany, chromany, pyrrolidiny, imidazolidiny, imidazoliny, pyrazolidiny, pyrazoliny, piperaziny, indoliny, isoindoliny, quinuclidiny, morpholiny eller oxazolidiny. 30 Kondenserede ring- og spiroforbindelser indeholdende f.eks. ovennævnte heterocykliske ringe er også indbefattet.

Udtrykket "substitueret" som anvendt heri betyder, at et eller flere hydrogenatomer på den angivne del er erstattet med et valgt fra den indikerede gruppe, forudsat at atomernes normale valens ikke overskrides, og at substitutionen resulterer i stabil forbindelse. 35 Når en substituent er keto (dvs. =O), erstattes 2 hydrogenatomer bundet til et atom på delen.

Ved "stabil forbindelse" eller "stabil formel" menes heri en forbindelse, der er tilstrækkelig robust til at overleve isolering til en anvendelig grad af renhed fra en reaktionsblanding og formulering i et virksomt terapeutisk middel.

40 Udtrykket "heteroaryl" som anvendt heri refererer til grupper med 5-14 ringatomer; 6, 10 eller 14 π elektroner delt i en cyklisk opstilling; og indeholdende carbonatomer og 1,

2 eller 3 oxygen, nitrogen eller svovlheteroatomer (f.eks.: thienyl, benzo[b]thienyl, naph-
to[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, furyl, pyranyl, isobenzofuranyl, benzoxazolyl, chrom-enyl,

...

Udtrykket "aryl" som anvendt heri, alene eller som del af en anden gruppe, refererer
15 til monocykliske eller bicykliske aromatiske grupper indeholdende fra 6-12 carbonatomer i
ringdelen, fortrinsvis 6-10 carbonatomer i ringdelen, såsom phenyl, naphthyl eller tetrahy-
dronaphthyl.

Udtrykket "substitueret aryl" som anvendt heri indbefatter arylgrupper som defineret
ovenfor, der indbefatter en eller to substituenten på enten phenyl eller naphthylgruppen
20 valgt blandt C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₁₋₆ alkyl(C₃₋₈)cycloalkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl,
cyano, amino, C₁₋₆ alkylamino, di-(C₁₋₆)alkylamino, benzylamino, dibenzylamino, nitro, car-
boxy, carbo(C₁₋₆)alkoxy, trifluormethyl, halogen, C₁₋₆ alkoxy, C₆₋₁₀ aryl(C₁₋₆)alkoxy, hydro-
xy, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₆₋₁₀ aryl, C₆₋₁₀ arylthio, C₆₋₁₀ arylsulfi-
nyl og/eller C₆₋₁₀ arylsulfonyl.

...

Særligt foretrukne størrelser af P er 2-pyra- zincarbonyl, 8-quinolinsulfonyl og N-
morpholinoyl.

...

25 Endnu mere foretrukket er de forbindelser, hvor P er 8-quinolincarbonyl, 8-
quinolinsulfonyl, 2-quinolincarbonyl, 2-quinolinsulfonyl, 2-pyrazincarbonyl, 2-

...

20 Eksempler på egnede proteasominhibitorer indbefatter uden begrænsning følgende
forbindelser såvel som farmaceutisk acceptable salte og boronatestere deraf:

N-(4-morpholin)carbonyl-β-(1-naphthyl)-L-alanin-L-leucin boronsyre,

N-(8-quinolin)sulfonyl-β-(1-naphthyl)-L-alanin-L-leucin boronsyre,

N-(2-pyrazin)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre,

25 L-pyrolin-L-leucin boronsyre,

N-(2-quinolin)carbonyl-L-homophenylalanin-L-leucin boronsyre,

N-(3-pyridin)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre,

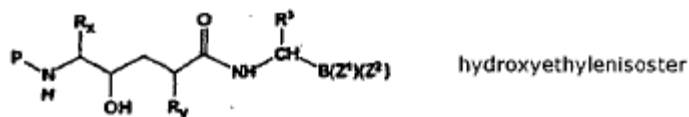
N-(4-morpholin)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre,

N-(4-morpholin)carbonyl-(O-benzyl)-L-tyrosin-L-leucin boronsyre,

30 N-(4-morpholin)carbonyl-L-tyrosin-L-leucin boronsyre, og

N-(4-morpholin)carbonyl-[O-(2-pyridylmethyl)]-L-tyrosin-L-leucin boronsyre.

...



...

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også anvendelse af en proteasominhibitor med formelen (1a) som beskrevet ovenfor til fremstilling af et lægemiddel til behandling af kræft, psoriasis, restenose eller andre celleproliferative sygdomme hos en patient omfattende administration af denne proteasominhibitor til patienten.

...

En tilgang til at undersøge disse lægemiddel-kandidater for deres evne til at inhibere den ATP-ubiquitin-afhængige nedbrydende proces er at måle proteolyse i dyrkede celler (Rock, *et al.*, *Cell* 78:761 (1994)). F.eks. kan nedbrydningen af intracellulære proteiner med lang levetid måles i muse C2C12 myoblastceller. Cellerne inkuberes med ³⁵S-methionin i 48 timer for at mærke proteiner med lang levetid og renses derefter i to timer med et medium indeholdende ikke-mærket methionin. Efter renseperioden inkuberes cellerne i fire timer under tilstedeværelse eller fravær af testforbindelsen. Mængden af proteinnedbrydning i cellen kan måles ved at bestemme mængden af trichloreddikesyre opløselig radioaktivitet frigivet fra de præ-mærkede proteiner i vækstmediet (en indikator for intracellulær proteolyse).

...

Forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse inhiberer væksten af kræftceller. Derfor kan forbindelserne anvendes til at behandle kræft, psoriasis, restenose eller andre celleproliferative sygdomme hos en patient der har brug derfor.

...

Eksempler

...

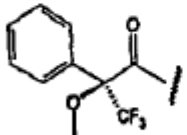
Det skal forstås således at eksempler markeret med en stjerne (*) frembringes for at vise analoge fremgangsmåder, som kan anvendes til tilvejebringelse af forbindelser ifølge opfindelsen.

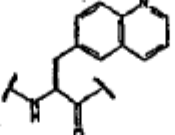
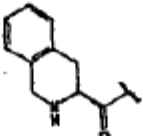
...

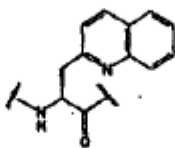
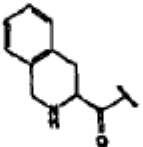
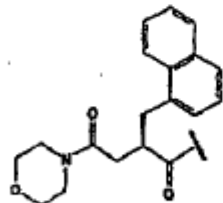
25 **Eksempel 18: Kinetiske eksperimenter**

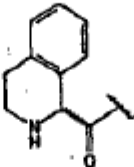
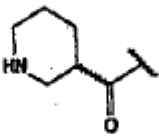
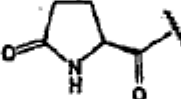
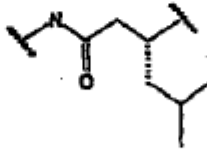
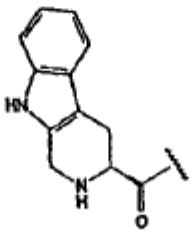
Tabel II opsummerer resultater fra kinetiske eksperimenter, der målte inhiberingen af 20S proteasomet med forbindelser med formelen af forbindelse (1) eller (2). P, AA¹, AA², AA³, og Z¹ og Z² angiver strukturerne, der er til stede i formel (1) eller (2). Protokollen for den kinetiske analyse beskrevet i tabellerne II-V er som beskrevet i Rock *et al.*, *Cell* 78:761-777 (1994). I disse tabeller angives K_i-værdierne som dissociationskonstanten ved ligevægt som fastlagt, når enzym og inhibitor vekselvirker til dannelse af enzym:inhibitorkompleks. Reaktionen blev udført ved anvendelse SDS-aktiveret 20S proteasom fra kaninmuskler. Det anvendte substrat var Suc-LLVY-AMC.

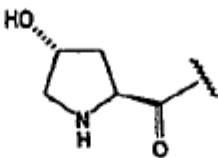
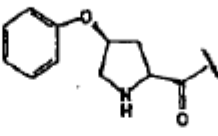
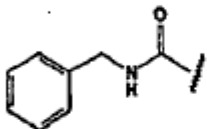
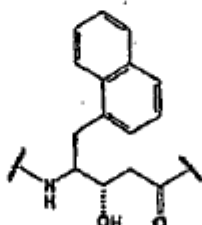
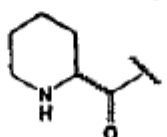
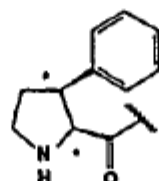
Tabel II Inhibering af 20S proteasomet ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA¹-AA²-AA³-B(Z¹)(Z²)						
Forbin- delse	P ¹	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	20S K _i (nM)
MG-261*	Cbz	L-Leu	L-Leu	L-Leu	pinan diol	0.032

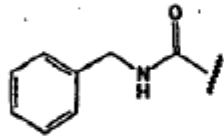
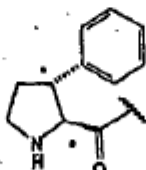
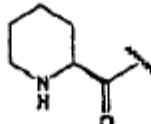
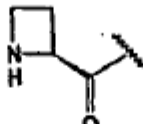
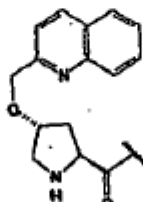
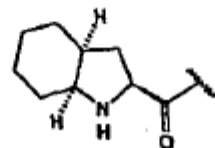
Tabel II Inhibering af 20S proteasomet ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA¹-AA²-AA³-B(Z¹)(Z²)						
Forbin- delse	P ¹	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	20S K _i (nM)
MG-262*	Cbz	L-Leu	L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	0.035
MG-264*	Cbz	--	L-Leu	L-Leu	pinan diol	119.00
MG-267*	Cbz	--	L-Nal	L-Leu	pinan diol	0.100
MG-268*	Cbz (N-Me)	--	L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	998.00
MG-270*	Cbz	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.083
MG-272*	Cbz	--	D-(2-Nal)	L-Leu	(OH) ₂	34.0
MG-273	Morph	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.18
MG-274*	Cbz	--	L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	3.0
MG-278	Morph	L-Leu	L L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	0.14
MG-282*	Cbz	--	L-His	L-Leu	(OH) ₂	25.0
MG-283*	Ac	L-Leu	L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	0.46
MG-284*		--	--	L-Leu	(OH) ₂	1,200
MG-285	Morph	--	L-Trp	L-Leu	(OH) ₂	3.0
MG-286	Morph	--	L-Nal	L-Leu	Diethano-lamin	0.15
MG-287*	Ac	--	L,Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.13
MG-288	Morph	--	L-Nal	D-Leu	(OH) ₂	72.5
Mug-289*	Ms	--	L-(3-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	6.3
MG-290*	Ac	--	L-(3-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	5.4
MG-291*	Ms	--	L-Nal	L-Leu	Diethano-lamin	0.28

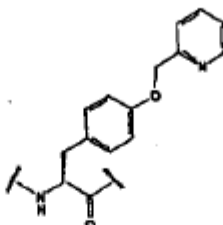
Tabel II Inhibering af 20S proteasomet ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA¹-AA²-AA³-B(Z¹)(Z²)						
Forbin- delse	P'	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	20S K _i (nM)
MG-292	Morph	--		L-Leu	(OH) ₂	6.0
MG-293	Morph	--	D-Nal	D-Leu	(OH) ₂	2,300
MG-294*	H	--	L-(3-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	152
Mug-295*	Ms	--	L-Trp	L-Leu	(OH) ₂	5.8
MG-296	(8-Quin)-SO ₂	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	1.7
MG-297*	Ts	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.17
MG-298	(2-Quin)-C(O)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.075
MG-299	(2-quinoxaliny)- C(O)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.14
MG-300	Morph	--	L-(3-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	1.3
MG-301*	Ac	--	L-Trp	L-Leu	(OH) ₂	1.3
MG-302*	H	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	7.5
MG-303*	H-HCl	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	3.9
MG-304*	Ac	L- Leu	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.022
MG-305	Morph	--	D-Nal	L-Leu	(OH) ₂	189
MG-306	Morph	--	L-Tyr-(O-Benzyl)	L-Leu	(OH) ₂	0.23
MG-307	Morph	--	L-Tyr	L-Leu	(OH) ₂	0.51
MG-308	Morph	--	L-(2-Nal)	L-Leu	(OH) ₂	0.72
MG-309	Morph	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.82
MG-310*	Ac	--		L-Leu	(OH) ₂	90

Tabel II Inhibering af 20S proteasomet ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA¹-AA²-AA³-B(Z¹)(Z²)						
Forbin- delse	P'	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	20S K _i (nM)
MG-312	Morph	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	6.3
MG-313*	Phenethyl-C(O)	--	--	L-Leu	(OH) ₂	42
MG-314	(2-Quin)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.19
MG-315	Morph	--		L-Leu	(OH) ₂	2.2
MG-316*	H·HCl --	--		L-Leu	(OH) ₂	22
MG-317	Morph	--	L-Nal	L-Leu	(OH)(CH ₃)	99
MG-318	Morph	--	L-Nal	L-Leu	(CH ₃) ₂	640
MG-319*	H-HCl	--	L-Pro	L-Leu	(OH) ₂	20
MG-321	Morph	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.32
MG-322	Morph	--	L-homoPhe	L-Leu	(OH) ₂	2.2
MG-323*	Ac	--	--	L-Leu	(OH) ₂	850
MG-324*		--	--	L-Leu	(OH) ₂	2.0
MG-325	(2-Quin)-C(O)	--	L-homoPhe	L-Leu	(OH) ₂	2.8
MG-328*	Bz	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.088
MG-329*	Cyklohexyl-C(O)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.03
MG-332*	Cbz (N-Me)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	0.95
MG-333*	H-HCl (N-Me)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	2.1
MG-334*	H-HCl (N-Me)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	1.1

Tabel II Inhibering af 20S proteasomet ved boronsyreester og syreforbindelser						
$P-AA^1-AA^2-AA^3-B(Z^1)(Z^2)$						
Forbin- delse	P'	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	20S K _i (nM)
MG-336	(3-Pyr)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.25
MG-337*	H•HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	230
MG-338	(2-Quin)-C(O)	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	1.4
MG-339*	H•HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	1,600
MG-340*	H	--		L-Leu	(OH) ₂	480
MG-341	(2-Pyz)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.6
MG-342*	Bn	--		--	(OH) ₂	9,700
MG-343	(2-Pyr)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.42
MO-344*	Ac	--		L-Leu	(OH) ₂	51
MG-345*	Bz	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	0.76
MG-346*	Cyklohexyl-C(O)	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	1.1
MG-347	(8-Quin)-SO ₂	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	29

Tabel II Inhibering af 20S proteasomet ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA¹-AA²-AA³-B(Z¹)(Z²)						
Forbin- delse	P'	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	20S K _i (nM)
MG-348*	H•HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	21
MG-349*	H•HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	18
MG-350*		--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.14
MG-351*	H•HCl	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	32
MG-352*	Phenylethyl-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.15
MG-353*	Bz	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.15
MG-354	(8-Quin)-SO ₂	--		L-Leu	(OH) ₂	28
MG-356*	Cbz	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.13
MG-357*	H•HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	23
MG-358*	(3-Furanyl)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.17
MG-359	H•HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	5.5

Tabel II Inhibering af 20S proteasomet ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA¹-AA²-AA³-B(Z¹)(Z²)						
Forbin- delse	P'	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	20S K _i (nM)
MG-361	(3-Pyrrolyl)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.14
MG-362*		--	--	L-Leu	(OH) ₂	6,400
MG-363*	H • HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	3.45
MG-364*	Phenethyl-C(O)	--	--	L-Leu	(OH) ₂	1,500
MG-366*	H • HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	45.2
MG-368	(2-Pyz)-C(O)	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	5.6
MG-369*	H • HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	24.2
MG-380	(8-Quin)SO ₂	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	4.4
MG-382	(2-Pyz)-C(O)	--	L-(4-F)-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.95
MG-383	(2-Pyr)-C(O)	--	L-(4-F)-Phe	L-Leu	(OH) ₂	0.84
MG-385*	H•HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	23
MG-396*	H • HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	92

Tabel II Inhibering af 20S proteasomet ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA¹-AA²-AA³-B(Z¹)(Z²)						
Forbin- delse	P'	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	20S K _i (nM)
MG-387	Morph	--		L-Leu	(OH) ₂	0.2
^a Cbz = carbobenzyloxy; MS = methylsulfonyl; Morph = 4-morpholincarbonyl; (8-Quin)-SO ₂ = 8-quinolinsulfonyl; (2-Quin)-C(O) = 2-quinolincarbonyl; Bz = benzoyl; (2-Pyr)-C(O) = 2-pyridincarbonyl, (3-Pyr)-C(O) = 3-pyridincarbonyl; (2-Pyz)-C(O) = 2-pyrazincarbonyl. ^b Nal = β-(1-naphthyl)alanin; (2-Nal) = β-(2-naphthyl)alanin; (2-Pal) = β-(2-pyridyl)alanin; (3-Pal) = β-(3-pyridyl)alanin; homoPhe = homophenylalanin; (4-F)-Phe = (4-fluorophenyl)alanin. ^c B(Z ¹)(Z ²) tager pladsen for carboxygruppen på AA ³ .						

I tabel III er P, AA¹, AA², AA³ og X substituentter med den almene formel : P-AA¹-AA²-AA³-X

Tabel III viser, at dipeptidboronsyrer har en lavere K_i-værdier end de tilsvarende dipeptidaldehyder.

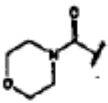
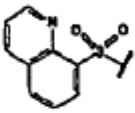
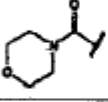
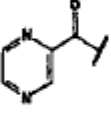
Tabel III

Sammenligning af dipeptidboronsyrer med dipeptidaldehyder						
Cpd.		AA ¹	AA ²	AA ³	X	20S K _i (nM)
MG-105*		-	L-Leu	L-Leu	CHO	15,000
MG-274*		-	L-Leu	L-Leu	B(OH) ₂	3.0

I tabel IV er P, AA¹, AA², AA³ og X substituentter med den almene formel: P-AA¹-AA²-AA³-X.

Tabel IV viser den markant fremragende selektivitet for 20S proteasomet over andre proteaser, f.eks. Cathepsin B, fremvist med boronsyreestere/syrer sammenlignet med peptidaldehyder.

Inhibering af 20S Proteasomet ved boronsyreester og syreforbindelser

P-AA¹-AA²-AA³-X								
Forbindelse	P	AA¹	AA²	AA³	X	20S (nM)	K_i Cathepsin B (nM)	K_i
MG-154*	Ac	L-Leu	L-Leu	L-Leu	CHO	66.0	5.0	
MG-191*	Cbz	L-Trp	L-Leu	L-Leu	CHO	0.38	0.54	
MG-262*	Cbz	L-Leu	L-Leu	L-Leu	B(OH) ₂	0.035	6,100	
MG-273		--	L-Nal	L-Leu	B(OH) ₂	0.18	200,000	
MG-296		--	L-Nal	L-Leu	B(OH) ₂	1.7	4,000	
MG-309		--	L-Phe	L-Leu	B(OH) ₂	0.82	132,000	
MG-341		--	L-Phe	L-Leu	B(OH) ₂	0.6	160,000	

Selektiviteten af boronsyreinhibitorer af proteasomet anskueliggøres yderligere i tabel V.

Tabel V

Selektivitet af boronsyrester				
Forbindelse	20S K_i (nM)	Human Leucocyt Elastase K_i (nM)	Cathepsin G K_i (nM)	Human Pancreatisk Chymotrypsin K_i (nM)
MG-262*	0.03	15	55	7
MG-267*	0.1	150	33,000	2,300
MG-296	1.7	36	9,200	75
MG-309	0.82	7,000	4,800	465
MG-341	0.6	2,300	628	322

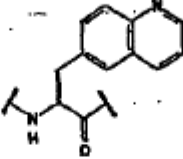
Eksempel 19: Inhibering af protein nedbrydning i C2C12 celler

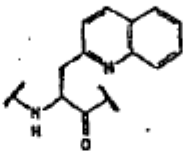
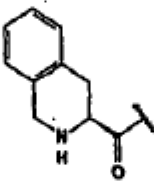
C2C12 celler (en mus myoblastlinie) blev mærket i 48 timer med ³⁵S-methionin.

- Cellerne blev derefter vasket og præinkuberet i to timer i samme medium tilsat 2 mM umærket methionin. Mediet blev fjernet og erstattet med en frisk alikvot af præinkuberingsmediet indeholdende 50% serum og en koncentration af forbindelsen, der skal undersøges. Mediet blev derefter fjernet og fyldt op med 10% TCA og centrifugeret. Den TCA-opløselige radioaktivitet blev talt. Inhibering af proteolyse blev beregnet som det procentvise fald i TCA af opløselig radioaktivitet. Ud fra disse data blev EC_{50} for hver forbindelse beregnet.

Data for forbindelserne med formlen (1) eller (2) er præsenteret i tabel VI.

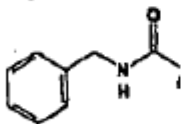
Inhibering af proteinnedbrydning i C2C12 celler ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA¹-AA²-AA³-B(Z¹)(Z²)						
Forbindelse	P'	AA¹	AA^{2b}	AA^{3c}	Z¹, Z²	IC₅₀ (nM)
MG-262*	Cbz	L-Leu	L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	280
MG-270*	Cbz	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	730
MG-272*	Cbz	--	D-(2-Nal)	L-Leu	(OH) ₂	6,000
MG-273	Morph	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	140
MG-274*	Cbz	--	L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	340
MG-278	Morph	L-Leu	L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	7,500
MG-282*	Cbz	--	L-His	L-Leu	(OH) ₂	64,000
MG-283*	Ac	L-Leu	L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	3,000
MG-285	Morph	L-Trp	L-Leu	L-Leu	(OH) ₂	2,400
MG-286	Morph	--	L-Nal	L-Leu	Diethanolamin	95
MG-287*	Ac	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	106
MG-289*	Ms	--	L-(3-Pal)	L-	(OH) ₂	10,830

Inhibering af proteinnedbrydning i C2C12 celler ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA ¹ -AA ² -AA ³ -B(Z ¹)(Z ²)						
Forbindelse	P'	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	IC ₅₀ (nM)
				Leu		
MG-290*	Ac	--	L-(3-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	10,240
MG-292	Morph	--		L-Leu	(OH) ₂	11,320
MG-296	(8-Quin)-SO ₂	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	738
MG-298	(2-Quin)-C(O)	---	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	230
MG-299	(2-Quinoxaliny)-C(O)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	280
MG-301*	Ac	--	L-Trp	L-Leu	(OH) ₂	1,300
MG-302*	H	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	270
MG-303*	H • HCl	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	340
MG-304*	Ac	L-Leu	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	240
MG-306	Morph	--	L-Tyr-(O-Bn)	L-Leu	(OH) ₂	130
MG-307	Morph	--	L-Tyr	L-Leu	(OH) ₂	4,800
MG-308	Morph	--	L-(2-Nal)	L-Leu	(OH) ₂	96
MG-309	Morph	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	210
MG-312	Morph	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	1,100

Inhibering af proteinnedbrydning i C2C12 celler ved boronsyreester og syreforbindelser						
P-AA ¹ -AA ² -AA ³ -B(Z ¹)(Z ²)						
Forbindelse	P'	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	IC ₅₀ (nM)
				Leu		
MG-313*	Phenethyl-C(O)	--	--	L-Leu	(OH) ₂	3,500
MG-314	(2-Quin)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	130
MG-315	Morph	--		L-Leu	(OH) ₂	340
MG-316*	H • HCl	--		L-Leu	(OH) ₂	21,000
MG-319*	H • HCl	--	L-Pro	L-Leu	(OH) ₂	14,000
MG-321	Morph	--	L-Nal	L-Phe	(OH) ₂	2,400
MG-322	Morph	--	L-homoPhe	L-Leu	(OH) ₂	380
MG-325	(2-Quin)-C(O)	--	L-homoPhe	L-Leu	(OH) ₂	1,100
MG-328*	Bz	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	69
MG-329*	Cyklohexyl-C(O)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	48
MG-332*	Cbz (N-Me)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	950
MG-333*	H•HCl(N-Me)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	220

Inhibering af proteinnedbrydning i C2C12 celler ved boronsyreester og syreforbindelser

P-AA¹-AA²-AA³-B(Z¹)(Z²)

Forbindelse	P'	AA ¹	AA ^{2b}	AA ^{3c}	Z ¹ , Z ²	IC ₅₀ (nM)
MG-334*	H • HCl (N-Me)	--	L-Nal	L-Leu	(OH) ₂	320
MG-336	(3-Pyr)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	100
MG-341	(2-Pyz)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	69
MG-343	(2-Pyr)-C(O)	--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	57
MG-345*	Bz	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	120
MG-346*	Cyklohexy-C(O)	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	150
MG-347	(8-Quin)-SO ₂	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	13,000
MG-350*		--	L-Phe	L-Leu	(OH) ₂	160
MG-351*	H • HCl	--	L-(2-Pal)	L-Leu	(OH) ₂	8,100

*Cbz = carbobenzyloxy; Morph = 4-morpholincarboxyl; (8-Quin)SO₂ = 8-quinolinsulfonyl; (2-Quin)C(O) = 2-quinolincarboxyl; Bz = benzoyl (2-Pyr)-C(O) = 2-pyridincarboxyl; (3-Pyr)-C(O) = 3-pyridincarboxyl; (2-Pyz)-C(O) = 2-pyrazincarboxyl.

^bNal = β-(1-naphthyl)alanin; (2-Nal) = β-(2-naphthyl)alanin; (2-Pal) = β-(2-pyridyl)alanin; (3-Pal) = β-(3-pyridyl)alanin; homoPhe = homophenylalanin.

^cB(Z¹)(Z²) tager pladsen for carboxylgruppen på AA³.

...

Eksempel 23: Boronsyreforbindelser blokerer DTH responset hos mus

Ikke forudtestede mus blev gjort modtagelige ved anvendelse af 20 μL af 0,5% (v/v) opløsning af 2,4-dinitrofluorbenzen i 4:1 acetone/olivenolie til begge bagsider af hæfteskiverne. Denne procedure udføres på to på hinanden følgende dage, der refereres til som dag 0 og 1.

Efferentfasen på kontaktsensitivitetsresponset blev fremkaldt på dag 5 ved anvendelse af 10 μL af en 0,2% (v/v) af 2,4-dinitrofluorbenzen i 4:1 acetone/olivenolie til begge sider af venstre øre. Det kontralaterale kontroløre blev behandlet på begge sider med 10 μL af kun vehikel. Musene blev svagt bedøvet før denne procedure ved intraperitoneal (i.p.) injektion af en blanding af ketamin (80 mg/kg, Henry Schein) og xylazin (16 mg/kg, Henry Schein).

Testforbindelserne blev administreret oralt som en suspension i 0,5% methylcellulose (4000 centipoises Fisher Scientific) 30 minutter før anvendelsen af angrebsdosis af 2,4-dinitrofluorbenzen til ørerne. Dosen blev leveret i et endeligt volumen på 0,5 ml ved

brug af en 24 gauge 1 inch medgørlig fødenål med en kuglespids på 1,25 mm (Roboz Surgical).

Ca. 18 timer efter angrebet blev ørets hævnning bestemt ved at måle både kontroløret og det eksperimentelle øre ved brug af et apparat af Mitutoyo Digital mikrometer. Den absolutte forskel i tykkelse mellem det eksperimentelle (venstre) øre og kontroløret (højre) blev bestemt for hver behandlingsgruppe. Effektiviteten blev bestemt ved at sammenligne denne forskel i tykkelse med den beregnede forskel for vehikelkontrolgruppen. Testresultaterne er tilvejebragt i tabel VII.

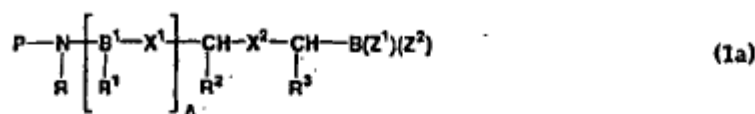
10 **Tabel VII**

Inhibering af DTH responset hos mus		
Forbindelse	Dosis (mg/kg)	% Inhibering
MG-296	50	60
MG-309	3	40
MG-341	3	90

...

P A T E N T K R A V

1. Forbindelse med formen:



eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvor

- 5 P er $\text{R}^7-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^7-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^7-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ eller R^7-SO_2- , hvor R^7 er heteroaryl; eller når P er $\text{R}^7-\text{C}(\text{O})-$, kan R^7 også være N-morpholiny;

B^1 er ved hver forekomst uafhængigt enten N eller CH;

- X^1 er ved hver forekomst uafhængigt enten $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, forudsat at når B^1 er N, så er X^1 bundet til $\text{B}^1-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;

X^2 er enten $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;

- R er hydrogen eller alkyl, eller R danner sammen med den hosliggende R^1 eller, når A er nul, danner sammen med den hosliggende R^2 et nitrogenholdigt mo-no-, bi- eller tri-cyklisk mættet eller delvist mættet ringsystem med 4-14 ringatomer, der eventuelt kan være substitueret med en eller to keto, hydroxy, alkyl, aryl, aralkyl, alkoxy eller aryloxy;

- R^1 er ved hver forekomst uafhængigt enten hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, en 5-10 leddet mættet, delvist mættet eller aromatisk heterocyklisk gruppe eller $-\text{CH}_2-\text{R}^5$, hvor ringdelen af enhver af denne aryl, aralkyl, alkaryl eller heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;

R^2 er enten hydrogen, alkyl, cykloalkyl, aryl en 5-10 leddet mættet, delvist umættet eller aromatisk heterocyklisk gruppe eller $-\text{CH}_2-\text{R}^5$, hvor ringdel-en af enhver af aryl, aralkyl, alkaryl eller heterocyklisk gruppe eventuelt kan være substitueret;

- R^3 er enten hydrogen, alkyl, cykloalkyl, aryl en 5-10 leddet mættet, delvist umættet eller aromatisk heterocyklisk gruppe eller $-\text{CH}_2-\text{R}^5$, hvor ringdel-en af enhver af aryl, aralkyl, alkaryl eller heterocyklisk gruppe eventuelt kan være substitueret;

- R^5 er ved hver forekomst enten aryl, aralkyl, alkaryl, cycloalkyl, en 5-10 leddet mættet, delvist umættet eller aromatisk heterocyklisk gruppe eller $-\text{W}-\text{R}^6$, hvor W er en chalcogen og R^6 er alkyl, hvor ring-delen af enhver af denne aryl, aralkyl, alkaryl eller den heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;

- Z^1 og Z^2 er uafhængigt af hinanden enten alkyl, hydroxy, alkoxy eller aryloxy, eller Z^1 og Z^2 danner sammen en del afledt af en dihydroxyforbindelse med mindst to hydroxygrupper adskilt af mindst to forbindende atomer i en kæde eller ring, hvilken kæde eller ring omfatter carbonatomer og eventuelt et heteroatom eller heteroatomer, der kan være N, S eller O; og

A er 0, 1 eller 2.

...

22. Forbindelse ifølge krav 1, hvor denne forbindelse er en af:

- 40 N-(2-pyrazin)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre,
N-(2-quinolin)sulfonyl-L-homophenylalanin-L-leucin boronsyre,

N-(3-pyridin)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre,
N-(4-morpholin)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre,
N-(4-morpholin)carbonyl- β -(1-naphthyl)-L-alanin-L-leucin boronsyre,
N-(8-quinolin)sulfonyl- β -(1-naphthyl)-L-alanin-L-leucin boronsyre,
5 N-(4-morpholin)carbonyl-(O-benzyl)-L-tyrosin-L-leucin boronsyre,
N-(4-morpholin)carbonyl-L-tyrosin-L-leucin boronsyre,
N-(4-morpholin)carbonyl-[O-(2-pyridylmethyl)]-L-tyrosin-L-leucin boronsyre,
eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

23. Forbindelse ifølge krav 22, hvor denne forbindelse er:

- 10 N-(2-pyrazin)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Det bemærkes vedrørende krav 22 og krav 23, at de – efter det oplyste på grund af en oversættelsesfejl - ikke indeholdt ”eller boronatester deraf” i den oprindelige oversættelse.

Dette blev rettet, hvorefter ”eller boronatester deraf” fremgik af DK/EP 360 fra 3. november 2008 til 10. december 2012, hvorefter der skete en ny rettelse af oversættelsen, hvor ”eller boronatester deraf” på ny udgik.

Det er af Millennium oplyst, at tilbageretningen til den gamle udgave skyldtes en fejl hos Millenniums fuldmægtig AWA Patent i forbindelse med en frivillig central begrænsning i krav 1, der ikke vedrører nærværende tvist.

Teva gjorde opmærksom på problemstillingen ved processkrift i nærværende sag den 30. august 2017.

Millennium indleverede herefter ved brev af 1. september 2017 til Patent- og Varemærkestyrelsen en ny oversættelse, hvor ”eller boronatester deraf” på ny fremgår.

Patent- og Varemærkestyrelsen tilkendegav i e-mail af 1. september 2017, at Millenniums ændring ville blive publiceret i Patentidende den 11. september 2017.

Teva Danmark A/S protesterede ved brev af 5. september 2017 til Patent- og Varemærkestyrelsen mod, at der blev foretaget den ovennævnte rettelse.

Patent- og Varemærkestyrelsen traf ved brev af 12. september 2017 afgørelse om at bekendtgøre den pågældende rettelse og meddelte, at rettelsen i stedet ville blive publiceret den 18. september 2017 i Patenttidende.

Krav 23 i EP 360 indeholdt formuleringen "or boronate ester thereof" under hele ovenstående periode.

EPO's sagsbehandling vedrørende EP 360

I den supplerende europæiske søgerapport fra EPO, der er dateret den 10. februar 1998, er under "Documents considered to be relevant" angivet følgende: EP 0 315 574 A (Hoechst AG), WO 95 25533 A (The President and Fellows of Harvard College) og WO 95 24914 A (Myogenics, INC).

Ved brev af 19. april 2001 anførte EPO bl.a.:

...

2. The following documents , either quoted in the E.S.R. or in the I.S.R., have been considered as relevant for the examination of the present application . Their numbering will be adhered to for the rest of the procedure.

- (1) EP-A-315 574, equivalent to US-A-5169841 quoted in the I.S.R. and the I.P.E.R. (Kleeman)
- (2) WO-A-95 25533 .
- (3) WO-A-95 24914 .

- (4) US-A-5106948 (Kinder)
- (5) US-A-4499082.

3. 1.(a) In view of the fact that the disclaimed compounds of (1) of claim 25 (see (1) examples 10 and 28 - see also the following point (c) which concerns the last disclaimed compound of claim 25)) happen also to be compounds which fall under the wording of claims 1, said claim and any claim which depends directly or not on that claim cannot be regarded as novel in its present formulation.
- (b) Moreover , after a further investigation of the content of (1) , it appears that various other compounds are also meant to fall within the scope of **at least** claim 1 and 25 , namely the compounds of examples 20, 38,42,47-49,51,52 which cannot be regarded as novel in their present formulations .

...

3. In view of the fact that the pharmacologically active compounds disclosed in (4) and (5) (see claim 1 of (4) , see all the claims of (5)) overlap with those disclosed in present claims 1,25 ,33,51 and any claim directly or not depending on those claims , those claims cannot be regarded as novel in their present formulation.

As a consequence to the above , the applicant is invited to reformulate the claims by restricting them so as to render them unambiguously novel with respect to the content of (1) , (4) and (5) .

4. In view of the preceding novelty objections, it is impossible to further examine the inventive step , but it can already be pointed out that all the above named documents affect the inventive step as well.
5. As a further consequence to the above , the present invention summarises 6 different solutions to the common problem to provide alternative pharmacologically active compounds . Those solutions are presented under the different matters which are claimed under .

Patentbureauet Mathys & Squire svarede på vegne af Millennium EPO ved brev af 20. december 2001, hvoraf bl.a. fremgik:

We refer to the Communication pursuant to Article 96(2) EPC dated 19 April 2001. We request that examination of the above application should proceed on the basis of the following observations and amended pages 2, 3, 29, 30, 84, 87, 97 and 102-108, filed herewith in triplicate.

Amendments

Previous Claims 25-64 are deleted from the present application. Applicant maintains the right to file one or more divisional application(s) directed to any matter disclosed in the application as filed, including the subject-matter of Claims 25-64.

...

Paragraph 3, sub-paragraph 1

The Examiner's objection of lack of novelty against previous Claim 25, in view of document (1), has been obviated by virtue of the amendments filed herewith.

The Examiner has also raised an objection that Claim 1 lacks novelty in view of Examples 20, 38-42, 47-49, 51 and 52 of document (1).

These examples refer to compounds wherein the N-terminal protecting groups, R^1 and R^6 , are arylcarbonyl or aralkylcarbonyl. Since Claim 1 has been amended to delete the aryl or aralkyl from the possibilities for the group R^7 , the subject-matter of Claim 1 is novel in view of document (1).

In view of the deletion of Claim 25 from the present application, the Examiner's comments in sub-paragraph (c) no longer applies.

...

Paragraph 3, sub-paragraph 3

With reference to the Examiner's objections raised in sub-paragraph 3, the subject-matter of present Claim 1 is novel having regard to documents (4) and (5) for the reasons discussed below.

Document (4) discloses a class of peptide derivatives of boronic acid comprising an N-terminal protecting group "R²". According to Column 7, lines 2-14, the term "N-terminal protecting group" is intended to include various amino-terminal protecting groups which can be employed in peptide synthesis. Acyl protecting groups including acetyl, benzoyl and aromatic urethanes such as benzyloxycarbonyl, are specifically referred to in this passage.

In the compounds of the presently claimed invention, the N-terminal group contains a heteroaryl or a heteroarylalkyl moiety. Document (4) neither suggests nor discloses an N-terminal group containing a heteroaryl or heteroarylalkyl moiety.

Furthermore, none of the compounds exemplified in document (4) contains such a moiety. Accordingly, the subject-matter of the Claim 1 is novel in view of document (4).

Turning to document (5), this document discloses a large genus of peptide derivatives of boronic acid comprising a terminal N-protecting group "R¹". The N-terminal protecting group is defined in Column 5, lines 9-22, and includes e.g. acyl groups and aliphatic urethane protecting groups. The preferred groups are Boc, benzoyl, methoxysuccinyl, succinyl and benzyloxycarbonyl.

There is no mention whatsoever in document (5) of the heteroaryl or heteroarylalkyl "P" groups recited in Applicant's amended Claim 1.

Accordingly, the subject-matter of the claims is novel in view of Document (5).

Having regard to the above observations, the subject-matter of newly filed Claims 1-23 is novel and thus satisfies the requirements of Article 54 EPC.

Paragraph 4

...

Document (1) discloses α -amino boronic acid derivatives as inhibitors of renin. By indicated in paragraph 4, the problem addressed by the present invention is the provision of compounds that are potent and highly selective proteasome inhibitors and that can be employed to inhibit proteasome function. Such inhibition of proteasome can be used in the treatment or prophylaxis of disorders including, *inter alia*, reducing muscle degradation, inhibiting cancer cell growth, preventing inflammatory conditions and inhibiting cyclin degradation (see page 4, lines 20 to page 6), and other conditions caused by intracellular activity.

EP 360 blev herefter udstedt den 28. maj 2003 uden yderligere indsigelser fra EPO.

Millenniums supplerende beskyttelsescertifikat

Millennium ansøgte den 18. maj 2004 om et supplerende beskyttelsescertifikat (SPC) på baggrund af DK/EP 360, der således udgør grundpatentet i henhold til SPC-forordningen.

Patent- og Varemærkestyrelsen skrev den 29. april 2008 bl.a. således til Millennium:

.....

2. Det ansøgte produkt "bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere heraf, eventuelt i form af farmaceutisk acceptable salte heraf" er ikke beskyttet af det anførte grundpatent.

Det anførte grundpatent DK/EP nr. 0788360 beskytter forbindelser med en bestemt formel, herunder bortezomib eller bortezomib mannitolborester, eller farmaceutisk acceptable salte heraf. Grundpatentet dækker ikke alle farmaceutiske estere af bortezomib.

Din ansøgning opfylder derfor ikke betingelserne i Rådets Forordning (EØF) Nr. 1768/92, artikel 3, litra a).

.....

Millennium fremsendte herefter rettet oversættelse af DK/EP 360, hvor "eller boronatester deraf" blev tilføjet, jf. nærmere herom afsnittet ovenfor om Millenniums grundpatent.

Millennium skrev herefter til Patent- og Varemærkestyrelsen bl.a.:

.....

Ad. i) Angivelig manglende opfyldelse af Rådets Forordning (EØF) Nr. 1768/92, artikel 3, litra a)

Patent- og Varemærkestyrelsen er af den opfattelse, at grundpatentet ikke dækker det produkt, der søges beskyttet, dvs. *"bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere deraf, eventuelt i form af farmaceutisk acceptable salte deraf"*.

Ansøger er imidlertid af den opfattelse, at grundpatentets krav 23 netop dækker det produkt, som der blev søgt beskyttelse for.

Der skal i den forbindelse gøres opmærksom på, at krav 23 i grundpatentet, DK/EP 0788360, i den oprindeligt validerede danske version af EP-patentet beklageligvis ikke omfattede den for nærværende sag afgørende ordlyd "...eller boronatester deraf". Ansøger har imidlertid den 25. september 2008 indleveret en rettet dansk oversættelse (T5) af grundpatentet. Styrelsen bedes således venligst tage udgangspunkt i denne tilrettede version af krav 23 i den fortsatte behandling af nærværende ansøgning. Det berigtede krav 23 lyder:

"Forbindelse ifølge krav 22, hvor denne forbindelse er: N-(2-pyrazin)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre eller et

farmaceutisk acceptabelt salt eller boronatester deraf" [vor fremhævelse]

Efter denne berigtigelse af krav 23 - og med henvisning til den af 18. maj 2004 med SPC-ansøgningen vedlagte produktdefinition og formel (hhv. "EC decision of 24 April 2004 incl. Summary of Product Characteristics" samt uddrag fra "USP Dictionary of USAN and International Drug Names") fremgår med al tydelighed, at grundpatentet, herunder især det berigtede krav 23, utvetydigt dækker *"bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere deraf, eventuelt i form af farmaceutisk acceptable salte deraf"* og således opfylder kravene i Rådets Forordning (EØF) Nr. 1768/92, artikel 3, litra a).

Den 14. april 2009 blev SPC'et udstedt, hvoraf bl.a. følgende fremgik:

SUPPLERENDE BESKYTTELSESCERTIFIKAT
Nr. CR 2004 00012

Rådets forordninger nr. 1768/92 og nr. 1610/96

I overensstemmelse med artikel 10, stk. 1 i ovennævnte forordning, udstedes hermed supplerende beskyttelsescertifikat for produktet

Bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere heraf, eventuelt i form af farmaceutisk acceptable salte heraf, herunder bortezomib mannitolborester

Jf. certifikatansøgning nr. CA 2004 00012 af 18. maj 2004

Produktet er beskyttet af grundpatent nr. DK/EP 0788360

Certifikatet er (forudsat de fastsatte gebyrer er betalt) gældende fra den dato, hvor grundpatentet udløber.

.....

Tevas produkt og markedsføring

Det fremgår af Lægemiddelstyrelsens produktresumé af 23. december 2016 vedrørende "Bortezomib "Teva", pulver til injektionsvæske, opløsning" bl.a.:

...

- 1. LÆGEMIDLETS NAVN**
Bortezomib "Teva"

- 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**
Hvert hætteglas indeholder 3,5 mg bortezomib (som mannitolborsyreester).

Efter rekonstituering med 1,4 ml indeholder 1 ml opløsning til subkutan injektion 2,5 mg bortezomib.

Efter rekonstituering med 3,5 ml indeholder 1 ml opløsning til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

...

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Teva Denmark A/S
Parallelvej 10-12
2800 Kgs. Lyngby

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
56987

Det fremgår af Lægemiddelstyrelsens produktresumé af 21. august 2017 vedrørende samme produkt, at Teva B.V i Holland nu er indehaver af markedsføringstilladelsen med Teva Denmark A/S som repræsentant.

Af offentlig udbudsbekendtgørelse fra Amgros dateret 10. februar 2017 fremgår bl.a.:

**Danmark-København: Lægemidler
2017/S 029-051564**

Udbudsbekendtgørelse

Varer

...

II.1.1) Betegnelse:
Amgros 2017-1.164.a.

II.1.2) Hoved-CPV-kode
33600000

...

II.2.4) Beskrivelse af udbuddet:

Udbudsnummeret omfatter følgende lægemidler:

Udbudsnr: 3,

ATC Kode: L01XX32,

Generisk navn: Bortezomib,

Dispenseringsform: Injektionsvæske,

Styrke: 3,5 mg,

Enhedsværdi: 2 mg,

Mængde i enheder: 11 954.

Regionsinddeling: 2017 K.

De ovenfor anførte lægemidler udbydes uafhængigt af lægemidlerne under de øvrige udbudsnumre.

Hvert udbudsnummer anses for en selvstændig delaftale. En leverandør vil således kunne vælge at give tilbud på 1, flere eller alle udbudsnumre, og tildeling sker separat for hvert enkelt udbudsnummer. Der henvises til udbudsbetingelserne, herunder om afgivelse af tilbud under de enkelte udbudsnumre.

Under betegnelsen »mængde i enheder« er angivet et skønnet forbrug af lægemidlerne under udbudsnummeret.

Det bemærkes, at dette skøn er baseret på et historisk forbrug, og at leverandørerne må påregne, at det faktiske indkøb under en rammeaftale kan afvige væsentligt derfra. Der henvises til udbudsbetingelsernes pkt. 3.6 og rammeaftalens pkt. 2.

Lægemidlerne skal have markedsføringstilladelse gældende for Danmark senest den 14.3.2017, kl. 12:00.

Endvidere skal leverandøren have tilladelse til fremstilling, indførsel eller en-gros-forhandling af lægemidler inden for EU/EØS.

II.2.5) Tildelingskriterier

de nedenfor anførte kriterier

Pris

II.2.6) Anslået værdi

Værdi eksklusive moms: 157 000 000.00 DKK

II.2.7) Varighed af kontrakten, rammeaftalen eller det dynamiske indkøbssystem

Start: 01/07/2017

Slut: 31/03/2018

Denne kontrakt kan forlænges: ja

Beskrivelse af forlængelser:

Amgros I/S kan forlænge rammeaftalen op til 3 gange for hvert lægemiddel på uændrede vilkår med op til 6 mdr., såfremt Amgros meddeler dette til leverandøren senest hhv. 1.1.2018, 1.7.2018, 1.1.2019.

Følgende fremgår bl.a. af bekendtgørelse om indgåede kontrakter dateret 26. april 2017:

II.1.1) Betegnelse:

Amgros 2017-1.164.a.

II.1.2) Hoved-CPV-kode

33600000

...

Del V: Kontrakttildeling

Kontraktnr.: 1

Delkontraktnr.: 3

Betegnelse:

Udbudsnr.: 3

En kontrakt/delkontrakt tildeles: ja

V.2) Kontrakttildeling

V.2.1) Dato for indgåelse af kontrakten:

21/04/2017

V.2.2) Oplysninger om tilbud

Antal modtagne tilbud: 1

Kontrakten er blevet tildelt en sammenslutning af økonomiske aktører: nej

V.2.3) Kontrahentens navn og adresse

TEVA Denmark A/S

Parallelvej 12

Kongens Lyngby

2300

Danmark

Telefon: +45 29651660

E-mail: morten.nielsen@tevapharm.dk

NUTS-kode: DK0

Kontrahenten er en SMV: nej

V.2.4) Oplysninger om kontraktens/delkontraktens værdi (eksklusive moms)

Kontraktens/delaftalens samlede værdi: 38 900 000.00 DKK

V.2.5) Oplysninger om underentreprise

For prisperioden 28. august til 10. september 2017 fremgår følgende på medicinpriser.dk vedrørende bortezomib:

Lægemiddel/ varenummer ▾	Styrke ▸	Pakning ▸	Virksomt stof ▸	Firma ▸	Tilskud beregnes af (kr.) ▸	Pris pr. enhed (kr.) ▸	Pris pr. pakning (kr.) ▸
Bortezomib "Teva" 554182	3,5 mg	1 stk. pulv.t.inj.væske	Bortezomib	Teva (Søborg)	0,00	9857,65	9857,65
Velcade 576415	3,5 mg	1 htgl. pulv.t.inj.væske	Bortezomib	Janssen-Cilag	0,00	10060,55	10060,55

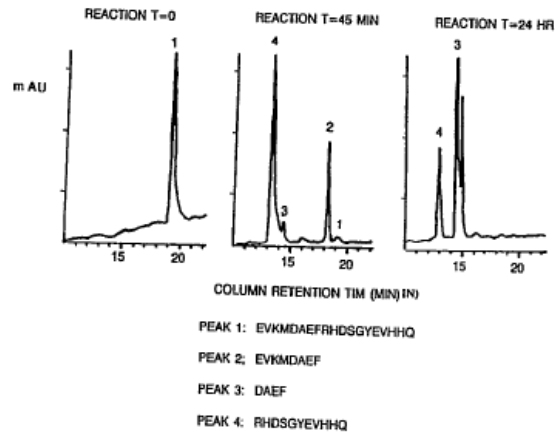
Kendt viden

Der er under sagen som kendt viden fra før prioritetsdatoen for Millenniums patent fremlagt:

Gross og Meinhofer "The Peptides, Vol. 3" 1981,
Wilk og Orlowski "Evidence that Pituitary Cation-Sensitive Neutral Endopeptidase Is a Multicatalytic Protease Complex" 1983,
Kettner og Shenvi "Inhibition of the Serine Proteases Leukocyte Elastase, Pancreatic Elastase, Cathepsin G, and Chymotrypsin by Petide Boronic Acids" 1984,
US 4,449,082 (Shenvi) 12. februar 1985,
US 5,106,948 (Kinder) 21. april 1992,
US 5,169,841 (Kleeman) 8. december 1992,
Tomkinson et al. "Synthetic analogues of chymostatin" 1992,
Ghosh et al. "Potent HIV Protease Inhibitors: The Development of Tetrahydrofuranalclycines as Novel P2-Ligands and Pyrazine Amides as P2 Ligands" 1993,
Savory et al. "Reaction of preteasomes with peptidylchloromathanes and peptidyl diazomethanes" 1993,
Rock et al. "Inhibitors of the Proteasome Block the Degradation of Most Cell Proteins and the Generation of Peptides Presented on MHC Class I Molecules" 1994,
J.M. Peters "Proteasomes: protein degradation machines of the cell" 194,
Vinitsky et al. "Inhibition of Proteolytic Activity of the Multicatalytic Proteinase Complex (Proteasome) by Substrate-related Peptidyl Aldehydes" 1994,
Seemüller et al. "Proteasome from Thermoplasma acidophilum: A Threonine Protease" 28. april 1995,
Löwe et al. "Crystal Structure of the 20S Proteasome from the Archaeon T. acidophilum at 3.4 Resolution" 28. april 1995,
IUPAC Recommendations "Glossary of Class Names of Organic Compounds and Reactive Intermediates Based on Structure" 1995.

Der er derudover fremlagt PCT patentansøgning WO 91/13904 (herefter WO 904), som Teva gør gældende, er den nærmest kendte teknik. WO 904 er blevet internationalt publiceret 19. september 1991, og det fremgår af patentansøgningen bl.a.:

(54) Title: CHYMOTRYPSIN-LIKE PROTEASES AND THEIR INHIBITORS



Chymase degrades an APP-mimic junction peptide between Met and Asp.

(57) Abstract

Disclosed is the identification, characterization, and purification of two chymotrypsin-like serine proteases characteristic of AD, called "chymase" and "multicatalytic protease". Both chymase and the multicatalytic protease have an enzymatic activity capable of cleaving between Met and Asp, which activity is required to generate beta-amyloid. Methods are provided for quantifying the activities of chymase and the multicatalytic protease in brain (and other tissues samples and fluids) to allow diagnosis of AD, and for development of inhibitors as therapeutic agents to slow progress of the disease. Novel compositions have been prepared and identified as inhibitors of the two enzymes. Substrates are also disclosed. Methods are provided for the treatment of AD and the identification of proteases capable of generating beta-amyloid protein. Methods are also provided for cloning and sequencing of human brain chymase and the multicatalytic protease, and the preparation of nucleic acid and antibody probes to them.

CHYMOTRYPSIN-LIKE PROTEASES AND THEIR INHIBITORS

Background of the Invention

This invention relates to chymotrypsin-like proteases, and substrates and inhibitors thereof, involved in the etiology of Alzheimer's disease.

An invariant feature of AD neuropathology is the deposition of protein, known as beta-amyloid or A4, into neuritic and cerebrovascular plaques. The presence of dense beta-amyloid plaques in large areas of the cerebral cortex is diagnostic for AD, according to guidelines of the National Institute on Aging (Khachaturian, Arch. Neurol. 42:1097, 1985). Beta-amyloid is a 39-42 amino acid peptide (Glenner et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 120:885, 1984; Masters et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 82:4245, 1985). It is synthesized as part of larger precursor proteins (Kang et al., Nature 325:733, 1987; Tanzi et al., Nature 331:528, 1988; Ponte et al., Nature 331:525, 1988; Kitaguchi et al., Nature 331:530, 1988). Proteolytic processing of these beta-amyloid precursor proteins (APP) is required to generate beta-amyloid. The amino terminal of beta-amyloid is generated by cleavage of the peptide bond in APP between

...

Met⁵⁹⁶ and Asp⁵⁹⁷ (numbering according to Kang et al., supra).

Abraham et al. (Biotechnology 7:147, 1989) state that "it is interesting to note that the N-terminal of the two cleavage sites within the precursor of the beta-protein contains a methionine and could therefore result from processing by a chymotrypsin-like protease". Similarly, Van Nostrand et al. (Nature 341:546, 1989) state that "several findings have implicated the involvement of a chymotrypsin-like protease in the deposition of amyloid beta-protein in Alzheimer's disease neuritic plaques". Abraham (Neurobiol. Aging 10:463, 1989) states that "protease inhibitors are, therefore, attractive targets for drug intervention in Alzheimer's disease".

...

Among the proteases identified in mammalian brain are two serine proteases that have chymotrypsin-like activity. One is an enzyme complex referred to as "ingensin" (Ishiura et al., FEBS Lett. 189:119, 1985) or the "multicatalytic protease" (Wilk et al., J. Neurochem. 40:842, 1983). This protease complex contains chymotrypsin-like activity, in that it cleaves peptide bonds on the carboxy terminal side of aromatic or large aliphatic amino acids.

...

There are a number of publications concerning inhibitors for proteases and, in particular, for serine proteases.

...

Summary of Invention

The present invention concerns the identification, characterization, and purification of two chymotrypsin-like serine proteases characteristic of AD, called "chymase" and "multicatalytic protease", that are derived from rat or human brain. Both chymase and the multicatalytic protease have an enzymatic activity capable of cleaving between Met and Asp, which activity is required to generate beta-amyloid. Methods are provided for quantifying the activities of chymase and the multicatalytic protease in brain (and other tissue samples and fluids) to allow diagnosis of AD, and for development of inhibitors as therapeutic agents to slow progress of the disease. Novel compositions have been prepared and identified as inhibitors of the two enzymes.

In a second aspect, the invention features a method for detection in a biological sample of an protease indicative of Alzheimer's disease. The method includes providing a substrate for the protease having the formula I:

I: R-A4-A3-A2-A1-R1

wherein R is an N-terminal blocking group or hydrogen; R1 is a reporter group; A4 is a covalent bond (i.e., R is directly bonded to A3), an amino acid or a peptide, e.g., including up to about five D- or L-amino acids; A3 a covalent bond (i.e., A4 is directly bonded to A2 or when A4

is a covalent bond R is directly bonded to A2), or is a D-amino acid, Phe Tyr, or Val or a conservative amino acid substituent of Val, e.g., Leu, Ile, Nle, Ala, and Nva; A2 is a hydrophobic amino acid, e.g., Leu, Ile, Nle, Phe, Val, Nva, Tyr, or Pro, or preferably lysine or a conservative amino acid substituent thereof, e.g., Arg, Orn, Cit, and Harg or when A4 includes at least two amino acids, A2 is any amino acid; and A1 is Met, Phe, Nle, Leu, Ile, Tyr, or 3-phenylproline; when A4 and/or A3 are a covalent bond, R may be an alkane dicarboxylic acid or alkane carboxylic acid of 2 to 20 carbon atoms, or a lower alkyl monoester thereof, optionally substituted by an alkyl, aralkyl, or aryl substituent; preferred substituents are isopropyl, isobutyl, benzyl, or phenyl, and preferred lengths are 3 to 10 carbon atoms. The method also includes contacting the biological sample with the substrate, and detecting cleavage of the substrate as an indication of the presence of the protease in the biological sample.

...

By "N-terminal blocking group" is meant a D-amino acid or an arylcarbonyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkyloxycarbonyl, aralkylsulfonyl, alkylsulfonyl, or arylsulfonyl peptide protecting group, or other equivalents known to those skilled in the art of peptide synthesis and which are known to protect molecules from degradation by aminopeptidases (Gross and Meienhofer, eds., *The Peptides*, vol. 3, Academic Press, New York, 1981 pp. 3-81, describes numerous suitable amine protecting groups). As used herein, either individually or as part of a larger group, "alkyl" means a linear, cyclic, or branched-chain aliphatic moiety of 1 to 20 carbon atoms; "aryl" means an aromatic moiety, e.g., phenyl, of 6 to 18 carbon atoms, unsubstituted or substituted with one or more alkyl, substituted alkyl, nitro, alkoxy, or halo groups; "substituted alkyl" means an alkyl group having a substituent containing a heteroatom or heteroatoms such as N, O or S; "halo" means Cl or Br, and "alkaryl" means an aryl moiety of 7 to 19 carbons having an aliphatic substituent, and, optionally, other substituents such as one or more alkyl, substituted alkyl, alkoxy or amino groups. "Aralkyl" means a linear or branched chain aliphatic moiety of 7 to 18 carbon atoms including an aryl group or groups.

Examples of suitable N-terminal blocking groups include formyl, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl (carbobenzyloxy), substituted benzyloxycarbonyl, tertiary butyloxycarbonyl, isopropyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, phthaloyl, benzoyl, acetoacetyl, chloroacetyl, phenoxycarbonyl, methoxysuccinyl, succinyl, adipyl, suberyl, 2,4-dinitrophenyl, dansyl, p-methoxybenzenesulfonyl,

p-toluenesulfonyl, methanesulfonyl, D-serine, and D-glutamic acid.

In preferred embodiments, the biological sample is isolated from brain, liver, heart, muscle, white blood cells, mast cells or fibroblasts, serum or cerebrospinal fluid; the protease is chymase; the protease is multicatalytic protease.

In a third aspect, the invention features a substrate for a protease, having the formula I described above wherein R is an N-terminal blocking group or hydrogen; R1 is a reporter group; A4 is a covalent bond (i.e., R is directly bonded to A3), an amino acid or a peptide, e.g., including up to about five D- or L-amino acids; A3 a covalent bond (i.e., A4 is directly bonded to A2 or when A4 is a covalent bond R is directly bonded to A2), or is a D-amino acid, Phe Tyr, or Val or a conservative amino acid substituent of val, e.g., Leu, Ile, Nle, Ala, and Nva; A2 is a hydrophobic amino acid, e.g., Leu, Ile, Nle, Phe, Val, Nva, Tyr, or Pro, or preferably lysine or a conservative amino acid substituent thereof, e.g., Arg, Orn, Cit, and Harg or when A4 includes at least two amino acids, A2 is any amino acid; and A1 is Met, Phe, Nle, Leu, Ile, Tyr, or 3-phenylproline; when A4 and/or A3 are a covalent bond, R may be an alkane dicarboxylic acid or alkane carboxylic acid of 2 to 20 carbon atoms, or a lower alkyl monoester thereof, optionally substituted by an alkyl, aralkyl, or aryl substituent; preferred substituents are isopropyl, isobutyl, benzyl, or phenyl, and preferred lengths are 3 to 10 carbon atoms. In preferred embodiments, A3 is Val, Nle, Nva, Ile, Leu, Tyr, or Phe; A2 is Lys, Arg, Orn, Cit, or Harg; A4 is Glu or Asp; R is Boc, Fmoc, Ac, Et, Suc, MeOSuc, Az, MeOAz, Ad, MeOAd, Sub, MeOSub, DNS, DNP, Z, or a D-amino acid; and R2 is pNa or AMC.

In a fourth aspect, the invention features an inhibitor of a protease, having the formula II:

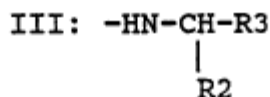
II: R-A4-A3-A2-Y

where R, A4, A3, and A2 are as described above, and Y is a group reactive with the active site of the protease. These inhibitors have therapeutic utility derived from their ability to inhibit the enzyme "chymase" or the enzyme "multicatalytic protease" or related enzymes. These inhibitors include peptide sequences protected at their N-terminus by a protecting group, and attached at their C-terminus by a covalent bond to a moiety Y, which interacts strongly with functional groups located near the reactive site of the enzyme.

The N-terminal blocking group provides metabolic stability to the composition by reducing or eliminating its ability to be degraded by endogenous aminopeptidases. The carboxyl terminal moiety Y allows a strong chemical interaction, mediated by covalent or noncovalent bond formation, at the active site of the enzyme to effectively inactivate the enzyme.

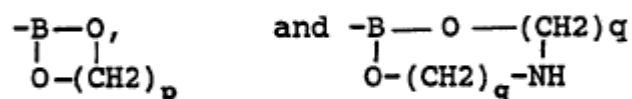
Y is a group which strongly interacts with functional groups in or near the enzyme active site and is covalently attached to the carbonyl group of amino acid A2 by an amide bond. It is provided with a lipophilic side chain substituent R2, which interacts with the lipophilic substituent recognition site of the enzyme to be inhibited, e.g., chymase or the multicatalytic protease, and with a functional group R3, which can react with or interact with an adjoining serine hydroxyl group to form a transition-state analog (Rich, Protease Inhibitors, ed. Barrett and Salversen, Elsevier, 1986, p. 167.

Y may be derived from an amino acid analog Y-H in which Y has the formula III:

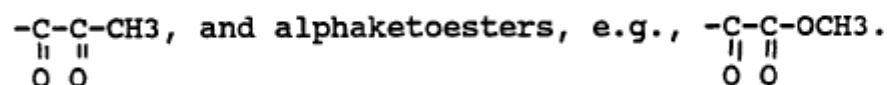


wherein R2 may be a saturated or unsaturated alkyl or substituted alkyl group of 2 to 10 carbon atoms, alicyclic or aromatic groups of 5 to 10 carbon atoms or arylalkyl groups of up to 11 carbon atoms. Examples of suitable R2 groups include ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, isohexyl, n-decyl, phenyl, benzyl, beta-phenylethyl, alpha-naphthyl, beta-naphthylmethyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, adamantyl, alpha-styryl, beta-styryl, and propargyl.

Examples of suitable R3 groups include the aldehyde and ketone functions -CHO, -CO-CH₃, -CO-CH₂Cl, -CO-CH₂Br, and boronic acid residues, e.g., -B(OH)₂,



where p and q are 2 or 3; as well as aliphatic diketones, e.g.,

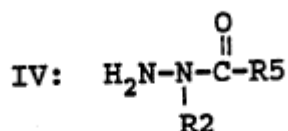


Other suitable R3 groups include -SO₂F, -C₆H₄-SO₂F, and -PO(OR₄)F where R₄ is a lower alkyl or aralkyl substituent.

Additional suitable Y groups include the acylating heterocyclic ring systems described by Powers and Harper, in *Proteinase Inhibitors*, A.J. Barrett and G. Salversen, eds., Elsevier, New York, 1986, pp. 108-132. These substituents generally interact with the enzyme active-site serine and may subsequently react with other adjoining functionalities such as histidine side chains. Examples of such Y groups include N-substituted saccharins, as well as derivatives of benzoxazin-4-ones, 3-alkoxy-4-chloroisocoumarins, oxazine-2,6-diones, substituted isatoic acids,

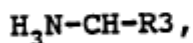
halomethylcoumarins, N-nitrosoisoquinolinones, haloenol lactones, isobenzofuranones, ynenol tetrahydro-2-furanones, 2-pyranones, chloropyrones, chloroisocoumarins and the like.

Other Y groups may be derived from alpha-aza amino acids and their amide, ester, and peptide derivatives of formula IV:



where R₂ is as defined in formula III and R₅ may be derived respectively from an amine or ammonia, an alcohol, or a peptide sequence substituted at its amino terminus. Examples of the synthesis of such aza amino acids and azapeptides are reviewed by J. Gante, Synthesis, 405-413, 1989. Preferred values of R₅ are amino acids or peptide sequences found at the amino terminus of beta-amyloid, e.g., asp, asp-ala, asp-ala-glu, asp-ala-glu-phe and their esters and amides.

In preferred embodiments, Y has the formula:



R₂

where R₂ is a lipophilic side chain substituent and R₃ is a functional group which reacts with a hydroxyl group of the protease to form a transition-state analog; R₂ is a saturated or unsaturated alkyl or substituted alkyl group which includes two to ten carbon atoms or an alicyclic or aromatic group comprising five to ten carbon atoms or an arylalkyl group which includes eleven or fewer carbon atoms; R₂ is an ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, or sec-butyl group; R₃ is -CHO, -COCH₃, COCH₂Cl, or COCH₂Br; the protease is chymase; the protease is multicatalytic protease.

...

By "inhibitor of chymase" is meant a molecule capable of decreasing the ability of chymase to catalyze proteolytic cleavage of a protein, particularly proteolytic cleavage a beta-amyloid precursor protein.

By "inhibitor of multicatalytic protease" is meant a molecule capable of decreasing the ability of chymase to catalyze proteolytic cleavage of a protein, particularly proteolytic cleavage of a beta-amyloid precursor protein.

...

Preferred compounds of this invention include peptide derivatives of formula I in which A1 is selected from the group Phe, Met, Leu, Ile, Nle, Tyr, or 3-phenylproline; A2 is selected from the group Lys, Arg, Orn, Cit, or Harg; A3 is selected from the group Val, Leu, Ile, Nle, Phe, Nva, Pro, or is a D-amino acid, or a covalent bond (i.e., A4 is bonded directly to A2 or when A4 is a covalent bond R is bonded directly to A2); A4 is Glu, Asp, D-Glu or D-Asp, or is a covalent bond (i.e., R is bonded directly to A3); R is one of the protecting groups previously described or a D-amino acid; and R1 is selected from pNa and AMC. Specific examples of such compounds are shown in Figures 11 and 13.

Inhibitors have the general formula II described above. These are designed in a manner similar to the substrates but have a reactive C-terminal group as described above. Specific examples of such inhibitors include those shown in Figures 12, 13 and 16.

...

Proteases

Proteases of this invention are chymotrypsin-like serine proteases derived from mammalian tissues. These proteases share an unusual substrate specificity in being able to cleave a Met-Asp bond in a beta-amyloid precursor protein. This aberrant cleavage is required to liberate beta-amyloid in Alzheimer's disease.

Example 8: Protease inhibitors

Inhibition of the proteases responsible for the aberrant liberation of beta-amyloid in Alzheimer's disease may slow the progression of the disease. Once the candidate proteases have been identified, on the basis of their ability to cleave the Met⁵⁹⁶-Asp⁵⁹⁷ bond in APP, the purified enzymes can be used to screen for protease inhibitors. Two examples of this approach are illustrated below, in the development of highly potent and selective inhibitors for the chymotrypsin-like proteases chymase and the multicatalytic protease.

To develop inhibitors for the two proteases, over 40 peptide analog substrates were prepared by the methods described in examples 1 and 2 above. Additional substrates were purchased from Sigma or Bachem. These substrates differ from one another by systematic, single residue substitutions; by comparing their cleavage by protease, the precise substrate preference of each protease was determined. In turn, this most-preferred sequence was used along with modifications of the carboxy terminal residue to generate highly specific inhibitors. Those skilled in the art will recognize that a number of carboxy terminal modifications are available which convert a serine protease

substrate into an inhibitor (e.g., Powers et al., In Proteinase Inhibitors, Barrett et al. (eds) Elsevier, pp. 55-152, 1986). The inhibitors described below are not limiting to the invention; using equivalent approaches, nonpeptidic molecules can be identified from screening collections of organic molecules, or can be rationally designed based on knowledge of the enzyme active site obtained from the series of peptide substrates.

a) Chymase inhibitors

Cleavage of 54 peptide analog p-nitroanilide substrates by brain chymase is depicted in Fig 11.

Note that compounds 1-10 compare distinct P1 amino acids. Among those examined, Phe was preferred by more than 8-fold over Nle, which in turn was preferred over Met and Leu. Other residues were not cleavable. Similar systematic comparisons were conducted for the P2, P3, and additional upstream sites. Of particular note is the chymase preferences at the P2 and P4 positions: a positively charged side chain is preferred at P2, while a negatively charged one is preferred at P4. This substrate specificity distinguishes chymase from other members of the chymotrypsin family. As already mentioned in example 6 above, neither chymotrypsin nor cathepsin G cleaved a substrate with negative charge at P4 (Glu) and positive charge at P2 (Lys), such as MeOSuc-Glu-Val-Lys-Met-pNa.

...

A strategy equivalent to that used to design chymase inhibitors was employed for the human brain multicatalytic protease. Figure 14 shows the relative hydrolysis rates of 48 peptide analog substrates, compared at a single substrate concentration. Note that substrate preferences differ from those of brain chymase. For example, while chymase prefers Phe at P1 and Lys at P2, the multicatalytic protease prefers

Leu at P1 (although Phe, Nle, and Met are also excellent here) and Arg at P2. Among the residues tested thus far at the P3 position, Ile is the most-preferred. Thus, peptide analogs can be carefully tailored which target the multicatalytic protease but spare related chymotrypsin-like enzymes.

As illustrated above for chymase, preferred substrates of the multicatalytic protease can be modified at their carboxy termini to generate potent enzyme inhibitors. Figure 13, panel B depicts the inhibition of the multicatalytic protease by some peptide analogs and commercially available protease inhibitors. The novel peptide analog inhibitors are substantially more potent blockers of the multicatalytic protease chymotrypsin activity than any previously described inhibitor.

In addition to the inhibitors described in the examples, one skilled in the art may prepare other inhibitors of the enzymes of the invention using the above-described methods. A number of useful inhibitors are illustrated in Figure 16. The delineation of the enzymatic recognition requirements with the peptide substrates of the invention thus makes possible the design of inhibitors using similarly arranged peptide side chains. The removal of peptide bonds from the resulting molecules is, however, a desirable goal because the presence of such bonds may leave the inhibitor accessible to the attack of proteolytic enzymes. Additionally, such peptide bonds may affect the biological availability of the resulting therapeutic molecules. Several examples of the application of "depeptidization" to

the P3 and P4 positions (nomenclature of Berger and Schechter, Phil. Trans. R. Soc. London, Ser. B (1970) 257:249) are given in the list of equivalents in Fig. 16. In principle, this approach may be employed at the P1 and P2 positions by the substitution of the amide bond -CONH- with the spatially similar -CH₂CH₂-, -CH₂-O-, -CH=CH- and -CH₂S-groups.

...

FIG. 11 Rat brain chymase para-nitroanilide substrates

	P5	P4	P3	P2	P1	relative kcat/Km
1.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	Phe	1000
2.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	Met	40
3.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	Leu	41
4.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	d-Phe	<1
5.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	Nle	124
6.	Suc	Ala	Ala	Pro	Phe	69
7.	Suc	Ala	Ala	Pro	Met	6
8.	Suc	Ala	Ala	Pro	Val	<1
9.	Suc	Ala	Ala	Pro	Ala	<1
10.		MeOSuc	Glu	Val	Lys	<1
11.		Sub	Val	Lys	Phe	1304
12.		MeOSub	Val	Lys	Phe	959
13.		Az	Val	Lys	Phe	1235
14.		MAz	Val	Lys	Phe	377
15.		MAd	Val	Lys	Phe	1166
16.		Ad	Val	Lys	Phe	2213
17.		d-Glu	Val	Lys	Phe	546
18.		Isobutyryl	Glu	Leu	Phe	230
19.		Ac	Glu	Leu	Phe	240
20.	I-Ser	Glu	Val	Lys	Phe	747
21.	d-Ser	Glu	Val	Lys	Phe	848
22.	Boc-d-Ser	Glu	Val	Lys	Phe	855
23.	MeOSuc-Ser	Glu	Val	Lys	Phe	908
24.	MeOSuc-Ile-Ser	Glu	Val	Lys	Phe	1361
25.	Ac	Glu	Val	Lys	Phe	573
26.	Biotin	Glu	Val	Lys	Phe	158
27.	Z	Glu	Val	Lys	Phe	887
28.	Ac	Ala	Ala	Pro	Phe	41
29.		Suc	Ala	Ala	Phe	56
30.			Ala	Ala	Phe	32
31.		Suc	Phe	Leu	Phe	434
32.		Suc	Val	Lys	Phe	1060
33.		Suc	Gly	Gly	Phe	8
34.		MeOSuc	Val	Lys	Phe	414
35.		MeOSuc	Glu	Lys	Phe	255
36.	MeOSuc	Glu	Phe	Lys	Phe	361
37.	MeOSuc	Glu	Phe	Glu	Phe	21
38.	MeOSuc	Glu	Val	Orn	Phe	586
39.	MeOSuc	Glu	Val	Arg	Phe	622
40.	MeOSuc	Glu	Val	Nle	Phe	300
41.	MeOSuc	Glu	Val	Phe	Phe	214
42.	MeOSuc	Glu	Val	Pro	Phe	493
43.	MeOSuc	Glu	Val	Leu	Phe	1144
44.	MeOSuc	Asp	Val	Lys	Phe	947
45.	MeOSuc	Val	Glu	Lys	Phe	447
46.	MeOSuc	Lys	Glu	Lys	Phe	328
47.	MeOSuc	Glu	Ala	Lys	Phe	551
48.	MeOSuc	Glu	Gly	Lys	Phe	14
49.	MeOSuc	Glu	Aib	Lys	Phe	<10
50.	MeOSuc	Glu	Nle	Lys	Phe	658
51.	Suc	Ala	Lys	Pro	Phe	26
52.	Suc	Ala	Gln	Pro	Phe	201
53.	Suc	Ala	Glu	Pro	Phe	217
54.	Suc	Ala	Phe	Pro	Phe	190

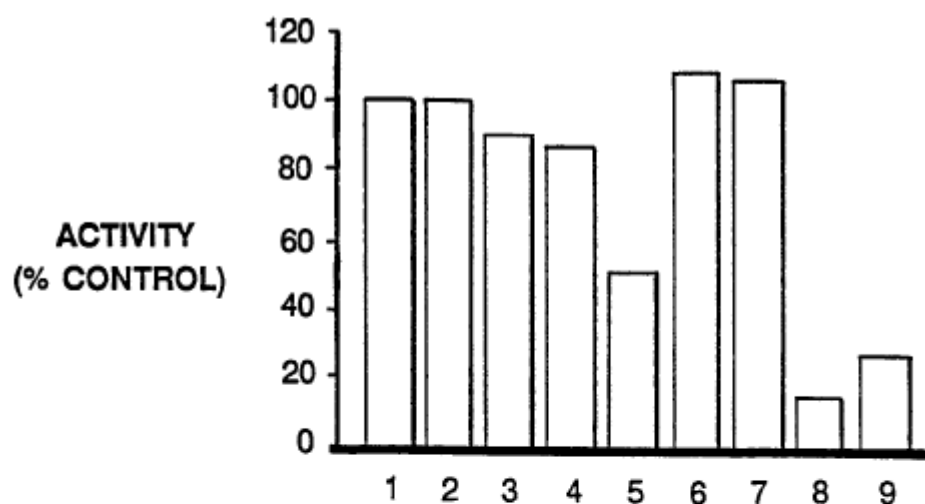
SUBSTITUTE SHEET

Inhibition of various proteases
by MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phe-aldehyde

protease	%inhibition at 10 μ M
chymase, rat brain	Ki=15 nM
multicatalytic protease, human brain	92
elastase, porcine pancreas	0
thrombin, human plasma	0
plasmin, human plasma	80
cathepsin B, bovine spleen	83
urokinase, human kidney	15
trypsin, bovine pancreas	20
kallikrein, human plasma	0

FIG. 13a

INHIBITION OF MULTICATALYTIC PROTEASE



- 1 NO INHIBITOR
- 2 ANTICHYMOTRYPSIN, 5 μ g/ml
- 3 PHENYLMETHYSULFONYL FLUORIDE, 100 μ M
- 4 LEUPEPTIN, 50 μ M
- 5 N-ETHYLAMALEIMIDE, 1 mM
- 6 PEPSTATIN, 10 μ M
- 7 EDTA, 1 mM
- 8 MeOSuc-EYKFaI, 10 μ M
- 9 MeOSuc-EYKboroF, 10 μ M

FIG. 13b

FIG. 14

Multicatalytic Protease Activity: % relative hydrolysis

	P5	P4	P3	P2	P1	Hydrolysis
1.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	Met	100
2.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	Phe	104
3.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	d-Phe	0
4.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	Nle	110
5.	MeOSuc	Glu	Val	Lys	Leu	158
6.		MeOSuc	Glu	Val	Lys	0
7.	MeOSuc	Glu	Val	Pro	Phe	0
8.	MeOSuc	Glu	Val	Arg	Phe	432
9.	MeOSuc	Glu	Val	Orn	Phe	163
10.	MeOSuc	Glu	Val	Glu	Phe	0
11.	MeOSuc	Glu	Val	Phe	Phe	137
12.	MeOSuc	Glu	Val	Leu	Phe	70
13.	MeOSuc	Glu	Val	Nle	Phe	82
14.	Suc	Ala	Ala	Pro	Phe	0
15.	Suc	Ala	Ala	Pro	Met	0
16.		Suc	Gly	Gly	Phe	2
17.	MeOSuc	Glu	Phe	Lys	Phe	162
18.	MeOSuc	Glu	Ala	Lys	Phe	51
19.	MeOSuc	Glu	Nle	Lys	Phe	66
20.	MeOSuc	Glu	Gly	Lys	Phe	5
21.	MeOSuc	Lys	Val	Lys	Phe	32
22.	MeOSuc	Val	Glu	Lys	Phe	125
23.		MeOSuc	Ile	Lys	Phe	272
24.		MeOSuc	Gly	Lys	Phe	29
25.		Isobutyryl	d-Glu	Lys	Phe	0
26.			d-Glu	Lys	Phe	0
27.	Suc	Glu	Aib	Lys	Phe	0
28.		MeOSuc	Ala	Lys	Phe	27
29.		MeOSuc	Pro	Lys	Phe	10
30.		MeOSuc	d-Pro	Lys	Phe	0
31.			Ad	Lys	Phe	20
32.			Az	Lys	Phe	38
33.		MeOSuc	Val	Lys	Phe	155
34.		Suc	Val	Lys	Phe	80
35.		MeOAz	Val	Lys	Phe	81
36.		Az	Val	Lys	Phe	54
37.		MeOSub	Val	Lys	Phe	127
38.		Sub	Val	Lys	Phe	107
39.		MeOAd	Val	Lys	Phe	207
40.		Ad	Val	Lys	Phe	228
41.		Z	Val	Lys	Phe	82
42.		Boc	Ala	Ala	Phe	69
43.		Suc	Ala	Ala	Phe	11
44.			Ala	Ala	Phe	14
45.	Z	Glu	Val	Lys	Phe	478
46.	d-Ser	Glu	Val	Lys	Phe	64
47.	Biotin	Glu	Val	Lys	Phe	10
48.	Ac	Glu	Val	Lys	Phe	66

...

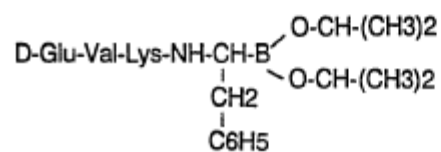
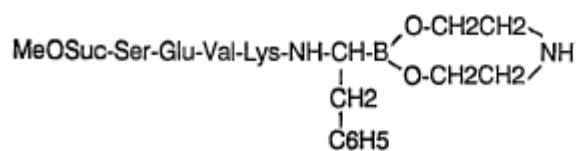
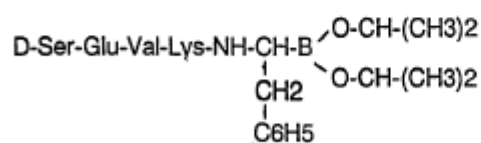
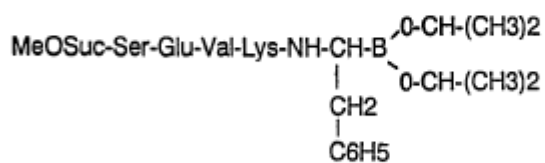
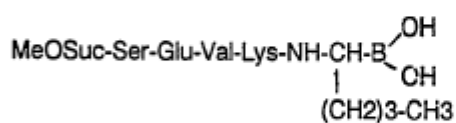
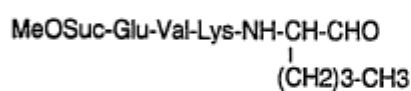
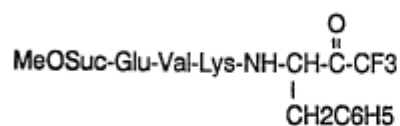
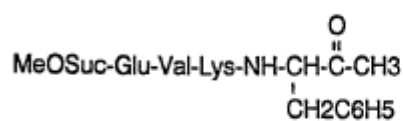
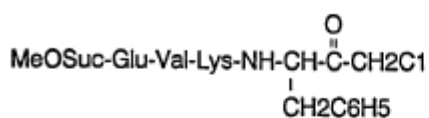
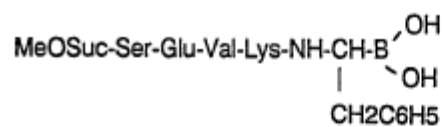
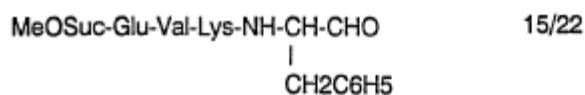


FIG. 16a

SUBSTITUTE SHEET

16/22

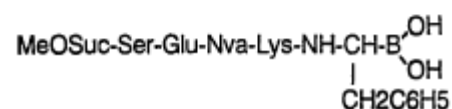
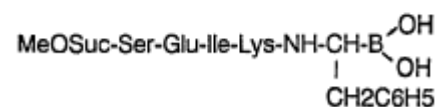
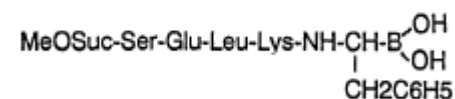
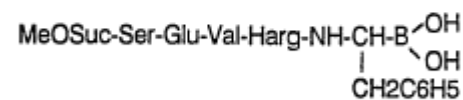
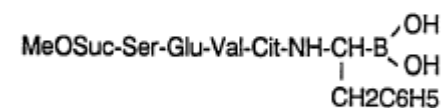
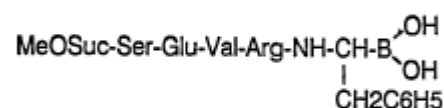
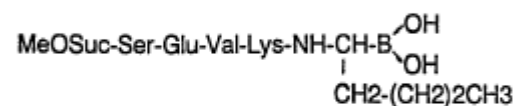
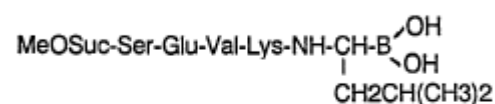
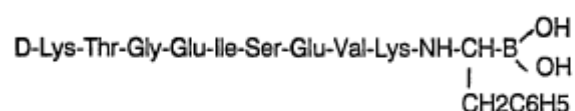
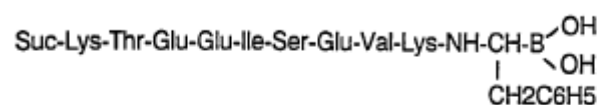
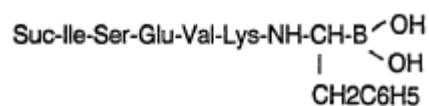
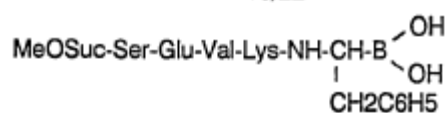


FIG. 16b

SUBSTITUTE SHEET

17/22

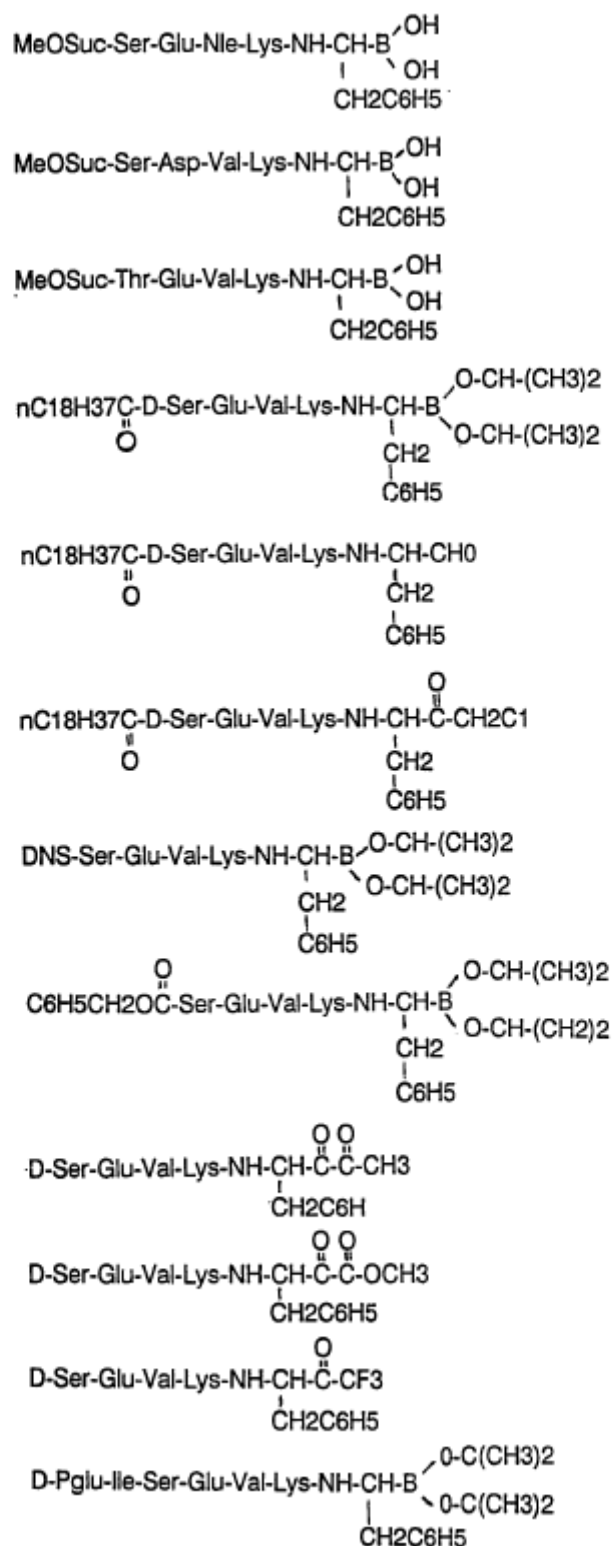


FIG. 16c

SUBSTITUTE SHEET

18/22

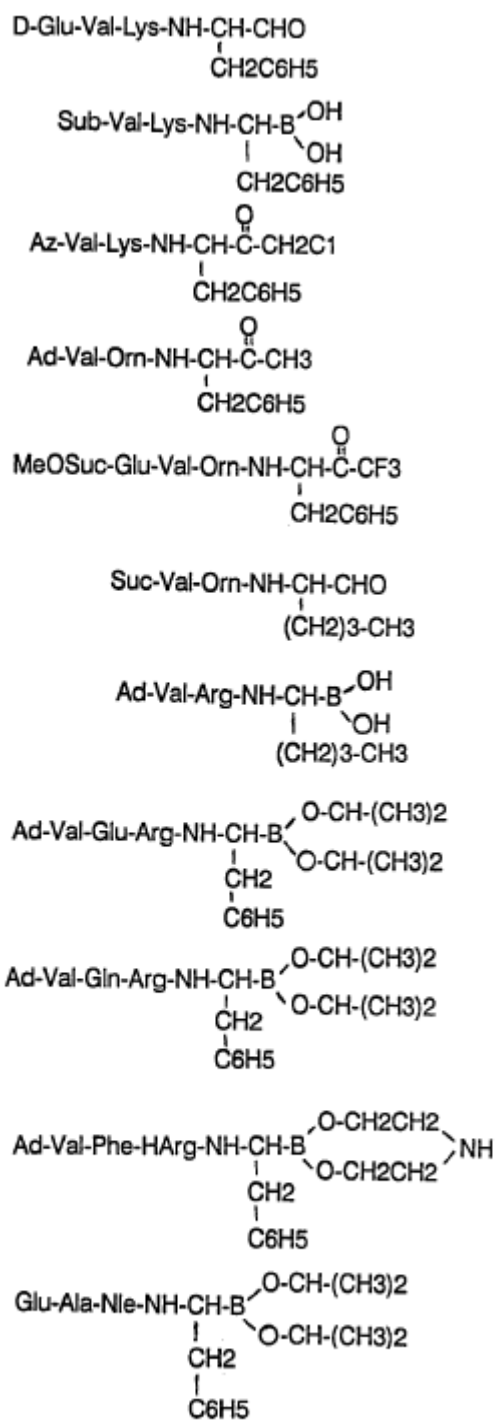


FIG. 16d

SUBSTITUTE SHEET

19/22

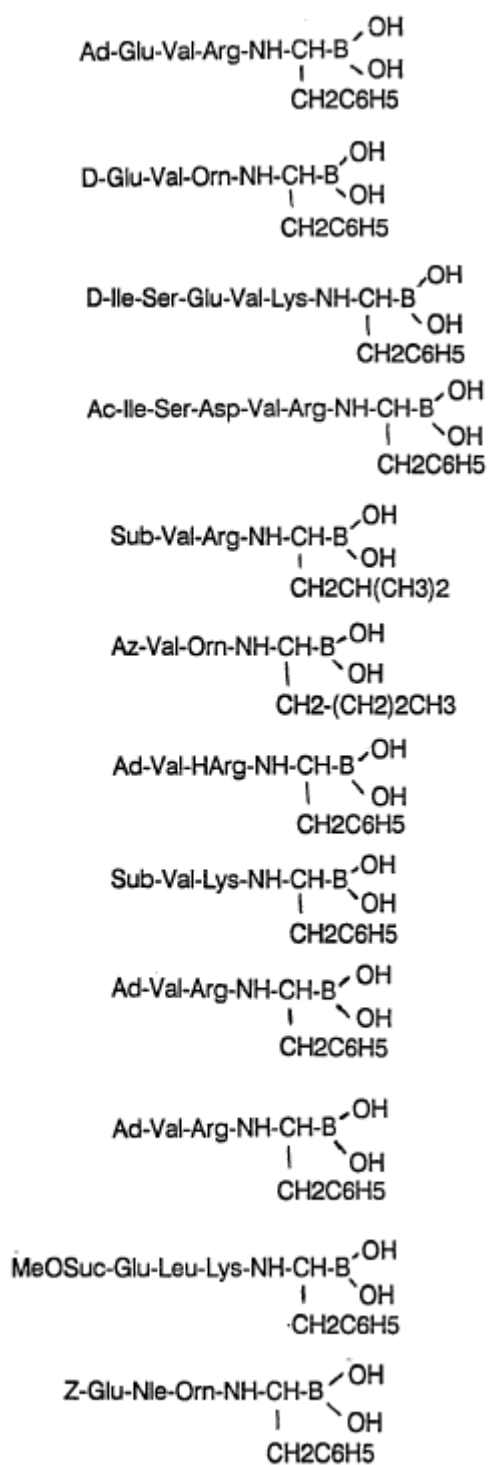


FIG. 16e

SUBSTITUTE SHEET

20/22

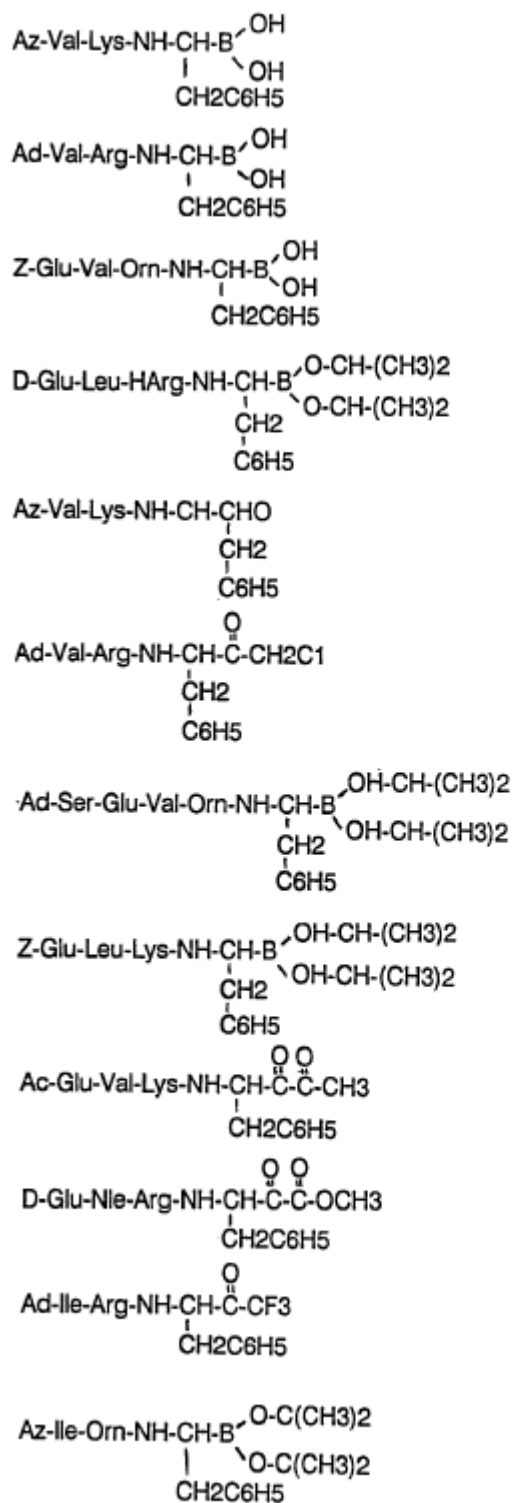


FIG. 16f

SUBSTITUTE SHEET

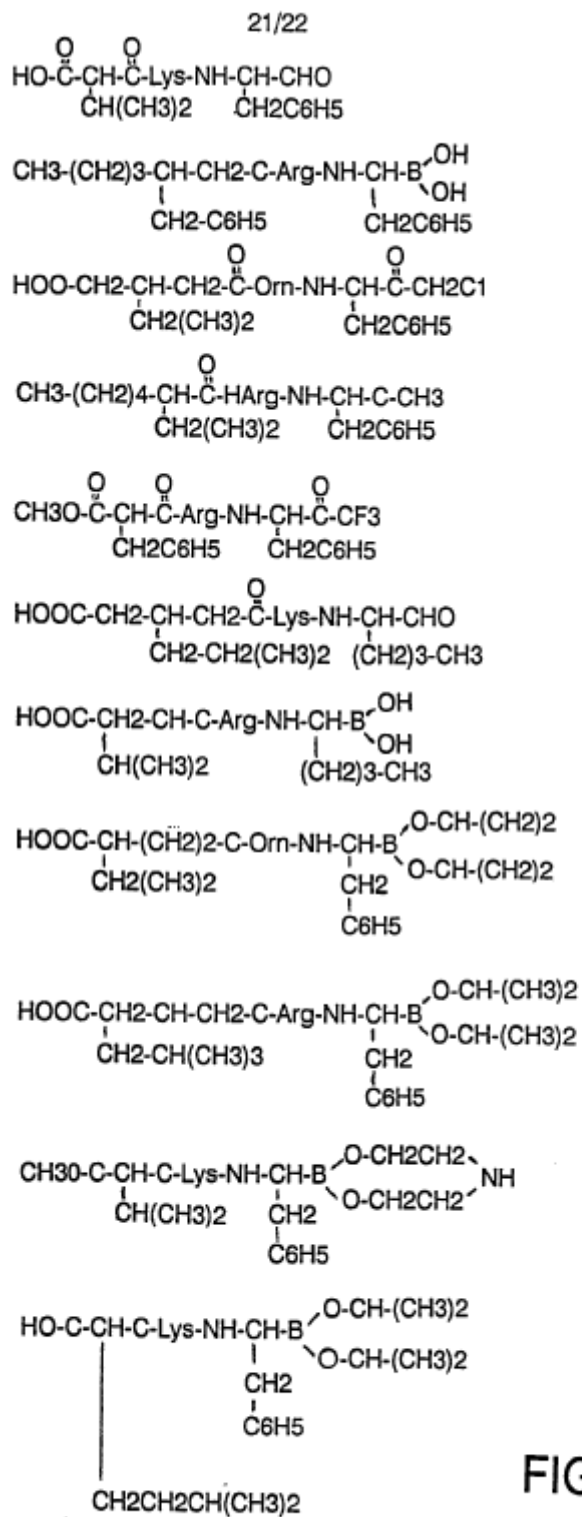


FIG. 16g

SUBSTITUTE SHEET

MeoSuc-Glu-Val-Lys-AzaPhe-OCH₃
Ad-Val-Arg-AzaPhe-OC₆H₅-NO₂
Sub-Val-Orn-AzaPhe-NH₂
Z-Glu-Val-Lys-AzaPhe-Glu-NH₂
Ad-Phe-Arg-AzaPhe-Asp-OH
Sub-Phe-Orn-AzaPhe-Asp-Ala-NH₂
MeOSuc-Val-Lys-AzaPhe-Asp-Ala-Glu-Phe-OH
Z-Glu-Val-Phe-AzaLeu-OCH₃
Ad-Val-Lys-AzaLeu-Asp-Ala-Glu-NH₂
Sub-Phe-Lys-AzaMet-Asp-Ala-NH₂
Ac-Glu-Val-Arg-AzaNle-Asp-Ala-NH₂
Ad-Val-Orn-AzaNle-Asp-NH₂

FIG. 16h

SUBSTITUTE SHEET

Publikationer efter prioritetsdatoen

Der er under sagen fremlagt følgende publikationer dateret efter prioritetsdatoen:

PCT WO 95/24914 1995,

Kessler et al "Extended peptide-based inhibitors efficiently target the proteasome and reveal overlapping specificities of the catalytic β -subunits" 2001,

Groll et al "Crystal Structure of the Boronic Acid-Based Proteasome Inhibitor Bortezomib in Complex with the Yeast 20S Proteasome" 2006,

Shi et al "Design, synthesis and docking studies of novel dipeptidyl boronic acid proteasome inhibitors constructed from aa- and ab-amino acids" 2016.

Erklæringer

Der er både til denne og til tidligere sager mellem parterne i udlandet afgivet en række eksperterklæringer.

Følgende fremgår af den danske oversættelse af professor Herman Overkleefts erklæring, der er indgivet til en parallel hollandsk sag:

"Jeg, Professor Hermen Overkleeft, fra Leiden Universitet, erklærer som følger:

1	RELEVANT BAGGRUND
----------	--------------------------

- | | |
|----|---|
| 1. | Jeg er professor i bioorganisk syntese ved universitetet i Leiden, hvor jeg også (fra 1. juli 2017) vil være den videnskabelige leder for Leidens kemiske institut (LIC). |
| 2. | Jeg opnåede i 1997 min PhD-grad på universitetet i Amsterdam inden for emnet iminosukre som glycosidase-inhibitorer. Jeg udførte post-doktoral forskning sammen med Professor Jacques van Boom (Leiden Universitet, Holland, 1997-1999) vedrørende ring-lukkende metatase i syntesen af polyhydroxylerede oxacykler og azacykler, og sammen med Professor Hidde Ploegh (Harvard Medical School, Boston, CA, USA, 1999-2001) vedrørende inhiberingen af proteaser involverede i human adaptiv immunitet. Jeg kom tilbage til Holland i 2001 for at varetage min nuværende stilling i relation til bioorganisk syntetisk kemi ved Leiden Universitet. |
| 3. | Jeg vedlægger som Bilag HO-1 en kopi af mit CV, som også inkluderer min publikationsliste. |
| 4. | Min nuværende forskning fokuserer på enzym-inhibitorer og aktivitetsbaserede prober i kemisk biologi og medicinsk kemi, særligt i glycobiotologi og immunologi. Komparative, aktivitetsbaserede proteinprofilerings eksperimenter bruges til at studere cysteinproteaser, proteasomer og bevare glycosidaser. Fokus for mit laboratorium er for tiden på udviklingen af en dobbelt glucosylceramid-syntase/neutral glucosylceramidase-inhibitor som et potentielt skridt på vejen mod klinisk udvikling i forhold til Gaucher sygdom og neuropatologiske lidelser. |
| 5. | Min nuværende forskning vedrørende proteasom-inhibitorer fokuserer på inhibitorer, der kan udvælges til individuelle, katalytiske aktiviteter for humane konstitutive proteasomer og immunoproteasomer, såvel som inhibitorer, der kan inhibere en kombination af disse aktiviteter. Der er i alt seks aktiviteter: tre konstitutive proteasom-aktiviteter og tre immunoproteasom-aktiviteter. |

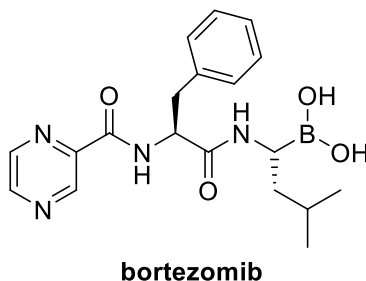
6. Mit forskningshold har fundet ud af, at oligopeptider med N-terminal-forlængelser er mere potente, selvom de er mindre selektive hvad angår blokering af individuelle proteasom-aktiviteter end deres tilsvarende tri- eller tetrapeptider. Dette arbejde er beskrevet i (blandt andre artikler) Kessler et al, *Extended peptide based inhibitors efficiently target the proteasome and reveal overlapping specificities of the catalytic β -subunits*, Chemistry & Biology 8 (2001), 913-929, som jeg vedlægger som **Bilag HO-2**.
7. I vores nyere arbejde har vi udviklet inhibitorer, der er selektive for hver af de seks katalytiske aktiviteter, såvel som aktivitetsbaserede prober, som kan rapportere om de individuelle aktiviteter fra humant væv, inklusive primært patientvæv. Noget af dette arbejde er beskrevet i De Bruin et al, *A Set of Activity Based Probes to Visualize Human (Immuno)proteasome Activities*, Angew. Chem. Int. Ed. 55, 4199-4203 (**Bilag HO-3**).

2 MIN ROLLE SOM EKSPERTVIDNE

8. Jeg er af Millennium Pharmaceuticals Inc. blevet bedt om at fungere som ekspertvidne i herværende hollandske sag. Jeg forstår, at denne erklæring kan få betydning i sagen for retten i Haag (District Court of The Hague). Det er blevet forklaret for mig, at jeg har pligt til af være retten behjælpelig på områder, der falder inden for min ekspertise, og at denne pligt har forrang i forhold til den pligt, jeg måtte føle over for dem, der har engageret mig.

Mine instruktioner

9. Jeg er blevet bedt om at gennemgå og komme med mine kommentarer til de argumenter og den kendte teknik, som Teva henholder sig til i sin ugyldighedsstævning af 13. marts 2017.
10. Jeg er især blevet bedt om at forklare, hvordan en fagmand inden for organisk kemi med erfaring inden for proteasekemi ville forstå det, der anføres i WO 91/13904 (WO 904); og at overveje om bortezomib er nærliggende alene set i lyset af dette dokument eller i kombination med andre dokumenter, som Teva henholder sig til.
11. Jeg har også fået udleveret en kopi af EP 0 788 360 B3 (EP 360) og Millenniums begæring om midlertidigt forbud.
12. Jeg er klar over, at denne erklæring afgives i konteksten af en strid i relation til bortezomib, som er en forbindelse med følgende formel.



WO 904

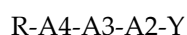
13. WO 904 vedrører metoder til sporing af proteaser, som menes at være impliceret i Alzheimers sygdom, ved hjælp af substrater med Formlen I. "Substrater" er i denne sammenhæng oligopeptider indeholdende en såkaldt betinget rapporteringsdel. Dette betyder, at et rapporterings-

signal, der viser protease-aktivitet i substratet, kun viser sig, når substratet faktisk processeres af en protease.

14. Substraterne anvendt i WO 904 er oligopeptider, som udviser elementer, der er inherente for de peptider, der menes at være impliceret i Alzheimers sygdom. De bærer også en C-terminal rapporteringsdel (en p-nitroanilin eller "pNa"-gruppe), som efter en protease-medieret spaltning under fysiologiske forhold bliver lilla (405 nm). Denne såkaldte "kolorimetriske gruppe" anvendes til at spore og signalere aktivitet. WO 904 vedrører også tilvejebringelsen af protease-inhibitorer med Formlen II, og metoder til behandling af Alzheimers ved brug af sådanne inhibitorer.

Formel II

15. Formel II er som følger:



16. Denne formel er misvisende kort. Faktisk defineres hver af variablerne i formlen i WO 904 ved henvisning til andre forbindelser og andre formler, hvor mange af disse selv indeholder talrige variabler. I nogle tilfælde er de mulige substitutioner ikke begrænsede til en fastlagt liste, men defineres i stedet funktionelt. For eksempel:
 - (a) Y-gruppen indeholder to yderligere variabler, R2 og R3 (se side 10, linie 32 – side 11, linie 23).
 - (b) A2 kan være en aminosyre (inklusive både naturlige og unaturlige aminosyrer) eller en "konservativ aminosyresubstituent" (se side 3, linie 4 – side 4, linie 7; og side 6, linie 3-8).
 - (c) Adskillige muligheder er angivet for A3: en kovalent binding; en D-aminosyre; Phe, Tyr, Val; eller en konservativ aminosyresubstituent (side 5, linie 32 – side 6, linie 3).
 - (d) Adskillige muligheder er angivet for A4: en kovalent binding; en aminosyre eller en hvilken som helst peptidgruppe (side 5, linie 30 – 32).
 - (e) R kan være hydrogen eller en af en række af typer af grupper, hvilket vil sige at valgmuligheder for R-konstituenten er næsten grænseløse.
17. Formel II og dens substitutioner omfatter i kraft af sin ubegrænsede karakter et stort set endeløst antal mulige forbindelser. Hvis man ignorerer de ubegrænsede funktionelle definitioner og i stedet tager de specifikke eksempler på substituenters foreslået i WO 904 i betragtning, så er det muligt at lave en løselig beregning for at fastslå cirka hvor mange forbindelser, der er dækket af denne formel. Jeg har lavet en sådan løselig beregning, som vedlægges som **Bilag HO-4**. I min beregning har jeg for at være på den sikre side bevidst begrænset de ubegrænsede variabler til kun en enkelt mulighed. Hvor en af variablerne anføres som værende eksempelvis "lavere alkyl", har jeg således medregnet denne som værende en enkelt funktionel gruppe, på trods af den kendsgerning at "lavere alkyl"-grupper kan have mange former. Selv under anvendelse af denne tilgang, som signifikant undervurderer det teoretiske antal af forbindelser, som faktisk er dækket af Formel II, så er antallet af omfattede forbindelser omkring 90 billioner.
18. For at sætte dette antal i en form for perspektiv: Hvis et team af fagfolk (kemikere) skulle syntetisere og teste 200 forbindelser om ugen, eller 10.400 forbindelser om året, så ville det tage dem

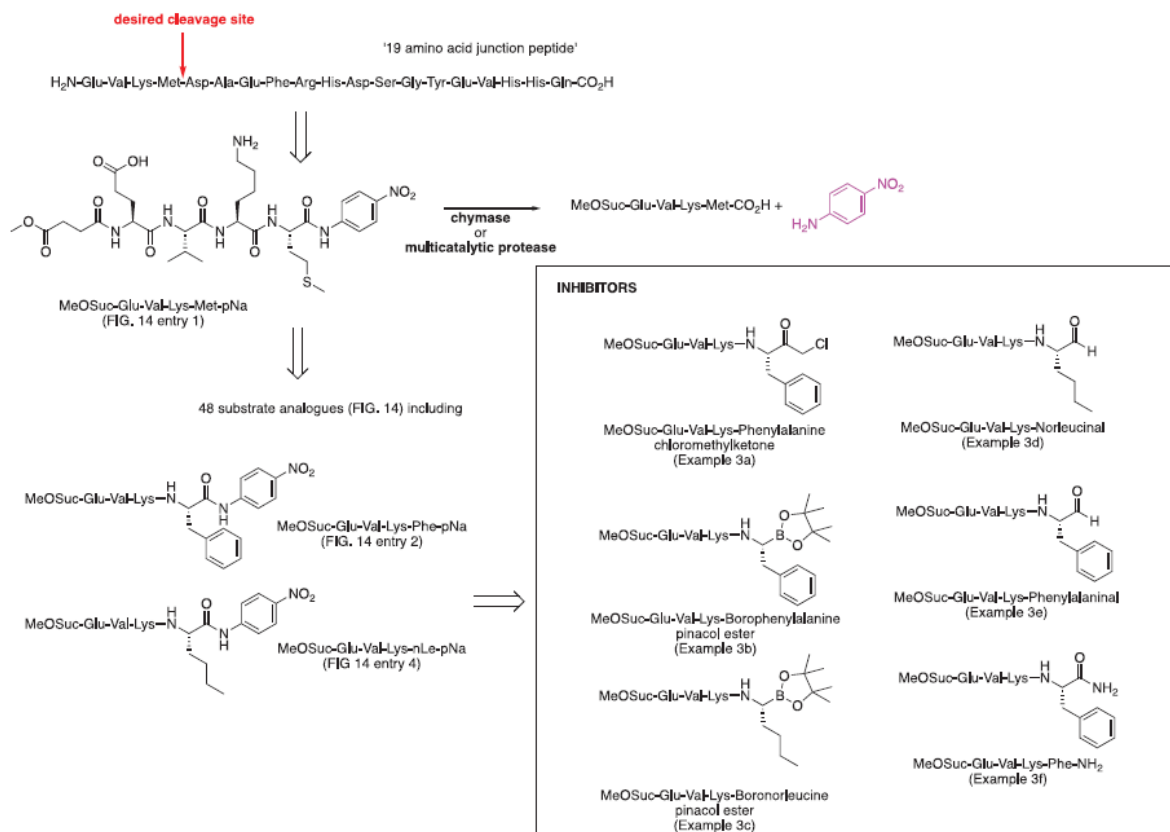
9×10^9 (= 9 milliarder) år at undersøge alle de forbindelser, der teoretisk kan falde inden for Formel II. Det er cirka to gange den estimerede alder for planeten Jorden.

19. Kun en meget lille brøkdel af en så kolossal og ubegrænset klasse af forbindelser kan forventes at være effektive proteaseinhibitorer (langt færre: proteasominhibitorer). Sådan aktivitet vil afhænge af formning, steriske faktorer og funktionaliteten for grupperne på molekylet. Relativt små ændringer i strukturen kan have en signifikant indflydelse på molekylets egenskaber, som Vinitsky 94, som Teva henholder sig til i afsnit 115-116 i sin stævning, gør klart.
20. I den reference undersøgte forfatterne virkningen af en transposition af positionen for Pro-aminosyren på P₃-positionen. De fandt at "*transpositionen af Pro- og Gly-residualerne forårsagede et næsten 30-fold fald i K_i for ChT-L-aktiviteten (fra 471 til 16.4 µm) og kun en 2-fold stigning i K_i mod SNAAP-komponenten. Disse ændringer viser vigtigheden af at have Pro-residualen på P₃-positionen for at opnå en mere selektiv inhibering af BrAAP-komponenten*". Se s. 29863, venstre spalte, første afsnit, i Vinitsky.
21. Dette viser den betydelige virkning, som en tilsyneladende mindre ændring i molekylet kan have på selektiviteten.
22. WO 904 tilvejebringer ikke nogen data af betydning til fagmanden, som kan bruges til at knytte nogen detaljeret sammenhæng mellem strukturen og aktiviteten og selektiviteten for inhiberingsforbindelserne. Fagmanden må derfor foretage sin søgning efter passende inhibitorer i blinde.

Den faktiske tilgang anvendt i WO 904.

23. Selv om opfinderne af WO 904 gør krav på et ekstremt bredt (og måske endda grænseløst) antal forbindelser, så udgør de substrater og inhibitorer som faktisk er eksemplificeret i WO 904 en ekstremt smal delmængde af enten Formel I eller II. Delmængden af Formel I starter med en særlig aminosyresekvens, baseret på beta-amyloidsekvensen – et protein impliceret i Alzheimers sygdom.
24. WO 904 beskriver opdagelsen af to proteaser, som er i stand til at spalte mellem methionin- og asparaginsyre i "19 aminosyre-forbindelsespeptidet" i beta-amyloidsekvensen der henvises til ovenfor (og se linie 16-20 på s. 45 i WO 904). To proteaser (chymase og den multikatalytiske protease) identificeres og oprenses. Disse proteaser er i stand til at processere det kolorimetrisk tetrapeptid, MeOSuc-Glu-Val-Lys-Met-pNa.
25. Baseret på den sekvens, syntetiseres en mængde potentielle substrater for både chymase (en protease der ikke er relateret til proteasomet) og proteasomet (henvist til i WO 904 som den multikatalytiske protease). De fleste data i WO 904 fokuserer på proteasen, chymase. Dog foreberedes eller skaffes i alt 48 substrater for proteasomet, og de testes for at afgøre i hvilken grad de kan hydrolyseres af den multikatalytiske protease.
26. Resultaterne opnået ved disse forsøg fremgår af tabellen i Figur 14 i WO 904, med en procentvis hydrolyserate der er indikativ for genkendelsen af sekvenser. Jo højere antal, jo mere effektivt er turnover, og derfor vil det være mere sandsynligt at sekvensen giver en effektiv inhibitor.
27. Det ses at Figur 14 indeholder et antal tri- og tetrapeptidssubstrater (for eksempel række 8 og 45) med en åbenbart meget højere hydrolyseeffektivitet (med moder-substratet i række 1 normaliseret ved 100%). Det fremgår også, at de to rækker, der vedrører dipeptidssubstrater (rækkerne 31 og 32) beskriver forbindelser med kun beskeden hydrolyserate.

28. Disse resultater er også i overensstemmelse med hvad en fagmand kunne tænkes at have forventet. Proteasomer er endopeptidaser, som processerer fuld-længde, denaturede proteiner til oligopeptider af cirka 3-30 aminosyrer, med en gennemsnitlig produktlængde på cirka 8-12 aminosyrer. Enzymer har generelt affinitet med deres substrater, såvel som et enzymsubstrat-mellemstofkompleks (overgangstilstanden). Dog har de langt mindre affinitet med deres produkter. Baseret på dette ræsonnement, ville man forvente at proteasominhibitorer var sammensat af mindst tre aminosyrer, fremfor færre end tre.
29. Litteraturreporter hælder til at bekræfte denne teori: Oligopeptider med N-terminal forlængelse er generelt de mere aktive reagenser, selv om de nogle gange også er mindre selektive i proteasomkatalytiske aktiviteter. Faktisk bekræfter Vinitsky 94, som Teva henholder sig til i afsnit 115-116 i stævningen, at andre forskningsgrupper også havde fokus på (i) tetrapeptider (fremfor dipeptider); (ii) at have en aldehydgruppe (fremfor en boronsyre- eller -estergruppe).
30. Fra listen med 48 substrater i Figur 14 i WO 904, er to forbindelser anvendt som en basis for inhibitor design. Disse er MeOSuc-Glu-Val-Lys-pNa (række 2) og MeOSuc-Glu-Val-Lys-nLe-pNa (række 4).
31. De substrater, opfinderne valgte, er tætte analoger til det mest lovende substrat, med methionin-residualen substitueret med enten Phe eller nLe. Fra disse to substrater syntetiseres seks inhibitorer, hvoraf kun to (FIG. 13b) testes som inhibitorer af multikatalytiske proteaser (rækkerne 8 og 9; jeg bemærker at Y (enkeltbogstavskoden for tyrosin) formentlig er en skrivefejl for V (valin): det er sandsynligt at de to testede forbindelser var MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phenylalaninal og MeOSuc-Glu-Val-Lys-Borophenylalanin).
32. Strategien med at designe multikatalytiske protease(proteasom)inhibitorer er beskrevet på side 50 (linie 26) og 51 (frem til linie 15). Jeg har sammenfattet trinnene, som opfinderne af WO 904 har taget i reaktionsskemaet nedenfor (som jeg også vedlægger i forstørret form for bedre læsevenlighed som **Bilag HO-5**).



33. Bortezomib er, naturligtvis, et dipeptid, fremfor et tetrapeptid; med en boronsyre- eller -estergruppe, fremfor en aldehydgruppe. Baseret på WO 904, og særligt baseret på resultaterne vedrørende de kolorimetriske substrater i rækkerne 31-32, ville fagmanden ikke forvente at dipeptider generelt var særligt effektive proteasominhibitorer.

Listen af forbindelser i Figur 16

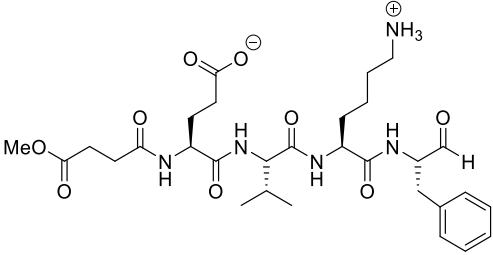
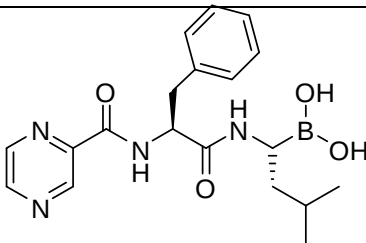
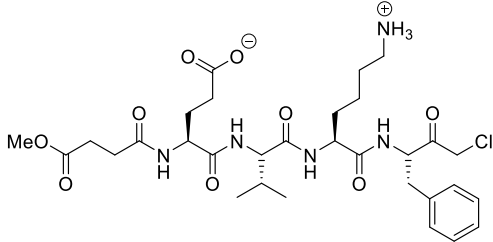
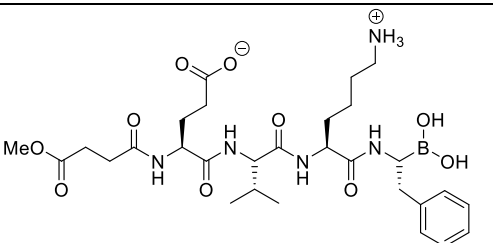
34. I Fig. 16 anføres en lang liste af forbindelser, som siges at være inhibitorer.
35. Med en enkelt undtagelse ser ingen af forbindelserne på listen ud til at have være blevet syntetiseret af opfinderne af WO 904. I det omfang fagmanden kan se noget mønster i denne liste af forbindelser, så ser det ud til at:
- tri- og tetrapeptider er foretrukne forbindelser. Dette er i overensstemmelse med den tro, der herskede på denne tid, om at længere fremfor kortere peptider havde størst sandsynlighed for at tilvejebringe de mest passende inhibitorer. Dette synes at pege væk fra bortezomib, som er et dipeptid;
 - basiske (hovedsagligt lysin (Lys), men også arginin (Arg), ornithin (Orn)) aminosyrer synes at være de foretrukne P2-aminosyrer (dvs. den aminosyre, som N-terminalt flankerer den C-terminalt modificerede aminosyre, som bærer elektrofilen¹). Sådanne aminosyrer bærer en amingruppe (guanin i Arg), som ved fysiologisk pH er protoneret, derfor ladet, derfor polær. I bortezomib, derimod, er P2 phenylalanin, som er apolær;

¹ Med hensyn til Formel II, så er P2 = A2 hvis Y selv omfatter en aminosyreanalog. Hvis Y derimod ikke er en aminosyreanalog, så er P2 = A3.

- c. i gennemsnit synes alifatiske (MeOSuc, Ad, Az, Suc) N-terminale beskyttelsesgrupper at foretrækkes frem for aromatiske N-terminale beskyttelsesgrupper, med et betydeligt antal N-terminalt ladede residualer (enten frie aminer eller carboxylater). I bortezomib, derimod, er den N-terminale beskyttelsesgruppe en heteroaromatisk acylgruppe.

Fokus for opfinderne af WO 904

36. På grund af det kolossale (og endeløse) antal forbindelser omfattet af Formel II, er det min opfattelse, at fagmanden, når han læser WO 904, ville være tilbøjelig til at zoome ind på det lille antal forbindelser, som opfinderne af WO 904 faktisk lavede og testede.
37. Af de seks inhibitorer, som opfinderne af WO 904 faktisk lavede, blev tre testet for inhibering af chymase og multikatalytisk protease. Som anført ovenfor blev rapporteringsgruppen i inhibitorerne udskiftet med hvad de kalder en "reaktiv C-terminal gruppe", i stand til at inhibere proteaseaktivitet.
38. Som det fremgår af deres strukturer, og som diskuteret nedenfor, så ligner de testede forbindelser overhovedet ikke bortezomib.

WO 904	bortezomib
 MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phenylalaninal MeOSuc-EVKFal	 bortezomib
 MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phenylalanine chloromethylketone MeOSuc-EVKF-CH₂Cl	
 MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phenylalanine boronic acid MeOSuc-EVKboroF	

39. Der er hverken i WO 904 eller i nogen af de andre dokumenter citeret af Teva nogen indikationer som kunne pege på, at der skal foretages ændringer i de testede forbindelser for at opnå

bortezomib. Hvis noget, så afslører en sammenligning, at aldehydet i Fig. 13b, nr. 8, overgår boronesteren (Fig. 13b, nr. 9). Dette peger umiddelbart væk fra bortezomib.

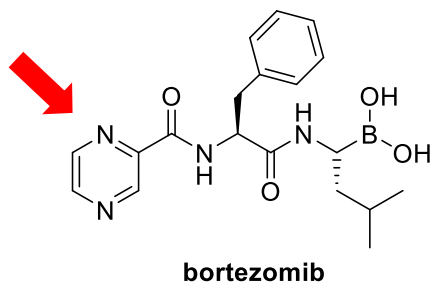
40. Jeg ser ingenting i WO 904 eller i nogen af de andre dokumenter citeret af Teva, som peger mod en boronsyre- eller -estergruppe i kombination med en optimeret dipeptidsekvens, som har en Phe-Leu-sekvens og den særlige N-terminale beskyttelsesgruppe, som findes i bortezomib. Der er bestemt ikke noget i WO 904, som ville pege på, at de ændringer, der er nødvendige for at opnå bortezomib, ville føre til en forbindelse med en sådan god aktivitet og en god selektivitet for proteasomer.
41. Begge disse egenskaber er vist for bortezomib i de data, der findes i EP 360. I denne forbindelse skal det bemærkes, at i modsætning til det, Teva anfører i afsnit 72 i sin stævning, så ansås (og anses fortsat) den type inhiberings- og selektivitetstests som anføres i EP 360 generelt som pegende på sandsynlighed for at kunne præstere som lægemiddel in vivo. Fagmanden ville især lægge stor vægt på cellelinietestresultaterne angivet i Tabel VI og VII, såvel som selektivitetsdataene anført i Tabel II.
42. I den henseende er jeg blevet forsynet med en kopi af Millenniums forbudsbegæring i denne sag, og jeg er enig i beskrivelsen af data præsenteret i afsnit 30 til 51 i forbudsbegæringen.

Betydning af termen "arylcarbonyl" i WO 904

43. Slutteligt er jeg blevet bedt om mine synspunkter om betydningen af termen "arylcarbonyl" i WO 904. Denne er en af de mange muligheder nævnt i WO 904 for den N-terminale beskyttelsesgruppe. Termen "arylcarbonyl" nævnes på side 8, linie 4 i WO 904. Teva giver i sin stævning udtryk for at dette inkluderer hetero-arylgrupper, såsom (2-pyrazin)carbonylgruppen i bortezomib.
44. Jeg er ikke enig. Side 8, linie 15-17 i WO 904 forklarer, hvad der i WO 904 menes med "aryl":

15 "aryl" means an aromatic moiety, e.g., phenyl, of 6 to 18 carbon atoms, unsubstituted or substituted with one or more alkyl, substituted alkyl, nitro, alkoxy, or halo groups;

45. Kravet om mindst 6 kulstofatomer i den aromatiske del betyder, at en kulstofheteroarylcarbonylgruppe på 4 eller 5 (i hvilken en eller to af kulstofatomerne i ringen er udskiftet med et atom som ikke er kulstof, såsom N, O eller S) i WO 904 er udelukket fra definitionen af "aryl". (2-pyrazin)carbonylgruppe i bortezomib, som er vist her med en pil, indeholder 4 kulstofatomer:



46. De "substituerede alkyl"-grupper, der er nævnt i linie 17, defineres desuden i linie 18 til 20 på side 8 som følger:

"substituted alkyl" means an alkyl group having a substituent containing a heteroatom or heteroatoms such as N, O or S; "halo" means Cl or Br, and "alkaryl" means an

47. Denne passage tyder på, at opfinderne af WO 904 var udmærket opmærksomme på (og havde til hensigt at gøre krav på) N-terminale beskyttelsesgrupper indeholdende et heteroatom *i gruppen vedhæftet den aromatiske ring*. Jeg noterer mig også i den forbindelse, at eksemplerne anført i Figur 16 ikke indeholder en heteroaromatisk N-terminal beskyttelsesgruppe (og i det hele taget kun relativt få aromatiske N-terminale beskyttelsesgrupper).
48. Opfinderne af WO 904 var formentlig også opmærksomme på, at der var N-terminale beskyttelsesgrupper tilgængelige, som indeholdt et heteroatom (eller atomer) *i selve ringstrukturen* (heteroarylcarbonylgrupper). Den kendsgerning, at de ikke nævnte sådanne grupper, på trods af at de udspecificerede et kolossalt antal andre variabler for substituenterne i Formel II, tyder på at de ikke ønskede at gøre krav på heteroarylcarbonylbeskyttelsesgrupper.
49. Jeg noterer mig at Teva i afsnit 91 i sin stævning søger at henholde sig til IUPAC nomenklaturet som støtte for sit argument herom. Jeg mener, at fagmanden ville være mere tilbøjelig til at se på, hvad WO 904 siger om termen, fremfor at vende sig mod de formaliserede IUPAC regler for kemisk nomenklatur, som for mange kemikere mere er en kilde til forvirring end til oplysning.
50. Teva prøver også at "importere" yderligere grupper under henvisning til siderne 3 til 81 i en lærebog, der er nævnt i WO 904 (se afsnit 93 – 94 i Tevas stævning). I mine øjne ville fagmanden være mere tilbøjelig til at konkludere, at den klare definition af "aryl" i WO 904 ville "trumfe" enhver anden potentiel modstridende information fra en lærebog.
51. Teva henviser også (i afsnit 95 i stævningen) til en publikation af Ghosh, og søger at kombinere dette med læren fra WO 904. Jeg har ikke fundet nogen henvisning til Ghosh i WO 904, og jeg mener ikke, at fagmanden i sin fortolkning af WO 904 ville vende sig mod dette dokument som nogen selvfølge. Jeg mener heller ikke, at han effektivt ville "omskrive" den klare definition af "aryl" i WO 904 under henvisning til dette dokument.

3 KONKLUSION

52. Efter min mening var kombinationen af små, opløselige dipeptider opbygget af hydrofobiske aminosyrer, kompenseret for med en hydrofil N-beskyttelsesgruppe, ikke nærliggende i lyset af de dokumenter, Teva henholder sig til."

Følgende fremgår af professor Achiel Haemers erklæring af 30. juni 2017, der er indgivet i en parallel hollandsk sag:

Context of this declaration

1. I have been approached by Vondst Advocaten on behalf of five Dutch entities belonging to the Teva group of companies ("Teva"), with the request to give an explanatory declaration about medicinal chemistry, in particular in relation to boronic ester and acid compounds following the disclosure of such compounds in an international patent application WO 91/13904 ("WO 904").
2. I understand that this declaration will be used in Dutch patent infringement proceedings (a so-called "Kort Geding") that have been initiated by Millennium Pharmaceuticals Inc. ("Millennium") against Teva in relation to Teva's generic bortezomib product. I understand that Millennium takes the position that the marketing of this generic product by Teva would infringe upon its Dutch Supplementary Protection Certificate 300151. In addition, I understand that this SPC has been granted based on a European patent EP 0 788 360 (B3).
3. It has been explained to me, I understand, and I have accepted, the duty of assisting the Dutch court in areas that are within my expertise, and that this duty prevails over any engagement or commitment I have or may feel with the party who asked me to make this declaration.

My background

4. I am a Professor Emeritus in Medicinal Chemistry, and have longstanding experience as a medicinal chemist in the design, synthesis, and evaluation of, among others, heterocyclic compounds as potential drugs. My research domain for such drugs comprised infectious diseases, cancer, immunology, peptides and peptidomimetics, and heterocyclic compounds.

...

Request

7. Vondst Advocaten has asked me what steps the average medicinal chemist would have taken in May 1995 to develop a proteasome inhibitor starting out from WO 904. Also, I have been asked to comment on statements by Millennium in the PI Writ in response to arguments that Teva has presented in the Nullity Writ in relation to EP 360, and more in particular bortezomib. It has been explained to me that I should present my views from the perspective of the average medicinal chemist in May 1995.

Protease and proteasome inhibitors

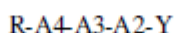
8. I have studied the explanation presented in Chapter II of Teva's Nullity Writ about protease and proteasome inhibitors. From my experience and knowledge in this field, I can confirm that what is stated in this chapter is factually correct.

The teaching in WO 904

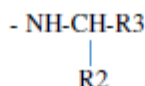
9. I have also studied the explanation that Teva gives about WO 904 in par. 76-98 of the Nullity Writ and I concur with what is stated in these paragraphs as well. I would like to add some remarks, also in view of what Millennium states about the contents of WO 904 in the PI Writ.
10. WO 904 discloses peptide inhibitors of chymotrypsin-like proteases, including boronic-acid inhibitors of the proteasome (referred to in WO 904 as "the multicatalytic protease"). WO 904 concerns a broad, basic document that provides a wealth of information about boronic acid inhibitors.
11. The focus in WO 904 is on the use of the compounds in the treatment of Alzheimer's disease. By 1995, it was however commonly known that proteasome inhibition may also be useful to inhibit cell proliferation, including proliferation of cancer cells, and there was an interest in developing proteasome inhibitors for this indication.

12. The proteasome inhibitor of WO 904 has the same structural elements as many other enzyme inhibitors. It contains the following elements:
 - (i) a "warhead": this is the part of the proteasome inhibitor, which connects with and blocks the active site of the enzyme. The "warhead" is a functional group, which is generally linked to an amino acid skeleton;
 - (ii) a shorter or longer chain of amino acids: this part of the molecule connects with the part of the enzyme next to the active site, so that the "warhead" is delivered to the correct location. This part of the molecule can be regarded as the "guidance system";
 - (iii) a blocking group: to be able to fulfill its function the inhibitor should not be degraded by enzymes present in the cell. Therefore, the free end of the amino acid chain is protected by the provision of a blocking group.

13. On p. 10 of WO 904, the following "formula II" is presented for such inhibitors of protease:



14. In par. 86 of the Nullity Writ, Teva has explained the meaning that each of the residues of this formula may have, and that this also extends to bortezomib.
15. I agree with this. WO 904 discloses that A4 and A3 can be covalent bonds and that A2 may be an amino acid selected from the group that contains phenylalanine (p. 9, lines 17-19 in WO 904). WO 904 further discloses the C-terminal functional group Y, which can have the formula III:



16. It follows from p. 10, line 32 to p. 11, line 15, that R2 can be isobutyl (the skeleton of leucine, that carries the 'warhead') and that R3 (the 'warhead') can be boronic acid (in fact, boronic acid and aldehydes are preferred for R3). In such situation, Y is boroLeucine, which is also Y in bortezomib.
17. Further, WO 904 proposes a large number of possibilities for the N-terminal blocking group R, including any equivalent known to protect molecules from degradation by aminopeptidase. In par. 69(e) of the PI Writ, Millennium states that the pyrazinecarbonyl group in bortezomib is not disclosed in WO 904 and that also hetero aryl carbonyl groups (of which pyrazinecarbonyl is part) in general are not disclosed in WO 904. This is in my view not correct. WO 904 gives a broad, functional definition of R, which encompasses the pyrazinecarbonyl group.
18. It thus appears to me that the only difference between the boronic acid inhibitors disclosed in WO 904 and those disclosed in EP 360, more specifically: bortezomib, is that WO 904 discloses a class of compounds that included bortezomib within its scope, but does not provide an example of bortezomib as such.
19. Bortezomib is thus a selection from the class of boronic acid protease inhibitors disclosed in WO 904.

Selecting compounds from WO 904 for (further) testing

20. In par. 68 and on in the PI Writ, Millennium states that many possibilities fall under formula II in WO 904 and that it is likely that it covers many millions of compounds. Millennium further states that arriving at bortezomib requires combining different parts of WO 904 and that Teva has not explained why the skilled medicinal chemist would arrive at bortezomib. In addition, Millennium states that WO 904 contains no 'pointers' to bortezomib, but rather pointers that would lead the medicinal chemist away from selecting bortezomib.
21. I disagree with these statements. In my opinion, it would have been logical for the medicinal chemist to come to a subset of compounds such as described in EP 360, which includes bortezomib, from the disclosed class of dipeptidylboronic acid compounds in WO 904. Such a subset would be put together to investigate the proteasome inhibitors of WO 904.
22. In this respect, I remark first of all that it is not relevant that formula II in WO 904 may extend to millions of compounds. The same applies to the general formula of boronic ester and acid compounds in EP 360. What matters is what WO 904 teaches the medicinal chemist about the compounds according to this formula II and how the medicinal chemist would work further based on this teaching, and his scientific knowledge.
23. Creating a subset of specific compounds from the broad class disclosed in WO 904 of course requires making a selection for R, A4, A3, A2 and Y to arrive at specific compounds. On the basis of the teachings of WO 904, basically any compound encompassed by formula II as explained WO 904 would be suitable. When asked in May 1995 to make a selection for developing a test program for a proteasome inhibitor, it would actually also have been logical for the medicinal chemist to select a set of compounds that would include bortezomib.

Selection for Y (R2 and R3)

24. First, as regards the warhead R3, as set out, boronic acid would be an obvious choice. I note that out of the 81 compounds in Figure 16 of WO 904, 36 have a structure as described above in par. 15, wherein R3 is a boronic acid (-B(OH)₂).
25. The compounds in which R3 is a boronic acid have also been tested in WO 904 and have shown to be active. I refer to Figure 12c where the boronic acid compounds "MeOSuc-EVKboroF" was tested and showed activity in inhibiting the enzymes chymase, chymotrypsin and cathepsin G. I also refer to boronic acid compound no. 9 in Figure 13b "MeOSuc-EYKboroF". This compound no. 9 shows promising activity in inhibiting the 20S protease, as it inhibits the activity of the protease to about 80%.
26. In my view, this concerns 'pointers' for the medicinal chemist to include boronic acids in the selection of compounds to be tested and I would certainly have included these in my selection.

Millennium mentions in the PI Writ that it was known in May 1995 that aldehydes were also being studied as protease inhibitors. In as far as Millennium wants to suggest with these statements that the medicinal chemist in May 1995 would have refrained from studying and developing the boronic acid compounds in WO 904, because aldehydes were more promising, this is clearly not correct. Based on what was commonly known in May 1995 and also based on the teaching in WO 904, the

medicinal chemist was interested in developing and studying boronic acid inhibitors. Aldehydes were not considered to be of more interest than boronic acid compounds. Both were being studied and both were considered to have potential. Teva has explained this in par. 34-37 of the Nullity Writ, referring to the article by Kettner et al. and it is also reflected in WO 904, which discloses both aldehydes and boronic acid compounds as promising proteasome inhibitors.

27. WO 904 describes the Y-structure above as an amino acid analog (p. 10, lines 32-34). A logical consequence for R2 would be to select the substituents occurring in natural amino acids. I would certainly include the isobutyl substituent from leucine, which is mentioned on p. 11, line 11 in WO 904.
28. Figure 16' in WO 904 also gives two examples of an Y-structure in which R3 is boronic acid and R2 is a leucine skeleton (the 5th compound on p. 16/22 and the 5th compound on p. 19/22). In the other compounds, R3 is a phenylalanine skeleton. Actually, WO 904 mentions in a substrate selectivity assay a preference for leucine at R2, at p. 50, line 32 to p. 51, line 2, where it discusses Figure 14 (where R2=P1):

"For example, while chymase prefers Phe at P1 and Lys at P2, the multicatalytic protease prefers Leu at P1 ..."

29. When working on the selection, the skilled medicinal chemist will of course use his common general knowledge and consult scientific publications. In this respect, I note that the medicinal chemist would have found confirmation of the preference for leucine in the article by Vinitsky et al, which he would consult. On p. 29865 of this article, it is stated:

"The structure of the aldehyde inhibitors reported here is based on the specificity studies of the BrAAP component. The most effective inhibitors contain a leucinal residue as the aldehyde moiety further confirming the preference of the protein degrading component for bonds on the carboxyl side of the branched amino acids."

30. Vinitsky et al. also notes at p. 29860 that the BrAAP (branched amino acid preferring) component is responsible for the majority of the protein-degrading activity of the multicatalytic proteinase complex. The preference for leucine at R2 is directly associated with inhibition of the majority of the proteasome's activity. Also, the medicinal chemist knows that if such a residue is effective in combination with an aldehyde moiety as 'warhead', it is likely to also be effective in combination with a boronic acid moiety as 'warhead'.

Selection for A2

31. WO 904 requires that A2 is a hydrophobic amino acid, for example Leu, Ile, Nle, Phe, Val, Nva, Tyr, or Pro (p. 6, lines 3-6). I would include all cited compounds in my set of compounds to be tested. Vinitsky et al. also discloses in Table 2 that the most potent peptide analog inhibitor of the proteasome tested included phenylalanine at A2. Teva also notes this in par. 115 of the Nullity Writ. Phenylalanine would therefore have been a logical option that the medicinal chemist would consider for A2, as would be the

¹ In par. 72 of the PI Writ, Millennium states that Figure 16 would be the result of *in silico* drafting by a patent attorney. There is no basis for this statement, which I actually find disparaging to the inventors of WO 904. Additionally, the compounds are there, and the only reasonable conclusion is that the inventors of WO 904 are positive about the compounds mentioned. The compounds are thus part of the teaching of WO 904.

combination of R2 as Leu and A2 as Phe.

Selection for A3 and A4

32. The definitions for A3 and A4 in WO 904 are broad. A3 is a covalent bond or a D-amino acid, Phe, Tyr, Val or conservative substituent of Val. A4 is a covalent bond, an amino acid, or a peptide.
33. When selecting compounds for developing a proteasome inhibitor, a medicinal chemist would include the option that A3 and A4 are both a covalent bond, i.e. a dipeptide. After all, this is the 'base case' of formula II in WO 904. A dipeptide is a straightforward choice; it offers a simplified design rationale and they are easier to synthesise than tripeptides or tetrapeptides. The medicinal chemist would also expect dipeptides to be less susceptible to cleave by endopeptidases than tripeptides and tetrapeptides. This was common knowledge in May 1995.

Selection for R (N-terminal blocking group)

34. WO 904 states that the purpose of the N-terminal blocking group is to provide metabolic stability to the compound by reducing or eliminating its ability to be degraded by endogenous aminopeptidases (p. 10, lines 14-16). WO 904 mentions a large number of possibilities and states that also other equivalents known to the medicinal chemist with knowledge of peptide synthesis and which are known to protect molecules from degradation by aminopeptidases can be selected. WO 904 also refers to a handbook by Gross and Meienhofer (p. 8, lines 3-12).
35. Actually, it would have been self-evident to the medicinal chemist that most any blocking group would work. In this regard, the medicinal chemist in May 1995 knew that proteases tend to be relatively insensitive to the precise identity of the N-terminal blocking group, and would have understood that this is why WO 904 defines permissible N-terminal blocking groups in such very broad terms.
36. In an investigation into proteasome inhibitors, the medicinal chemist would include a number of the known N-terminal blocking groups, including simple amides (acyl, benzoyl, pyridine carbonyl...), well-known carbamates such as a carbobenzyloxy group (Cbz in EP360), and urea such as the 4-morpholine carbonyl group (Morph in EP360).
37. The medicinal chemist would also have included the N-pyrazinecarbonyl group of bortezomib in the selection, as this blocking group is proposed in the literature, e.g., used in the paper by Ghosh (compound 38 in Table II, p. 2303) and the article by Kayahara et al (compound No. 1, in Table I on p. 1326) as explained by Teva in par. 95 and 97 in the Nullity Writ.
38. As the result of the selection process described above, the medicinal chemist would arrive at a set compounds to be tested, which would, in addition to a large number of other compounds, also include bortezomib.

Synthesis and testing is routine

39. These compounds would be synthesised and tested at least for proteasome inhibiting activity. The synthesis of these compounds would have been routine work for the medicinal chemist. It was well known that boron is highly electrophilic, and the medicinal chemist had standard techniques at his disposal to handle compounds

containing boron, including boronic acid peptide analogs. The steps necessary to synthesise bortezomib is essentially the same as that of all N-terminal blocked dipeptides of boronic acid-based inhibitors and is set out in WO 904.

40. For those compounds that show proteasome inhibiting activity, the effectiveness on a number of other enzymes would be determined to investigate the selectivity of the compound. Those compounds which are sufficiently active and selective would be subjected to further routine tests, resulting in less attractive candidates being dropped, and finally resulting in a limited set of compounds for animal testing. The testing and selection process is also routine.
41. In this respect, I also note that the medicinal chemist would be confident that the compounds selected would show activity in the inhibition of the proteasome. After all, they are nothing more than variations on the compounds described for this purpose in WO 904, and within the scope of the invention as defined in WO 904.

Conclusion

42. To sum up, the medicinal chemist in May 1995 would have been interested in selecting boronic acid compounds when developing a test program for a proteasome inhibitor. The medicinal chemist would also have been interested in selecting such compounds on the basis of the formula II in WO 904, now that WO 904 states that this concerns novel peptide analog inhibitors that are more potent than previously described inhibitors. Of course, the medicinal chemist could also choose to pursue aldehydes or other subsets on the basis of WO 904. However, in view of the information and data in WO 904 and what the medicinal chemist knew in May 1995, also from scientific articles that he would consult, a logical choice would definitely have been to create a subset that includes bortezomib and to synthesise these compounds and test their proteasome inhibiting activity and their selectivity. This would have been routine work for the medicinal chemist. As a result, I do not see how selecting such a subset, and bortezomib, is an innovation.

EP 360 and the experimental data

43. Teva has still asked me to comment on EP 360 and to give my views on Millennium's discussion in the PI Writ of the experimental data in EP 360 and what they say about bortezomib.
44. It is interesting to note that EP 360 discusses WO 904 (par. [0002]). However, EP 360 does not contain any comparative data with the compounds explicitly disclosed in WO 904. Further, EP 360 does not state a basis upon which the subset of compounds, or any of the claimed compounds, including bortezomib, was selected from the boronic acid proteasome inhibitors in WO 904. Apparently, the inventors of EP 360 did not consider WO 904 as relevant as they should have.
45. In par. 30-50 of the PI Writ, Millennium provides an extensive discussion of the experimental data presented in Tables II-VII in EP 360. Millennium states in par. 50 of the PI Writ that it can be concluded from these data that bortezomib is in the 'top 1/3' of the compounds tested in terms of proteasome activity, that the boronic acid compounds perform better than aldehydes and that they are highly selective.
46. I agree with Millennium that the data in the Tables indicate that the boronic acid compounds are potent and selective. I also agree that the data suggest that MG-341

(bortezomib) is one of the better compounds. These data are however simply within the range that the medicinal chemist would have expected. Obviously, when a set of compounds is tested, each of these compounds will show a different result. The data in Tables II-VII are however within the normal broad scope. There is nothing surprising (and indeed EP 360 does not state that there is; it merely states that the compounds are potent and selective). Actually, this range is even quite broad in EP 360. For example, there are quite a few compounds that show a (very) poor activity. Further, no comparative data with prior art compounds are presented².

47. Besides, the tests of which the results are presented in Tables II-VII were clearly not designed to show that the compounds in EP 360 are in any way better than other, known compounds. The Tables simply show the results of tests that were done with compounds according to EP 360 on various aspects, such as activity, protein degradation and selectivity. Some tests were done with many compounds and some only with a few compounds (the only *in vivo* test in mice was conducted with merely three compounds). The selection of compounds for each test is not explained in EP 360 and, frankly, often not logical. For example:
- a. Table II provides activity data for about 90 compounds. For only a fraction of these compounds, however, test data are provided in relation to other aspects, such as Cathepsin B inhibition (Table IV), selectivity as compared to other enzymes (Table V) and protein degradation (Table VI). As said, *in vivo* data (mice) are merely given for 3 of these 90 compounds.
 - b. The small amount of compounds that were further tested are not the ones that score the highest activity in Table II. I refer for example to MG-261* which has a 20S Ki of respectively 0.032, nM, and MG-352*, MG-353*, MG-297*, and MG-358* which have a 20S Ki of 0.15 nM to 0.17 nM. The reason for this is not explained in EP 360. I do not understand why many quite active compounds were not tested further (possibly, these compounds were tested, but the choice was made not to include the results in the Tables).
 - c. Examples 20, 21, and 22 provide results of MG-273. These results are attractive. I do not understand why this compound was not evaluated in the tests for which data are reported in Tables V and VII.
 - d. Table VII shows the results of the *in vivo* test on the DTH response in mice. In this case, only three compounds are tested. It is unclear why, e.g., MG-273, MG-329*, MG-343, and MG-328* are not evaluated in this test.
48. Also, in the PI Writ, Millennium draws too bold conclusions on the basis of the results of the tests. For example:
- a. Millennium refers to data in Table III and states that these show that a dipeptide boronic acid has a significantly better activity than dipeptide aldehydes. Table III however contains the results of only 2 of the 90 compounds in Table II, namely MG-105* and MG-274*. MG-341 (bortezomib) is thus *not* tested. Actually, the boronic acid compound MG-274*

² Vondst Advocaten has explained to me why the non-heteroaryl compounds are labelled with an asterisk (*). I understand that these non-heteroaryl compounds were part of the formula of claim 1 in the application as filed, but that during the grant procedure, Millennium limited claim 1 to heteroaryl compounds, as a result of which these non-heteroaryl compounds are no longer part of the subject matter of EP 360. To make this clear, they have been labelled with an asterisk in the patent as granted.

in this test is labelled with an asterisk. It concerns a non-heteroaryl compound that is, as I understand, no longer part of EP 360. This test therefore does not teach anything about the activity compounds according EP 360 vis-à-vis aldehydes, let alone about bortezomib.

- b. Millennium refers to data in Table IV that list the inhibition of the 20S proteasome by boronic ester and acid compounds, in combination with the Cathepsin B Ki and states that this suggests that boronic esters/acids are more selective than peptide aldehydes. However, only 7 out of the 90 compounds in Table II were tested. This amount is too small to make a comparison, especially considering that no results are given for compounds MG-329*, MG-343, and MG-328*, which perform better than MG-341 (bortezomib) on protein degradation IC 50. Also, the results for MG-341 (bortezomib) are good, but for MG-273 they are actually better (note that 20S Ki should be low, while Cathepsin B Ki should be high, to support a high selectivity for 20SKi).
 - c. The same problem applies to the selectivity test for which results are given in Table V. This table lists the Ki's for 20S proteasome, Human leukocyte elastase, Cathepsin G, and Human Pancreatic Chymotrypsin. Again, only 5 out of 90 compounds were tested. Depending on the enzyme evaluated, the ranking of the compounds differs. MG-309 actually shows a higher selectivity for 20S than MG-341 (bortezomib). This amount is too small to make a comparison. Also in this test, compounds such as MG-329*, MG-343, and MG-328*, which perform better than MG-341 (bortezomib) on protein degradation IC 50 (Table VI), were not included.
49. The data in EP 360 are therefore incomplete in the sense that test results are not provided for all likely candidates. As a result, the data do not show if MG-341 is superior over, e.g., MG-273, MG-309, MG-328*, MG-329*, and MG-343. Moreover, apart from Table II and table VI, only very small numbers of compounds have been tested and the selection criteria are unclear, which does not allow for comparisons.

Statement of truth

I confirm that I have made clear which facts and matters referred to in this report are within my own knowledge and which are not. Those that are within my own knowledge I confirm to be true. The opinions I have expressed represent my true and complete professional opinions on the matters to which they refer.

Følgende fremgår af professor Achiel Haemers supplerende erklæring af 3. juli 2017, der ligeledes er indgivet i den parallelle hollandsk sag:

SECOND EXPERT REPORT PROF. A. HAEMERS

The undersigned, Achiel Haemers, Professor Emeritus of Medicinal Chemistry at the University of Antwerp (Pharmaceutical, Biomedical and Veterinary Sciences Faculty) declare as follows.

1. I am the same Achiel Haemers who has already made an expert report in these proceedings. I am making this report in reply to the expert report dated 29 June 2017, with five annexes, of professor Hermen Overkleeft.
2. Essentially, professor Overkleeft states that there is a vast and indefinite number of compounds encompassed by Formula II of WO 904 and that, therefore, the medicinal chemist would have zoomed in on the small number of compounds that have been synthesised and tested in WO 904. As the structure of the few tested compounds do not resemble bortezomib, professor Overkleeft suggests that changes must be made to end up at bortezomib, amongst others for the particular N-terminal blocking group and the selection of a dipeptide. Professor Overkleeft states that nothing in WO 904 suggests that these changes necessary to arrive at bortezomib would lead to a compound with good activity and good selectivity.
I would like to comment as follows.
3. First, developing and selecting compounds on the basis of WO 904 is not done by a (calculation) machine, but by a medicinal chemist who has experience and common general knowledge in developing and testing peptidases, and has the aim to ultimately arrive at a medicinal product. A medicinal chemist will not simply 'count' all the options for each of the residues presented in Formula II and reach the unfortunate conclusion that 90 trillion compounds may need to be tested. Frankly, this is making a caricature of WO 904 and of the knowledge and profession of a medicinal chemist.
4. The medicinal chemist will consider WO 904 as a whole and study all the information that WO 904 presents about the structure of the inhibitors and the preferred options. The medicinal chemist will take the structure of Formula II that WO 904 presents as a framework very seriously. After all, the inventors of WO 904 developed this framework on the basis of their findings and the data found in the tests. In contrast with what professor Overkleeft suggests, this framework, together with what WO 904 teaches about the options for each of the residues, offers the medicinal chemist only a small number of general directions for selecting compounds to create a subset to synthesise and test. WO 904 is not a sandpit with trillions of grains of sand from which the medicinal chemist is asked to select a small amount. Rather, WO 904 presents a decision tree. The medicinal chemist can choose certain directions of development and for each of these directions WO 904 presents a relatively small number of options¹. Using his experience and knowledge, the medicinal chemist will be able to create a subset of proteasome inhibitors which he will expect to achieve the good activity and good selectivity mentioned in WO 904 and that he will consider may well lead to a medicinal product. I will explain this below.
5. The structure that WO 904 proposes with Formula II is set out in paragraph 12 of my report of 30 June 2017, namely a warhead (R2) carried by a skeleton of an amino acid (R3), a chain of amino acids (A2, A3 and A4) and a blocking group (R).

¹ For this reason also, I do not agree with professor Overkleeft that the medicinal chemist will zoom in on the small number of inhibitors tested in WO 904 and take these inhibitors as the most promising compounds for further development.

6. When working on the basis of this Formula II, the medicinal chemist takes a systematic approach. He first chooses a warhead. Second, he will consider the options for a skeleton of an amino acid to carry that warhead. Then, as a third step, he will consider the second amino acid. As a last step, the medicinal chemist picks a blocking group.
7. As regards the warhead, there is a choice between aldehyde or a boronic acid (WO 904 also mentions a few other options but less pronounced). As I explain in my report of 30 June 2017, both were of interest to the medicinal chemist in May 1995 and so both routes could be pursued. However, as I mentioned above, the medicinal chemist's work is to come to a set of compounds that he considers will lead to a medicinal product. This makes a boronic acid a logical choice. The medicinal chemist knows that boronic acid (at least the molecule that contains a boronic acid) generally leads to a biologically and chemically stable molecule. In view of what WO 904 teaches, (-B(OH)₂) would be a logical warhead to select. After all, it is the first option for boronic acid residues mentioned in WO 904 (p. 11, line 15) and of the 81 compounds mentioned in Fig 16, 36 compounds have the -B(OH)₂ group also present in bortezomib.²
8. Further, WO 904 teaches that the inhibitors may contain 2 to about 8 amino acids (A4 can be 0 to about 5 amino acids (p. 5, lines 30-32), A3 is 0-1 amino acid (p. 5 lines 32 - p. 6, line 3), A2 is 1 amino-acid, A1 is 1 amino acid). Figure 14 presents hydrolysis activities of 48 examples of substrates. All these examples are tetrapeptides, tripeptides or dipeptides, i.e. substrates that contain 2, 3 or 4 amino acids. The data in Figure 14 show that all three, tetrapeptides, tripeptides and dipeptides, show activity³. For the reasons I have set out in par. 33 of my report of 30 June 2017, selecting dipeptides for further development would have been a logical and rational approach. Again, I wish to stress that the medicinal chemist is selecting compounds within the scope of developing a medicinal product. As such, the medicinal chemist will normally favor dipeptides over tripeptides or tetrapeptides. Dipeptides are easier to synthesise because they have a shorter amino acid chain. A medicinal chemist develops small molecules rather than large molecules, because he knows that larger molecules often pose more difficulties in terms of solubility and stability. Also, molecules with longer acid chains are vulnerable to endopeptidases⁴. This applies also if there would be a suggestion that tetrapeptides or tripeptides may be slightly more active⁵. The focus of the medicinal chemist is after all not to find the 'most active' compound, but to select compounds that will be active and have the potential, because of their molecular structure, to lead to actual medicinal products. Professor Overkleeft (par. 28) mentions that the length of the amino acid chain in the substrates may lead the medicinal chemist to focus on inhibitors with long amino acid chains rather than shorter chains, which in his view points to tetrapeptides or tripeptides rather than dipeptides. This is too strict an approach, in my opinion. The number of amino acids in the substrate is merely one of various factors the medicinal

² Professor Overkleeft states (par. 35) the compounds in Figure 16 were not synthesized by the inventors in WO 904. I have studied WO 904 closely, but have not found a statement to this extent. I would say it is simply not known whether these compounds were synthesised. It is possible that they were.

³ Professor Overkleeft states (par. 27) that the dipeptides mentioned in this list have only modest activity. However, from the 48 substrates in Figure 14, the dipeptides 'score' numbers 29 and 33 and these activities are within the same range as 32 of the 48 compounds. Moreover, only two dipeptides were tested, so it is impossible to draw any conclusions. Incidentally, Fig. 14 also mentions tetrapeptides that have no activity at all.

⁴ Vinitsky et al. offer an example of the risk of endopeptidases. As professor Overkleeft points out, Vinitsky et al found that the Pro residue in the P3 position was important for a more selective inhibition of the BrAAP component (see Table 2). However, when tests were done in breast cancer cell lines, Vinitsky et al. found that no accumulation of ubiquitin reaction products was observed with any of the inhibitors with Pro at the P3 position. Vinitsky et al. then found that this was the result of enzymatic degradation of the inhibitors by the action of prolyl endopeptidase (see p. 29864, 1st column).

⁵ I note that the activities in Figure 14 are relative in meaning. The data are broad in range, no details of the tests are given and the data presented appear to be incomplete. No far reaching conclusions would be based on the data in this Figure.

chemist considers. Given the information on the substrate in WO 904, there is little difference between choosing a dipeptide, tetrapeptide or a tripeptide. In view of the advantages of dipeptides, the medicinal chemist will therefore certainly select dipeptides for further development. Of course, the medicinal chemist may also select tetrapeptides and tripeptides for further development. The point is that dipeptides would have been a logical and rational choice for the medicinal chemist.

9. When the medicinal chemist makes the choice to develop boronic acid dipeptides, the choices left to make are for the amino acids on R2 and A2. The number of options that WO 904 present are not many.
10. P. 11, lines 7-12 in WO 904 mentions 21 specific groups for R2, including isobutyl. On page 5-line 34 – p. 51, line 1, WO 904 mentions Leu as the preferred option for R2 (P1 in Figure 14) and further states 3 other groups are good options for R2. Probably, I would include Leu and these 3 other groups in the subset in any event, while I would expect best results for Leu, given the preference for Leu expressed by the inventors of WO 904.
11. P. 6, lines 5-7 in WO 904 mentions 13 specific groups for A2, including Phe. Assuming a medicinal chemist would decide to try all these amino acid options for the boronic acid dipeptides, i.e. he would not make any further selection from this set, the amount of compounds to test would be only 52 (4 options for R2 and 13 options for A2), and this set of 52 compounds would include bortezomib. As explained in par. 29 and 30 of my report of 30 June, I would have included the combination of Phe for A2 and Leu for R2. To a medicinal chemist, it makes sense to choose Phe because it leads to an apolar compound. The medicinal chemist knows that apolar compounds will be able to penetrate more readily through the cell barrier.
12. Professor Overkleeft notes in par 35 (b) of his report that WO 904 would seem to express a preference for arginine, ornithine and lysine as P2 amino acids. These acids however would be protonated at physiological pH and, therefore, charged and polar. According to professor Overkleeft, this would point away from using phenylalanine on A2, as phenylalanine is apolar. I note however that WO 904 explicitly teaches that A2 is a hydrophobic amino acid (p. 6, l. 4). Phenylalanine is a prime example of a hydrophobic amino acid, and therefore clearly within what the inventors of WO 904 would wish to pursue.
13. As a last step, the medicinal chemist will choose a blocking group. As explained in my report of 30 June 2017, WO 904 basically teaches that any group that effectively blocks can be used. I have read in professor Overkleeft's report that he this adds to the amount of choices for the medicinal chemist. I do not agree with this approach. After all, WO 904 teaches that it does not really matter what blocking group is selected. This thus concerns a part of the compound that the chemist is not particularly focused on; he can choose any group that he knows on the basis of his common knowledge and experience will work. I have also read that professor Overkleeft states that the definition of "aryl" in WO 904 suggests that "heteroaryls" are not covered. Frankly, I see no basis for that in WO 904. The definition given in WO 904 for "aryl" is a common one, but it does not take away from the fact that chemists generally place heteroaryls in the same category, as is evidenced by the IUPAC nomenclature. There is also no scientific reason given in WO 904 why heteroaryls would be ruled out of the definition of "aryl". I also do not see the relevance of this point, now that WO 904 gives a definition of N-terminal blocking group that does extend to heteroaryls, regardless of the definition of the term "aryl". After all, WO 904 states that for the N-terminal blocking group any equivalent known

to the medicinal chemist skilled in peptide synthesis as protecting group can be chosen (p. 8, l. 7-9: "or other equivalents known to those skilled in the art (...) and which are known to protect molecules from degradation by aminopeptidases").

14. In any event, it was evident already in May 1995 that an "aryl" can be replaced with an "heteroaryl". Also, pyrazinecarbonyl was a known blocking group. This variation offers nothing innovative (professor Overkleeft also does not say that it does). In EP 360, I have also not found any statement (or data) that suggests that using a heteroaryl pyrazinecarbonyl blocking group in the boronic acid compound instead of an aryl blocking group gives an advantageous effect.
15. Having arrived at a subset of compounds on the basis of the above, the medicinal chemist will synthesise them and test them. The medicinal chemist would expect this subset of compounds to yield proteasome inhibitors with good activity and good selectivity. After all, WO 904 states that the inhibitors of Formula II are highly potent and selective, and actually more potent than any previously inhibitor (p. 48, lines 16-20 and p. 50, lines 26-33 – p. 51, lines 12-15). WO 904 also offers data that supports this in Figure 13b. Both the aldehyde and the boronic acid inhibitor inhibit the enzyme activity with about 80-90%. The medicinal chemist will further have a general expectation of the broad range of activities that the subset of compounds will show. The medicinal chemist will expect some of the compounds to give good activity and he knows that there will be some that will give a poor activity. It is impossible for the medicinal chemist to predict beforehand which of these compounds, and how many, will show good activity and which, and how many, will show poor activity. This is simply a case of testing and finding out.

Statement of truth

I confirm that I have made clear which facts and matters referred to in this report are within my own knowledge and which are not. Those that are within my own knowledge I confirm to be true. The opinions I have expressed represent my true and complete professional opinions on the matters to which they refer.

Følgende fremgår af den danske oversættelse af professor Alexei Kisselevs erklæring af 15. august 2017, der er indgivet i en parallel tysk sag:

"EKSPERTERKLÆRING AF PROFESSOR ALEXEI KISSELEV

Jeg, Alexei Kisselev, 5 Cambridge Place, West Lebanon, NH 03784 USA, erklærer som følger:

4 KVALIFIKATIONER, ERFARING OG INSTRUKTIONER

- 4.1 Jeg er af Millennium Pharmaceuticals Inc. blevet bedt om at fungere som ekspertvidne i her-værende sag.
- 4.2 Jeg forstår, at det er min pligt som ekspertvidne at sige sandheden og ikke give misvisende information, så vidt min viden rækker, og at være retten behjælpelig på områder inden for min ekspertise, og at denne pligt har forrang for enhver pligt over for Millennium Pharmaceuticals Inc. Jeg forstår min forpligtelse over for retten, og jeg har opfyldt og vil fortsætte med at opfylde denne forpligtelse.

AKADEMISK KARRIERE

- 4.3 Jeg vedlægger som bilag 1 en komplet version af mit curriculum vitae, inklusive min publikationsliste.
- 4.4 Jeg opnåede min kandidatgrad (M.Sc.) i kemi ved universitetet i Moskva i 1991. Min PhD-grad i bioorganisk kemi vedrørte human immundefektvirus type 1 ("HIV-1")-proteinase og tildeltes mig af universitetet i Moskva i 1995. Under min PhD var jeg gæstestuderende på Max-von-Pettenkoffer-Institut ved universitetet i München.
- 4.5 I 1995 udførte jeg post-doktoralt arbejde ved Max-Planck-Instituttet for biokemi i München med fokus på isolation af komplementerende proteiner til efterfølgende krystallisering. Jeg arbejdede på instituttet for strukturel biologi, som blev ledet af Nobelprismodtageren professor Robert Huber, som opklarede strukturer for Thermoplasma og gærsvamp-proteasomer. Min nærmeste vejleder var dr. Wolfram Bode, en kendt ekspert inden for proteasens strukturelle biologi.
- 4.6 I juli 1995 flyttede jeg til professor Alfred Goldbergs laboratorium ved instituttet for cellebiologi ved Harvard Medical School. Forud for den flytning gennemlæste jeg som forberedelse en betydelig mængde materiale i relation til proteasomer og det arbejde, der udførtes af proteasomforskere på det tidspunkt. Fra det tidspunkt, hvor jeg flyttede til Harvard, har mit arbejde været fokuseret på proteasomer. Siden 2000 har jeg været involveret i at lave mine egne proteasominhibitorer, i første omgang med henblik på at anvende dem som forskningsværktøjer, og derefter prøve at udvikle nogle af dem til at kunne bruges terapeutisk.
- 4.7 I 2004 flyttede jeg til en stilling som adjunkt ved Geisel School of Medicine ved Dartmouth Hitchcock Medical Centre i U.S.A., hvor jeg fortsatte mit arbejde med udvikling af proteasominhibitorer. Jeg blev udnævnt til lektor i 2011, og forblev i denne stilling til 2016. I 2016, fik jeg en forskningsstilling ved The Veterans Affairs Medical Center i White River Junction VT, mens jeg bibeholdt min fakultetsudnævnelse i Dartmouth. I september flytter jeg til Auburn University, som lektor for "Drug Discovery and Development", hvor jeg vil fortsætte mit arbejde med proteasomer.

NUVÆRENDE ARBEJDE

- 4.8 Mit laboratoriums arbejde fokuserer i øjeblikket på at definere rollerne for proteasomets forskellige "active sites" og anvendelsen af denne viden til at identificere lægemiddelkandidater og at udvikle mere potente proteasominhibitorer til behandling af cancer.
- 4.9 Det er nu kendt, at alle eukaryotiske proteasomer har tre par active sites, som er de chymotrypsin-lignende, trypsin-lignende, og caspase-lignende sites. Bortezomib og efterfølgende andengenerationsproteasominhibitorer blev udviklet som inhibitorer af de chymotrypsin-lignende sites, men de fleste inhiberer også et andet eller begge af de andre to sites. Vi har udviklet yderst specifikke inhibitorer af alle tre sites for at klarlægge, hvorvidt sam-inhibering ("co-targeting") af de andre to sites er vigtigt for inhibitorer, som bremser udviklingen af tumorer. Mit arbejde har vist, at specifik inhibering af chymotrypsin-lignende sites ikke er tilstrækkelig til at inducere cytotoxicitet. Vi har også påvist, at co-inhibering af de caspase-lignende eller endnu bedre, de trypsin-lignende sites i et proteasom er nødvendigt for at inducere maksimal cytotoxicitet i myelomatoseceller.
- 4.10 Vi har desuden opdaget, at bestemte celle-permeable inhibitorer af trypsin-lignende sites, som vi udviklede, selektivt sensibiliserer myelomatose- og brystkræftceller til bortezomib og carfilzomib (Kyprolis, en proteasominhibitor godkendt af FDA til behandling af myelom i 2012).

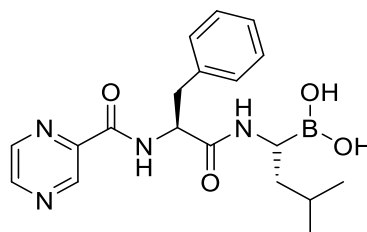
MINE INSTRUKTIONER

- 4.11 Jeg er blevet bedt om at gennemgå og komme med mine kommentarer til en patentansøgning, WO 91/13904 ("WO 904"), og om at forklare hvordan en biokemiker, beskæftiget som

en del af et team, som udviklede proteasominhibitorer til terapeutisk brug, ville have fortolket dette dokument i 1995.

4.12 Jeg er også blevet bedt om at gennemgå og komme med mine kommentarer til EP 0 788 360 B3 ("EP 360").

4.13 Jeg forstår, at denne strid vedrører forbindelsen bortezomib og farmaceutiske produkter, der indeholder det. Bortezomib er en proteasominhibitor, som anvendes i behandlingen af cancer. Det har følgende struktur:



bortezomib

4.14 De vigtigste karakteristika for bortezomibs kemiske struktur er:

- (A) en **dipeptidkæde** af **leucin** og **phenylalanin**, hvor phenylalaninen er den N-terminale aminosyre og leucin den C-terminale aminosyre;
- (B) carboxylsyregruppen (-COOH) i C-terminalen leucin er erstattet med en B(OH)₂ gruppe, som tilvejebringer et **boronsyre-"sprænghoved"**²; og
- (C) den **N-terminale beskyttelsesgruppe** er en pyrazinsyre (2-pyrazin)carbonylgruppe (2-Pyz-CO), som er en heteroarylcarbonylgruppe.

4.15 Bortezomib blev udviklet af en biotechvirksomhed ved navn MyoGenics, grundlagt af professorerne Alfred Goldberg, Tom Maniatis og Kenneth Rock sammen med en "Scientific Advisory Board", dannet af en gruppe af hans kolleger fra Harvard. Professor Goldbergs udlægning af historien omkring udviklingen af bortezomib er tilgængelig i et kapitel, han har skrevet, som er vedlagt denne erklæring som bilag 2.

4.16 Bortezomib var den første proteasominhibitor, der blev godkendt som lægemiddel. Det anvendes i behandlingen af cancer, og særligt i behandlingen af myelom og lymfom. Bortezomib inhiberer proteasomerne, som nedbryder beskadigede proteiner. For at en celle kan fungere korrekt, skal beskadigede proteiner fjernes. Myelomceller (abnorme plasmaceller) producerer flere beskadigede proteiner end andre celler i kroppen og er mere afhængige af proteasomfunktionen end andre celler i kroppen. Når denne proces forhales, skabes en akkumulation af beskadigede proteiner, som på et tidspunkt fører til et myelomcelleselv mord.

4.17 I 1995 havde proteasomforskningen fokus på en karakterisering af proteasomet, da det var en usædvanlig og lidet forstået protease. I det omfang forskere udviklede inhibitorer af proteasomet, blev disse hovedsagligt udviklet som forskningsværktøjer, som tillod, at proteasomet kunne undersøges og blive bedre forstået. Ud over forskningsgruppen fra MyoGenics, så var jeg ikke bekendt med nogen grupper, som fokuserede på udvikling af inhibitorer til terapeutisk brug, fordi man var bekymret over den potentielle toksicitet ved at inhibere proteasomet, som opfylder en så vigtig og omfattende rolle i menneskekroppen.

4.18 Da jeg første gang så bortezomibs struktur i 1998, var det overraskende for mig, at den var en så effektiv og selektiv inhibitor, og at den også var anvendelig til terapeutisk brug. Det

² "Sprænghovedet" repræsenterer den del af inhibatoren, som interagerer med enzymet for at påvirke bindingen af substratet. Resten af inhibatoren er nødvendig for at lede sprænghovedet i den rette retning.

var sjældent at finde en potentiel terapeutisk inhibitor, som har god aktivitet i *picomolære*³ koncentrationer, og som jeg diskuterer nedenfor ville jeg have forventet, at et dipeptid manglede aktivitet. Valget af et boronsyre-spræng hoved var også usædvanligt i lyset af egenskaberne for de inhibitorer, som andre udviklede. Jeg var i 1995 ikke bekendt med nogen præference for at bruge de særlige aminosyrekombinationer, som udgør ryggraden i bortezomibdipeptidet.

5 PROTEASOMET

- 5.1 Proteaser er enzymer, (som er proteiner,) som nedbryder andre proteiner. Oprindeligt har de været delt ind i fire kategorier, baseret på deres katalytiske virkningsmåde – serinproteaser, cysteinproteaser, metalloproteaser og syre- (også kendt som asparagin-) proteaser, som HIV 1-proteasen.
- 5.2 Proteasomet er et enzym, som findes både i cytoplasmaet og i kernen af alle eukaryotiske celler. Det udgøres af to funktionelle dele, som henvises til ved deres Svedberg sedimentationskoefficient (kaldet S): et 20S kerne-katalytisk kompleks og den 19S regulatoriske underenhed (subunit). Hele proteasomet kaldes 26S proteasomet. I 1995 var 20S kerne-komplekset blevet kaldt flere forskellige navne, herunder den multikatalytiske protease.
- 5.3 Proteasomet udfører talrige roller i reguleringen af proteinnedbrydning, og over 80% af alle cellulære proteiner processeres af 26S proteasomkomplekset.
- 5.4 Indtil april 1995 var klassificeringen af proteasomet uklar. Især fordi det, selv om det havde nogle af egenskaberne fra serin- og cysteinproteaserne, ikke udviste alle egenskaberne for nogen af grupperne. For eksempel var nogle af de kendte inhibitorer af serinproteaser, såsom di-fluorophosphat, kendt for ikke at være effektive inhibitorer af proteasomet, hvorimod andre serinproteaseinhibitorer, såsom 3, 4-dichloroisocoumarin, var effektive inhibitorer af proteasomet. Som et resultat var det sådan i starten til midten af 1990'erne, at nogle grupper kaldte proteasomet for en serin-*lignende* eller *atypisk* serinprotease, og andre pegede på, at det var en helt ny type enzymkompleks (se for eksempel *Savory et al* Biochem. J. (1993), 296, pp. 602-605, som jeg vedlægger som bilag 3).
- 5.5 I 1995 udførte Wolfgang Baumeisters laboratorium ved Max Planck Institutet for Biokemi en detaljeret mutagenese-analyse af den eneste β -underenhed i 20S proteasomet fra arkebakterien *Thermoplasma acidophilum*. I et parallelt studie opklarede Nobelprismodtager professor Hubers tilstødende laboratorium strukturen af det arkebakterielle proteasom, alene og i kompleks med en inhibitor. Jeg vedlægger som bilag 4 og 5 artikler af *Seemüller et al* og *Lowe et al*, som blev publiceret efter hinanden i 'Science', som beskrev hvert af studierne. Dette var enormt vigtige artikler på området, idet de på fundamental vis ændrede vores tankegang om, hvordan proteasomet virkede. Forfatterne konkluderede, at proteasomet ikke er en serin- eller en cysteinprotease, men i stedet bekræftede de, at det er en ny type af protease. Tilstedeværelsen af treonin på det katalytiske site førte til, at proteasomet blev kaldt en treoninprotease. Efter min opfattelse vil resultatet af dette arbejde hurtigt være blevet kendt for forskere inden for området på den tid.
- 5.6 *Seemüllers* og *Lowes* resultater var et enormt skridt fremad i forståelsen af, at proteasomet var en ny klasse af proteaser. Dog blev den eukaryotiske 20S proteasomstruktur ikke opklaret

³ Picomolær (pM) repræsenterer en koncentration på 10⁻¹² mol/L.
Nanomolær (nM) repræsenterer en koncentration på 10⁻⁹ mol/L
Micromolær (μM) repræsenterer en koncentration på 10⁻⁶ mol/L

før to år efter, da 20S gærproteasomstrukturen blev publiceret i 'Nature' af Michael Groll (som arbejdede i professor Hubers laboratorium).

- 5.7 Jeg var bekendt med det arbejde, der udførtes af Wolfgang Baumeisters og professor Hubers teams i relation til at karakterisere både det arkebakterielle proteasom og efterfølgende gærproteasomet, fordi jeg i min tid på Max-Planck Institutet i 1995 arbejdede i laboratoriet ved siden af professor Hubers team.

6 WO 91/13904 ("WO 904")

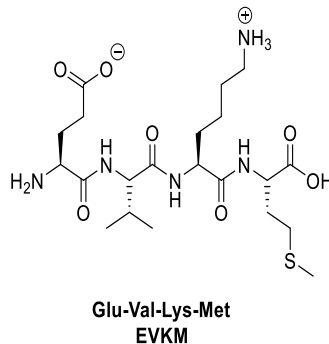
- 6.1 Jeg er blevet bedt om at tage stilling til patentansøgning WO 904, som blev indleveret 4. marts 1991, og som jeg forstår, Teva i nogle lande har støttet sig til i deres indsigelse mod gyldigheden af EP 360 patentet. Denne patentansøgning er rettet mod proteaser der er involveret i Alzheimers sygdom samt deres substrater⁴ and inhibitorer. Jeg har nedenfor redegjort for den metode der har været anvendt af forfatterne til denne patentansøgning.
- 6.2 Forfatterne anerkender, at et kendt protein, beta-amyloid, er involveret i dannelsen af neuritisk plak i hjernen ved Alzheimers sygdom. Dette protein opstår ved proteolytisk behandling af et kendt precursor-protein, beta-amyloid precursor-protein (APPer). Forfatterne tager udgangspunkt i denne precursor og vælger at teste det mod et antal kendte og almindeligt forekommende serinproteaser (som vist i fig. 6). Som jeg bemærkede ovenfor, tog forfatterne fejl, da de antog, at den multikatalytiske protease var en serinprotease, idet dennes struktur og klassificering ikke var kendt i 1991. Vi ved nu, at det er en threoninprotease. Resultaterne af denne test viste imidlertid, at to kendte proteaser var i stand til *in vitro* at spalte forbindelsen mellem methionin og asparaginsyre i beta-amyloid precursor-proteinsekvensen til dannelsen af beta-amyloid. Disse to proteaser er: (i) chymase; og (ii) multikatalytisk protease, nu kendt som proteasomet.
- 6.3 Forfatterne hævdede, at substraterne til disse to proteaser kunne anvendes til at diagnosticere Alzheimers sygdom og at man ved at hæmme aktiviteten af disse to proteaser ville forhindre dannelsen af beta-amyloid og ville dermed have anvendelighed i behandling af Alzheimers sygdom. Forfatterne anvendte derfor beta-amyloid sekvensen som udgangspunkt til fremstilling af substrater for og efterfølgende inhibitorer af chymase og multikatalytisk protease. Jeg vil diskutere dette arbejde i nærmere detaljer nedenfor.
- 6.4 Vi ved nu, at rationalet bag denne patentansøgning var fejlbaseret, idet proteasomet ikke er involveret i Alzheimers sygdom. Proteasomet, som er lokaliseret i cytosolen og cellekernen, bearbejder i særdeleshed ikke APPer, som bearbejdes i oranellerne til den sekretoriske pathway (det endoplasmatiske reticulum og Golgi) og derefter sekreseres ud af cellen. Der er ingen proteasomer i det endoplasmatiske retikulum og Golgi. Proteasomerne vil derfor *in vivo*, ikke komme i kontakt med ikke-foldede APPer. De resultater, der er vist i WO 904 ansøgningen er det man kalder et *in vitro* artefakt, og jeg ville ikke forvente, at det ville fungere *in vivo*.

Substraterne i WO 904

- 6.5 En stor del af arbejdet i WO 904 er rettet mod hydrolyse af substrater ved protease snarere end effekten af inhibitorer. Disse substrater anvendes så som udgangspunkt til at designe inhibitorer.

⁴ Et substrat er en specifik forbindelse, der undergår enzymatisk katalyse. For proteaseenzymers vedkommende er substratet det peptid eller protein, der spaltes af proteasen.

- 6.6 De substrater, der syntetiseres i WO 904 ansøgningen, var baseret på enten en sekvens på 19 aminosyrer indeholdt i beta-amyloid (d.v.s., EVKMDAEFRHDSGVEVHHQ), som også kaldes "forbindelsespeptidet" ("junction peptide") eller en peptid på fire aminosyrer baseret på de 4 aminosyrer af N-terminalen, der fremkommer efter spaltning mellem Met og Asp af forbindelsespeptidet (Glu-Val-Lys-Met), som vist nedenfor. Disse substrater blev testet for at se, om de blev hydrolyseret af forskellige proteaser; de eneste resultater, der relaterer til den multikatalytiske protease, er vist i figur 14⁵.



- 6.7 Figur. 14 viser data, der er fremkommet ved at måle hydrolyseringsraten af substratet ved den multikatalytiske protease. Hydrolyseringsraten giver en indikation af, hvor godt det aktive site genkender sekvensen i et substrat. En højere værdi indikerer, at en sekvens genkendes bedre af det aktive site og derved kan danne basis for en bedre inhibitor. Forfatterne af WO 904 kommenterer, at med denne metode: "*peptide analogs can be carefully tailored which target the multicatalytic protease but spare related chymotrypsin-like enzymes*"⁶.
- 6.8 Denne substrat-drevne tilgang til at designe inhibitorer er kun det første skridt i at designe en inhibitor. De data, der er opnået, (såfremt de er opnået på en videnskabelig solid måde) er forslag til aminosyresekvenser, der kunne undersøges nærmere. Enhver forsker ville imidlertid være opmærksom på, at tilføjelsen af et "sprænghoved" til substratet vil have indflydelse på enzymets substrataffinitet, ligesom substituering med forskellige N-beskyttelsesgrupper også vil influere på dette. Disse data giver endvidere en begrænset indikation af hvordan en inhibitor, der er baseret på en specifik aminosyresekvens vil agere i et cellebaseret assay, endsige *in vivo*.
- 6.9 De substrater, der testes i figur 14, er alle baseret på et referencesubstrat, substrat 1 (MeO-Suc-Glu-Val-Lys-Met-pNa). Dette referencesubstrat har fået en reference hydrolyserate på 100%. Herefter blev 47 andre substrater fremstillet og testet.
- 6.10 Resultaterne i denne figur er enkeltstående værdier, der er fremkommet ved, hvad der siges at være kun "*en enkelt substratkoncentration*" ("a single substrate concentration", side 52, linje 31-32). På baggrund af disse data kan man komme frem til følgende iagttagelser:

Kædelængde

- 6.10.1 25 tetrapeptid-, 21 tripeptid- og 2 dipeptidsubstrater blev testet. Referencesubstratet (substrat 1) er et tetrapeptid. De to dipeptider, der blev testet, Ad-Lys-Phe og Az-Lys-Phe (forbindelse 31 og 32)⁷, har lave hydrolyseringsrater på henholdsvis 20% og 38% sammenlignet med referencesubstratet.

⁵ Jeg vedlægger som bilag 10 en note angående den nomenklatur, der er anvendt til at benævne de forskellige aminosyrer i denne sag.

⁶ Side 51, linje 4.

⁷ Ad og Az er henholdsvis N-terminal beskyttelsesgrupperne Adipyl og Azelayl (side 4, linje 18-19 af WO 904).

- 6.10.2 Jeg finder ikke disse resultater overraskende. Jeg kan huske, at det var en standart-fremgangsmåde i 1995 at fremstille inhibitorer med tripeptid- og tetrapeptid-længde, se f.eks. artiklerne af *Vinitzky et al* (1994) og *Rock et al* (1994) som jeg vedlægger som henholdsvis bilag 6 og 7. Den generelle opfattelse var, at den kortere dipeptid-kædelængde ikke ville være tilstrækkeligt potent.
- 6.10.3 Det var i 1995 kendt, at peptider kan hydrolyseres *in vivo* af proteolytiske enzymer, der spalter peptidbindingerne. Hvis en peptidinhibitor nedbrydes på denne måde, når den måske ikke frem til rette target site. Ved at erstatte peptidbindingerne med bindinger, der ikke kan hydrolyseres kan inhibitorens kædelængde imidlertid bibeholdes uden risiko for, at inhibatoren nedbrydes på denne måde. Denne process kendes som de-peptidiering (depeptidation). Denne tilgang ses i strukturen af HIV proteaseinhibitorerne saquinavir og ritonavir som var med i kliniske forsøg i 1995. For eksempel er Ritonavir en "peptidomimetic", idet det ligner et peptid men mangler peptidbindinger. Det er derfor mere resistent mod proteaser *in vivo*, end hvis det var et peptid.

N-terminalgruppen

- 6.10.4 Figur 14 viser også effekten af at ændre N-terminalgruppen på substrat 2 og 45-48, hvor dette er den eneste forskel. Det ses, at på trods af deres identiske aminosyre-kæder varierer deres komparative hydrolyserater fra 10 til 478. Det lader således til, at N-terminalen ikke kun spiller en beskyttende rolle ved at forhindre hydrolyse af substratet, inden det når frem til target, den er endvidere vigtigt for genkendelsen af substratet ved proteasomets active site.

Præference for P1 og P2

- 6.10.5 Forfatterne af WO 904 fremfører på side 50 linje 32 til side 51 linje 6, at:
- "For example, while chymase prefers Phe at P1 and Lys at P2, the multicatalytic protease prefers Leu at P1 (although Phe, Nle, and Met are also excellent here) and Arg at P2. Among the residues tested thus far at the P3 position, Ile is the most-preferred."* (emphasis added)⁸
- 6.10.6 Ovennævnte udtalelse finder ikke støtte i de resultater, der er vist i figur 14. Med hensyn til den antagede præference for Leu på P1 og Arg på P2, bemærker jeg følgende:
- (A) der blev ikke testet nogen substrater med Leu på P1 og Arg på P2;
 - (B) udtalelsen om, at Leu er foretrukket på P1, er baseret på en enkelt observation for en enkelt analog (substrat 5 i figur 14). 43 af de 48 substrater i figur 14 har faktisk Phe på P1, herunder de 8 substrater der virkede bedst;
 - (C) de syv mest effektive substrater har Phe på P1 og Lys på P2;
 - (D) de to inhibitorer, der rent faktisk blev testet for den multikatalytiske protease i figur 13B, var baseret på substrat 2, der har phenylalanin/Phe (F) på P1;
 - (E) det mest effektive substrat i figur 14 er et tetrapeptid, der har Phe på P1 og Lys på P2 (se substrat 45, der har en hydrolyserate på 478%); og

⁸ P1 er den nomenklatur der blev brugt af forfatterne til at beskrive aminosyren ved C-terminalen af de substrater, de havde udviklet. P2 og P3 er opstrøms aminosyrer i kæden og P4 og P5 er forskellige aminosyrer eller N-beskyttelsesgrupper, afhængigt af substratet.

- (F) forslaget om at sætte Ile på P3 leder læseren til at designe en inhibitor, der har en længde på mindst tre aminosyrer.

Sprænghovedet (Warhead)

- 6.10.7 Forbindelserne der vises i figur 14 er substrater, ikke inhibitorer. De har ikke et sprænghoved, og de fortæller intet om et specifikt sprænghoveds inhibering af og selektivitet for proteasomet.

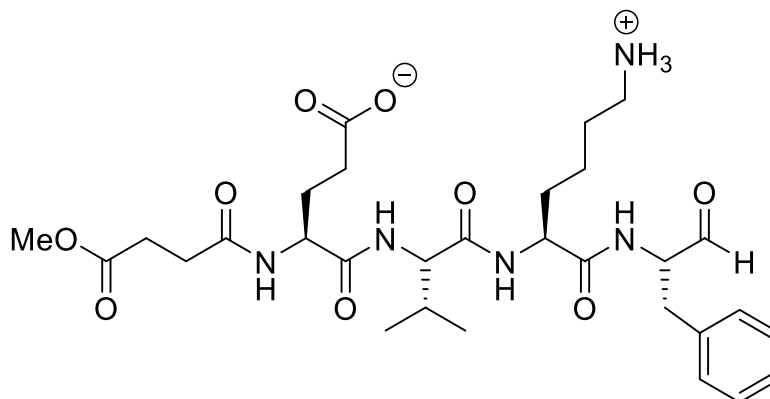
Konklusion af WO 904s data vedrørende substrater

- 6.11 De substrater, der blev fremstillet og testet i WO 904, omfatter ikke og foreslår efter min opfattelse heller ikke bortezomib. I særdeleshed fordi:
- 6.11.1 Der er ikke noget, der ansporer til anvendelse af dipeptider, tværtimod leder ansøgningen væk fra dette.
- 6.11.2 Resultaterne for de testede substrater ville ikke anspore mig til at bruge Leu på P1 og Phe på P2, og sådanne substrater blev ikke undersøgt.
- 6.11.3 Jeg ville på baggrund af figur 14 forstå, at valget af beskyttelsesgruppe på N-terminalen ville have betydning for bindingen til det aktive site på proteasomet.
- 6.11.4 Der er ikke nogen forslag om at anvende en pyrazincarbonyl N-terminal; dog peger resultaterne på, at valget af N-terminal var vigtig.
- 6.12 Det er endvidere under alle forhold vigtigt at notere sig, at data i figur 14 angår et substrat og ikke en inhibitor. Selvom substrathydrolysedata kan være en indikation på inhibitoraktivitet, er det på ingen måde afgjort.

Inhibitorerne ifølge WO 904

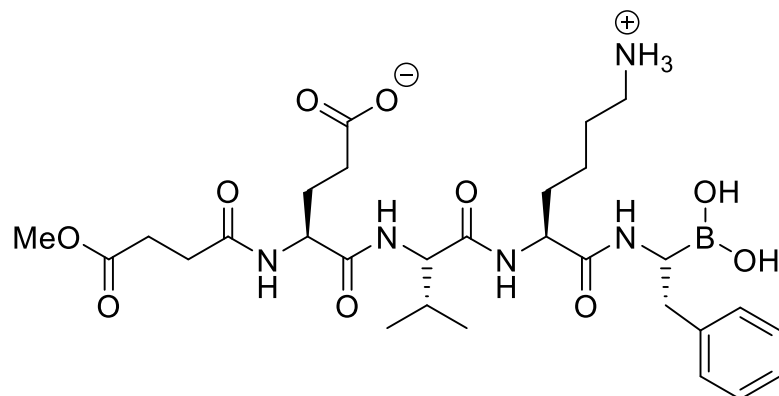
- 6.13 Ud af de 48 substrater, der blev testet i figur 14, blev kun to substrater anvendt som udgangspunkt til design af multikatalytiske proteaseinhibitorer. Disse var forbindelserne 2 og 4 i figur 14, dvs. tetrapeptiderne MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phe-pNa og MeOSuc-Glu-Val-Lys-Nle-pNa.
- 6.14 Som beskrevet i eksempel 3, blev der syntetiseret seks inhibitorer på baggrund af disse to substrater. Det lader ikke til, at resultaterne af substrathydrolyseforsøgene har været bestemmende for strukturen af disse inhibitorer, på trods af at forfatterne til WO 904 nævner, at disse resultater ville påvirke designet af inhibatoren. Af de inhibitorer der blev fremstillet, blev kun dem, der var baseret på MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phe, testet, nemlig;

Et aldehyd – MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phenylalaninal (MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phe-al)



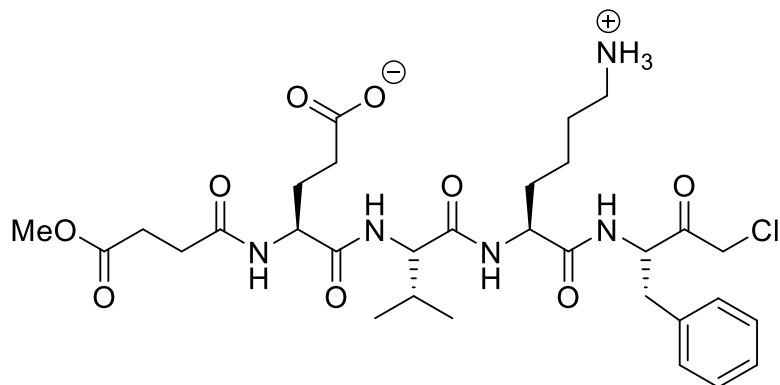
MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phenylalaninal
MeOSuc-EVKFal

En boronsyre – MeOSuc-Glu-Val-Lys-phenylalanin boronsyre (MeOSuc-EVKboroF)



MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phenylalanine boronic acid
MeOSuc-EVKboroF

En klormetylketon – MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phenylalanin klormetylketon (MeOSuc-EVKF-CH₂Cl)



MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phenylalanine chloromethylketone
MeOSuc-EVKF-CH₂Cl

- 6.15 Disse tre inhibitorer blev testet som beskrevet i eksempel 8 for at undersøge deres hæmmende effekt på chymasen og selektiviteten imod chymotrypsin og cathepsin G. Resultaterne er vist i figur 12 a, b og c, hvor aldehydet udviser langt højere selektivitet for chymasen end klormetylketonen eller boronsyren.
- 6.16 De eneste data i WO 904 ansøgningen, der viser aktiviteten af proteasominhibitorerne, er vist i figur Fig. 13b. I denne figur sammenlignes hæmning af menneskehjerne-multikatalytisk protease med et udvalg af indkøbte og syntetiserede inhibitorer, herunder to af de tre inhibitorer, der var blevet fremstillet på baggrund af MeOSuc-Glu-Val-Lys-Met-pNa substratet (se aldehydet (8) og boronsyren (9) i figur 13b).

- 6.17 Jeg bemærker, at der i fodnoten til tabellen ved figur 13b foreslås, at der for boronsyreinhibitorer bør være en tyrosingruppe (Y i et-bogstavskoden) på P3. Dette forekommer imidlertid som værende en fejl, og jeg har antaget, at der skulle have stået Valin (V)⁹.
- 6.18 Hvis denne figur overhovedet bidrager med noget, er det efter min mening at aldehydinhibitorer lader til at virke dobbelt så godt som boronsyren, hvilket fører forskeren til at anvende aldehydinhibitorer. En forsker ville imidlertid efter min mening være forsigtig med at sætte sin lid til disse resultater. Jeg bemærker, at hver inhibitor blev testet i forskellige koncentrationer – f.eks. er inhibitor 5, N-etylmalimidinhibitorer, testet ved en koncentration på 1mM, sammenlignet med 10 µM for inhibitorerne 6, 8 og 9. Det er derfor ikke muligt at foretage valide sammenligninger imellem data.
- 6.19 Figur 16 viser en liste på 93 "*anvendelige inhibitorer*" ("*useful inhibitors*") som "*fagmanden kan fremstille*" ("*skilled person may prepare*")¹⁰. På nær en enkelt undtagelse (som er den forbindelse, der testes i figur 12a og 13b), er jeg ikke bekendt med nogen indikationer i WO 904 på, at disse er blevet syntetiseret eller testet. Der er ingen indikationer i WO 904 på, at disse såkaldte inhibitorer skulle være specifikke for proteasomet i forhold til enhver anden protease, og en generisk inhibitor (som dermed ville mangle specificitet) ville ikke være af nogen interesse for en forsker og ville ikke forventes at være egnet til udviklingen af et lægemiddel.
- 6.20 Af de såkaldte inhibitorer, der indholder et boronsyre-"sprænghoved" vist i figur 16, er der ingen af dem, der udviser en præference for de substitutioner, der ville være nødvendige for at fremstille bortezomib:
- 6.20.1 Den korteste forbindelse, der er vist, er et tripeptid. Bortezomib er et dipeptid.
- 6.20.2 Boronsyren er kun i to tilfælde afledt fra leucin, flertallet er afledt fra phenylalanin. Ingen af forbindelserne har en Phe-Leu kombination som det ses i bortezomib.
- 6.20.3 Det lader til at basiske aminosyrer foretrækkes på P2. Disse aminosyrer bærer en polær protoneret gruppe; bortezomib har derimod en upolær phenylalanin på P2.
- 6.20.4 Adskillige forbindelser har D-stereokemi, og ville dermed næppe være effektive inhibitorer af et naturligt forekommende stof (target), hvor L-stereokemi ville være foretrukket¹¹.
- 6.20.5 Den heteroaromatiske acylgruppe på N-beskyttelsesgruppen som anvendt i bortezomib er ikke vist i nogen af eksemplerne.

Opsummering af resultaterne i WO 904

- 6.21 Sammenfattende ser jeg ikke noget i WO 904 ansøgningens resultater, der ville lede en person eller et team, der forsøger at udvikle proteasominhibitorer, i retning af bortezomibs struktur. Særligt idet:
- 6.21.1 En forsker ville ikke blive ledt i retning af et boronsyre-sprænghoved, om noget er resultaterne i figur 12 og 13 en opfordring til at undersøge aldehyder.

⁹ Jeg har gjort denne antagelse fordi: i) det ville betyde at forfatterne testede to af de tre inhibitorer, der var syntetiseret til at hæmme Chymase; ii) Der er i figur 14 ingen analoger med Tyrosin ved "P3" der lader til at have været undersøgt, selvom mange er valinanaloger; og iii) "EVK" er de tre aminosyrer nærmest N-terminalen af methioninen "M" i APP-sekvensen som vist i figur 5, der er ingen "EYK" sekvens ved denne position.

¹⁰ Side 54, linje 20-23.

¹¹ Betegnelsen "L" beskriver i denne kontekst den tredimensionelle placering af de forskellige aminosyregrupper. Begge enantiomerer har samme kemiske og fysiske egenskaber bortset fra, at de roterer polariseret lys i modsatrettede retninger. Enantiomererne kan endvidere have forskellige farmakologiske egenskaber. Naturligt forekommende stoffer har L-konfigurationen.

- 6.21.2 Der er intet der peger i retning af anvendelsen af dipeptider; ansøgningen viser derimod en præference for tri- og tetrapeptider. I de to tilfælde, hvor der testes et dipeptidsubstrat¹², ses en nedgang i aktiviteten.

Jeg finder ikke denne nedgang i aktivitet, der er forbundet med kortere kædelængde uventet, idet det i 1995 var kendt, at inhibitorer med kortere kædelængde generelt resulterede i forbindelser med lavere potens. Som det er vist i *Vinitzky '94* og *Rock '95* (se henholdsvis bilag 6 og 7), var den foretrukne kædelængde for potentielle proteasominhibitorer tetrapeptider og tripeptider.

- 6.21.3 Data i ansøgningen støtter ikke udtalelsen om, at Leu på P1 foretrækkes, og bortezomib indeholder under alle omstændigheder ikke Leu og Arg på P1 og P2, som det foreslås af ansøgningens fortættelse.

- 6.21.4 Data i WO 904 ansøgningen peger på, at valget af N-terminal vil påvirke en inhibitors aktivitet, men bortezomibs pyrazin-2-carboxy N-terminalgruppe fremgår ikke af ansøgningen og foreslås ikke af nogen af de mange forbindelser, der er nævnt som potentielle inhibitorer.

Det er nu blevet bekræftet, at N-terminalgruppen i bortezomib spiller en aktiv rolle i bindingen af bortezomib til proteasomet. Jeg vedhæfter som bilag 8 en artikel af *Groll et al* (2006), hvori pyrazin-2-carboxygruppen (N-terminalgruppen) af bortezomib viser stærke specifikke interaktioner med residualerne af S3 substratbindingsregionen af proteasomets aktive sites (side 454).

- 6.21.5 Endelig er der ikke nogen celleassayresultater eller *in vitro* resultater i WO 904 ansøgningen, der viser, hvordan nogle af de testede eller foreslåede substrater eller inhibitorer ville virke i en celle eller i en organisme. I praksis kan selv kandidatforbindelser, der viser lovende resultater i kinetiske forsøg *in vitro* vise sig at være uegnede forbindelser, når de testes i celler.

Formel II

- 6.22 På trods af de begrænsede data i WO 904 ansøgningen, har forfatterne foreslået en ekstrem bred formel for noget, der måske kan anvendes til fremstilling af en inhibitor. Dette beskrives på side 10 som "*an inhibitor of a protease, having the formula II*". Jeg er blevet bedt om at beskrive omfanget af denne formel, og hvorvidt bortezomib er omfattet af denne.
- 6.23 Som biokemiker med over 20 års erfaring indenfor proteasom-området har jeg designet og fremstillet mine egne proteasominhibitorer og har også til tider arbejdet sammen med bioorganiske kemikere om at udvikle inhibitorer.
- 6.24 Jeg er blevet bedt om at kommentere på udregningen som vist i bilag 9, der er et estimat på 93.8 billioner¹³ på det antal forbindelser, der er omfattet af Formel II. Som jeg har forstået det, er denne udregning foretaget af Professor Overkleeft til brug for en hollandsk retssag mellem Millennium og Teva.
- 6.25 Efter min mening, er dette estimat på 93.8 billioner forbindelser et signifikant underestimat, idet der er adskillige grupper, der ikke er taget med i udregningen, f.eks. de mulige aminosyrer, der foreslås for position A4 i Formel II. Derudover er der ved flere lejligheder defineret grupper så som "lower alkyl", der behandles som en enkelt enhed, hvorimod en term som "lower alkyl" rent faktisk kunne omfatte et signifikant antal af grupper.

¹² I hydrolyse-test af substrat 31 og 32 i figur 14.

¹³ 93,800,000,000,000 eller 9.38×10^{13} .

- 6.26 Jeg har forstået, at Professor Overkleeft har foreslået at et fagligt kvalificeret team omfattende medicinske kemikere i 1995 i teorien ville have kunnet fremstille og teste cirka 200 forbindelser om ugen, eller 10.400 forbindelser på et år. Med denne hastighed ville det tage dem 9×10^9 (= 9 milliarder) år at undersøge samtlige af de forbindelser, der teoretisk er omfattet af Formel II.
- 6.27 Jeg er enig med Professor Overkleefts konklusion, at det langt fra ville være realistisk at iværksætte et forskningsprojekt, hvor samtlige af de forbindelser, der er omfattet af Formel II skulle fremstilles og undersøges.
- 6.28 Henset til det meget omfattende spænd af strukturer, der er omfattet af denne Formel II, ville jeg kun forvente, at en meget lille andel ville have nogen som helst egenskab som proteasominhibitor, for ikke at tale om potentielle terapeutiske kandidater. En inhibitors effektive virkning afhænger af faktorer så som forbindelsens konformation samt typen og rækkefølgen af de funktionelle grupper. For eksempel:
- 6.28.1 Små ændringer i en forbindelse har stor betydning for den måde, hvorpå de binder til det aktive site. En ændring i én funktionel gruppe vil have betydning for effekten af de andre enheder. Dette kan ses ved betydningen af substitutionerne af substraterne i figur 14, for eksempel har forbindelserne 7-13 den samme N-beskyttelsesgruppe (MeOSuc), Phe ved aminosyre 1 og Val ved aminosyre 3. Forfatterne ændrede kun aminosyre 2, mens resultatet af hydrolysen ændredes fra 0 til 432%. Tilsvarende har substraterne 2 og 45 til 48 de samme fire peptider og adskiller sig kun fra hinanden ved N-beskyttelsesgruppen, og hydrolyseresultaterne varierer fra 10 til 478%.
- Artiklen af *Rock et al*, (1994), vedlagt som bilag 7, viser, at små ændringer i en tripeptidinhibitors rygrads-struktur havde signifikant betydning for forbindelsens virkningsgrad som inhibitor.
- 6.28.2 Som nævnt ovenfor, er der et antal af de foreslåede "inhibitorer" i figur 16 i WO 904 ansøgningen, der har D-konfiguration stereokemi. Det ville være overraskende, hvis en inhibitor, der har den "unaturlige" D-konfiguration, var effektiv mod et naturligt target. Jeg ville forvente, at enhver effektiv inhibitor stereokemisk skulle have L-konfiguration. Dette støttes af data i figur 14, der viser, at den multikatalytiske protease slet ikke hydrolyserer substrater, der har D-konfiguration (se substraterne 3, 25, 26 og 30).
- 6.29 WO 904 beskriver Formel II som en formel for inhibitorer af enhver protease (s.10, linje 2). Som nævnt ovenfor, varierer proteaser enormt i deres struktur og virkemåde og der er tilsvarende enorm variation af deres inhibitorer. Jeg ville ikke forvente, at en inhibitor universelt ville kunne hæmme proteaser fra forskellige klasser, for eksempel både en metalloprotease og en serinprotease, eller en threoninprotease så som proteasomet. Faktisk ville en sådan mangel på specificitet være uønsket i en potentiel farmaceutisk forbindelse. Som diskutert ovenfor var klassifikationen af proteaser under alle forhold i bedste fald usikker i midten af 1990'erne.
- 7 EP 0 788 360 B3 ("EP 360")
- 7.1 Jeg er blevet bedt om at kommentere på de data, der er fremlagt i EP 360, som jeg forstår er et patent der indehaves af Millennium, og som angår bortezomib.
- 7.2 Efter min mening indeholder dette patent data, der viser, at opfinderne fremstillede potente og stærkt selektive inhibitorer. Disse data er vist i eksemplernes tabeller, og jeg vil komme nærmere ind på hver enkelt tabel II – VII nedenfor.

Tabel II

- 7.3 Table II i eksempel 18 lister 93 inhibitorer, der er fremstillet af opfinderne og testet for deres evne til at hæmme 20S proteasomet. Inhibitoreffekten er angivet som en K_i værdi (dissociationkonstanten), hvor lavere værdier indikerer en bedre inhibitorevne. Bortezomib er inhibitoren MG-341 og har en K_i værdi på 0.6 nM, og ligger således i dette forsøg i den bedste tredjedel af de testede forbindelser.
- 7.4 Mange af de forbindelser, der udviste dårligere resultater, kan tilskrives deres strukturelle træk så som D-stereokemi, hvilket ikke er hensigtsmæssigt, når et naturligt forekommende target forsøges hæmmet; eller det kan tilskrives det faktum, at de mangler et boronsyre-sprænghoved. Boronsyrer blev af opfinderne i EP 360 opdaget som værende meget potente inhibitorer af proteasomet (dette er almen viden i dag, men var ikke kendt i 1995).
- 7.5 Denne tabel viser mig også, at ændringer i inhibitorens N-terminal kan influere på K_i værdien. Se for eksempel MG-268 og MG-274, som kun adskiller sig ved N-terminalen og som har K_i værdier på henholdsvis 998 og 3.

Tabel III

- 7.6 Tabel III sammenligner 20S K_i værdien for en dipeptid-boronsyre (MG-274) med det tilsvarende dipeptidaldehyd (d.v.s. de adskiller sig kun ved deres "sprænghoved"). Jeg ville have anset disse resultater som værende væsentlige vidensbidrag i 1995, idet de viser, at dipeptid-boronsyren er en meget effektiv inhibitor i modsætning til aldehydet.
- 7.7 Resultaterne der fremlagdes i EP 360 for dipeptid-inhibitorer var overraskende. Jeg ville have forventet, at en inhibitor med så kort en ikke ville være effektiv og dermed ikke ville være en potent inhibitor, og jeg var overrasket over, hvor potent bortezomib var, da jeg for første gang blev bekendt med dens struktur i 1998. Omkring 1995 fokuserede forskningen på inhibitorer med længere kæder, så som tripeptider og tetrapeptider mens kortere kædelængder blev anset for at være mindre potente.

Tabel IV

- 7.8 Denne tabel sammenligner fem boronsyrers (herunder bortezomibs (MG-341)) og to peptid-aldehyders evne til at hæmme proteasomet og en anden almindelig protease, Cathepsin B. Efter min mening viser denne tabel en række forskellige ting:
- 7.8.1 Boronsyrerne har dissociationkonstanter der er adskillige størrelsesordner bedre (lavere) for 20S proteasomet end for Cathepsin B.
- 7.8.2 De præsterer også bedre end aldehyderne. Jeg har nedenfor lavet en tabel, hvor selektiviteten for hver inhibitor er udregnet ved at dele K_i værdien for Cathepsin B med værdien for proteasomet. En højere værdi indikerer en bedre selektivitet:

Forbindelse	Selektivitet for 20S proteasomet i forhold til Cathepsin B	Inhibitortype
MG-154	0,075	Aldehyd
MG-191	1,421	Aldehyd
MG-262	174.285	Boronsyre
MG-273	1.111.111	Boronsyre
MG-296	2.353	Boronsyre
MG-309	160.976	Boronsyre
MG-341 (bortezomib)	266.667	Boronsyre

7.8.3 Resultaterne i Tabel IV viser, at N-terminalgruppen påvirker inhibitorevnen og selektiviteten. MG-273 og MG-296 adskiller sig kun fra hinanden ved N-terminalen, ligesom MG-309 og MG-341 gør det, dog vises det, at de adskiller sig markant for så vidt angår inhibitorevne samt deres grad af selektivitet mellem de forskellige proteasomer. Denne forskel kan kun forklares med ændringerne i N-beskyttelsesgruppen.

7.9 Samlet set er jeg enig med opfindernes kommentarer på side 43 afsnit 0221 om, at:

"Table IV demonstrates the markedly superior selectivity for the 20S proteasome over other proteases, e.g. Cathepsin B, exhibited by the boronic esters/acids as compared to the peptide aldehydes".

Tabel V

7.10 Opfinderne undersøger derefter selektiviteten af fem boronsyreinhibitorer (herunder MG-341, bortezomib) for 20S proteasomet, sammenlignet med tre almindeligt forekommende serinproteaser. Jeg har igen udregnet selektiviteten ved at dele K_i værdien for hver protease med værdien for 20S proteasomet:

Forbindelse	Antal gange større selektivitet for 20S proteasomet i forhold til:		
	Human Elastase	Leukocyt Cathepsin G	Chymotrypsin
MG-262	500	1.833	233
MG-267	1.500	330.000	23.000
MG-296	21	5.411	44
MG-309	8.537	5.853	567
MG-341	3.833	1.046	536

- 7.10.1 Som ovenfor bemærker jeg, at ændringerne i N-terminalen lader til at påvirke inhibitorevnen og selektiviteten. MG-309 og MG-341 adskiller sig kun fra hinanden ved N-terminalen.
- 7.10.2 Det eneste tripeptid, der undersøges i dette forsøg, er MG-262 og jeg bemærker, at det i de fleste tilfælde er mindre selektivt end de fleste af de undersøgte dipeptider og i særdeleshed mindre selektivt end bortezomib (MG-341).
- 7.11 Jeg er enig med opfindernes udsagn på side 43, afsnit [0222] om, at:

"the selectivity of boronic acid inhibitors of the proteasome is further demonstrated in Table V"

Tabel VI

- 7.12 I eksempel 19 i EP 360 undersøges proteolyseevnen i en musse-myoblast cellelinje. Kort fortalt er metoden i dette forsøg, at proteinerne, der produceres i cellerne, indeholder radioaktive aminosyrer. Når disse proteiner nedbrydes, frigives radioaktiviteten til cellevækstmediet, hvor det måles. Den målte værdi konverteres til en IC₅₀ værdi, som er den koncentration ved hvilken halvdelen af proteasomets aktivitet er hæmmet. En lav værdi indikerer således en god inhibitor. Resultaterne er vist i Tabel VI.
- 7.13 Et cellekulturassay som dette er på trods af sine begrænsninger en god indikator for en inhibitors aktivitet *in vivo*. For at vise gode resultater under disse forhold skal inhibatoren fungere i en celle, den skal f.eks. kunne trænge ind i cellen og fungere under de betingelser, der er i cellen. Disse betingelser er ikke til stede i *in vitro* inhibitor-forsøg som dem, der er vist i eksempel 18. Selvom resultaterne i Tabel II således er nyttige for at kunne identificere forbindelser med god aktivitet, er resultaterne i Tabel VI bedre til at indikere hvilke inhibitorer, der vil være gode *in vivo*.
- 7.14 Der blev testet 47 inhibitorer i Tabel VI med IC₅₀ værdier, der spænder fra 48 til 64.000 nM. MG-341 (bortezomib) har en IC₅₀ værdi på 69 nM, som er det tredje bedste (laveste) resultat. Jeg ved af erfaring, at 69 nM er en meget lav værdi, og at dette kunne være en inhibitor, der ville vise god aktivitet *in vivo*.

Tabel VII

- 7.15 I eksempel 23 sammenlignes tre boronsyreinhibitorers evne til at blokere DTH responsen (Delayed-type Hypersensitivity Response) i mus. Det forklares i patentet, at dette er en måling af en forbindelses evne til at reducere øre-inflammation i en musse-model. Inflammation er forbundet med proteasomaktivitet, idet proteinkompleks NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer af aktiverede B-celler) aktiveres af proteasomet og spiller en kritisk rolle ved inflammation. Inhibering af proteasomet inhiberer derfor produktionen af NF- κ B.
- 7.16 Jeg har ikke foretaget disse test selv, men jeg husker at det var en temmelig almindelig standardtest at udføre i 1995. Efter min opfattelse indikerer et godt resultat i DTH Respons-testen, at testforbindelsen har terapeutisk potentiale. Resultaterne er vist i Tabel VII.
- 7.17 MG-341 (bortezomib) udviser bemærkelsesværdig bedre inhibitorevne end de to andre forbindelser, 90% ved en 3 mg/kg dosis. Det er min erfaring, at forbindelser der viser god aktivitet ved koncentrationer, der er lavere end 10 mg/kg, kan anses som værende gode potentielle farmaceutiske kandidater.

Sammenfattende om EP 360

- 7.18 Sammenfattende viser EP 360 efter min mening dipeptid-boronsyreinhibitorer, der er gode inhibitorer af 20S proteasomet, og som er selektive for 20S proteasomet i forhold til en række andre proteaser.

- 7.19 MG-341 udviser gennemgående god inhibitoraktivitet og selektivitet mod almindeligt forekommende proteaser. Det er en af de forbindelser, der viser det bedste resultat i det cellebaserede assay, og det er tydeligvis den mest effektive forbindelse der blev testet i dyreforsøget.

Konklusion

- 7.20 Ingen af de inhibitorer, der blev foreslået i WO 904 ansøgningen, viser samme gode selektivitet og effekt i et cellelinjeforsøg og i en *in vivo* model, som det der vises for MG-341 (bortezomib) i EP 360. Selektivitet og effektivitet under de forhold, der er i celler, er, sammen med virkningsfuldhed helt afgørende egenskaber for potentielle farmaceutiske inhibitorer. Der er ingen vejledning i WO 904 ansøgningen, der fortæller en fagmand, hvordan en inhibitor-kandidat, der besidder disse egenskaber, skal designes."

Følgende fremgår af den danske oversættelse af patentagent Ejvind J. Christiansens erklæring af 25. august 2017, der er indgivet i nærværende sag:

"Patentsagkyndig erklæring

Advokat Sture Rygaard har bedt undertegnede Ejvind J. Christiansen, europæisk patentagent, Zacco, om at afgive en sagkyndig erklæring vedrørende gyldigheden af DK/EP 0 788 360 til anvendelse i en retssag, der er anlagt af Millennium Pharmaceuticals Inc. mod Teva Denmark A/S.

...

Som grundlag for min erklæring har jeg læst følgende dokumenter

DK/EP 788 360 T5 (bilag 3) ("grundpatentet"), og sagsakterne vedr. DK-omprøvningen CR 2004 00012 (bilag 1)

EP 788 360 B3 (bilag 4) og sagsakterne vedr. EP-sagsbehandlingen

WO 91/13904 (bilag 5)

Vinitsky et al. (bilag 6)

Dom afsagt af byretten i Haag den 25. juli 2017

Dom afsagt af den føderale domstol i Ontario den 26. februar 2015

Professor Overkleefts sagkyndige erklæring af 29. juni 2017

IUPAC-anbefalinger, "Glossary of Class Names of Organic Compounds and Reactive Intermediates Based on Structure", 1995 (uddrag) (bilag G)

1. De bedes give et resumé over patenterbarhedsprøvningen, som har ført til stridspatentet ("EP 360").

1.1 EP 360 er baseret på PCT-ansøgningen WO 96/13266, som oprindeligt blev indleveret til US/PTO (og udsat for international præliminær prøvning af samme).

1.2 Da ansøgningen indtrådte i den regionale fase ved EPO, blev der foretaget en supplerende søgning, således som det er almindeligt for ansøgninger, der er undersøgt af andre patentmyndigheder. Sagsbehandleren citerede EP-ækvivalenten af US 5.169.841 ("Kleeman"), som allerede var blevet citeret i søgningen, der var udført på PCT-ansøgningen af US/PTO, såvel som to intervenerende dokumenter WO 95/24914 (Myogenics Inc.) "WO914" og WO95/25533 (Harvard College) "WO533" (offentliggjort hhv. den 21. og 28. september 1995).

1.3 I den første udtalelse dateret den 19. april 2001 (bilag EJC-2), henviste Examining Division kollektivt til Kleeman, de to ovennævnte WO-ansøgninger og to andre dokumenter, US 5106849 ("Kinder") og US 4.499.082 ("Shenvi"), som også var blevet citeret af US/PTO i søgningen, som oprindeligt blev udarbejdet i forhold til PCT-ansøgningen (WO 96/13266).

Examining Division påpegede et materielt overlap mellem forbindelserne i krav 1 og især modhold 1 (Kleeman), men også modhold 4 (Kinder) og 5 (Shenvi) og bad om en entydig præcisering før prøvning af opfindelseshøjden. Det blev anerkendt, at forbindelserne i krav 1 havde nyhed i forhold til WO-ansøgningerne, som beskriver strukturelt relaterede hovedsageligt tripeptidaldehyder, men ikke boronsyrer eller estere.

1.4 Som svar herpå indleverede ansøgeren et nyt kravsæt, hvor "alkyl" og "aralkyl" var fjernet fra definitionen af N-terminal-beskyttelsesgruppen "P", som således blev begrænset til heteroaryl og heteroarylalkyl. Ansøgeren forklarede, at ingen af modholdene 1 (Kleeman), 4 (Kinder) eller 5 (Shenvi) foreslog eller beskrev en N-terminal-gruppe, indeholdende en heteroaryl- eller heteroarylalkylenhed.

Jeg bemærker, at kravene i patentet senere blev afgrænset til ikke at omfatte "heteroarylalkyl" i definitionen af N-terminal-beskyttelsesgruppen "P" både i den danske omprøvningssag ifølge paragraf 53e i den danske patentlov (2006-2007) og (2008-2009) i en central begrænsningsprocedure ved EPO ifølge artikel 105a i EPK, som det fremgår af de senere DK/EP 360 T5 og EP 360 B3 publikationer. Som følge heraf kan "heteroarylalkyl" lades ude af betragtning i den nedenstående diskussion.

1.5 For at foregribe diskussionen om opfindelseshøjde definerede ansøgeren problemet, som blev adresseret af den foreliggende opfindelse, som:

"tilvejebringelsen af forbindelser, som er potente og meget selektive proteasominhibitorer og som kan anvendes til at inhibere proteasomfunktionen" (ligledes citeret i afsnit [0013] i EP360).

En sådan inhibering kan anvendes inden for behandlingen eller forebyggelsen af bl.a. de sygdomme, der er nævnt i afsnit [0014]-[0022] i EP360, og andre tilstande forårsaget af intracellulær aktivitet. Desuden gjorde ansøgeren gældende at:

1.5.1 Kleeman beskrev alfa-aminoboronsyrederivater som inhibitorer af rennin (en naturlig aspartylprotease). Fagmanden ville ikke have forventet, at ansøgerens modificerede forbindelser ville være anvendelige til inhibering af proteasomfunktionen.

1.5.2 Kinder angår boronsyreanaloger af dipeptider og tripeptider og deres anvendelse til inhibering af tumorvækst ved inhibering af elastase og chymotrypsin. Der er ingen motivation for fagmanden at modificere Kinders forbindelser for at nå frem til ansøgerens heteroarylforbindelser med forventning om at fremstille forbindelser, der har en proteasominhiberende virkning.

1.5.3 Shenvi er rettet mod alfa-aminoboronsyreforbindelser, som har en proteaseinhiberende virkning, især på neutrophil elastase, som er involveret i patenogenesen af emphysem. På denne baggrund ville fagmanden ikke have overvejet at modificere Shenvis forbindelser med forventning om at fremstille forbindelser, der har en proteasominhiberende virkning.

En kopi af besvarelsen er vedlagt som bilag EJC-3.

1.6 I den anden udtalelse anførte sagsbehandleren, at:

“Set i lyset af den sammenlignende argumentation fremlagt af ansøgeren med hensyn til den kendte teknik, der er defineret i udtalelsen dateret den 19. april 2001, kan også opfindelseshøjden anerkendes for den genstand, der ønskes patentbeskyttet”.

Der var nogle få udestående formaliteter såsom en tilpasset beskrivelse, og efter at have bragt dette i orden, *blev ansøgningen godkendt og patentet blev udstedt* den 28. maj 2003. Der blev ikke nedlagt indsigelse.

Som nævnt ovenfor blev der i februar 2006 indleveret en anmodning til DK/PTO om iværksættelse af administrativ omprøvning i henhold til afsnit 53e i den danske patentlov, og der blev i marts 2008 indleveret en anmodning til EPO om begrænsning ifølge artikel 105a i EPK for at begrænse kravene i patentet til ikke at omfatte “heteroarylalkyl” i definitionen af beskyttelsesgruppe P.

2. Hvad er Deres holdning til den kendsgerning, at WO 904 ikke blev anvendt som modhold i forhold til ansøgningen?

2.1 WO 904 er citeret både i afsnit [0002] EP360 og i PCT WO 96/13266 sammen med bl.a. Shenvi, Kinder og Kleeman. Det forekommer således meget usandsynligt, at den amerikanske sagsbehandler ikke også har taget WO 904 i betragtning og anset det for mindre relevant end de andre tre. Da EP-sagsbehandleren udførte den supplerende søgning, tilføjede han de to WO-ansøgninger (WO 914 og WO 533 som nævnt ovenfor i punkt 1.2), idet han gjorde opmærksom på, at de var “dokumenter, der var blevet citeret i ansøgningen” (kode D), se afsnit [0006] og [0007], så det er usandsynligt, at han ikke også har taget WO 904 i betragtning og anset det for at være mindre relevant. Jeg bemærker, at sagsbehandleren søgte i klasse C07K, som er en af de klasser, WO 904 falder ind under.

2.2 Jeg er derfor ikke overbevist om, at nogen af sagsbehandlerne (dvs. hverken ved US/PTO eller EPO) begik en fejl, da de valgte ikke at citere WO 904. EP-sagsbehandleren angav ikke specifikt, hvad der efter hans opfattelse var den “nærmeste kendte teknik”, da han ikke kunne forudse, hvilke begrænsninger ansøgeren ville foretage for at tilvejebringe nyhed, men det ville normalt være modhold 1 (Kleeman). Ansøgeren indtog heller ikke noget standpunkt, men forklarede, hvorfor de nye krav havde opfindelseshøjde i forhold til alle tre modhold, hvorved spørgsmålet om, hvad der skulle betragtes som nærmeste kendte teknik, blev akademisk.

2.4 Anerkendelsen af patenterbarheden i forhold til hele den citerede kendte teknik er ikke overraskende for mig set i lyset af EPO's normale praksis i lignende sager og forekommer mig at være korrekt i betragtning af ansøgerens argumenter og den udførlige eksperimentelle underbyggelse af proteasominhiberingen og dennes selektivitet.

3. Er bortezomib efter Deres opfattelse omfattet af proteasominhibitorerne, der er beskrevet i WO 904?

3.1 Svaret på dette spørgsmål beror i sidste ende på, hvorvidt “heteroarylcarbonyl” eller mere specifikt “(2-pyrazin)carbonyl” N-beskyttelsesgruppen i bortezomib er omfattet af “N-terminal-blokeringsgruppen”, der er defineret på side 8 i WO 904, eller mere specifikt af “arylcarbonyl”.

3.2 Det er min erfaring, at patentansøgere inden for området organisk kemi normalt definerer specifikt, hvad der menes med de forskellige organiske grupper “ifølge opfindelsen”, hvad angår antallet af carbonatomer, mulige substituenten osv. Både for at undgå klarhedsindvendinger i henhold til artikel 84 i EPK og sikre sig muligheder at falde tilbage på, som ikke er i strid med artikel 123 i EPK. An-

søgeren ville også normalt angive specifikke eksempler på de forskellige grupper, som han ønsker at beskytte. Dette påvises ved definitionen af carbonatomerne i alkylsidekæderne i WO 904, som forfatterne specifikt anfører kan substitueres med heteroatomer (se WO 904, side 8, ll. 18-20).

3.4 Hvis beskyttelsen af "heteroaryl" er vigtig, f.eks. fordi en patentansøgning beskriver eksempler på heteroarylforbindelser, vil det være naturligt at angive en definition.

3.5 Hvis vi vender tilbage til definitionerne i WO 904, så forklares det på side 8, linje 15-17, hvad der menes med "aryl":

"Med »aryl« menes der en aromatisk enhed, f.eks. phenyl, med 6 til 18 carbonatomer, som er usubstitueret eller substitueret med en eller flere alkyl-, substitueret alkyl-, nitro-, alkoxy- eller halogengrupper;"

Desuden har jeg læst analysen af definitionerne, der er anvendt i WO 904 i afsnit 43-51, i professor Overkleef's erklæring af 29. juni 2017, hvor han konkluderer, at "arylcarbonyl" som defineret i WO904 - ikke set med en fagmands øjne - ville omfatte "heteroarylcarbonyl". Jeg tilslutter mig helt denne analyse både ud fra et kemisk synspunkt og som patentagent. Der er almindelig enighed om, at definitionerne i et patent skal anvendes til at fortolke dette patent.

3.6 Jeg har fået forklaret, at Teva støtter sig til anbefalingerne fra 1995 vedrørende harmoniseret anvendelse af kemisk nomenklatur inden for organisk kemi, som er udgivet af IUPAC, the International Union of Pure and Applied Chemistry. Først og fremmest er det vigtigt at bemærke, at IUPAC-anbefalinger (inden for organisk kemi eller et andet område) ikke anvendes regelmæssigt af patentmyndighederne som en del af deres patenterbarhedsprøvning. Personligt har jeg aldrig set en udtalelse, der henviste til IUPAC-anbefalinger. Jeg er klar over, at de findes, men har aldrig anvendt dem personligt i forbindelse med mit arbejde. Hvis man imidlertid for argumentationens skyld ser på IUPAC-anbefalingerne fra 1995 (bilag G), så giver dette heller ikke nogen klare retningslinjer. Oplysningen om "arylgrupper" lyder således:

"grupper, der er afledt af *arener* ved fjernelse af et hydrogenatom fra et ringcarbonatom. NOC-regel A-13.5. Grupper, som på tilsvarende måde er afledt af *heteroarener*, er undertiden omfattet af denne definition (se *heteroarylgrupper*)."
(Min understregning)

3.7 Der er således efter min opfattelse intet grundlag for at udvide den ordrette lære i WO904 til hverken at beskytte selve bortezomib eller andre heteroarylforbindelser fra EP360, og bortezomib kan derfor ikke anses for en "udvælgelse" blandt forbindelser i WO 904, for slet ikke at tale om "udvælgelse med ikke-opfindelseshøjde". Hvad enten heteroaryl er beskyttet eller ej, så er imidlertid spørgsmålet, når alt kommer til alt, hvorvidt det var nærliggende at vælge forbindelser, som har lige netop "heteroarylcarbonyl" og mere specifikt 2-pyrazincarbonyl som N-terminal-beskyttelsesgruppen i betragtning af det i WO 904 beskrevne."

Følgende fremgår af professor Knud Jørgen Jensens erklæring af 18. august 2017, der er indgivet til nærværende sag:

"EKSPERTERKLÆRING VEDR. DANSK PATENT NR. DK/EP 0 788 360 T5

Undertegnede, professor Knud Jørgen Jensen, Københavns Universitet, er af advokat Klaus Ewald Madsen blevet bedt om at give min vurdering af dansk patent nr. DK/EP 0 788 360 T5 (herefter betegnet EP 360) på baggrund af den kendte teknik, herunder navnlig WO 91/13904, US 4,499,082 og US 5,106,948.

Advokat Klaus Ewald Madsen har også bedt mig om at give en kort beskrivelse af aminosyrer og peptider samt en kort redegørelse af enzymer, specielt proteasers, og inhibitorers virkemåde.

Jeg er endvidere blevet oplyst om, at EP 360 patentets relevante prioritetsdag er den 16. maj 1995, og at min vurdering derfor skal tage udgangspunkt i, hvad fagmandens viden var på dette tidspunkt.

Jeg er blevet bedt om at give denne vurdering med udgangspunkt i min egen erfaring og viden inden for dette tekniske område samt den litteratur, jeg er blevet præsenteret for af advokat Klaus Ewald Madsen, hvilket drejer sig om følgende dokumenter:

- DK/EP 0 788 360 T5 (Bilag 2)
- WO 91/13904 (Bilag 5)
- US 4,499,082 (Bilag M – KJJ-01)
- US 5,106,948 (Bilag M – KJJ-02)
- US 5,169,841 (Bilag M – KJJ-03)
- WO 95/24914 (Bilag M – KJJ-04)
- Kettner et al. "Inhibition of the Serine Proteases Leukocyte Elastase, Pancreatic Elastase, Cathepsin G, and Chymotrypsin by Peptide Boronic Acid", the Journal of Biological Chemistry, Vol. 259, No. 24, 1984 (Bilag D)
- Tomkinson et al, Biochem J, 1992;286;475-480 (Bilag M – KJJ-05)
- Vinitsky et. al., The Journal of Biological Chemistry, Vol. 269, nr. 47, 1994 (Bilag 6)
- IUPAC Recommendations, "Glossary of Class Names of Organic Compounds and Reactive Intermediates Based on Structure", 1995 (uddrag) (Bilag G)
- Gross and Meienhofer, The Peptides, Vol. 3, Academic Press, New York, side 3-81, 1981 (Bilag H)
- Ghosh et al., "Potent HIV Protease Inhibitors: The Development of Tetrahydrofuranylglycines as Novel P2-Ligands and Pyrazine Amides as P2-Ligands", J. Med. Chem., 36, side 2300-2310, 1993 (Bilag I)
- Shi et al., "Design, synthesis and docking studies of novel dipeptidyl boronic acid proteasome inhibitors constructed from α - and $\alpha\beta$ -amino acids", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 26, side 1958-1962, 2016 (Bilag J)

Min baggrund for at afgive denne erklæring fremgår af vedlagte CV (Bilag M – KJJ-06), hvoraf det fremgår, at jeg siden 2007 har været professor i nanobioscience på Københavns Universitet, siden 2012 ved Kemisk Institut.

Som det også fremgår af mit CV, blev jeg kandidat fra Københavns Universitet i 1990 og opnåede i 1992 en PhD grad ligeledes fra Københavns Universitet (i samarbejde med Carlsberg Laboratorium).

Fra 1993 til 1996 arbejdede jeg som Post Doc på University of Minnesota. Fra 1997 til 2000 var jeg ansat som adjunkt og i perioden 2000-2001 som forskningslektor ved Danmarks Tekniske Universitet. I perioden fra 2001 til 2007 var jeg ansat som lektor ved den Kongelige Veterinær- og Landbohøjskole, hvorefter jeg, som nævnt ovenfor, blev ansat som professor i forbindelse med fusionen med Københavns Universitet.

Jeg har udgivet mere end 130 videnskabelige artikler i internationalt anerkendte tidsskrifter. Jeg er endvidere forfatter og medforfatter på to faglærebøger, der omhandler design og syntese af peptider.

Jeg modtog i 2004 Torkil Holms Forskningspris og i 2012 Leonidas Zervas Award fra European Peptide Society.

Jeg er endvidere medlem af Editorial Board på tre forskellige internationalt anerkendte videnskabelige tidsskrifter.

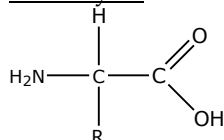
Mit forskningsområde gennem størstedelen af min karriere har været bioorganisk kemi, specielt peptiders kemi. Med udgangspunkt i dette har min forskningsgruppe forsket inden for nanobiovidenskab, kemisk biologi og medicinalkemi. I en årrække har min forskningsgruppe i samarbejde med kolleger på Århus Universitet og i Kina arbejdet med peptid-baserede protease inhibitorer, hvilket har ført til syv artikler inden for dette område.

Jeg er blevet aflønnet for mit timeforbrug i forbindelse med udarbejdelsen af nærværende erklæring. Jeg har ingen økonomiske interesser i nogen af sagens parter.

1. Kort beskrivelse af det tekniske område

1.1 Aminosyrer

En væsentlig bestanddel af alle levende celler er proteiner, der er opbygget af ca. 20 forskellige α -aminosyrer. En α -aminosyre har den kemiske formel vist nedenfor:

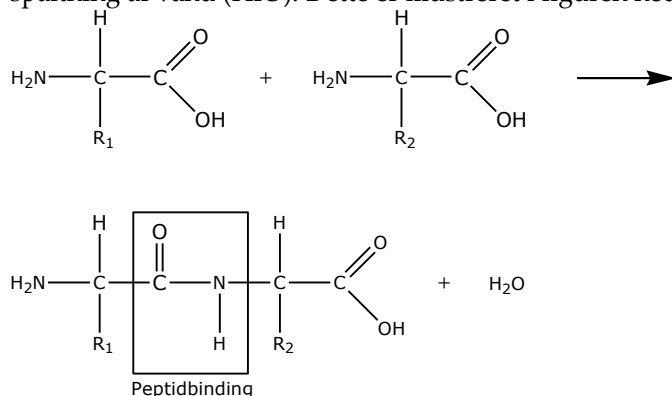


Aminosyrer indeholder således altid en aminogruppe (H_2N -) og en carboxylsyregruppe ($-\text{COOH}$). De enkelte aminosyrer adskiller sig fra hinanden i og med, at R-gruppen i formelen ovenfor er forskellig for de enkelte aminosyrers vedkommende. I den mest simple aminosyre, glycin, er R-gruppen således et hydrogenatom ($\text{R} = \text{H}$), hvorimod R-gruppen i aminosyren alanin er en methylgruppe ($\text{R} = \text{CH}_3$).

Aminosyrer forkortes ofte med tre bogstaver. For eksempel forkortes aminosyren glycin med Gly, og aminosyren alanin forkortes med Ala.

1.2 Peptider

I peptider er aminosyrerne bundet sammen i kæder ved en såkaldt peptidbinding, der dannes, når carboxylsyregruppen i én aminosyre reagerer med aminogruppen i en anden aminosyre under fraspaltning af vand (H_2O). Dette er illustreret i figuren nedenfor:

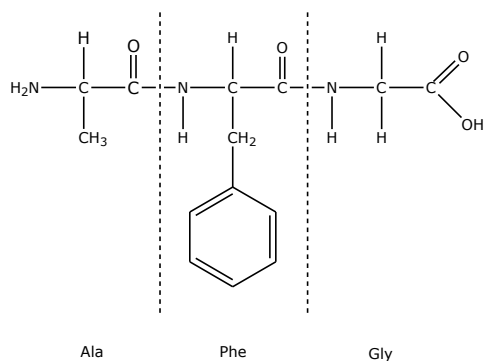


Det simpleste peptid, et dipeptid, består således af to aminosyrer. Et tripeptid består af tre aminosyrer osv.

Når man ønsker at angive rækkefølgen af aminosyrer i et peptid anvendes aminosyrernes forkortede navne, således at man starter med aminosyren, der indeholder den frie (N-terminale) aminogruppe,

ofte angivet med -NH_2 , og slutter med den aminosyre, der indeholder den frie (C-terminale) carboxylsyregruppe, ofte angivet med -COOH .

H-Ala-Phe-Gly-OH angiver således et tripeptid, der består af en N-terminal alanin (Ala) efterfulgt af phenylalanin (Phe), der igen er efterfulgt af en C-terminal glycine (Gly). Dette er illustreret i figuren nedenfor:

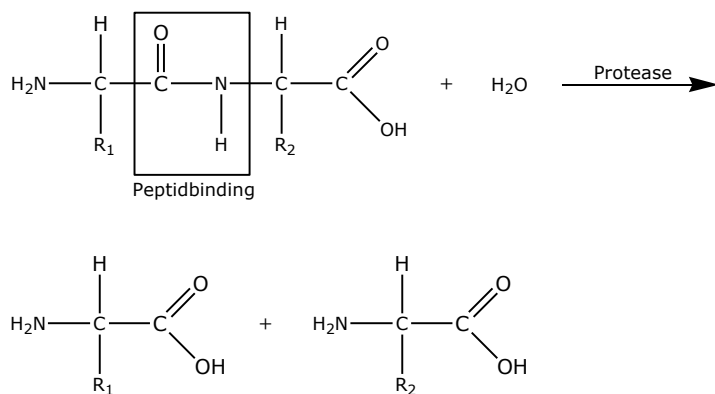


Som oftest anvendes betegnelsen oligopeptid, hvis peptidet indeholder 2-10 aminosyrer, og betegnelsen polypeptid, hvis peptidet indeholder 11-50 aminosyrer. Indeholder peptidet mere end 50 aminosyrer karakteriseres det normalt som et protein. Det skal bemærkes, at der ikke findes en fast grænse mellem oligopeptider, polypeptider og proteiner.

1.3 Enzymer (proteaser)

Enzymer er proteiner, der findes i alle organismer, lige fra encellede bakterier til flercellede planter og dyr. Enzymer er naturens katalysatorer, dvs. et molekyle, der kan forøge hastigheden af kemiske reaktioner, uden selv at blive ændret. Dette betyder, at enzymer kan hjælpe kemiske reaktioner på vej, uden at de selv bliver ødelagt eller forsvinder. Enzymer er en del af stort set alle processer i cellen. I mennesket bliver enzymer bl.a. brugt, når maden skal fordøjes, eller når en muskel skal bevæge sig.

En særlig klasse af enzymer er de såkaldte proteaser (der igen kan inddeles i underklasser afhængig af strukturen af deres active site, altså det sted i proteasens rumlige struktur, hvor selve den kemiske reaktion (spaltningen) foregår). Proteaser er [enzymer](#) som [nedbryder](#) peptider og [proteiner](#) (der kaldes for enzyms [substrater](#)) ved at [spalte](#) [peptidbindingen](#) mellem bestemte aminosyrer i substratet. Mange fordøjelsesenzymer, f.eks. [chymotrypsin](#) og [trypsin](#), er proteaser. Disse proteaser nedbryder således proteiner, der indtages med føden, til mindre peptider og aminosyrer, der så igen kan optages i tarmen. Spaltningen af et dipeptid til to frie aminosyrer er illustreret i figuren nedenfor:



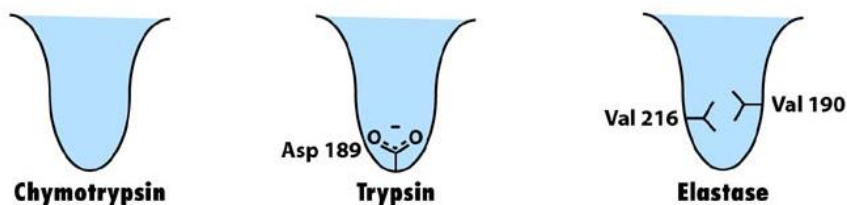
Fordi et enzym er et protein, folder det på en bestemt måde, så det får en helt særlig tredimensionel form, der har stor betydning for dets funktion. Når enzymet er foldet, har det en (eller flere) såkaldt substratbindingsregion, der som regel er formet som en kløft eller et hul på overfladen af enzymet. Tæt på substratbindingregionen findes enzymets "active site", hvor selve katalysen (den kemiske reaktion) foregår. Det er kun nogle bestemte substrater (peptider), der passer til enzymets (proteasens) substratbindingsregion, og man kan, med en klassisk model, forestille sig enzymets og substratets interaktion ved at sammenligne enzymet med en lås, hvor substratet så vil være den nøgle, der lige præcis passer til låsen.

Hvis et molekyle ikke passer ind i et enzyms substratbindingsregion, vil der ikke ske nogen reaktion. Ét bestemt enzym kan således kun katalysere én bestemt (eller meget få) reaktion(er) med et bestemt substrat. Enzymer er med andre ord meget specifikke.

Man kender en lang række proteaser, der hver især er specifikke i forhold til hvor i et peptid spaltningen af peptidbindingen vil foregå. Proteasen chymotrypsin er således karakteriseret ved, at peptidbindingen, der forekommer umiddelbart efter en aminosyre med en "stor" sidekæde, vil blive spaltet, dvs. chymotrypsin vil spalte peptidbindingen mellem en aminosyre med en "stor" sidekæde, såsom eksempelvis phenylalanin (Phe), og den efterfølgende aminosyre. Dette skyldes, at chymotrypsin har en kløft i overfladen (substratbindsregionen) tæt på det active site, hvor den "store" sidegruppe kan fastholdes medens selve spaltningen af peptidbindingen foregår.

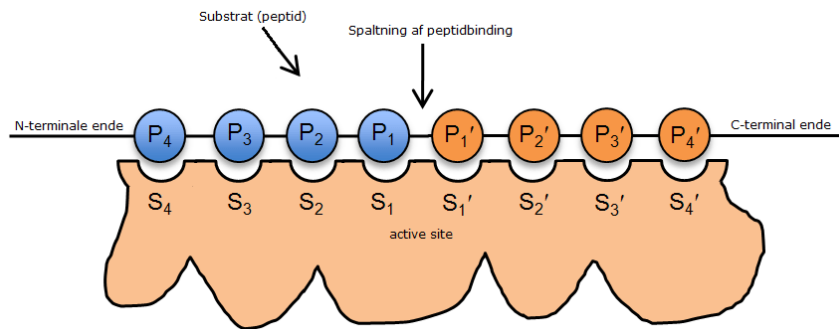
På tilsvarende måde vil proteasen trypsin spalte peptidbindingen mellem en aminosyre med en positivt ladet sidekæde, såsom eksempelvis lysin (Lys), og den efterfølgende aminosyre. Dette skyldes, at trypsin har en negativt ladet kløft i overfladen (substratbindsregionen) tæt på det active site, hvor den positivt ladede sidegruppe kan fastholdes medens selve spaltningen af peptidbindingen foregår.

I proteasen elastase er kløften i overfladen blokeret, hvilket igen medfører, at elastase kun kan spalte peptidbindingen mellem aminosyrer med "små" sidekæder, såsom eksempelvis glycin (Gly) og alanin (Ala), og den efterfølgende aminosyre. Substratbindingsregionen for henholdsvis chymotrypsin, trypsin og elastase er illustreret i figuren nedenfor:



For at lette forståelsen af, hvor i et peptid den protease-katalyserede spaltning foretages, er der vedtaget følgende nomenklatur: Aminosyren umiddelbart før det sted, hvor spaltningen finder sted benævnes P_1 . Den foregående aminosyre benævnes P_2 osv. Aminosyren umiddelbart efter det sted, hvor spaltningen finder sted benævnes P_1' . Den efterfølgende aminosyre benævnes P_2' osv.

Det område (substratbindingsregion) i proteasen, hvor P_1 aminosyren bindes benævnes S_1 og så fremdeles. Dette er illustreret i figuren nedenfor.



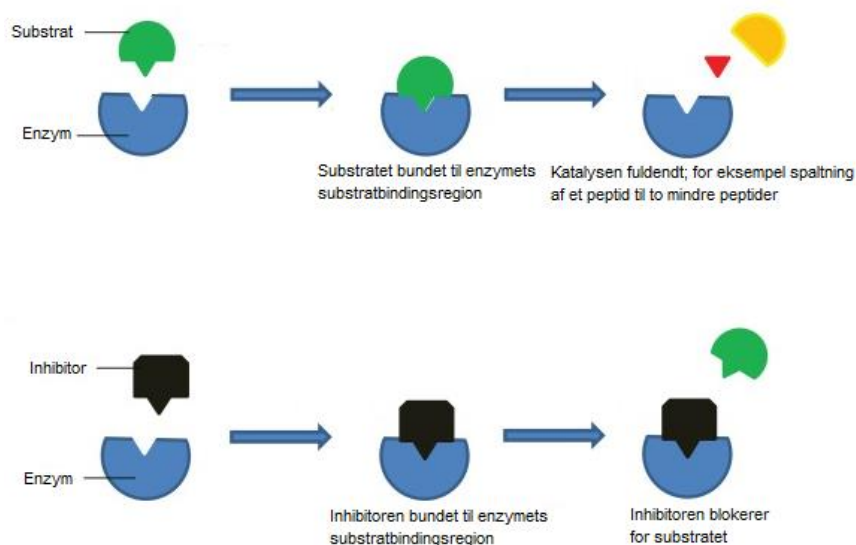
Det vil i langt de fleste tilfælde være strukturen af P₁ aminosyren, der er afgørende for om proteasen vil være i stand til at katalysere spaltningen af et givet peptid. Som nævnt ovenfor vil proteasen chymotrypsin kun katalysere spaltningen af et peptid, hvor P₁ aminosyren har en "stor" sidekæde (såsom eksempelvis phenylalanin (Phe)), og proteasen trypsin vil kun katalysere spaltningen af et peptid, hvor P₁ aminosyren har en positivt ladet sidekæde (såsom eksempelvis lysin (Lys)). Hvorvidt de øvrige aminosyrer i peptidet (dvs. P₂, P₃, P₁', P₂' osv.) "matcher" de tilsvarende substratbindingsregioner i proteasen (dvs. S₂, S₃, S₁', S₂' osv.) kan have nogen betydning for, hvor godt substratet bindes til proteasen, og dermed, hvor hurtigt og effektivt den protease-katalyserede spaltning vil foregå. Det er dog, som nævnt ovenfor, i langt de fleste tilfælde P₁-S₁ interaktionen (dvs. hvor godt P₁ aminosyren "passer ind" i proteasens S₁ substratbindingsregion), der er afgørende for, hvor hurtigt og effektivt den protease-katalyserede spaltning vil foregå.

1.4 Inhibitorer

En (enzym)inhibitor er et molekyle, der binder til enzymet og forringer dets aktivitet. Der findes flere forskellige typer inhibitorer, der virker på forskellig måde. I det følgende vil der alene omtales såkaldte "kompetitive inhibitorer". En kompetitiv inhibitor vil, på samme måde som et substrat, passe ind i enzymets substratbindingsregion, og vil således konkurrere om enzymets substratbindingsregion med substratet; jo bedre inhibatoren passer ind i enzymets substratbindingsregion, jo mere effektivt vil det være i stand til at udkonkurrere substratet, og jo mere effektiv vil inhiberingen af enzymet være.

En inhibitor er designet (enten i laboratoriet eller fra naturens hånd) på en sådan måde, at den passer ind i enzymets substratbindingsregion, men uden at enzymet er i stand til at spalte inhibatoren. En inhibitor vil således være "låst fast" i enzymets substratbindingsregion og blokere for substratets binding i substratbindingsregion og dermed forhindre enzymet i at spalte substratet.

Inhibering af et enzym er illustreret skematisk i figuren nedenfor. I den øverste del af figuren er vist et enzym og et substrat, der passer ind i enzymets substratbindingsregion, og hvor enzymet derfor er i stand til at katalysere den kemiske reaktion (for eksempel spaltningen af et givet peptid til to mindre peptider). I den nederste del af figuren er det samme enzym vist med en inhibitor, der ligeledes passer ind i enzymets substratbindingsregion, dvs. inhibatoren blokerer således for substratet.



Som det forstås, er det på den ene side vigtigt, at inhibitoren bindes effektivt i enzymets substratbindingsregion, medens det på den anden side også er afgørende, at inhibitoren ikke spaltes og dermed igen forlader enzymets substratbindingsregion.

Ved design af proteaseinhibitorer er det således vigtigt, at inhibitoren ligner substratbindingsregionen så meget som muligt, det vil navnlig sige at S_1 - P_1 interaktionen (på samme måde som for et substrat) er effektiv.

Der findes flere forskellige måder at sikre sig, at proteaseinhibitoren ikke spaltes. En ofte benyttet strategi er at fremstille et peptid med eksempelvis strukturen P_3 - P_2 - P_1 , dvs. hvor den aminosyre (P_1), der er vigtigst for binding til proteasens substratbindingsregion, er den C-terminale aminosyre, men hvor den C-terminale carboxylsyregruppe er blevet modificeret. Såfremt carboxylsyregruppen modificeres på passende vis kan man sikre sig, at den modificerede gruppe reagerer med proteasens active site og således bindes kemisk til proteasen.

Eksempler på sådanne inhibitorer er talrige, og den videnskabelige artikel af Tomkinson et al. (Bilag M – KJJ-05) angiver således chymotrypsininhibitorer med den generelle struktur Arg-Leu-Phe-X, hvor en carboxylsyregruppe ($X=OH$) erstattes med et aldehyd, et amid, et imidate eller en semicarbazon. Det bemærkes, at inhibitorens P_1 aminosyre er phenylalanin (Phe), der som nævnt ovenfor passer til chymotrypsins S_1 substratbindingsregion og dermed sørger for, at inhibitoren overhovedet genkendes af chymotrypsin. Det bemærkes endvidere, at carboxylsyregruppen i den C-terminale Phe er modificeret således, at inhibitoren vil reagere med chymotrypsins active site og dermed bindes kemisk til chymotrypsin.

Hvor effektivt en given inhibitor er i stand til at inhibere et givent enzym udtrykkes ofte ved den såkaldte inhiberingskonstant (K_i). Inhiberingskonstanten angiver den mængde (koncentration) af inhibitor, der skal til for at reducere enzymets aktivitet med 50%. Det bemærkes, at jo lavere K_i en given inhibitor har, des mere effektiv (potent) er inhibitoren.

For at en inhibitor kan anvendes som lægemiddel, er det ofte nødvendigt, at inhibitoren udviser høj selektivitet, dvs. at inhibitoren, udover effektivt at inhibere det ønskede enzym, kun i ringe grad eller slet ikke inhiberer andre enzymer, idet inhibering af andre enzymer, der har betydning for kroppens funktion, potentielt vil kunne give anledning til utilsigtede bivirkninger.

Det er desuden et meget vigtigt aspekt ved inhibitoren for at komme i betragtning som lægemiddel kandidat, at den kan formuleres på en passende måde i et farmaceutisk præparat, have egnede farmakokinetiske karakteristika, herunder være stabil (med en rimelig halveringstid), kunne optages i cellen (biotilgængelighed) og ikke være giftig eller have utilsigtede bivirkninger, herunder ikke indeholde uhensigtsmæssigt reaktive grupper eller være non-selektiv.

En proteaseinhibitor kan overordnet set beskrives ved følgende strukturelle og funktionelle elementer/grupper:

En "warhead"-gruppe, der binder til og blokerer det aktive site i proteasen.

En aminosyresekvens (som giver bindingsspecificitet), der binder til eller i nærheden af det aktive site i proteasen.

Beskyttelses/blokeringsgrupper: Yderligere grupper kan introduceres til molekylet for at opnå en stabil struktur (kemisk og biologisk) eller for at optimere fysisk-kemiske egenskaber (fx opløselighed).

Ovenstående elementer/grupper er beskrevet nærmere på side 11-12 i svarskriftet af 14. august 2017.

2 Dansk patent nr. DK/EP 0 788 360 T5 ("EP 360")

2.1 Beskrivelse

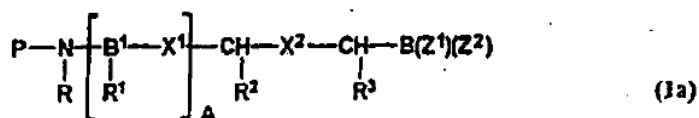
På side 1, linje 2-4 (*Opfindelsens/område*) beskrives det helt generelt, at opfindelsen angår boronsyre- og boronsyreesterforbindelser samt deres fremstilling og anvendelse.

På side 1, linje 7-18 (*Beskrivelse af kendt teknik*) henvises til kendt litteratur, der beskriver fremstilling af boronsyre- og boronsyreesterforbindelser. Det forklares, at sådanne forbindelser har vist sig at være inhibitorer for visse proteaser (benævnt proteolytiske enzymer i dette afsnit) samt at visse af disse forbindelser har vist sig effektive til at inhibere væksten af kræftceller. Det fremgår endvidere, at N-terminal peptidylboronsyreestere og syreforbindelser såvel som deres evne som inhibitorer var kendt i 1995. I den forbindelse henviser EP 360 bl.a. til WO 91/13904 ("WO 904").

På side 1, linje 19-26 omtales 20S proteasomet, og dets struktur samt betydning for cellens nedbrydning (spaltning) af proteiner diskuteres. I de efterfølgende afsnit beskrives baggrunden for opfindelsen nærmere, ligesom der henvises til en lang række videnskabelige publikationer, der beskriver forskellige inhibitorer af 20S proteasomet.

Under "*Resume af opfindelsen*", side 2, linje 39 og frem, beskrives en række såkaldte udførelsesformer. Under overskriften "*Beskrivelse af foretrukne udførelsesformer*", der strækker sig fra side 4 til side 20, beskrives forskellige boronsyre- og boronsyreesterforbindelser.

Rent indledningsvist beskrives disse med henvisning til den generelle formel 1a:



Herefter defineres de enkelte grupper P, R, B¹, R¹, X¹, R², X², R³, Z¹ og Z² og A. Det bemærkes, at formel 1a ikke er begrænset til peptidinhibitorer, men såfremt de enkelte grupper i formel 1a vælges således, at der rent faktisk er tale om et peptid, da angiver formel 1a peptidinhibitorer, der enten er di- tri- eller tetrapeptider afhængig af om A vælges til at være 0, 1 eller 2.

I resten af afsnittet (frem til side 20) anføres forskellige definitioner af forskellige begreber, og foretrukne valg af ovennævnte grupper beskrives. Det bemærkes, at N-(2-pyrazinyl)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre (bortezomib) er nævnt på side 13, linje 24, som en egnet proteasominhibitor.

Fra side 20 til 25 beskrives inhibitorernes forskellige medicinske anvendelser, primært indenfor forskellige typer af kræftbehandling.

Eksempel 1 til 17 beskriver den kemiske syntese af en række inhibitorer.

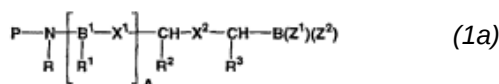
Eksempel 18 til og med 23 vedrører forsøg med inhibitorerne. De eksperimentelle data diskuteres yderligere under punkt 2.3 nedenfor.

Fra side 64 til 67 er patentkravene angivet.

2.2 Patentkrav

Krav 1 angår forbindelser, samt farmaceutisk acceptable salte deraf, der er beskrevet med henvisning til den generelle formel 1a:

"1. Forbindelse med formlen:



eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvor

P is R⁷-C(O)-, R⁷-NH-C(O)-, R⁷-O-C(O)- eller R⁷-SO₂, hvor R⁷ er heteroaryl; eller når P er R⁷-C(O), kan R⁷ også være N-morpholinyl;

B¹ er ved hver forekomst uafhængigt enten N eller CH;

X¹, er ved hver forekomst uafhængigt enten -C(O)-NH-, -CH₂-NH-, -CH(OH) - CH₂-, -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH₂-NH-, -CH=CH-, C(O)-CH₂-, SO₂-NH-, -SO₂-CH₂- eller -CH(OH)-CH₂-C(O)-NH-, forudsat at når B¹ er N, så er X¹ forbundet til B¹ er -C(O)-NH-;

X² er enten -C(O)-NH-, -CH(OH)-CH₂-, -CH(OH)-CH(OH)-, -C(O)-CH₂-, SO₂ - NH-, -SO₂-CH₂- eller -CH(OH)-CH₂-C(O)-NH-,

R er hydrogen eller alkyl, eller R danner sammen med den hosliggende R¹ eller, når A er nul, danner sammen med den hosliggende R² et nitrogenholdigt mo-no, bi- eller tri-cyklisk mættet eller delvist mættet ringsystem med 4-14 ringatomer, der eventuelt kan være substitueret med en eller to keto, hydroxy, alkyl, aryl, aralkyl, alkoxy eller aryloxy;

R1 er ved hver forekomst uafhængigt enten hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, en 5-10 leddet mættet, delvist mættet eller aromatisk heterocyclisk gruppe eller -CH₂-R₅, hvor ringdelen af enhver af denne aryl, aralkyl, alkaryl eller heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;

***R² er enten** hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, en 5-10 leddet mættet, delvist mættet eller aromatisk heterocyclisk gruppe **eller -CH₂-R₅, hvor ringdelen af enhver af denne aryl,** aralkyl, alkaryl eller heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;*

***R³ er enten** hydrogen, **alkyl,** cycloalkyl, aryl, en 5-10 leddet mættet, delvist mættet eller aromatisk heterocyclisk gruppe eller -CH₂-R₅, hvor ringdelen af enhver af denne aryl, aralkyl, alkaryl eller heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;*

***R₅** er ved hver forekomst enten **aryl,** aralkyl, alkaryl, cycloalkyl, en 5-10 leddet mættet, delvist umættet eller aromatisk heterocyclisk gruppe eller -W-R₆, hvor W er en chalcogen og R₆ er alkyl, hvor ringdelen af enhver af denne aryl, aralkyl, alkaryl, eller den heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;*

***Z¹ og Z² er uafhængigt af hinanden** enten alkyl, **hydroxy,** alkoxy eller aryloxy, eller Z¹ og Z² danner sammen en del afledt af en dihydroxyforbindelse med mindst to hydroxygrupper adskilt af mindst to forbindende atomer i en kæde eller ring, hvilken kæde eller ring omfatter carbonatomer og eventuelt et heteroatom eller heteroatomer, det kan være N, S eller O; og*

***A is 0, 1 or 2.**" (hvor valgene, som fører til bortezomib, er markeret med fed)*

I krav 1 defineres de enkelte grupper P, R, B¹, R¹, X¹, R², X², R³, Z¹ og Z² og A, som anført ovenfor. Formel 1a omfatter både di-, tri- og tetrapeptider afhængig af om A vælges til at være 0, 1 eller 2.

I kravene 2 til 21 anføres stadig snævrere definitioner af de i formel 1a anførte grupper P, R, B¹, R¹, X¹, R², X², R³, Z¹ og Z² og A.

Krav 22 angår ni specifikke boronsyreforbindelser, herunder N-(2-pyrazinyl)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre (bortezomib), samt deres farmaceutisk acceptable salte.

Krav 23 er helt specifikt rettet mod N-(2-pyrazinyl)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre (bortezomib) samt dets farmaceutisk acceptable salte.

Krav 24 angår et farmaceutisk præparat, der, udover at indeholde en af de i krav 1 til 23 definerede boronsyre- eller boronsyreesterforbindelser, også indeholder et farmaceutisk acceptabelt bæremiddel eller fortyndingsmiddel.

Krav 25 angår et farmaceutisk præparat som defineret i krav 24, hvor boronsyre- eller boronsyreesterforbindelsen er til stede i en mængde, der kan inhibere proteasomfunktionen hos et pattedyr.

Krav 26 angår anvendelsen af en af de i krav 1 til 23 definerede boronsyre- eller boronsyreesterforbindelser til fremstilling af et farmaceutisk præparat til forskellige behandlinger, herunder inhibering af vækst af kræftceller.

Krav 27 henviser tilbage til krav 26 og anfører, at de behandlinger, der er nævnt i krav 26, er rettet mod personer, der er blevet diagnosticeret med, eller har risiko for at udvikle, en af følgende sygdomme: vævsfrastødning, organfrastødning, arthritis, infektion, dermatosis, inflammatorisk tarmsygdom, astma, osteoporosis, osteoarthritis og autonome sygdomme.

2.3 Eksperimentelle data i EP 360

Som nævnt ovenfor omfatter beskrivelsen for EP 360 en række forsøg, der har til hensigt at underbygge virkningen af inhibitorerne, som er defineret ifølge patentkravene for EP 360.

Disse forsøg er som nævnt beskrevet i eksempel 18 til 23. Jeg vil gennemgå resultaterne og deres betydning nedenfor.

I eksempel 18 (*Kinetiske eksperimenter*) er anført resultater for inhiberingen af 20S proteasomet med en række boronsyre- og boronsyreesterforbindelser, dog primært boronsyreforbindelser, og effektiviteten af inhiberingen er i Tabel II angivet ved deres K_i værdi, det vil sige deres affinitet for 20S proteasomet.

Tabel II viser data for inhibering af 20S proteasomet for 92 forbindelser (lavere K_i indikerer bedre inhibitor binding). Samtlige undersøgte forbindelser har leucin (Leu) i P1 positionen. K_i værdien for bortezomib (der har det interne nummer MG-341) er på side 53 angivet til at være 0,6 nM. 28 forbindelser er bedre end MG-341 (bortezomib).

16 af de 28 forbindelser, som er bedre end MG-341 (bortezomib), har ikke en heteroaryl- eller N-morpholincarbonyl-beskyttelsesgruppe og er dermed ikke omfattet af krav 1 ifølge EP 360. Det vil sige, at over halvdelen af de forbindelser, som er bedre end bortezomib, ikke indeholder en heteroaryl- eller N-morpholincarbonyl-beskyttelsesgruppe.

Det skal også bemærkes, at der er testet en række øvrige inhibitorer, der er identiske med bortezomib, bortset fra, at den N-terminale beskyttelsesgruppe ikke er (2-pyrazin)carbonyl. Disse forbindelser er MG-309, MG-336, MG-343, MG-350, MG-352, MG-353, MG-356, MG-358, MG-361 og MG 380. Bortset fra MG-380, der har en K_i værdi på 4.4 nM, har alle de øvrige bortezomib-lignende forbindelser K_i værdier i området fra 0,14 til 0,82 nM, dvs. K_i værdier af samme størrelsesorden som bortezomib.

Følgende fem forbindelser MG-350 ($K_i=0,14$), MG-352 ($K_i=0,15$), MG-353 ($K_i=0,15$), MG-356 ($K_i=0,13$), MG-358 ($K_i=0,17$) har samme dipeptidsekvens som bortezomib (MG-341; $K_i=0,6$), nemlig Phe-Leu, men en beskyttelsesgruppe, som ikke indeholder en heteroaryl eller N-morpholincarbonyl-gruppe. De er således ikke omfattet af krav 1 i EP 360. Som det kan ses, er de fem forbindelser umiddelbart mere potente inhibitorer af 20S proteasomet end bortezomib med heteroaryl-beskyttelsesgruppen, (2-Pyz)-C(O).

MG-336 ($K_i=0,25$) og MG-343 ($K_i=0,42$), MG-361 ($K_i=0,41$) og MG-380 ($K_i=4,4$) har samme dipeptidsekvens som bortezomib, men en anden heteroaryl-beskyttelsesgruppe. Med undtagelse af MG-380 har disse ligeledes en højere affinitet for 20S proteasomet end MG-341 (bortezomib), men lidt lavere end de ovennævnte fem forbindelser (der som nævnt ikke er omfattet af krav 1 ifølge EP 360).

De bedste resultater (K_i mindre end 0,1) blev rapporteret for følgende forbindelser anført med den bedste først: MG-304 ($K_i=0,022$), MG-329 ($K_i=0,03$), MG-261 ($K_i=0,032$), MG-262 ($K_i=0,035$), MG-298 ($K_i=0,075$) og MG-328 ($K_i=0,088$). Det er kun MG-298, som rent faktisk indeholder en heteroaryl-beskyttelsesgruppe og dermed er omfattet af definitionen i krav 1 ifølge EP 360.

Tabel III omfatter kun resultater for to peptidderivater (MG-105 og MG-274) afledt fra dipeptidet Leu-Leu angiveligt for at vise, at boronsyreforbindelser er mere potente i forhold til tilsvarende aldehydforbindelser. Den N-terminale beskyttelsesgruppe er angivet til Z (Carbobenzyloxy), som ikke er en heteroaryl beskyttelsesgruppe.

MG-274 (boronsyreforbindelsen) er således ikke omfattet af krav 1 ifølge EP 360. Forsøget viser derfor ikke, at boronsyreforbindelserne ifølge opfindelsen generelt er bedre end tilsvarende aldehydforbindelser.

Tabel IV viser i lighed med Tabel II affiniteten (K_i) for 20S proteasomet, men disse værdier sammenlignes nu med tilbøjeligheden til at hæmme en anden protease, Cathepsin B. Tabel IV anfører kun værdier for syv inhibitorer. Det kan konstateres, at to aldehyder er medtaget, men at alle de bedste forbindelser i Tabel II ikke er medtaget. Det er således kun MG-262, som er medtaget blandt de bedste forbindelser fra Tabel II. MG-262 udviser en høj selektivitet samt som nævnt en noget højere affinitet for 20S end MG-341 (bortezomib).

Blandt de syv inhibitorer i Tabel IV skiller MG-341 (bortezomib) sig ikke ud med hensyn til højest selektivitet. MG-273 har rent faktisk både en bedre/lavere K_i -værdi og en højere/bedre selektivitet ($0,18:200.000 = 1:1.111.111$ for MG-273 vs. $0,6:160.000 = 1:266.667$ for bortezomib).

Tabel V viser selektiviteten for fem forbindelser nu mod tre proteaser. Sammenlignet med forbindelserne i Tabel IV er MG-154, MG-191 og MG-273 udeladt, mens MG-267 er taget med.

MG-273, som udviste den højeste selektivitet i det foregående selektivitetsforsøg illustreret i Tabel IV er ikke medtaget i det udvidede selektivitetsforsøg illustreret i Tabel V.

Heller ikke de bedste inhibitorer fra Tabel II er inkluderet i Tabel V.

MG-341 (bortezomib) skiller sig igen ikke ud med hensyn til selektivitet. MG-309 fremstår rent faktisk mere selektiv. MG-267 har en højere affinitet for 20S proteasomet men en lidt lavere selektivitet i forhold til Elastasen $0,1:150=1:1.500$), men en temmelig høj selektivitet i forhold til Cathepsin G ($0,1:33.000= 1:330.000$) og Chymotrypsin ($0,1:2.300=1:23.000$).

Tabel VI viser data relateret til inhibering i celler og omfatter data for 47 forbindelser. Udvalget af forbindelser virker tilfældigt og MG-267, der var en af de mest lovende forbindelser ifølge Table V, er for eksempel ikke omfattet.

Hvor MG-341 (bortezomib) har en IC_{50} -værdi på 69 nM, har 5 andre inhibitorer ligeledes en IC_{50} værdi under 100 nM, to inhibitorer, MG-329 og MG-343, har endda en lavere IC_{50} -værdi end MG-341. MG-341 udviser igen en god inhibitionsevne, men det samme gør fire andre inhibitorer.

Det kan konstateres, at MG-350, MG-352, MG-353, MG-356 og MG-358, der har samme dipeptidsekvens som MG-341 (bortezomib), nemlig Phe-Leu, men en beskyttelsesgruppe forskellig fra heteroaryl- eller N- morpholincarbonyl-gruppe, ikke er medtaget i forsøget, som ligger til grund for resultaterne i tabel VI, selvom disse forbindelser har en mere potent virkning end MG-341 (bortezomib) i Tabel II. Ved at medtage disse forbindelser i forsøget kunne man have belyst om der var fordele ved beskyttelsesgruppen ifølge EP 360 i forhold til den kendte teknik. Forbindelserne MG-350, MG-352, MG-353, MG-356 og MG-358 er som nævnt nedenfor under punkt 3.1 omfattet af WO 904, men ikke af EP 360.

Tabel VII viser resultatet af in vivo forsøg på DTH responset i mus og sammenligner tre forbindelser, herunder MG-341 (bortezomib). Det er uklart, hvorfor andre forbindelser, der umiddelbart virker som bedre kandidater baseret på de forudgående forsøg, ikke er medtaget.

På baggrund af Tabel VI ville MG-328 (IC50-værdi på 69 nM i Tabel VI), MG-329 (IC50-værdi på 48 nM i tabel VI) og MG-343 (IC50-værdi på 57 nM i Tabel VI) have været mere oplagte bud til sammenligning med bortezomib, MG-341 (IC50-værdi på 69 nM i tabel VI). I stedet har man valgt MG-296 (IC50-værdi på 738 nM i tabel VI) og MG-309 (IC50-værdi på 250 nM i tabel VI) uden nærmere forklaring.

De samme betragtninger gør sig gældende i forhold til de bedste forbindelser ifølge Tabel II-IV omtalt ovenfor, som ligeledes ikke er medtaget i forsøget, som ligger til grund for resultaterne i Tabel VII.

Forsøgene udført i eksemplerne i EP 360 synes ikke at være udformet og udført med henblik på at vise, at forbindelserne ifølge EP 360 er bedre inhibitorer end de allerede kendte forbindelser, såsom MG-350, MG-352, MG-353, MG-356 og MG-358 omfattet af WO 904 eller eksempelvis MG-261 og MG-262 omfattet af blandt andet WO 904, US 082 og US 948.

Det eksperimentelle design af EP 360 gør det ikke muligt at foretage nogen direkte sammenligning af eller konklusion i relation til, om boronsyreforbindelserne ifølge krav 1 med en N-terminal heteroaryl- eller 4-morpholincarbonyl-beskyttelsesgruppe er bedre end tilsvarende forbindelser med andre beskyttelsesgrupper. For at kunne drage en sådan konklusion er det nødvendigt at sammenligne forbindelser med samme peptidsekvens, hvor kun beskyttelsesgruppen ændres, som eksempelvis en sammenligning af MG-341 (bortezomib) med MG-350, MG-352, MG-353, MG-356 og MG-358. Denne sammenligning er kun foretaget i Tabel II i EP 360, hvor disse forbindelser som nævnt ovenfor er mere potente end MG-341 (bortezomib). Sammenligningen skal udføres på en konsistent måde igennem forsøgsrækken for, at der kan drages nogen form for konklusion i relation til en forskel i potentialet som inhibitor.

Når tilmed de forbindelser, som opnår de bedste resultater, ikke medtages i efterfølgende forsøg i ovennævnte forsøgsrække, kan man ikke som fagmand konkludere, at der er en fordelagtig virkning ved forbindelserne ifølge EP 360, endsige ved MG-341 (bortezomib).

Det er således ikke underbygget eksperimentelt, at der er nogen virkning forbundet med boronsyre-peptidinhibitorerne ifølge krav 1 i EP 360 med den N-terminale heteroaryl- eller 4-morpholincarbonyl-beskyttelsesgruppe i forhold til de kendte boronsyreforbindelser med andre kendte beskyttelsesgrupper, som er beskrevet i WO 904, US 082 og US 948, såsom MG-261 og MG-262 (se afsnit 3.1, 3.2 og 3.3 nedenfor).

3 Kendt teknik

3.1 WO 1991/13904 ("WO 904")

International patentansøgning, WO 904, offentliggjort d. 19. september 1991 er nævnt i EP 360 i andet afsnit.

WO 904 beskriver peptid-inhibitorer af chymotrypsin-lignende proteaser, herunder boronsyre-inhibitorer for 20S proteasomet, der omtales som "the multicatalytic protease" (den multikatalytiske protease).

Det fremgår af WO 904, side 51, linje 12-15:

"The novel peptide analog inhibitors are substantially more potent blockers of the multicatalytic protease chymotrypsin activity than any previously described inhibitor" (emphasis added).

I den forbindelse skal det bemærkes, at enzymet "multicatalytic protease" er det samme som proteasome enzyme complex" eller "20S proteasome", som omtales i EP 360.

WO 904 bekræfter denne forståelse på side 41, linje 21-27:

"[T]he multicatalytic protease identified in mammalian brain [...] has also been referred to in the literature as [...] "proteasome" [...]" (emphasis added).

WO 904 fokuserer på forbindelserne til anvendelse i forbindelse med behandling af alzheimers sygdom. Det var dog alment kendt i 1995, at hæmning af 20S proteasomet kunne være nyttigt i forbindelse med hæmning af cellevækst, herunder cancercellevækst, og der var følgelig interesse for udvikling af proteasom-inhibitorer til denne indikation.

20S proteasom-inhibitorerne beskrevet i WO 904 har den samme overordnede struktur som andre protease-inhibitorer og består overordnet af de samme funktionelle og strukturelle elementer, som inhibitorerne i for eksempel EP 360. Dvs. et hoved ("warhead"), som binder og blokerer enzymets "active site", et strukturelt element bestående af en kort eller længere aminosyre-kæde, som er det strukturelle element, der fører hovedet til "active site" samt en beskyttelses/blokeringsgruppe, som beskytter inhibatoren fra utilsigtet enzymatisk nedbrydning i cellen.

WO 904 beskriver på side 10 inhibitorer repræsenteret ved formel II: R-A4-A3-A2-Y. Derudover beskriver WO 904 de strukturelle elementer for forbindelserne, der er nødvendige for inhibering af 20S proteasomet. Det fremgår blandt andet af følgende passage på side 10, linje 1-30:

"In a fourth aspect, the invention features an inhibitor of a protease, having the formula II:

II: R-A4-A3-A2-Y

where R, A4, A3, and A2 are as described above, and Y is a group reactive with the active site of the protease. These inhibitors have therapeutic utility derived from their ability to inhibit the enzyme "chymase" or the enzyme "multicatalytic protease" or related enzymes.

These inhibitors include peptide sequences protected at their N-terminus by a protecting group, and attached at their C-terminus by a covalent bond to a moiety Y, which interacts strongly with functional groups located near the reactive site of the enzyme.

The N-terminal blocking group provides metabolic stability to the composition by reducing or eliminating its ability to be degraded by endogenous aminopeptidases. The carboxyl terminal moiety Y allows a strong chemical interaction, mediated by covalent or non-covalent bond formation, at the active site of the enzyme to effectively inactivate the en-

zyme. Y is a group which strongly interacts with functional groups in or near the enzyme active site and is covalently attached to the carbonyl group of amino acid A2 by an amide bond. It is provided with a lipophilic side chain substituent R2, which interacts with the lipophilic substituent recognition site of the enzyme to be inhibited, e.g., chymase or the multicatalytic protease, and with a functional group R3, which can react with or interact with an adjoining serine hydroxyl group to form a transition-state analog" (Min understregning).

Det fremgår af definitionerne ifølge WO 904 at resterne i formel II ovenfor kan have følgende betydninger:

R kan være en N-terminal beskyttelsesgruppe (se side 5, linje 29, og side 9, linje 9-10, eller krav 12);

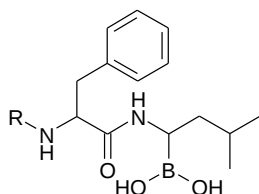
A4 kan være en kovalent binding (se side 5, linje 30, og side 9, linje 11, eller krav 12);

A3 kan være en kovalent binding (se side 5, linje 32-33, og side 9, linje 13-14, eller krav 12);

A2 kan være en hydrofobisk aminosyre, som kan være phenylalanin (se side 6, linje 7-8, side 9, linje 17-18, eller krav 12);

Y kan være en struktur ifølge formel III, det vil sige $\text{-NH-CH(R}_2\text{)R}_3$ (se side 11, linje 1-4 eller krav 13), hvor R2 kan være en isobutyl-rest (se side 11, linje 9 eller krav 13-15) og R3 kan være en B(OH)_2 -gruppe (se side 11, linje 15).

Ovenstående substitutionsmønster resulterer i et peptid boronsyre-derivat, der har de strukturelle elementer af "N-terminal blokeringsgruppe, L-Phe, L-Leu og boronsyre":



WO 904 beskriver mange muligheder for den N-terminale beskyttelsesgruppe R, herunder de muligheder, som allerede var kendte til beskyttelse af molekyler mod aminopeptidase nedbrydning. Beskyttelsesgruppen R vil omfatte de gængse beskyttelsesgrupper, som er anvendt i forsøgene i EP 360, herunder Z (Cbz), Ac, Ms, Bn, Cyclohexyl-C(O) med flere.

Såfremt disse beskyttelsesgrupper vælges, hvor R2 er isobutyl (leucin) og R3 er boronsyre i Y med formel III, vil WO 904 omfatte en lang række af forbindelserne i den eksperimentelle del af EP 360 med gængse beskyttelsesgrupper, dvs. de forbindelser, som er markeret med (*) i EP 360, herunder MG-261, MG-262, MG-350, MG-352, MG-353, MG-356 og MG-358.

Såfremt N-terminal blokeringsgruppen "R" udgøres af en heteroaryl, er den resulterende forbindelse omfattet af krav 1 i EP 360.

Såfremt N-terminal blokeringsgruppen "R" udgøres af en 2-pyrazinyl carbonyl, er den resulterende forbindelse bortezomib.

Nedenfor i pkt. 3.4 vil begrebet N-terminal blive gennemgået.

3.2 US 4,499,082 ("US 082")

Det amerikanske patent, US 082, udstedt d. 12. februar 1985 er omtalt i EP 360 i baggrundsafsnittet og er citeret under sagsbehandlingen af EP 360. US 082 angår boronsyrepeptidinhibitorer af blandt andet serin proteaser, som er kendetegnet ved langvarig virkeevne og lav toksicitet i pattedyr (se tredje spalte, linje 39-44 af US 082).

Inhibitorerne er eksemplificeret i sjette spalte, linje 34-68. Det fremgår af disse eksempler at en række boronsyrepeptid-inhibitorer er omfattet, herunder dipeptider, tripeptider og tetrapeptider, hvor en række har Leu i position P1.

Patentkravene ifølge US 082 omfatter boronsyrepeptidinhibitorer med Leu i position P1 (R2 kan være isobutyl i krav 3 i US 082) med de almenkendte beskyttelsesgrupper (se definition af R1 i krav 4 i US 082), hvor Z, Ac og Bz er de samme beskyttelsesgrupper, som er afprøvet i Tabel II i EP 360. Krav 5 omfatter ydermere de samme boronsyregrupper (Y1 og Y2), som er defineret i blandt andet Tabel II i EP 360 som Z1 og Z2. Det vil sige at disse krav i US 082 omfatter fx MG-261 og MG-262 samt en række andre forbindelser i blandt andet Tabel II.

3.3 US 5,106,948 ("US 948")

Det amerikanske patent, US 948, er citeret under sagsbehandlingen af EP 360. US 948 angår fremgangsmåder til fremstilling af boronsyreanaloger af tripeptider og dipeptider og deres anvendelse til at hæmme tumorvækst in vivo og in vitro (se første spalte, linje 20-25 i US 948).

Det fremgår af første spalte, linje 41 — anden spalte linje 17, at den tumorhæmmende virkning skyldes forbindelsernes egenskaber som proteaseinhibitorer.

US 948 angår især dipeptidylaminoalkylboronsyre (eller tripeptidanaloger) til behandling af cancer i mennesker og dyr (jf. tredje spalte, linje 35-37 i US 948).

Inhibitorerne er defineret ved formel (II) i krav 1 ifølge US 948, hvor Y1 og Y2 på boronsyregruppen kan være H eller en gruppe afledt fra en dihydroxyforbindelse, der er defineret på næsten samme måde som den tilsvarende dihydroxyforbindelse i relation til Z1 og Z2 i krav 1 ifølge EP 360.

Det bemærkes, at R1 kan være isobutyl (Leu) i position P1 (jf. krav 3 i US 948).

Beskyttelsesgruppen R2 kan være benzoyloxycarbonyl (Cbz) (jf. krav 4 i US 948).

Endelig kan A1 og A2 være Leucin eller en række andre aminosyrer (jf. krav 1 i US 948).

Såfremt ovenstående valg træffes, vil denne kombination definere forbindelserne MG-261 og MG-262 i Tabel II ifølge EP 360.

US 948 vil naturligvis direkte definere en række andre forbindelser i Tabel II ifølge EP 360. MG-261 og MG-262 er kun medtaget for at belyse sammenfaldet med eksplicite eksempler.

3.4 N-terminal beskyttelsesgruppe

WO 904 anfører, at formålet med den N-terminale blokeringsgruppe er at give metabolisk stabilitet for forbindelsen ved at reducere eller eliminere nedbrydningen med endogene aminopeptidaser (se side 10, linje 14-16 af WO 904). Endvidere nævner WO 904 en lang række muligheder og anfører at andre kendte ækvivalenter for medicinalkemikeren med viden om peptidsyntese, og som vides at beskytte molekylet fra nedbrydning med aminopeptidaser kan vælges. Endelig henviser WO 904 til en lærebog af Gross og Meienhofer (se side 8, linje 3-12, Bilag H):

*"By "N-terminal blocking group" is meant a D-amino acid or an arylcarbonyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkyloxy carbonyl, aralkylsulfonyl, alkylsulfonyl, or arylsulfonyl peptide protecting group, or other equivalents known to those skilled in the art of peptide synthesis and which are known to protect molecules from degradation by aminopeptidases (Gross and Meienhofer, eds. *The Peptides*, Vol. 3, Academic Press, New York, 1981 pp. 3-81, describes numerous suitable amine protecting groups)"* (Bilag 5, side 8, linje 3-12) (min understregning).

Som det fremgår, kan den N-terminale beskyttelsesgruppe f.eks. være en arylcarbonyl. Betydningen af kemiske navne og termer, såsom arylcarbonyl, findes i den kemiske nomenklatur, der varetages af IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). IUPAC er, som navnet antyder, en international NGO, der udarbejder internationale navngivningsregler på engelsk inden for det kemiske område.

Den internationalt alment anerkendte betydning af udtrykket "arylcarbonyl" er en overordnet gruppe, der omfatter både (homo-)arylcarbonyler og heteroarylcarbonyler, idet aryl-grupper ifølge den internationale nomenklatur ligeledes omfatter heteroaryl-grupper.

Dette fremgår af IUPAC Recommendations 1995, "Glossary of Class Names of Organic Compounds and Reactive Intermediates Based on Structure" (Bilag G), som anfører, at 'heteroaryler' i praksis bliver betragtet som en undergruppe af 'aryler':

"aryl groups:

Groups derived from arenes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom. NOC Rule A-13.5. Groups similarly derived from heteroarenes are sometimes subsumed in this definition (see heteroaryl groups)." (min understregning).

Der er i den forbindelse intet mærkværdigt ved, at en kemisk forbindelse både vil kunne karakteriseres som en aryl, men også en heteroaryl. Der henvises i den forbindelse til indledningen på side 1 i IUPAC Recommendations 1995, hvor det udtrykkeligt angives, at en gruppe af forbindelser sagtens kan være omfattet af flere klasser¹⁴.

I lyset heraf vil en fagmand ved læsning af betegnelsen "arylcarbonyl" som anvendt i WO 904 umiddelbart forstå, at dette også dækker over heteroaryler.

I den forbindelse bemærkes dog, at definitionen af "aryl" i WO 904 nævner, at "aryl" for eksempel kan være *"an aromatic moiety, e.g. phenyl, of 6 to 18 carbon atoms"*.

¹⁴ "A class is a set of compounds sharing a common structural feature to which is attached a variable part (or parts) defining a specific compound of the class. The common feature is often a functional group to which one or a small number of variable parts are attached (e.g. aldehydes, ketones). The variable parts are in this glossary represented by hydrocarbyl groups (q.v.). The most simple representation of a class is thus defined. However membership of one class need not exclude membership of another class, and certain substitutions, as e.g. with heterocycl groups (q.v.) linked through a carbon atom in the R group, may be allowed." [min understregning]

Uanset at WO 904 nævner, at en "aryl" som et eksempel kan bestå af 6-18 carbon atomer, ville fagmanden vide, at en hvilken som helst aromatisk blokerings/beskyttelsesgruppe kunne bruges. Jeg mener derfor ikke, at fagmanden ville anse eksemplet med 6-18 atomer for en aryl-gruppe, som nogen egentlig begrænsning i valget af N-terminalen.

I 1995 vidste således fagmanden, at proteaser er relativt ufølsomme overfor hvilken N-terminal blokeringsgruppe, som vælges. Fagmanden ville have forstået, at det er derfor WO 904 anfører en lang række potentielle beskyttelsesgrupper og således er defineret meget bredt strukturelt og funktionelt.

Under alle omstændigheder, fremgår det eksplicit af WO 904, at der ligeledes kan anvendes andre kendte ækvivalenter, som vides at beskytte molekylet fra nedbrydning fra aminopeptidaser I den forbindelse henviser WO 904 som nævnt til en lærebog af Gross og Meienhofer, der angiver en lang række N-terminaler, herunder heteroaryler.

På den baggrund ville fagmanden i 1995 anse alle egnede typer af aryler, herunder heteroaryler, såsom 2-pyrazinyl carbonyl som potentielle N-terminal beskyttelsesgrupper.

Endeligt bemærkes, at EP 360 i afsnit 0006 henviser til WO 95/24914 (WO 914), der angår "*Inhibitors of the 26S Proteolytic Complex and the 20S Proteasome Contained Therein*".

WO 914 er en international patentansøgning indleveret den 15. marts 1995, dvs. før prioritetsdagen. WO 914 blev dog først offentliggjort i september 1995, hvilket er efter prioritetsdagen. Ansøgeren er MyoGenics Inc., der senere ændrede navn til Proscript Inc., der ansøgte om WO 96/013266, som er stamansøgningen for EP 360. I den forbindelse bemærkes, at Stein Ross er angivet som medopfinder af både WO 914 og EP 360.

På trods af, at WO 914 ikke kan anses som kendt teknik på prioritetsdagen, så illustrerer ansøgningen meget godt, hvilken viden fagmanden havde på prioritetsdagen omkring valget af N-terminal blokeringsgruppe.

På side 13 i WO 914 fremgår en definition af N-terminalen, som ligner den i WO 904, herunder af begrebet "aryl". På trods heraf beskrives på side 14, at N-terminalen fx kan være en heterocyklisk forbindelse. Pyrazine nævnes i den forbindelse som et konkret eksempel herpå.

WO 914 viser således, at fagmanden på prioritetsdagen forstod begrebet "aryl" som omfattende heteroaryler, herunder fx 2-pyrazinyl-carbonyl.

Tilsvarende ville fagmanden ved læsning af WO 904 forstå begrebet "aryl" som omfattende heteroaryler, herunder fx 2-pyrazinyl-carbonyl.

Fagmanden ville derfor anse boronsyreesterforbindelserne beskrevet i EP 360, herunder bortezomib, som omfattet af den strukturelle definition af proteasominhibitorer tilvejebragt i WO 904.

3.5 Boronsyre versus aldehyd

I midten af 90'erne var jeg involveret i forskning i nye metoder til syntese af peptidaldehyder. Jeg har således erfaring med den kendte teknik med hensyn til den kemiske syntese og håndteringen af peptidaldehyder på det tidspunkt, hvor EP 360 blev indleveret.

Det var allerede dengang klart, at (1) peptidaldehyder ikke var konfigurationsstabile (de kan epimerisere) på grund af et labilt alfa hydrogen-atom (α -H), (2) at peptidaldehyder let reduceres eller oxide-

res, og (3) peptidaldehyder ikke var trivielle at syntetisere og producere. Det gjorde dem suboptimale og uønskede som potentielle lægemiddelkandidater. Det var desuden velkendt, at aldehyderne let reagerer med thiol. Peptidaldehyder kan således reagere med proteaser med en fri thiol fra en cystein side-kæden. Dette vil gøre dem mindre selektive.

US 5,169,841, som er citeret i forbindelse med sagsbehandlingen af EP 360 og angår renin-inhibitorer, omtaler stabilitetsproblemer for aldehydinhibitorer på grund af epimerisering (se første spalte, linje 16-19 af US 5,169,841):

"The only exception takes the form of aldehydes with a renin inhibitory action, but these in turn are chemically unstable and tend to epimerize" (min understregning)

Ifølge US 5,169,841 er løsningen på dette problem stabile, ikke-epimeriserende, potente inhibitorer i form af boronsyre- eller boronsyreesterforbindelser (se første spalte linje 20-30 af US 5,169,841).

Aldehyder blev således generelt betragtet som ustabile med uønskede farmaceutiske bivirkninger på grund af den reaktive aldehyd gruppe.

Det var således åbenlyst for fagmanden i midten af 90'erne, at man burde undgå at arbejde med aldehyder som en peptidlægemiddelkandidat.

Det var således snarere af teoretisk betydning, at et aldehyd havde en bedre inhibitorvirkning end den tilsvarende boronsyre in vitro, fordi fagmanden var klar over, at der potentielt knytter sig en lang række uønskede egenskaber til aldehyder fra en farmaceutisk betragtning med hensyn til blandt andet stabilitet og uønskede bivirkninger på grund af den iboende reaktivitet for aldehydgruppen, som selv ved en bedre virkning in vitro ville afholde fagmanden fra at gå videre med et peptidaldehyd som en potentiel lægemiddelkandidat.

Der var desuden kendt i 1995, at boronsyreforbindelser var yderst velegnede som protease/proteasom-inhibitorer.

Blandt andet omtaler US 082 (som der henvises til i EP 360) i baggrundsafsnittet, at boronsyreforbindelser allerede tilbage i 1971 var kendte som chymotrypsin-inhibitorer, jf. henvisningen til Koehler et al., Biochemistry 10:2477 (1971).

Også Kettner & Shenvi, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 259, No.24, 1984, s. 15106-15114 (Bilag D), der er nævnt i baggrundsafsnittet i EP 360, konkluderer, at affiniteten af boronsyreinhibitorer for chymotrypsin er langt højere og dermed mere effektive protease-inhibitorer end andre peptidanaloger. Der er nævnt et konkret eksempel, hvor boronsyreinhibitoren har en langt højere affinitet for chymotrypsin end det tilsvarende aldehyd. Den høje affinitet for peptidboronsyrerne tilskrives dannelsen af det tetrahedriske kompleks mellem serin (active site) og boronsyregruppen (se side 15111, første spalte, andet afsnit under "Discussion").

3.6 Dipeptid versus tripeptid eller tetrapeptid

På det tidspunkt, hvor EP 360 blev indleveret i 1995, var det allerede klart, at det var ønskeligt at reducere størrelsen og molekylvægten af mulige lægemiddelkandidater: Det gjaldt også for peptidforbindelser, hvis den ønskede virkning kunne bibeholdes.

US 948, som er omtalt i baggrundsafsnittet i EP 360, beskriver ligeledes anvendeligheden af dipeptidboronsyre-inhibitorer til behandling af cancer, som inhibitorer af blandt andet chymotrypsin (se anden spalte, linje 4-11, spalte 8, linje 38-41, spalte 10, linje 12-27 samt spalte 15, linje 46-48).

Endelig anvendes i US 948 en N-terminal beskyttelsesgruppe (N-terminal protecting group), der er defineret i spalte 7, linje 2-4, som forskellige aminoterminal (N-terminale) beskyttelsesgrupper, der kan anvendes ved peptidsyntese.

De dipeptidboronsyre-inhibitorer, som er testet i US 948, bærer alle en N-terminal beskyttelsesgruppe.

US 948 beskriver således, at dipeptidboronsyre-inhibitorer, som bærer en N-terminal beskyttelsesgruppe, er egnede som chymotrypsin-inhibitorer til behandling af cancer.

US 082 (omtalt ovenfor) beskriver to dipeptidboronsyreester-inhibitorer med leucin i P1-positionen og med en N-terminal beskyttelsesgruppe.

Baseret på informationen i WO 904 er der kun ringe forskel mellem at vælge et dipeptid, tripeptid eller tetrapeptid. I lyset af de farmakologiske fordele ved at vælge det mindre dipeptid ville fagmanden derfor klart vælge et dipeptid som udgangspunkt for videreudviklingen med henblik på at opnå et lægemiddel.

Fagmanden kunne selvfølgelig ligeledes vælge et tri- eller tetrapeptid til videreudvikling, men dipeptidet ville umiddelbart have været et logisk og lovende udgangspunkt for fagmanden. Dipeptider er lettere at syntetisere, fordi de har en kortere aminosyrekæde. Fagmanden (medicinskemikeren) ville normalt have foretrukket udviklingen af små molekyler frem for store molekyler, fordi store molekyler ofte er mere problematiske med hensyn til fremstilling, opløselighed, stabilitet og biotilgængelighed. Længere peptider er således følsomme overfor endopeptidaser (Vinitsky et al., (Bilag 6) nævner risikoen for endopeptidaser). Dette gælder selv, hvis et tri- eller tetrapeptid skulle vise sig at være en anelse bedre med hensyn til bindingsaffinitet og selektivitet.

Fagmandens fokus er således ikke alene at finde den mest effektive aktive forbindelse, men at vælge en forbindelse som vil være aktiv, og som også har potentiale på andre punkter til at blive et lægemiddel.

Hvis fagmanden vælger et dipeptid som udgangspunkt for dets potentiale som lægemiddel med et ønske om, at dipeptidet skal fungere som en 20S proteasom-inhibitor, skal fagmanden kun foretage to valg med hensyn til aminosyrerester, det vil sige R2 og A2 i formel II ifølge WO 904: R-A4-A3-A2-Y, hvor Y er -NH-CH(R2)R3, og R3 er en boronsyregruppe (A3 og A4 er selvfølgelig kovalente bindinger).

3.7 Leucin og phenylalanin i position P1 og P2

WO 904 definerer på side 11, linje 7-12, 21 specifikke grupper for R2 (P1-positionen), herunder isobutyl (hvilket betyder Leu). Desuden nævner WO 904 på side 50, linje 32 – side 51, linje 2, at Leu er den foretrukne aminosyrerest i position P1 for den multikatalytiske protease (dvs. 20S proteasomet).

WO 904 definerer på side 6, linje 5-7, 13 specifikke grupper for A2 (P2-position), herunder phenylalanin (Phe). Desuden beskriver WO 904 eksplicit på side 6, linje 4, at A2 kan være en hydrofob aminosyre og her vil Phe være et godt eksempel på en sådan aminosyre. Selvom WO 904 beskriver en præfe-

rence for arginin, ornithin og lysin for A2/P2 som er polære ved physiologisk pH, vil det være oplagt for fagmanden i 1995 at afprøve en hydrofob aminosyre, fordi kombinationen af Phe-Leu vil være apolær og derfor forventeligt lettere vil passere cellemembranen.

Kombinationen Phe – Leu var i øvrigt allerede omtalt i Vinitzky (Bilag 6), der havde testet peptidylaldehyd i en brystkræft cellelinje, jf. Vinitzky, side 29865, venstre kolonne og Tabel I, side 29862.

Det fremgår af Tabel I, at K_i for BrAAP ("branched chain amino acid preferring") for Phe-Leu forbindelsen Z-GPFL-CHO (den først anførte forbindelse) er flere gange lavere end K_i værdierne for de analoge Phe-Val (Z-GPFV-CHO), Ala-Leu (Z-GPAL-CHO, Z-PGAL-CHO) og for Ala-Phe (Z-GPAF-CHO)-forbindelser.

Vinitzky viser desuden, at aktiviteten i en Phe-Leu-struktur er betydeligt højere end aktiviteten i de relaterede strukturer. Vinitzky anfører også, at BrAAP-komponenten er ansvarlig for hovedparten af den proteinnedbrydende aktivitet i det multikatalytiske proteasekompleks. Det følger således af Vinitzky, at Phe-Leu-strukturen er en attraktiv struktur for en proteasominhibitor.

Vinitzky foreslår yderligere variation på A3-positionen og andre positioner (se Vinitzky, side 29865, højre kolonne). Herved ville fagmanden rutinemæssigt inkludere kovalente bindinger på A3- og A4-positionerne, som beskrevet i krav 1 i WO 904.

Overordnet set blev de bedste resultater opnået med en Phe-Leu-kombination på A2- og Y-positionerne, hvilket ville tilskynde fagmanden til at starte med at variere på de andre positioner, særligt prolin aminosyren på A3. Fagmanden ville blandt andet rutinemæssigt have testet forskellige dipeptider med henblik på at udvikle en optimal lægemiddelkandidat med et ønske om at reducere størrelse og molekylvægt og samtidig øge biotilgængeligheden og stabiliteten som omtalt ovenfor under punkt 3.6."

Følgende fremgår af den danske oversættelse af patentagent Ejvind J. Christiansens supplerende erklæring af 25. august 2017, der er indgivet i nærværende sag:

"Anden patentsagkyndig erklæring (af Ejvind J. Christiansen)

Advokat Sture Rygaard har bedt undertegnede Ejvind Christiansen, europæisk patentagent, Zacco, om at afgive en anden patentsagkyndig erklæring vedrørende nogle af de påstande fremsat af Teva i dennes svarskrift af 14. august 2017 og den sagkyndige erklæring af 18. august 2017 fra Tevas ekspert, Professor Knud Jørgen Jensen (bilag M).

Fastholder De, at bortezomib ikke er omfattet af proteasominhibitorerne, som er beskrevet i WO 904, efter at De har læst Tevas svarskrift og Professor Knud Jørgen Jensens sagkyndige erklæring?

1. Definitionen i WO 904

1.1 Ordlyden på side 8, linje 12-17 i WO 904 "*Som anvendt heri... med "aryl" menes der en aromatisk enhed, f.eks. phenyl, med 6 til 18 carbonatomer....*" er entydig.

1.2 For en fagmand udelukker dette simpelthen en heteroarylgruppe med 4 eller 5 carbonatomer, hvori 2 carbonatomer eller 1 carbonatom er erstattet med et atom andet end carbon (et heteroatom) såsom N, O eller S.

1.3 Fagmandens opfattelse heraf bliver bekræftet af den umiddelbart følgende definition af "*substitueret alkyl*", hvormed menes "*en alkylgruppe med en substituent, der indeholder et heteroatom eller heteroatomer såsom N, O eller S*".

1.4 Dette viser over for fagmanden, at forfatterne af WO 904 tilsigtede at omfatte arylcarbonylbeskyttelsesgrupper, i hvilke ringsubstituenten (ringsubstituenterne) indeholder heteroatomer, men ikke selve den aromatiske ring.

1.5 Dette er også i fuld overensstemmelse med både substraterne, der er fremstillet og testet i figur 11 og 14, og den spekulative liste i figur 16, hvoraf ingen har en heteroarylcarbonyl-beskyttelsesgruppe.

2. IUPAC-anbefalingerne (bilag G)

2.1 For en fagmand ville definitionerne, der er anvendt i et givet dokument, efter min opfattelse overtrumfe definitionerne i IUPAC-anbefalingerne, så meget desto mere som de ikke entydige. I henhold til IUPAC omfatter aryl "undertiden" heteroaryl og følgelig undertiden ikke (bilag G, side 1320)

3. Henvisningen til "andre ækvivalenter" i henhold til Gross og Meienhofer (bilag H)

3.1 Henvisningen til "andre ækvivalenter", som straks kommer efter de generelle definitioner, åbner efter min opfattelse ikke en mulighed op for netop heteroarylcarbonyl. Den mangler tilstrækkelig klarhed, og WO 904-ansøgeren ville aldrig på dette grundlag have fået lov til at indsætte "heteroalkylcarbonyl" i WO 904-kravene. Desuden betvivler jeg, at fagmanden ville overveje mulige ækvivalenter til arylcarbonyl i betragtning af den klare definition af "aryl".

3.2 Jeg mener således heller ikke, at bilag H er til nogen hjælp. Mens heteroarylcarbonyl eller mere specifikt 2-pyrazincarbonyl kunne anses for "derivater af carboxylsyrer" (side 7-15) som påstået i svarskriftet, så åbner bilag H ikke op for muligheden for en sådan lære i denne retning. Der nævnes intet om heteroarylcarbonylgrupper, for slet ikke at tale om eksempler i dette afsnit. Efter min bedste overbevisning omhandler "heteroaryler", som professor Jensen har spottet i bilag H, ikke heteroarylcarbonyler som anvendt i EP 360. Kun i bagklogskab ville en fagmand udlede "heteroarylcarbonyl" af bilag H, hvis han overhovedet ville se på bilag H i betragtning af den klare definition i WO 904.

3.3 Efter min opfattelse bekræfter hele denne anvendelse svagheden ved Jensens spekulation.

4. Henvisning til Ghosh et al (bilag I)

4.1 Der er ingen motivation til at kombinere Ghosh - som undersøgte HIV- proteaseinhibitorer - med WO 904, og fagmanden ville følgelig ikke vende sig mod Ghosh for at finde en N-terminal beskyttelsesgruppe.

4.2 Forbindelse 38, som er fremhævet i svarskriftet, er for øvrigt langt den dårligste blandt dem, der er undersøgt, se tabel II og diskussionen på side 1986, højre spalte. Hvis fagmanden, men kun for argumentationens skyld, havde konsulteret Ghosh, var der ingen tilskyndelse til at kombinere med den dårligst ydende N-terminal.

5. Henvisning til Shi et al (bilag J)

5.1 Shi blev offentliggjort i 2016 og er allerede af den grund uden interesse for den verserende sag. Det er imidlertid ikke overraskende, at den terapeutiske virkning af bortezomib gav anledning til yderligere undersøgelser af relaterede og muligvis flere virksomme forbindelser. Dette er i grunden hele rationalet for at udstede patenter baseret på værdifulde opfindelser. Dette vil imidlertid på ingen måde have indflydelse på, hvorvidt bortezomib (og andre EP 360-forbindelser) havde opfindelseshøjde på prioritetsdagen for EP 360.

6. Henvisningen til WO95/24914 (bilag M - KJJ-04)

6.1 Professor Knud Jørgen Jensen henviser ligeledes til WO 914 (bilag M - KJJ-04) A, som blev citeret både i EP360 og af EPO.

6.2 Jeg er af den opfattelse, at professor Jensen ikke har påvist, at dette dokument afspejler fagmandens forståelse. Som professor Jensen erkender, var dette dokument ikke offentliggjort på prioritetsdagen og, selv om det havde været, er terminologien, der anvendes af opfinderne af bortezomib, irrelevant for forståelsen af, hvordan fagmanden ville have fortolket WO 904.

6.3 I det omfang bilag M-KJJ-04 overhovedet giver nogen læring, så er det, at fagmanden ville se på definitionerne i et patentdokument for at forstå, hvad forfatterne mente, da de henviste til individuelle grupper. I modsætning til professor Jensens påstand definerer M-KJJ-04 faktisk "aryl" forskelligt i forskellige kontekster. Når der f.eks. henvises til den foretrukne udførelsesform af opfindelsen på side 14, linje 8-9, så definerer det klart "aryl" sammen med "heterocyklisk", hvorved det gøres klart, at disse anses for at være separate grupper.

"... og R7 er alkyl, aryl, alkaryl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, alkaryloxy, aralkoxy eller en heterocyklisk enhed."

6.4 Efter min opfattelse bekræfter bilag KJJ-04, at en fagmand ville se på definitionerne i et patent for at forstå betydningen af en kemisk term, som den er defineret deri. Selve KJJ-04 definerer "aryl" forskelligt afhængigt af konteksten, nogle steder indbefatter det heterocykliske ringe, og andre steder er disse ikke indbefattet deri.

7. Henvisningen til US 4.499.082 ("Shenvi"), US 5.106.948 ("Kinder") og US 5.169.841 ("Kleeman")

7.1 Som allerede anført i forhold til punkt 1.1 til 1.6 i min tidligere erklæring af 18. august, er EP 360 baseret på PCT-ansøgningen WO 96/13266, som oprindeligt blev indleveret til US/PTO (og udsat for international præliminær prøvning af samme).

7.2 Under sagsbehandlingen ved EPO overvejede sagsbehandleren nøje relevansen af US 4.499.082 ("Shenvi"), US 5.106.948 ("Kinder") og US 5.169.841 ("Kleeman") og fandt, at patentet havde nyhed og opfindelseshøjde i forhold til disse dokumenter.

7.3 Desuden, og som jeg allerede anførte i min første sagkyndige erklæring, blev kravene i patentet senere begrænset til ikke at omfatte "heteroarylalkyl" i definitionen af N-terminal-beskyttelsesgruppen "P" i både den danske omprøvningssag ifølge artikel 53e i den danske patentlov (2006-2007) og (2008-2009) i en central begrænsningsprocedure ved EPO ifølge artikel 105a EPK.

8. Konklusion

8.1 I betragtning af min ovenstående erklæring fastholder jeg, at forbindelser, som har heteroarylcarbonyl-beskyttelsesgrupper og dermed bortezomib, og andre EP 360-forbindelser ikke er omfattet af WO 904.”

Følgende fremgår af den danske oversættelse af lektor emeritus Klavs B. Hendils erklæring af 25. august 2017, der er indgivet i nærværende sag:

”Eksperterklæring (lektor emeritus Klavs Hendil)

Undertegnede, lektor emeritus Klavs Hendil, er af advokat Sture Rygaard blevet bedt om at afgive en eksperterklæring, hvor jeg kommenterer en eksperterklæring fra 15. august 2017 af professor Alexei Kisselev med bilag (Bilag 14), samt en eksperterklæring fra 18. august 2017 af professor Knud Jørgen Jensen med bilag (Bilag M), indleveret af henholdsvis Millennium Pharmaceuticals Inc. og Teva Denmark A/S i en retssag indledt af Millennium Pharmaceuticals Inc. mod Teva Denmark A/S.

Som et grundlag for at give mine kommentarer, har jeg – ud over eksperterklæringerne fra 15. august 2017 af professor Alexei Kisselev med bilag (Bilag 14), og fra 18. august 2017 af professor Knud Jørgen Jensen med bilag (Bilag M) – også gennemgået følgende dokumenter:

- DK/EP 788 360 T5 (Bilag 3, “EP 360”)
- WO 91/13904 (Bilag 5, “WO 904”)
- Vinitsky et al., J. Biol. Chem. 269: 29860-66 (1994). (Bilag 6, “Vinitsky”)
- C. A. Kettner og A. B. Shenvi, J. Biol. Chem. 259: 15106-14 (1984). (Bilag D)
- Gross og Meienhofer, The peptides, Vol. 3, Academic Press, New York, p. 3-81, (1981) (Bilag H)
- Ghosh et al., J Med Chem.; 36:2300-10 (1993)(Bilag I)
- Shi et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 26, 1958-62 (2016) (Bilag J)
- Eksperterklæring fra 29. juni 2017 af professor Overkleefte med bilag (Bilag 19)

Min baggrund for at afgive herværende erklæring fremgår af mit CV, vedlagt som Bilag KV-1.

Jeg har en PhD-grad i zoofysiologi, og var lektor ved institut for proteinbiologi ved Københavns Universitet indtil 2008. Fra 1976 fokuserede min forskning på proteinnedbrydning i pattedyrsceller. Proteasomer blev først beskrevet (i det mindste i deres rette sammenhæng) af Martin Rechsteiner i 1987. Min første artikel om proteasomer er fra 1988, så jeg har fulgt udviklingen på forskningsområdet tæt helt fra starten. Samlet set er jeg forfatter eller med-forfatter af 47 artikler om proteasomer, hvoraf mange har været publiceret i indflydelsesrige tidsskrifter som Cell, Nature, Proc. Natl. Acad. Sci. USA og J. Biological Chemistry. Proteasomsubstrater og -inhibitorer var almindeligt anvendte værktøjer i mit laboratorium. Jeg har været faglig bedømmer for den tyske forskningsfond i et prioritetsprogram vedrørende proteasom-ubiquitin-systemet fra 1997-2004.

Erklæringen fra professor Kisselev (Bilag 14).

Hvad angår erklæringen udfærdiget af professor A. Kisselev, så kan jeg fuldt ud tilslutte mig udtalelserne deri.

I særdeleshed er jeg enig i:

Med hensyn til proteasomet, at:

- Klassificering af proteasomet forblev uklar indtil april 1995.
- Arbejdet udført og publiceret af Seemüller et al og Löwe et al i Science i 1995 var meget vigtige artikler på området, som fundamentalt ændrede tankegangen om, hvordan proteasomet virkede, idet det blev konkluderet, at proteasomet ikke er en serin- eller en cysteinprotease, men i stedet en ny type protease, nemlig en threoninprotease.

Med hensyn til WO 91/13904 ("WO 904"), at:

- Der er ikke noget i dette dokument, der peger mod dipeptider; faktisk viser ansøgningen en præference for tri- og tetrapeptider. I de to tilfælde, hvor dipeptidsubstrater testes, sker en nedgang i aktiviteten. Derfor peger data i ansøgningen væk fra dipeptider.
- Resultaterne af de testede substrater ville ikke lede mig mod at prøve Leu på P1 og Phe på P2, og ingen sådanne substrater eller inhibitorer blev testet.
- WO 904 ansøgningen anfører (side 51), at det foretrækkes at have Leu på P1, og Arg på P2, dog blev ingen substrater eller inhibitorer med denne kombination testet i WO 904.
- Det eneste substrat, der blev testet med Leu på P1 har Lys (og ikke Arg) på P2 (se figur 14).
- Jeg ville forstå ud fra figur 14, at valget af beskyttelsesgruppe på N-terminalen sandsynligvis vil påvirke bindingen til proteasomets 'active site'.
- Det foreslås ikke at anvende en pyrazincarbonyl-N-terminal; dog peger resultaterne mod, at valget af N-terminal var vigtigt.
- En forsker ville ikke være ført i retning af et boronsyre-"sprænghoved", om noget ville resultaterne i figur 12 og 13 inspirere til at undersøge aldehyder.
- Der findes ingen celle-analysedata eller *in vivo*-data i WO 904 til at vise, hvordan en hvilken som helst af de testede eller foreslåede substrater eller inhibitorer ville fungere i en celle eller i en hel organisme.
- Formel II på side 10 dækker over et enormt antal forbindelser.

Med hensyn til EP 0 788 360 B3 ("EP 360"), at:

- EP 360 beskriver dipeptidboronsyreinhibitorer, som er gode inhibitorer af 20S proteasomet og selektive for 20S proteasomet i forhold til et udvalg af andre proteaser.
- MG-341 (Bortezomib) viser gennemgående god inhiberende aktivitet og selektivitet i forhold til gængse proteaser. Det er en af de bedst fungerende hæmmere i den cellebaserede analyse og klart den mest effektive forbindelse testet i dyremodellen.

Professor Jensens erklæring (Bilag M).

Hvad angår professor K. J. Jensens erklæring er jeg uenig i en række af udtalelserne deri. Jeg har nævnt en række af disse nedenfor, men jeg understreger, at det, at jeg nedenfor ikke har kommenteret på en specifik pointe i professor K. J. Jensens erklæring, ikke skal opfattes sådan, at jeg nødvendigvis er enig med professor K. J. Jensen i en given udtalelse.

Afsnit 1.3, side 4-6:

I denne del af erklæringen diskuterer professor Jensen enzyms substratspecificitet generelt, herunder proteaser. Efter min mening oversimplificerer professor Jensen diskussionen og lægger al for stor

vægt på vigtigheden af P1-positionen for forskere inden for proteasomer. Afsnittet giver læseren det indtryk, at der for et givet enzym/en given protease, herunder proteasomet, kun findes et lille antal tilsvarende substrater, og at så snart det er kendt, hvilke aminosyrer eller typer af aminosyrer en given protease, f.eks. proteasomet, spaltes mellem, så ville det være mere eller mindre ligetil at udvikle en inhibitor. Selv om dette kan være tilfældet for nogle proteaser, så er det ikke korrekt, når det drejer sig om proteasomet.

Proteasomet er designet til at genkende og nedbryde en enorm række af substrater. Som nævnt i professor Kisselevs erklæring (afsnit 2.3), omsætter proteasomet over 80% af alle cellulære proteiner, og derfor er det nødvendigt, at det genkender en række aminosyrer på P1-positionen. Hvis det ikke havde denne fleksibilitet, ville det ikke være i stand at nedbryde en sådan række af proteiner.

Selv om P1-positionen er vigtig, er den ikke afgørende for inhibitorvirkeevne. En forbindelses evne til at interagere med proteasomet skal betragtes som en helhed; hver del vil påvirke, hvordan en forbindelse placerer sig i det active site, og dermed om spaltning (af et substrat) eller inhibering (gennem en inhibitor) finder sted. Med proteasomet er denne interaktion klart illustreret af *Groll*-artiklen, vedlagt som bilag 8 af professor Kisselev (afsnit 3.21.4 i hans erklæring). På prioritetsdagen var krystalstrukturen for det eukaryotiske proteasom ikke tilgængelig for fagmanden; dog ville han have forstået, at mange af delene i en potentiel inhibitor havde indflydelse på, hvordan den binder til proteasomet. Effekten af ændringer i individuelle aminosyrer, som det blev forstået i 1995, illustreres også af *Vinitzky*-artiklen, som fremhæver vigtigheden af bestemte substitutioner på P3.

Ud over potens (og dermed en inhibitors aktivitet) ville fagmanden i 1995 også kigge efter en inhibitor, som udviste selektivitet for 20S proteasomet. Med andre ord ville det at finde en inhibitor med en høj aktivitet over for 20S proteasomet ikke være meget bevendt, hvis inhibatoren samtidig udviste en høj aktivitet over for en række andre proteaser/enzymer, som man ikke var interesseret i at inhibere.

Af alle disse grunde er det for begrænsende at fokusere alt for meget på P1-positionen, når man designer en inhibitor. De tilstødende P-positioner og endda N-terminalgruppen og sprænghovedet spiller vigtige roller for inhibitorens aktivitet, selektivitet og farmakokinetik.

Afsnit 1.4, side 7-8:

I dette afsnit beskriver professor Jensen alle proteaseinhibitorer som bestående af tre strukturelle elementer, nemlig et "sprænghoved" ("*warhead*"), en "aminosyresekvens", og en "beskyttelsesgruppe" (og henviser til Tevas svarskrift for yderligere detaljer om hver af disse elementers karakter). I denne henseende bemærker jeg, at der for hver af disse tre proteaseinhibitorelementer er en meget bred variation af valg, og desuden at "aminosyresekvens"-delen af inhibitormolekylet iboende omfatter ikke bare valget af den individuelle aminosyre eller aminosyreanalog på hver position, men også længden på kæden.

Afsnit 2.3, side 11-14:

I dette afsnit diskuterer professor Jensen data i EP 360 og drager visse konklusioner vedrørende datas styrke i forhold til at påvise bortezomibs effektivitet (dvs. MG-341) i sammenligning med de andre inhibitor-kandidater, der testes i EP 360. Det gør han på den måde, at han behandler hver enkelt Tabel i EP 360 særskilt. Jeg mener, at man burde se på data som en helhed, sådan at man fik en kombination af resultaterne fra kinetiske analyser (Tabel II-V), såvel som en cellebaseret analyse (Tabel VI) og et *in vivo* eksperiment (Tabel VII). Som jeg læser data i EP 360, så er bortezomib en meget effektiv og selektiv inhibitor, som viser lovende resultater i en celleliniemodel og *in vivo*. I den henseende er jeg enig med professor Kisselevs analyse af datasættet i afsnit 4.3-4.19 i hans eksperterklæring.

Nedenfor har jeg ved hjælp af et par eksempler forsøgt bedre at anskueliggøre, hvor man måske kunne blive ledt på vildspor ved at betragte data i de enkelte Tabeller isoleret, fremfor at se på dem som en helhed af data.

Professor Jensen kritiserer den kendsgerning, at ikke alle forbindelser beskrevet i Tabel II efterfølgende testes i Tabel III-V, idet han på side 12 siger, at "*Tabel V viser selektiviteten for fem forbindelser nu mod tre proteaser. Sammenlignet med forbindelserne i Tabel IV er MG-154, MG-191 og MG-273 udeladt, mens MG-267 er taget med. MG-273, som udviste den højeste selektivitet i det foregående selektivitetsforsøg illustreret i Tabel IV er ikke medtaget i det udvidede selektivitetsforsøg illustreret i Tabel V*". Jeg bemærker dog, at Tabellerne II til V alle er en del af Eksempel 18 med titlen "Kinetic Experiments", og lader til at være fremkommet ved brug af identiske forsøgsforhold og er tilsigtet at skulle anskues i kombination.

I mine øjne er professor Jensens kritik ikke repræsentativ for, hvordan en fagmand ville tilgå data. Jeg behandler ikke desto mindre nogle af professor Jensens pointer nedenfor. I det omfang, der er pointer fra professor Jensen, som jeg ikke berører, så er det ikke ensbetydende med at jeg er enig i disse pointer, men nærmere at min analyse følger den tilgang, som en proteasomforsker efter min mening ville have haft i 1995.

Det er ret åbenlyst for mig, hvorfor MG154 og MG191 er inkluderet i Tabel IV og ikke Tabel V. MG154 og MG191 har klart en høj aktivitet over for Cathepsin B og ville derfor blive forbigået som værende selektiv for proteasomet (Tabel IV). Cathepsin B er en nøgle-protease i menneskekroppen. Fagmanden ville ikke fortsætte med at undersøge en inhibitor, som i høj grad inhiberede denne protease. Hvad angår MG273, så bemærker jeg, at den er vist i Eksempel 19 (Tabel VI) som havende en noget højere IC50 i cellekulturforsøgene end f.eks. bortezomib (MG341).

På side 12 siger professor Jensen i sin diskussion af Tabel III, at den ikke viser, at boronsyreforbindelser ifølge opfindelsen i EP 360 generelt præsterer bedre end de tilsvarende aldehyder. Dette retter sig ikke mod tabellens afgørende lære, nemlig at Tabel III viser, at dipeptidboronsyrer har lavere Ki-værdier end deres tilsvarende dipeptidaldehyder (EP 360 anfører selv dette (afsnit 0219)). Dette ville i mine øjne anses som værende en afgørende lære i 1995, fordi dipeptider generelt ikke kom i betragtning som inhibitor-kandidater på grund af deres forståede mangel på aktivitet. Denne lære burde også læses i kombination med læren i Tabel IV, om at boronester/-syrer udviser markant overlegen selektivitet sammenlignet med peptidaldehyderne. Med andre ord, og som også anført i Bilag 14 (afsnit 4.6 og 4.7), så ville data i Tabel III kombineret med data i Tabel IV (afsnit 4.8.2 i Bilag 14), indikere, at boronsyredipeptider er højst effektive inhibitorer af proteasomet sammenlignet med de tilsvarende dipeptidaldehyder.

I relation til Tabel VI, bemærker professor Jensen på side 12, at "*Hvor MG-341 (bortezomib) har en IC50-værdi på 69 nM, har 5 andre inhibitorer ligeledes en IC50 værdi under 100 nM.*" Professor Jensen og jeg er enige i vores læsning af data i Tabel VI: "*MG-341 udviser igen en god inhibitionsevne.*"

Slutteligt bemærker jeg, at professor Jensen på side 13 udtaler, at "*Forsøgene udført i eksemplerne i EP 360 synes ikke at være udformet og udført med henblik på at vise, at forbindelserne ifølge EP 360 er bedre inhibitorer end de allerede kendte forbindelser ... omfattet af WO 904 eller eksempelvis MG-261 og MG-262 omfattet af blandt andet WO 904, US 082 og US 948*". Ved at sige det, synes professor Jensen at indikere, at hvis den blotte struktur for visse forbindelser kunne siges at falde inden for omfanget af f.eks. en generel beskrivelse i et andet, tidligere dokument vedrørende proteasominhibitorer (f.eks. Formel II i WO 904, som jeg forstår det), så følger det, at de ville være "kendt" som "gode inhibitorer". Jeg er ikke enig i, at det er tilfældet. Af de grunde, der forklares i pro-

fessor Kisselevs og professor Overkleefths eksperterklæringer, tilvejebringer WO 904 ikke tilstrækkelig information til at konkludere, at den umådeligt brede klasse af forbindelser, der foreslås deri, ville være gode inhibitorer. Efter min opfattelse mangler US 082 og US 948 på samme vis information om deres biologiske virkninger. Desuden beskriver disse to dokumenter ikke proteasominhibitorer.

Afsnit 3.1, side 14

Professor Jensen anfører i forbindelse med sin diskussion af WO 904, at det var generelt kendt i 1995, at inhibering af 20S proteasomet *"kunne være nyttigt i forbindelse med hæmning af cellevækst, herunder cancercellevækst, og der var følgelig interesse for udvikling af proteasom-inhibitorer til denne indikation"*.

I 1995 var jeg ikke bekendt med nogen interesse for udvikling af proteasom-inhibitorer til brug i cancerbehandling, og jeg mener, denne kommentar er ukorrekt. Så vidt jeg husker, var folk, der i 1995 arbejdede med proteasominhibitorer fokuserede på deres anvendelse som forskningsværktøjer, ikke som lægemidler. Den generelle opfattelse var desuden på det tidspunkt, at det eukaryotiske 20S proteasom efter al sandsynlighed var involveret i talrige processer i eukaryotiske celler, lige fra en generel oprydningssfunktion i relation til ødelagte proteiner, til nedbrydningen af cycliner og tumor suppressorer under celledelingscyklussen, gennem reguleringen af en række transkriptionsfaktorer (og dermed aktiveringen af talrige gener), og endda også dannelsen af antigen-fragmenter i forbindelse med cellulær immunitet (immunologisk reaktion mod virus-proteiner etc.). Ganske modsat til det, professor Jensen anfører, så ville de fleste folk inden for området mene, at angreb på det eukaryotiske 20S proteasom til farmakologisk behandling ville betyde for store påvirkninger af normale cellulære funktioner. EP 360 fokuserede dog på mulige, terapeutiske potentialer i en ny men veldefineret cellulær funktion, som var genstand for intensiv forskning på det tidspunkt, nemlig proteasomsystemet.

Afsnit 3.2 og 3.3, side 15-16

De to US-patenter, professor Jensen henviser til i disse to afsnit, ville en fagmand, som var beskæftiget med udvikling af inhibitorer for proteasomet omkring 1995, efter min opfattelse ikke have henholdt sig til. Hverken US 948 eller US 082 synes at beskæftige sig med proteasominhibitorer som sådan. Når man ser bort fra, hvad US 948 angiveligt skulle beskrive, så finder jeg det også svært at forstå, hvorfor professor Jensen ville sige, at US 948 faktisk beskriver på troværdig måde, at de beskrevne peptider faktisk kan bruges til at inhibere tumorbækst *in vivo* og *in vitro*. Patentet viser, at deres inhibitorer er giftige, men ikke at de er mere giftige for cancerceller end for normale celler. Dette peger på, at de foreslåede inhibitorer ville være dødelige *in vivo*.

I det omfang man havde henholdt sig til US '948 og US'082, så peger de ikke klart på de aminosyre-substitutioner, som professor Jensen nævner. Jeg bemærker for eksempel, at han anfører i relation til US 082, at *"en række har Leu i position P1"*. Men ingen af de foretrukne udførelsesformer i dette patent har denne aminosyre på P1, og det er kun en af en lang række muligheder, der kunne have været valgt.

Afsnit 3.4, side 16-18

Professor Jensen anfører, at *"I 1995 vidste således fagmanden, at proteaser er relativt ufølsomme overfor hvilken N-terminal blokeringsgruppe, som vælges"*. Som drøftet i Bilag 14, afsnit 3.10.4 og 3.21.4, så foreslår data i WO 904 (figur 14) faktisk, at N-terminalen er vigtig i genkendelsen af substratet på proteasomets active site i relation til proteasominhibitorer, en opdagelse der senere blev bekræftet af Groll et al. (Structure 14:451 (2006)).

Afsnit 3.5, side 18-19

Denne del af professor Jensens erklæring synes at indikere, at valget af "sprænghoved" simpelthen ville være et valg mellem aldehyd og boronsyre. Efter min opfattelse synes f.eks. WO 904 at foreslå en meget bredere gruppe end det. Ud over at foreslå boronsyre-estere, hvoraf mange ses i figur 16, så foreslår WO 904 også en række andre muligheder, herunder ketoner etc.

Desuden, selv hvis man medgav - som professor Jensen hævder - at der var kendte problemer med aldehyders stabilitet, så er det en kendsgerning, at data i WO 904 peger i retningen af aldehyder, ikke boronsyrer. I den sammenhæng finder jeg det også svært at se, hvor professor Jensen ville finde støtte for sin udtalelse på s. 19, at "*Det var desuden kendt i 1995, at boronsyreforbindelser var yderst velegnede som protease/proteasom-inhibitorer.*" Så vidt jeg ved, var boron-afledte proteasominhibitorkandidater ikke før EP 360 blevet testet i et *in vivo*-miljø, ensige til anvendelse som lægemiddel.

Afsnit 3.6, side 19-20

Jeg er uenig med professor Jensen i, at det i 1995 var ønsket at reducere størrelsen og molekylvægten af potentielle medicinkandidater. Udgangspunktet for udvikling af sådanne kandidater er virkeevne, og reduceret kædelængde blev forbundet med reduceret potens. Derfor var størstedelen af forskningen på dette tidspunkt koncentreret om tri- og tetrapeptider. Dette er vist i de artikler, der er bilagt professor Kisselevs erklæring.

Afsnit 3.7, side 20-21

I denne del af erklæringen synes professor Jensen at argumentere, at selv om WO 904 anviser fagmanden at vælge en polær aminosyre på P2, så ville det (ikke desto mindre) have været nærliggende at teste en hydrofob aminosyre. Professor Jensens ræsonnement synes at være, at "*kombinationen af Phe-Leu vil være apolær*" og at den derfor ville være i stand til at komme igennem cellemembranen. Dog nævner WO 904 intet om et behov for at komme igennem membraner (som også forklaret i Bilag 14, afsnit 3.4, kan dette måske delvist forklares af den kendsgerning, at opfinderne af WO 904 blev vildledt i relation til proteasomets rolle i Alzheimers). Således vedrører WO 904 udelukkende substratspecificiteten for proteasomets spaltningssted, og ville ikke *per se* indbyde til nogen spekulation om virkningen af den kombinerede polaritet for et peptids aminosyrer i relation til cellemembranpassage.

Efter min mening var det i 1995 ikke nærliggende, at et godt valg af aminosyrer på P1- og P2-positionerne i en inhibitor for proteasomet ville være henholdsvis Leu og Phe. Ej heller var det efter min opfattelse klart, at et dipeptid var tilstrækkeligt for at give specificitet og en lav K_i -aktivitet). Blandt de peptid-baserede inhibitorer, der var kendt på det tidspunkt, var Calpain Inhibitor I (N-acetyl-LL-nLal), Calpain Inhibitor II (N-acetyl-LLMal), Z-GGLal, og MG132 (Z-LLLal). Alle disse var tripeptider med en aldehyd som "spænghoved". Et almindeligt anvendt substrat til analyse af den chymotrypsin-lignende aktivitet var Suc-AAF-methylcoumarinamid uden Leu, og med Phe på P1. På samme måde hævder *Vinitsky*, at Pro er vigtig på P3.

Jeg er bestemt ikke enig i, at data i *Vinitsky* viser, at "*BrAAP-komponenten (på P1) er ansvarlig for hovedparten af proteinnedbrydende aktivitet i det multikatalytiske proteasekompleks*", som det hævdes af professor Jensen i afsnit 3.7. Proteasomet har kun tre proteolytiske aktiviteter, den der spalter efter sure aminosyrer (alias PGPH), den trypsin-lignende, og den chymotrypsin-lignende. "BrAAP" (og "SNAAP") aktiviteter er ikke separate proteolytiske aktiviteter. Specificiteterne for inhibitorerne anvendt af *Vinitsky*, var således dårligt definerede.

Som en konklusion ville bortezomibs struktur ikke have været nærliggende for en fagmand på proteasom-området i 1995. Disse forskere blev, i det omfang de designede inhibitorer, præsenteret for en hel række af muligheder i arbejdet med at designe en inhibitor, og den eneste måde at teste potensen og selektiviteten for en kandidat var at lave den og teste den.”

Udenlandske afgørelser

Der har været ført og føres fortsat parallelle sager vedrørende bortezomib i Holland, Tyskland, Portugal og Canada.

I Holland er der blevet nedlagt et midlertidigt forbud mod Teva vedrørende salget af ”Bortezomib Teva”. Den hollandske ret fandt, at produktet udgjorde en krænkelse af det hollandske SPC baseret på den hollandske udgave af EP 360. Der verserer derudover en egentlig gyldighedssag i Holland.

I Tyskland er der ex parte nedlagt et midlertidigt forbud mod Teva, ligesom der verserer en egentlig gyldighedssag.

I Portugal er der nedlagt et midlertidigt forbud mod Teva, og der verserer også her en gyldighedssag.

I Canada er patentet CA 2,203,936, der er parallelt til EP 360, blevet fundet foreløbigt ugyldigt. Der verserer derudover en sag i Canada, hvor der vil blive taget endeligt stilling til spørgsmålet.

Forklaringer

Der er under sagen afgivet forklaring af Klavs B. Hendil, Ejvind J. Christiansen, Knud Jørgen Jensen og Morten Nielsen.

Klavs B. Hendil har forklaret bl.a., at han er pensioneret lektor i biokemi fra Københavns Universitet. Han arbejdede fra 1970'erne og frem med proteinnedbrydning i celler og skrev sin første artikel om proteasomet i 1988. Proteasomet blev beskrevet første gang i sammen-

hæng i 1987. Han har en del erfaring med teoretisk kemi, men han har ingen professionel erfaring med udvikling af lægemidler. Han har fulgt udviklingen af inhibitorer og kan forstå gangen i det, men har ikke selv praktisk erfaring med at lave inhibitorer.

Han kan vedstå sin erklæring og kan ligeledes tilslutte sig indholdet af Kisselevs erklæring, som er angivet under sagsfremstillingen.

Kisselev beskriver proteasomet i sin erklæring. Fagmanden vidste før april 1995 om proteasomets rolle i nedbrydning af proteiner, at proteiner i celler er genstand for omsætning, så de til stadighed bliver syntetiseret og nedbrudt igen. Der er flere end 1.000 proteiner i vores celler, og man var blevet opmærksom på, at der er en meget specifik nedbrydningsproces, så man kan pille et protein ud og nedbryde det, men samtidig lade nabomolekylet være i fred. Hovedgrundlaget for proteasomet var således velkendt før 1995, men selve strukturen blev først opklaret i april 1995. Indtil da var klassifikationen af proteasomet uklar for fagmanden.

Ud fra sin almindelige viden kunne fagmanden i 1995 ikke generelt slutte sig til hvilke og hvor mange aminosyrer, der skulle være i en inhibitor. Det ville heller ikke være nærliggende for fagmanden at tænke, at en proteasominhibitor ville være egnet til terapeutisk brug på grund af bl.a. proteasomets centrale placering i cellens stofskifte og risikoen for at ramme for mange mekanismer.

Han har gået Overkleefths beregninger igennem angående patent WO 904. Det er hans opfattelse, at der mangler en variation i beregningerne, og han har derfor selv fået tallet ti gange større end Overkleeft, således at der 900 trillioner.

I patent WO 904 er det som proteasom-inhibitorer kun MeOSuc-EVKFal, 10uM, og MeOSuc-EVKboro-F, 10uM, der er syntetiseret og testet. I selve patentet er angivet "Y" i stedet for "V" i inhibatoren, men han er enig i, at der må være tale om en trykfejl set i forhold til de tidligere tests, der beskrevet i patentet. Hvis der ikke er tale om en trykfejl, er der testet tre proteasom-inhibitorer i stedet for to.

Foreholdt inhibitorerne, der er testet i WO 904 fig. 13A, har proteasom-inhibitorerne en N-blokering, en peptid kæde og et warhead, men de har ellers ikke andre strukturelle ligheder med bortezomib-inhibitorer. Resultaterne i fig. 13A tyder ikke på, at proteasom-inhibitorerne er særligt selektive. Fagmanden vil heraf udlede, at der ikke er det store farmaceutiske potentiale, da det uønsket vil hæmme for mange andre processer i kroppen.

Angående resultaterne i WO 904 fig. 14 arbejdes der generelt mest med Phe på P1, og det er kun i nr. 5, at LEU er valgt, hvor der dog er en anden N-terminal end for bortezomib. Det ser ud fra fig. 14 samtidig ud til, at N-terminalen har betydning, men det foreslås ikke at anvende en pyrazincarbonyl-N-terminal. I fig. 14 er nr. 8 og 45 de bedste substrater i listen, hvor der for begge er noget polært på P2. Det er dette, som fagmanden ville gå videre med. Fig. 14 peger ikke imod et boronsyre-warhead, men ville i stedet inspirere fagmanden til at undersøge aldehyder.

Når der ses på længden af peptidkæden i WO 904 fig. 14, ser det for fagmanden ud til, at tetrapeptider som nr. 8 og 45 klarer sig bedst, mens dipeptider som nr. 31 og 32 klarer sig betydeligt dårligere. Dette stemmer overens med den generelle opfattelse i 1995 om, at en længere peptidkæde giver bedre selektivitet. Standarden på det tidspunkt var at anvende enten tre eller fire peptider.

For så vidt angår EP 360, er MG-341 Bortezomib en rigtig god inhibitor med en høj selektivitet i forhold til andre proteaser. Den er i testene en af de bedst fungerende inhibitorer i den cellebaserede analyse og den klart mest effektive af de testede på en hel organisme (mus).

Tabel 4 og 5 i Kisselevs erklæring viser bortezomib i forhold til en række andre hæmmere. Det er rigtigt, at der også er flere af de andre testede forbindelser, der her udviser god selektivitet.

Formlen i patentkrav 1 i EP 360 omfatter mere end 1.000 forbindelser. Når der ses på tabel 2 i EP 360 sorteret efter ki -værdi, er Bortezomib placeret som nr. 30, og Bortezomib udviser ikke en særlig fordelagtig effekt sammenlignet med de øvrige, når man ser på denne tabel alene.

Dette er også kun første skridt på vejen til de næste tests. Han er enig i, at der i de følgende tests udelades en række stoffer, der så lovende ud, og at man ikke kan se hvorfor. Det er en lidt mystisk fremstilling, hvor det ville have været rart med en bemærkning herom. Man kan kun drage konklusioner i forhold til de stoffer, der er blevet gennemtestede, og en fagmand ville ikke kunne drage konklusioner om, hvordan for eksempel et stof testet med høj ki-værdi i tabel 2 ville placere sig i de senere tests.

Foreholdt Knud Jørgen Jensens erklæring er han uenig i flere punkter heri. Helt overordnet mener han ikke, at bortezomib's struktur ville have været nærliggende for en fagmand på proteasom-området i 1995. De typiske hæmmere brugt i 1995 var peptidaldehyd og ikke boronsyre, der dog også var kendt på det tidspunkt ligesom en lang række andre kemiske grupper. Der er efter hans opfattelse imidlertid ikke noget, der peger mod anvendelsen af boronsyrer. Angående det anførte i Knud Jørgen Jensens erklæring vedrørende Vinitsky, så havde Vinitsky en ide om, at man kunne anvende "BrAAP" og "SNAAP". Dette er imidlertid svært at indplacere i forhold til den mere rationelle viden, som man har i dag, og specificiteterne for inhibitorerne anvendt af Vinitsky var dårligt definerede.

Ejvind J. Christiansen har forklaret bl.a., at han er europæisk patentagent, og at han de sidste 20 år primært har arbejdet som bisidder og partsekspert for advokater i retssager. Han har arbejdet for flere forskellige parter, men det er rigtigt, at han har haft et udstrakt samarbejde med kontoret Plesner.

Han kan vedstå sine erklæringer både på engelsk og i de danske oversættelser, dog med den bemærkning, at der i den danske oversættelse er en fejl i afsnit 3.7 i hans første erklæring, hvor der skulle stå "omfatte" og "omfattet" i stedet for "beskytte" og "beskyttet".

EP 360 er baseret på PCT-ansøgningen WO 96/13266. Det fremgår af sagsbehandlingen hos EPO, at arbejdet er blevet gjort grundigt, bl.a. er det anført, at to US-patentansøgningsnumre skulle rettes. Når der er en nyhedsundersøgelse, så ser sagsbehandleren altid, hvad der nærmere er i det enkelte patent. Efter hans opfattelse har sagsbehandleren hos EPO derfor også kigget på WO 904, men har lagt det til side som mindre relevant. Det giver efter hans

opfattelse heller ikke mening at tale om WO 904 som et nyhedsmodhold på grund af den brede formulering.

For så vidt angår spørgsmålet om, hvorvidt aryler i patentet også omfatter heteroaryler, er det patentansøgeren, der definerer, hvordan patentet skal forstås. Han mener, at linien *""aryl"" means an aromatic moiety, e.g., phenyl, of 6 to 18 carbon atoms, unsubstituted or substituted with one or more alkyl, substituted alkyl, nitro, alkoxy, or halo groups"* udgør patentansøgerens definition af aryler, og at heteroaryler således ikke er omfattet.

Han er bekendt med IUPACs glossary og anerkender, at det er vigtigt med harmoniseringsarbejde. Det er dog ikke noget, som han selv har brugt, og det er ikke nogen bibel for patentagenter. EPO påtaler derudover ikke, hvis der ikke bliver brugt IUPAC-definitioner i patentet.

Gross og Meienhofers bog *"The Peptides Vol. 3"* mener han heller ikke giver yderligere bidrag til spørgsmålet, da det stadig er ansøgningsteksten i patentet, der må lægges til grund, og den omfatter ikke heteroaryler.

De forbindelser, der første gang er blevet beskrevet i ansøgningen til EP 360, er ikke herved blevet kendte. Dernæst er det rigtigt, at forbindelserne kan bringes ind under den meget brede definition i WO 904, hvis der foretages de rigtige valg alle seks steder, men der er ikke tale om en lære, som kan udledes af WO 904 eller andre publikationer.

Han er enig i, at krav 1 i EP 360 også er bredt formuleret, men han tør ikke skyde på, hvor mange forbindelser dette krav indeholder.

Knud Jørgen Jensen har forklaret bl.a., at han er uddannet fra Københavns Universitet, hvor han blev ph.d i 1992 med speciale inden for organisk kemi. Han blev i 2007 professor på Københavns Universitet. Han har fra 2007 og frem arbejdet med bl.a. inhibitorer. Han har ikke selv arbejdet med proteasomet, men har arbejdet med en anden inhibitor, der har en anden

virkningsmekanisme og ikke anvender et warhead. Han har også skrevet en række artikler herom. Udgangspunktet i hans arbejde hermed var og er selve blokeringen.

Han kan vedstå sin erklæring afgivet til sagen.

Estere er en særskilt kemisk forbindelse, der er afledt af en carboxylsyre. Estere adskiller sig fra carboxylsyre ved at have kovalente bindinger. Salte er også afledt af carboxylsyre, men salte er ioniske og er i en helt anden kategori af stoffer end estere.

Foreholdt krav 23 i EP 360 dækker den efter sin ordlyd ikke estere. Estere er heller ikke omfattet af den del af krav 1, hvor der fremgår "Z1 og Z2 er uafhængigt af hinanden enten alkyl, hydroxy, alkoxy eller aryloxy." Den følgende linie, hvor der tilføjes "eller Z1 og Z2 danner sammen en del afledt af en dihydroxyforbindelse med mindst to hydroxygrupper adskilt af mindst to forbindende atomer i en kæde eller ring, hvilken kæde eller ring omfatter carbonatomer og eventuelt et heteroatom eller heteroatomer, der kan være N, S eller O", omfatter imidlertid et uendeligt antal molekyler, herunder de fleste estere.

Formlen i krav 1 i EP 360 omfatter en meget stor gruppe af forbindelser og er ikke afgrænset, så man kan i princippet sige, at den er uendelig stor. Med de rette valg på de forskellige poster, vil man med formlen også kunne nå frem til bortezomib og mannitolester. Der er rigtig mange borsyreestere, der er dækket af formlen, og kun nogle enkelte er udelukket. Formlen omfatter også mange andre forbindelser. Der er en rygrad i formlen i peptidet, men der er samtidig en lang række forslag til modificering, så der ikke længere er tale om peptider.

Når fagmanden henter inspiration i EP 360 til design af en inhibitor, ser han først på binding til proteasen og dernæst på selektiviteten. I tabel 2 i EP 360 er bindingen testet. Det er ikke alle forbindelserne, der er testet i tabel 2, der er omfattet af formlen i patentet, idet der bl.a. er en Cbz-beskyttelsesgruppe. Bortezomib har en pæn binding i tabel 2, men den placerer sig i midten af feltet og springer ikke i øjnene som specielt god.

I tabel 4 og 5 i EP 360 behandles selektivitet. Det er kun tre forbindelser, der har gennemgået alle forsøgene. Det er svært at drage nogle konklusioner herudfra, når der var 90 stoffer til at begynde med i testen, og der ikke er nogen forklaring på, hvorfor man går videre med enkelte af stofferne og ikke andre, der testede bedre indledningsvist. Han har heller ikke kunnet finde forklaring herpå i artikler vedrørende patentet. Fagmanden vil ikke ud fra de første tests kunne drage konklusioner i forhold til de stoffer, der ikke er helt gennemtestede, men vil være nødt til at teste hver enkelt forbindelse. Bortezomib kommer ud med en pæn selektivitet, men det er et så begrænset datasæt, at det er svært at konkludere noget herudfra.

I tabel 3 sammenlignes to forbindelser, en aldehyd og en boronsyre, og det kan ud fra tabellen ses, at boronsyren er meget bedre. Der kan imidlertid ikke ud fra et sådant begrænset datagrundlag generelt konkluderes noget om, hvorvidt boronsyrer er bedre end aldehyder. Der er ikke nogle af de i tabel 3 testede forbindelser, der har en N-terminal, og de er ikke dækket af EP 360, men begge er dog omfattet af WO 904-formlen.

N-terminalens funktion i WO 904 er beskyttelse mod nedbrydning. Formlen i WO 904 omfatter en stor gruppe af forbindelser, herunder også bortezomib. Heteroaryler er omfattet af aryler angivet i formlen, da aryler er et overbegreb. Dette fremgår også af IUPACs definition, der er at sidestille med en retsskrivning for navngivning af kemiske forbindelser, som helt sædvanligvis bliver fulgt. Der fremgår "sometimes" i IUPACs definition, men han vil altid selv opfatte det som omfattet, da heteroaryler er en del af klassen af aryler. Hvis det blev antaget, at heteroaryler ikke er omfattet af WO 904s definition af aryler, vil det være omfattet som "other equivalents known to those skilled in the art of peptide synthesis", da det så vil være det mest nærliggende i forhold til aryler kun med carbon.

Han har ikke selv regnet efter, hvor mange forbindelser WO 904 omfatter, men er enig i, at det er et stort tal. På den måde ester-forbindelserne er angivet på, kan man i princippet gå uendeligt langt ud også til de kemisk ustabile og toksiske forbindelser. Fagmanden vil imidlertid udvælge ud fra, hvilke stoffer der er kommercielt tilgængeligt til en rimelig pris, og på den måde reelt udvælge nogle hundrede forbindelser til at teste. Fagmanden vil heller ikke

vedrørende WO 904 kunne forudse resultaterne af de forbindelser, der ikke var fuldt gennemtestede, men vil være nødt til selv at udføre tests.

Gross og Meienhofers bog "The Peptides Vol. 3" gennemgår de beskyttelsesgrupper, der bruges til peptider. Flere af disse beskyttelsesgrupper kan ligeledes bruges som N-terminal.

Han mener med udgangspunkt i de på tidspunktet kendte artikler og patenter, at fagmanden i 1995 ville finde det meget nærliggende at anvende boronsyre som warhead. Fagmanden ville i 1995 ligeledes overveje at anvende et dipeptid, da det helt generelt er ønskeligt at reducere molekylvægten ved udvikling af lægemidler, bl.a. fordi der så er færre steder, hvor molekylet kan blive angrebet. Hvis det ikke var muligt, ville fagmanden gå videre til et tripeptid og så fremdeles.

Angående valget af Leu på P1 og phenylalanin på P2, ville dette efter hans opfattelse ud fra WO 904 og Vinitzkys artikel, der nævner kombinationen Phe-Leu, være nærliggende for fagmanden i 1995. Vinitzkys artikel blev citeret 7 gange i videnskabelige artikler i 1994, og det er nærliggende at antage, at en fagmand således ville have kendskab til Vinitzkys artikel.

Morten Nielsen har forklaret bl.a., at han er daglig leder af Tevas generiske forretning i Danmark. Han har været ansat hos Teva de sidste 5 år, og han har i alt været ansat ca. 10 år hos Teva.

Teva har vundet Amgros' udbud vedrørende bortezomib. Der er en varighed på 9 måneder på udbuddet. Teva kan pålægges forlængelser på 3x6 måneder. Det er helt op til Amgros, om der sker forlængelse, eller om der foretages nyt udbud. Teva var de eneste, der bød på udbuddet hos Amgros. Der er ikke kommet nyt udbud til næste periode, men han kan ikke svare på, om der kommer et til næste periode. Hvis Amgros åbner et udbud til næste periode, vil alle andre også have mulighed for at byde.

Tevas salg har været nogenlunde som forventet i henhold til udbudsmaterialet. Der omsættes for ca. 4,3 mio. kr. om måneden, hvilket han forventer fortsætter frem til kontraktperio-

dens udløb, ligesom han forventer, at omsætningen bliver fordelt nogenlunde ligeligt over året. Selve fortjenesten er på ca. 4 mio. kr. om måneden, hvilket er relativt højt set i forhold til mange andre produkter. På den baggrund forventer Teva en samlet fortjeneste på ca. 75 mio. kr. på kontrakten med Amgros inden SPC'ets udløb.

Parternes synspunkter

For Millennium er der i det væsentlige procederet i overensstemmelse med det sammenfattende processkrift og processkrift 1. Følgende fremgår bl.a. af det sammenfattende processkrift:

2 "INDLEDNING

- 2.1 Nærværende sag drejer sig om Millenniums begæring om nedlæggelse af midlertidigt forbud mod Teva vedrørende Tevas generiske bortezomib produkt. Det eneste stridsspørgsmål i sagen er, hvorvidt Millenniums rettigheder i henhold til det supplerende beskyttelsescertifikat nr. CR 2004 00012 (" Strids-supplerende beskyttelsescertifikat" ("Strids-SPC") ... udstedt på baggrund af krav 23 i DK/EP 0 755 360 T5 ("Basispatentet" eller "DK/EP 360 Patentet")..., kan håndhæves på grund af Basispatentets manglende *opfindeshøjde* som påstået af Teva. Basispatentets krav 23 omfatter kun bortezomib eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.
- 2.2 Basispatentet udløb den 25. oktober 2015, men det omstridte supplerende beskyttelsescertifikat har forlænget beskyttelsen for *bl.a.* bortezomib til at gælde indtil *den 28. april 2019*. Hverken Teva eller tredjeparter har stillet spørgsmål vedrørende Basispatentets gyldighed i Danmark, før denne sag blev indledt.
- 2.3 Det er *ubestridt*, at bortezomib er *nyt* i forhold til den kendte teknik. Det er endvidere *ubestridt*, at Tevas generiske produkt "Bortezomib "Teva"" *krænker* Millenniums rettigheder i henhold til SPC'et..., hvis krav 23 i DK/EP 360 Patentet ... ikke findes ugyldigt.
- 2.4 Tevas eneste anbringende til støtte for påstanden om ugyldighed er, at bortezomib mangler *opfindeshøjde* i forhold til PCT patentansøgningen WO 91/13904 ("WO 904 ansøgningen") ..., der ifølge Teva er den nærmest kendte teknik...
- 2.5 Men det bemærkes i denne forbindelse, at den formel, Formel II, i WO 904 ansøgningen, der som påstået af Teva skulle inkludere bortezomib, er umådelig bred og er underbygget af meget få data. De data, som dokumentet indeholder, motiverer på ingen måde fagmanden til at designe bortezomib eller til at have en rimelig forventning om, at det ville være en såvel virksom som selektiv proteasom-inhibitor. I den parallelle hollandske sag (hvor retten nedlagde et midlertidigt forbud mod Teva) medgav Tevas ekspert, at Formel II omfatter millioner af forskellige forbindelser, jf. den hollandske dom af 25. juli 2017..., og Tevas hollandske eksperts, professor Haemers' erklæring... Teva har ikke bestridt dette hverken i den hollandske sag eller i nærværende sag. Men faktum er, at Formel II i WO 904 ansøgningen omfatter billioner af forbindelser, jf. nærmere nedenfor.

- 2.6 I WO 904 ansøgningen anføres det, at disse millioner/billioner af forbindelser er "meget virksomme og selektive inhibitorer" for proteaser generelt. Dette udsagn finder dog ingen støtte, og især ikke for proteasomet, i de få data i WO 904 ansøgningen, hvor der kun er lavet forsøg på proteasomet med to inhibitorer. Disse inhibitorer ligger strukturelt set meget langt fra bortezomib. Tevas ekspert (Haemers) i den hollandske sag har som citeret nedenfor forklaret på dommens side 24 ... vedrørende forbindelserne omfattet af Formel II i WO 904, at

"...The medicinal chemist will expect some of the compounds to give good activity and he knows that there will be some that will give poor activity. It is impossible for the medicinal chemist to predict beforehand which of these compounds, and how many, will show good activity and which, and how many, will show poor activity. This is simply a case of testing and finding out."¹⁵.

- 2.7 Millennium er enig i, at det var *umuligt* for fagmanden at forudsige på forhånd hvilke af disse millioner/billioner af forbindelser omfattet af WO 904 ansøgningen, og hvor mange, der ville være særligt virksomme og udvise selektivitet i forhold til inhibering af proteasomet. Associate Professor Kisselev (der har afgivet erklæring i den parallelle tyske sag) forklarer, at han ville forvente, at "kun en lille brøkdel" ville være virksomme (jf. afsnit 3.28 i hans erklæring...).
- 2.8 Endvidere anviser WO 904 ansøgningen ikke bortezomibs struktur for fagmanden. Rent faktisk viser de få forsøg og data i WO 904 væk fra brugen af et *dipeptid* som basis; ansøgningen pegede ikke på den *rigtige kombination* af aminosyrer; den pegede på brugen af et aldehyd "sprænghoved" i stedet for et med boronsyre (også til tider benævnt "borsyre"); og den pegede ikke imod, nævnte ikke eksplicit eller omhandlede ej heller N-terminal gruppen i bortezomib.
- 2.9 Den lange række af andre dokumenter, som Teva og deres ekspert, professor Knud Jørgen Jensen, må kombinere med WO 904 ansøgningen (i bagklogskabens lys) for at finde påståede "pointere" til elementerne i bortezomibs struktur, viser tydeligt, at bortezomib ikke var nærliggende for fagmanden den 16. maj 1995 med udgangspunkt i WO 904.
- 2.10 For at komme udenom data og WO 904 ansøgningens egentlige lære bliver Teva endvidere nødt til at kombinere WO 904 med den "almindelige fagmandsviden", men der findes ingen dokumenteret støtte for Teva og Knud Jørgen Jensens påstande f.eks. i almindelige lærebøger. De søger i stedet støtte for den såkaldte almindelige fagmandsviden i begrænsede elementer fra specifik kendt teknik, såsom andre patentansøgninger, og påstår, at elementet er repræsentativt for den almindelige fagmandsviden i 1995, uden at det dog dokumenteres. Teva følger derfor ikke den almindelige problem-solution-approach, idet fagmanden ingen motivation havde til at kombinere på den måde, som Teva har gjort det. Teva giver ingen forklaring på, hvorfor fagmanden skulle afvige fra den (begrænsede) lære i WO 904 ansøgningen, og på hvorfor fagmanden som påstået *ville* (ikke kunne) kombinere med de pågældende dokumenter/den påståede almindelige fagmandsviden. Teva har tydeligvis udvalgt såvel dokumenter som de specifikke elementer deri, fordi Teva (nu) kun ønsker at nå frem til strukturen for: bortezomib.

- 2.11 Det er derfor klart, at på prioritetstidspunktet ville fagmanden med udgangspunkt i WO 904 ansøgningen aldrig have peget på bortezomib med en rimelig forventning om, at det kunne være en proteasominhibitor med god aktivitet og selektivitet.

3 SAGENS PARTER

3.1 **Millennium**

- 3.1.1 Millennium er en innovativ lægemiddelvirksomhed, der er aktiv inden for onkologiområdet. Selskabet kaldes nu Takeda Oncology og er et datterselskab, der er 100% ejet af Takeda Pharmaceutical Company Limited. Millennium har hovedkvarter i Cambridge i delstaten Massachusetts i USA.

3.2 **Teva**

- 3.2.1 Teva er del af den internationale Teva koncern, der er verdens største producent af generiske lægemidler.

4 MILLENNIUMS BORTEZOMIB LÆGEMIDDEL MOD KRÆFT - VELCADE®

- 4.1 Bortezomib er aktivstoffet i Velcade®, som er den første terapeutiske proteasominhibitor til anvendelse i mennesker.

- 4.2 Velcade® er et vigtigt produkt for mange patienter, idet det er et af de få produkter, der kan benyttes til behandling af myelomatose.

- 4.3 Godkendelsen af bortezomib blev derfor i lægeverdenen betragtet som en milepæl inden for medicinsk udvikling. Denne opfattelse og opfindelsens fremtrædende tekniske bidrag til teknikens stade fremgår tydeligt af de prestigefulde priser og hædersbevisninger, som opfinderne til Basispatentet har modtaget. Disse omfatter bl.a.:

- 4.4 "Prix Galien Suisse" i 2006. Inden for lægeverdenen er denne pris anerkendt som den højeste hædersbevisning, man kan modtage inden for lægemiddelforskning- og udvikling. Den svarer til Nobelprisen for biofarmaceutisk udvikling.

- 4.5 "Warren Alpert Foundation Prize" i 2012. Denne pris uddeles i samarbejde med Harvard Medical School til forskere, der via deres videnskabelige arbejde har bidraget til forebyggelse, helbredelse eller behandling af sygdomme og lidelser i mennesker, og som via deres forskning har bidraget til skelsættende videnskabelige opdagelser, der på lovende vis i sidste ende kan ændre vores forståelse af eller evne til at behandle sygdomme.

- 4.6 "Pharmazeutische Zeitung Innovation Prize" i 2004, der uddeles af tidsskriftet Pharmazeutische Zeitung for innovationsspring ("Sprunginnovationen") valgt af en uafhængig bedømmelseskomite.

- 4.7 EP 360 patentet er et førstegenerations *produktpatent*, der har ført til et førstegenerations produkt-SPC.

- 4.8 Det er også et vigtigt produkt for Millennium og dets licenstagere Janssen. Det danske marked for Velcade® udgjorde i 2016 mere end US\$ 10.000.000. Dette er ubestridt.

5 TEVAS MARKEDSFØRING AF BORTEZOMIB "TEVA"

- 5.1 Teva fik den 10. maj 2016 udstedt en markedsføringstilladelse til det generiske produkt "Bortezomib Teva", som indeholder bortezomib som aktivstof. Produktresumeeet for "Bortezomib Teva" er fremlagt... Markedsføringstilladelsen blev overført fra Teva Denmark A/S til Teva B.V. (Holland) den 21. august 2017, jf. det ændrede produktresumee... Millennium har derfor indgivet en separat begæring om nedlæggelse af midlertidigt forbud mod Teva B.V. ... Bortezomib ordineres og udleveres via sygehusapotekerne i Danmark, og lægemidlet sælges hovedsageligt via udbud, som organiseres af AMGROS I/S. Teva Denmark A/S har vundet det nuværende udbud, der startede den 1. juli 2017 og løber til den 31. marts 2018. AMGROS har mulighed for at forlænge perioden. Udbudsbekendtgørelsen er fremlagt ..., og bekendtgørelsen om indgået kontrakt er fremlagt... Før 1. juli 2017 stammede alle de bortezomib produkter, som AMGROS og de danske hospitaler indkøbte og anvendte, fra Millennium/Janssens Velcade®.
- 5.2 Der er ingen andre bortezomib produkter på medicinpriser.dk end Millenniums Velcade® produkt og Tevas generiske "Bortezomib "Teva"" produkt, jf. udskriften fra medicinpriser.dk vedrørende bortezomib produkter... Det betyder, at hvis "Bortezomib "Teva"" *ikke* havde været på markedet, ville alle bortezomib lægemidler, der blev indkøbt og anvendt i Danmark, kun stamme fra Millennium/Janssen.

6 FORMODNING FOR GYLDIGHED I FORBUDSSAGER

- 6.1 Det er etableret retspraksis, at der for udstedte patenter er en formodning for gyldighed i forbudssager. Nærværende sag drejer sig kun om spørgsmålet om, hvorvidt patentet opfylder kravene til *opfindelseshøjde*. Det er ikke bestridt, at der foreligger nyhed og krænkelse. Det har længe været praksis i forbudssager, at der er en formodning for gyldighed af udstedte patenter, med mindre sagsøgte kan godtgøre, at patentet er ugyldigt. Hvis Teva mener, at det patent, der var basis for Strids-SPC'et, var ugyldigt, skulle Teva have indledt en ophævelsessag, hvilket man ikke har gjort.
- 6.2 Det bemærkes, at Teva kunne have indledt en ophævelsessag i Danmark for længe siden, hvis man havde ønsket at "rydde vejen", førend man begyndte markedsføring af sit bortezomib produkt i 2017. Gyldighedssagen vedrørende det parallelle canadiske patent blev indledt i Canada i december 2012, hvilket vil sige, at Teva har haft rigelig tid til at forberede sin markedsføring.

7 VEDRØRENDE EP 360 PATENTET OG SPC'ET

- 7.1 Teva har i svarskriftets afsnit 3.2 citeret hele krav 1 og nævnt krav 22 til 27 i EP 360 patentet, og man har drøftet, om disse krav er gyldige.
- 7.2 Det gøres gældende, at SPC'et kun, som Teva også anfører i svarskriftet, afsnit 3.1, omfatter "bortezomib eller et farmaceutisk acceptabelt ester heraf, om ønsket i form af et farmaceutisk acceptabelt salt heraf, herunder bortezomib mannitol-bor-ester". Disse forbindelser er alle omfattet af krav 23 i EP 360 patentet, og krav 23 var det eneste patentkrav, som Millennium baserede sin SPC-ansøgning på i ansøgningsprocessen for SPC'et, jf. brev af 15. oktober 2008 fra Budde Schou til Patent- og Varemærkestyrelsen...

- 7.3 Det vil derfor sige, at så længe krav 23 i EP 360 patentet opfyldte patenterbarhedskravene, mens det var i kraft, vil SPC'et fortsat være gyldigt. I henhold til SPC Forordningens artikel 15 er et SPC-certifikat ugyldigt, hvis:

"...

(c) hvis grundpatentet erklæres ugyldigt eller begrænses **på en sådan måde, at det produkt**, for hvilket certifikatet er udstedt, **ikke længere er omfattet af grundpatentets krav**, eller hvis der efter grundpatentets bortfald foreligger ugyldighedsgrunde, som ville have berettiget ugyldighedskendelsen eller **begrænsningen**." ([Millennium] fremhævnning)

- 7.4 Spørgsmålet i nærværende sag er således kun, hvorvidt krav 23 i EP 360 patentet, der er tilstrækkeligt til at opnå produktbeskyttelse, opfylder kravet til opfindeshøjde. Selvom Millennium gør gældende, at patentet som helhed er gyldigt, er det i nærværende sag kun nødvendigt at afgøre, hvorvidt krav 23 i EP 360 patentet var gyldigt udstedt. Det bemærkes, at bortezomib blev nævnt og var genstand for et separat krav i den oprindelige EPO ansøgning i form af PCT WO 96/13266...

7.5 Patentets tekniske effekt

- 7.5.1 Det gøres gældende, at Tevas anbringende om, at det ikke er bevist, at den påståede inhibitor (bortezomib) kan anvendes som antineoplastisk stof..., er irrelevant.

- 7.5.2 EP 360 patentets tekniske effekt er at finde virksomme og selektive inhibitorer for 20S proteasomet, der kan anvendes terapeutisk. Det anføres i patentet, at der er en række praktiske terapeutiske anvendelsesmuligheder for disse proteasomer, herunder til behandling af celledelingssygdomme såsom cancer.

- 7.5.3 Data i EP 360 patentet viser, at opfinderne faktisk forberedte og testede virksomme og selektive inhibitorer. Det fremgår af tabel II-VII i patentet som forklaret i Kisselevs erklæring i den parallelle sag i Tyskland... Forsøgene viser, at bortezomib tydeligvis er en af de bedste forbindelser for så vidt angår både selektivitet og aktivitet, som beskrevet i Kisselevs erklæring, afsnit 10 nedenfor, og den bedste forbindelse i de *in vivo* forsøg, som fremgår af tabel VII, jf. nærmere herom nedenfor i afsnit 15.5 til 15.12.

- 7.6 Det bemærkes, at et krav ikke skal være rettet mod den "allerbedste" inhibitor; spørgsmålet er, hvorvidt der udviser en fordelagtig effekt, og Millennium har sandsynliggjort dette, jf. også med den hollandske dom ... afsnit 4.9...

8 DEN TEKNISKE BAGGRUND FOR BORTEZOMIB OG PROTEASOMER

- 8.1 Velcade® er godkendt i Europa til behandling af myelomatose og mantlecellelymfom. Den centraliserede markedsføringstilladelse blev udstedt den 26. april 2004, og indehaver er Janssen-Cilag International NV. Velcade® var et væsentligt gennembrud i behandlingen af myelomatose.

- 8.2 Velcade® leveres i hætteglas, der indeholder 1 mg bortezomib (som mannitolborsyreester). Efter rekonstituering indeholder 1 ml opløsning til intravenøs injektion 1 mg bortezomib.

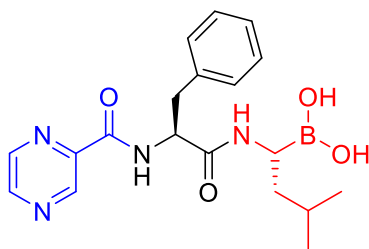
- 8.3 Proteasomer er enzymer, der nedbryder proteiner, jf. nærmere nedenfor.

8.4 I nogle cancertyper nedbrydes de proteiner, som normalt dræber cancerceller, for hurtigt, og tillader derved cancercellerne at formere sig hurtigt. Bortezomib afbryder denne proces og lader proteinerne dræbe cancercellerne.

8.5 I den videnskabelige diskussion i den europæiske offentlige vurderingsrapport (EPAR) vedrørende Velcade® beskrives Velcade® som følger:

"Bortezomib er en ny cytotoxisk kemisk forbindelse, som virksomt og specifikt inhiberer proteasomernes proteolytiske aktivitet og dermed nedbrydningen af poly-ubiquitinerede proteiner forudbestemt til at undergå proteasomets katalyse. Bortezomib er en modificeret dipeptidylboronsyre afledt af leucin og phenylalanin. Det kemiske navn for bortezomib, den monomere boronsyre, er [(1R)-3-methyl-1-[[[(2S)-1-oxo-3-phenyl-2-[(pyrazinylcarbonyl)amino]propyl]amino]butyl]boronsyre. Bortezomib er den første anti-neoplastiske proteasominhibitor."

8.6 Bortezomib er den eneste forbindelse i krav 23 i Millenniums DK/EP 360 Patent. Det kemiske navn for bortezomib som beskrevet i krav 23 relaterer sig til stoffets struktur på følgende måde:



bortezomib
N-(2-pyrazine)carbonyl-L-phenylalanine-L-Leucine boronic acid
2-Pyz-CO-PheboroLeu
2-Pyz-CO-FboroL

8.7 De vigtigste kendetegn ved bortezomibs kemiske struktur er:

- (a) en dipeptidkæde;
- (b) L-leucin ved C-terminalen;
- (c) phenylalanin ved N-terminal-aminosyren;
- (d) et boronsyre-"sprænghoved" der erstatter Leucin-carboxylsyregruppen (-COOH) i C-terminalen; og
- (e) den fri N-terminal-amin af phenylalanin er beskyttet ved brug af pyrazinsyre - N-terminal-beskyttelsesgruppen er en (2-pyrazin)carbonylgruppe (2-Pyz-CO), som er en heteroarylcarbonylgruppe.

8.8 **Proteasomet**

8.9 Som anført i EPAR er bortezomib en proteasominhibitor. Proteasomer er en gruppe af proteaser, der er enzymer. Enzymer er proteiner, der fremkalder (katalyserer) nedbrydningen (bryder dem op i kortere peptidkæder) af andre proteiner. Proteasomer findes i hele dyreriget. Proteasomet har mange funktioner i styringen af proteinnedbrydning, særligt i forbin-

delse med regulatoriske proteiner til styring af cellecyklus og apoptose. Med udgangspunkt i de mange funktioner og betydningen for styringen af proteinnedbrydningen nedbryder proteasomet et bredt udvalg af proteiner/peptidkæder, hvilket også var kendt i 1995, jf. Löwe ("*The Proteasome is now widely recognized as the central enzyme of nonlysosomal protein degradation*", Anneks 5 til Kisselevs erklæring, første sætning).

- 8.10 Over 80% af alle cellulære proteiner bearbejdes af 26S proteasomkomplekset. Det betyder, at det er aktivt i nedbrydningen af de fleste celleproteiner.
- 8.11 Proteasomer indeholder en kerne-underenhed, kaldet 20S kernepartiklen, samt regulatoriske lågformede underenheder. Det proteasom, der forekommer hyppigst i pattedyr, er det cytosoliske 26S proteasom, som indeholder en 20S protein-underenhed og to 19S regulatoriske lågformede underenheder.
- 8.12 Proteiner, som er tilsigtet nedbrydning, markeres med ubiquitin (et lille protein af 76 aminosyrer), som binder til en receptor på 19S komplekset. Når den er genkendt af det regulatoriske kompleks, fjernes ubiquitin-kæden, og proteinet denatureres med henblik på nedbrydning. Proteiner, som bearbejdes af proteasomet, reduceres til små polypeptider på 3 til 22 aminosyre-rester i længde. Det overordnede system til ubiquitinerings og proteasomal nedbrydning er kendt som ubiquitin-proteasom-systemet.
- 8.13 Indtil april 1995 var man ikke sikker på proteasomets klassifikation. Selvom det havde nogle af de samme kendetegn som serin- og cysteinproteaserne, udviste det ikke alle kendetegn for nogen af grupperne. Eksempelvis vidste man, at nogle kendte serin proteaseinhibitorer, såsom di-fluorofosfat, ikke effektivt kunne inhibere proteasomet, hvorimod andre serin proteaseinhibitorer, såsom 3, 4-dichloroisocoumarin, var effektive proteasominhibitorer. Derfor var der i en periode fra først i 1990'erne til midten af årtiet nogle forskere, der kaldte proteasomet for en serin-lignende eller atypisk serinprotease, mens der var andre forskere, der foreslog, at det var en hel ny type enzymkompleks.
- 8.14 De to artikler af Seemüller m.fl. og Löwe m.fl. offentliggjort i Science i april 1995 ændrede grundlæggende tankegangen om, hvordan proteasomet virkede. Forfatterne konkluderede, at proteasomet ikke er en serin- eller en cysteinprotease, hvorfor man kunne konkludere, at det drejede sig om en ny type protease. På grund af threonins tilstedeværelse på katalysesitet blev proteasomet benævnt et threonin protease. To år senere gjorde Michael Groll yderligere fremskridt, og han fik udgivet en artikel om det eukaryote 20S proteasoms struktur i Nature. Indtil dette tidspunkt kendte man ikke til det eukaryote proteasoms præcise struktur.
- 8.15 Der henvises til Kisselevs erklæring, bilag 14, afsnit 2..., for nærmere forklaring af proteasomet.

9 GENEREL FAGMANDSVIDEN

- 9.1 Millennium er ikke enig i Tevas fortolkning af fagmandens (samlede) generelle viden som redegjort for i afsnit 4 i Tevas svarskrift og i professor Knud Jørgen Jensens erklæring. Millennium har følgende foreløbige kommentarer til Tevas fortolkning af fagmandens generelle viden.
- 9.2 For så vidt angår Tevas definition af det relevante hold af fagmænd finder Millennium, at holdet også ville omfatte en biokemiker. Millennium stiller endvidere spørgsmålstejn ved, om holdet ville omfatte en læge, men det er ikke et afgørende punkt.

- 9.3 Selvom man havde kendt til proteasomet siden sidst i 1970'erne som nævnt ovenfor, var man ikke sikker på dets klassifikation, førend *archael* 20S proteasomet fra *Thermoplasma acidophilum* blev offentliggjort den 28. april 1995 i på hinanden følgende artikler i Science: *Seemüller m.fl.* og *Löwe m.fl.*, jf. anneks 4 ... og anneks 5 ... til Kisselevs erklæring... Disse artikler beskrev også det bakterielle proteasoms struktur.
- 9.4 Det eukaryote 20S proteasoms mere komplekse struktur blev først løst og offentliggjort yderligere to år senere i 1997, da Nature udgav en artikel af Michael Groll vedrørende gær 20S proteasomet.
- 9.5 Før disse udgivelser var man ikke sikker på hvilken proteaseklasse, proteasomet tilhørte, selvom Teva påstår det modsatte. Man var særligt usikker på strukturen og opbygningen af dens katalytiske midte samt på enzymets specifikke substrat bindingssted. Et *substrat* er en specifik forbindelse, der bliver katalyseret af et enzym. For så vidt angår proteaseenzymer udgør substratet den peptid eller det protein, der bliver spaltet af proteasen.
- 9.6 Teva og Tevas ekspert, professor Knud Jørgen Jensen, gør gældende, at aldehyd og boronsyre var velkendte eksempler på sprænghoveder, der var almindeligt anvendt i proteaseinhibitorer. Millennium gør dog gældende, at det var kendt, at en række "sprænghoveder" kunne inhibere proteasomet. Heraf var nogle mere brugt end andre, men den generelle fagmandsviden peger ikke specifikt på, at boronsyre var mere anvendt som sprænghoved, og slet ikke i forbindelse med proteasomet. Det bekræftes af en række dokumenter fra den kendte teknik, hvori fokus enten synes at være aldehyd eller en række forskellige elementer, der benyttes som sprænghoveder, herunder estere, hvoraf mange også fremgår af WO 904 ansøgningens figur 16 ..., samt en stor mængde andre muligheder. Eksempelvis nævnes der i WO 904 mere end 200 kombinationer for sprænghoved ("Y") komponenten i Formel II på side 10, linje 21, til side 12, linje 31 ... herunder ketoner, jf. Associate professor Hendils erklæring..., kommentarer til professor Knud Jørgen Jensens erklæring..., afsnit 3.5...
- 9.7 Teva gør endvidere gældende, at benzyloxycarbonyl (Cbz) var en af de mest almindelige blokerende grupper, men at litteraturen anviste mange andre amino-terminal grupper, der var *lige så* anvendelige.
- 9.8 Millennium er ikke enig heri og gør gældende, at der var mange mulige N-terminal grupper, men at det var kendt, at de kunne have en effekt på inhibitorernes aktivitet i forhold til proteasomet.
- 9.9 Professor Knud Jørgen Jensen gør rede for enzymers substrat specificitet generelt, herunder proteaser... Han overforenkler emnet og tillægger P1 positionen for stor betydning for proteasomforskere. Erklæringen giver læseren det indtryk, at der for et givet enzym/protease, herunder proteasomet, kun er få tilsvarende substrater, og at man, når man først ved hvilke aminosyrer eller aminosyretyper, en given protease, f.eks. proteasomet, spalter imellem, mere eller mindre enkelt kan udvikle en inhibitor. Selvom det måske er tilfældet for nogen proteaser, er det ikke korrekt for proteasomet.
- 9.10 Som også omtalt oven for er proteasomet designet til at genkende og spalte et bredt udvalg af substrater. Som nævnt i Kisselevs erklæring (afsnit 2.3) ... bearbejder proteasomet mere end 80% af alle celleproteiner, og det er derfor nødvendigt, at det genkender en række aminosyrer på P1 positionen. Hvis det ikke var så fleksibelt, ville det ikke kunne spalte et så stort udvalg af proteiner.

- 9.11 Selvom P1 positionen er vigtig, er det ikke en bestemmende faktor for inhibitoreffektivitet. Man må overordnet se på en forbindelses evne til at interagere med proteasomet, hvor hver del vil påvirke, hvordan en forbindelse ligger på det aktive site, og således hvorvidt spaltningen (af et substrat) eller inhiberingen (ved hjælp af en inhibitor) finder sted. Der henvises til Hendils erklæring, ...næstsidste afsnit...
- 9.12 Som Hendil forklarer, er det for begrænset at fokusere overdrevet på P1 positionen i designet af en inhibitor. Også de tilstødende P positioner såvel som N-terminal gruppen og sprænghovedet spiller en vigtig rolle for inhibitorens aktivitet, selektivitet og farmakokinetik (... , kommentarer til afsnit 1.3, side 4-6..., i professor Knud Jørgen Jensens erklæring).
- 10 PROBLEM-SOLUTION-APPROACH - SVAR PÅ AFSNIT 5 I TEVAS SVARSKRIFT
- 10.1 Millennium er enig med Teva i..., at de danske domstole ofte anvender "problem-solution-approach", selvom de ikke er forpligtet til det.
- 11 DEN NÆRMESTE KENDTE TEKNIK
- 11.1 Teva gør gældende, at WO 904 ansøgningen ... er den nærmeste kendte teknik...
- 11.2 Teva har hævdet, at det virker som om, at sagsbehandleren ikke specifikt tog stilling til WO 904 under indsigelsessagen...
- 11.3 Det bestrides af Millennium. WO 904 er nævnt i afsnit [0002] i DK/EP 360 Patentet, samt i PCT WO 96/13266, bilag 23..., sammen med bl.a. Shenvi, Kinder og Kleeman. Som anført i patentagent Ejvind Christiansens erklæring, ...afsnit 2.1..., er det meget usandsynligt, at sagsbehandleren ved EPO ikke også tog WO 904 i betragtning. Det mest sandsynlige er, at han har anset det for at være mindre relevant end de andre nævnte dokumenter, hvilket i sig selv understøtter, at patentet er gyldigt.
- 12 DET OBJEKTIVE TEKNISKE PROBLEM
- 12.1 Hvis man anvender problem-solution-approach ("PSA"), må det objektive tekniske problem være formuleret på baggrund af opfindelsens tekniske effekt sammenlignet med den nærmeste kendte teknik.
- 12.2 Hvis man finder, at WO 904 er den nærmeste kendte teknik, kan det objektive tekniske problem formuleres som følger:
- At finde en proteasominhibitor med god aktivitet og selektivitet.*
- 12.3 Løsningen, der ligger til grund for SPCet (krav 23) i henhold til EP 360 patentet, er bortezomib.
- 12.4 Det bemærkes, at den hollandske domstol definerede det objektive tekniske problem på følgende måde:
- "Det tekniske problem kan formuleres på baggrund af den tekniske effekt som at finde en forbindelse med forbedret aktivitet og selektivitet til inhibering af proteasom[et] i den gruppe forbindelser, der er anvist i WO 904²."
- 12.5 Det anførtes dog i fodnoten, at

"Dommeren i PI sagen bemærker, at problemet måske kan og bør defineres mere bredt, det vil sige ikke begrænset til forbindelserne i WO 904, men på baggrund af konklusionen nedenfor vil det ikke være nødvendigt at træffe afgørelse herom."

12.6 Det fremgår klart, at dommeren kun valgte at tillade referencen til WO 904 forbindelserne i det objektive tekniske problem, da resultatet alligevel ville have været det samme; nemlig at patentet var gyldigt.

12.7 Dataen i EP 360 Patentet gør det muligt at fastslå, at bortezomib er en af de bedste forbindelser, man har testet, og at det faktisk er den forbindelse, der viser de bedste resultater i *in vivo* forsøg (forsøg VII). Endvidere bemærkes det, at ud af de 46 andre forbindelser, man har testet i tabel VI vedrørende proteinnedbrydning i en musemyoblastlinje, er der kun tre, der viser samme gode eller lidt bedre resultater end bortezomib. Det er derfor klart, at bortezomib er fordelagtig som en virksom og selektiv inhibitor.

12.8 I den hollandske sag fandt retten det sandsynliggjort, at bortezomib udgør en forbedring:

"Det forholder sig anderledes i denne sag, fordi det i (ansøgningen til) EP 360 var sandsynliggjort, at bortezomib har en forbedret effekt.¹⁶"

12.9 Millennium bestrider, at bortezomib kun er et alternativ eller et vilkårligt valg, som Teva synes at gøre gældende (svarskriftet, side 16, afsnit 5).

13 OPFINDELSESHØJDE

13.1 Spørgsmålet i nærværende sag er, hvorvidt den almindelige fagmand med udgangspunkt i WO 904 ansøgningen ville have foreslået bortezomib til opnåelse af en proteasominhibitor med god aktivitet og selektivitet.

13.2 Millennium gør gældende, at den almindelige fagmand ikke ville modificere de konkrete eksempler i WO 904 eller på anden vis have fundet det anvist i WO at nå frem til bortezomib med forventning om, at han ville opnå en forbindelse med god inhibition (aktivitet og selektivitet).

13.3 Bortezomib er ikke en udvalgsopfindelse

13.3.1 Teva har gjort gældende, at bortezomib er en udvalgsopfindelse, det vil sige, at bortezomib er omfattet af de billioner af forbindelser, der fremgår af WO 904 ansøgningen... Millennium bestrider, at bortezomib er udvalgsopfindelse af følgende grunde.

13.3.2 For det første omfatter WO 904 ansøgningen ikke bortezomib, idet den ikke omfatter heteroaryll N-terminaler, jf. forklaringen i afsnit 15.1-15.3 nedenfor.

13.3.3 For det andet selvom retten måtte finde, at bortezomib rent semantisk er omfattet af ordlyden af WO 904 ansøgningen, gør Millennium gældende, at det stadig ikke udgør en udvalgsopfindelse i EPO's forstand, idet formel II i WO 904 beskriver mindst 93,8 billioner påståede inhibitorer, men kun beskriver 6 *proteaseinhibitorer* og kun tester to i forhold til *proteasomet*. Det vil sige, at for så vidt angår langt størstedelen af de påståede inhibitorer i Formel

¹⁶ Den hollandske dom, afsnit 4.10, side 23.

II kan der i WO 904 ansøgningen ikke findes mere information, end hvad der er almindelig fagmandsviden, og der tilvejebringes i WO 904 ansøgningen ingen relevant lære eller viden om, hvordan forbindelserne må forventes at reagere, herunder deres aktivitet og selektivitet for proteasomet og/eller chymase proteaser. Reelt anføres det i WO 904 ansøgningen kun, at en inhibitor kan laves ved at kombinere et sprænghoved (der nævnes mere end 200 kombinationer i den forbindelse) med et varierende antal peptider (mindst 2-7) (hvoraf der er mange at vælge imellem) og "en hvilken som helst" N-terminal beskyttelsesgruppe.

- 13.3.4 Det er der ingen reel lære i. Patentets eneste reelle "lære" er de specifikke resultater i eksemplerne, der dog kun giver lidt vejledning, om overhovedet nogen, udover resultaterne i sig selv. De få resultater og den sparsomme "vejledning" i WO 904 peger rent faktisk væk fra bortezomib, jf. nærmere nedenfor. I forhold til størstedelen af forbindelserne (ca. 93,8 billioner) er WO 904 ansøgningen ganske og aldeles tavs, og der kan ikke udledes nogen lære herom.
- 13.4 På denne baggrund gøres det gældende, at selv hvis man finder, at den meget brede (nærmest uendelige) Formel II rent semantisk omfatter bortezomib, vil det ikke betyde, at bortezomib er en "udvalgsopfindelse" i EPO's forstand, idet der i WO 904 ikke var nogen relevant information at udvælge fra.
- 13.5 Det betyder, at retten bør foretage en almindelig vurdering for så vidt angår opfindelseshøjde i forhold til DK/EP 360 Patentet og ikke en vurdering som en "udvalgsopfindelse", i det omfang dette i øvrigt måtte udgøre en reel forskel.
- 13.6 Som allerede nævnt er bortezomib ikke omfattet af WO 904 ansøgningen, idet WO 904 ansøgningen ikke beskriver heteroaryl N-terminaler. Selv hvis retten skulle finde, at N-terminal gruppen for bortezomib er omfattet af definitionen på "aryl" i WO 904 ansøgningen, og det derfor er et udvalg i EPO's forstand, gør Millennium gældende, at bortezomib opfylder kravene til opfindelseshøjde, og at det ikke er et vilkårligt valg, hvilket der vil blive redegjort nærmere for nedenfor i afsnit 15 og 16.
- 13.7 I det følgende beskrives WO 904 ansøgningen i afsnit 14, derefter beskrives DK/EP 360 Patentet i afsnit 15, og i afsnit 16 foretages der en vurdering af opfindelseshøjden.

14 WO 904 ANSØGNINGEN

14.1 Baggrunden for WO 904 ansøgningen

- 14.1.1 Opfinderne til WO 904 ansøgningen beskrev, at et kendt protein, beta-amyloid, medvirker til dannelsen af neurit-udvækster i hjernen hos personer med Alzheimers. Dette protein dannes ved proteolytisk bearbejdning af en kendt precursor protein, beta-amyloid precursor protein (APPs). Man opdagede, at *in vitro* var to kendte proteaser i stand til at spalte mellem metionin og asparginsyre i beta-amyloid precursor protein sekvensen for at danne beta-amyloid. De to pågældende proteaser er: (i) chymase og (ii) multikatalytisk protease, der nu er kendt som proteasomet. Opfinderne foreslog, at man kunne bruge inhibitorerne til at forhindre dannelsen af beta-amyloid, jf. Kisselevs erklæring, afsnit 3.1 til 3.4.

14.2 Formel II i WO 904 ansøgningen

- 14.3 Formel II i WO 904 ansøgningen dækker (et meget forsigtigt estimat) mere end 93,8 billioner forbindelser (jf. professor Overkleefts beregning, der også er henvist til i, og som er vedlagt som bilag til, Kisselevs erklæring, afsnit 3.24 til 3.26..., samt Hendils erklæring, ...side 1...

sidste bulletpunkt om WO 904). Når Teva i svarskriftet ... beskriver hvilke valg, man skulle træffe i Formel II i WO 904 for at nå frem til bortezomib, undlader Teva at nævne de mange mulige varianter, der var, for hver af de 5 positioner (R-A4-A3-A2-Y) i Formel II. Millennium har derfor udfærdiget hjælpebilag 1, hvori Formel II oplistes, og der viser hvad, der rent faktisk står i WO 904 vedrørende de (mange) muligheder for hver af elementerne i Formel II. For at nå frem til alle de forbindelser, der er omfattet af Formel II, skal man gange mulighederne oplistet i WO 904 for hver af de 5 positioner, hvilket giver mindst følgende multiplikation:

$$200 \times 30 \times 28 \times 265 \times 47 = 9,38 \times 10^{13} = 93,8 \text{ billioner forbindelser}$$

(93.800.000.000.000 forbindelser)

- 14.4 Tevas ekspert i den hollandske sag anerkendte, at selv med en forsigtig fortolkning må det siges, at Formel II "kan omfatte millioner af forbindelser"¹⁷. Teva har i nærværende sag ikke bestridt, at Formel II i WO 904 ansøgningen ville omfatte (i det mindste) millioner af forbindelser.
- 14.5 I stærk kontrast til det betydelige antal forbindelser beskrevet i Formel II indeholder WO 904 dokumentet meget få data om disse forbindelser, som også beskrevet af Kisselev. Det er derfor umuligt for fagmanden at afgøre hvilke forbindelser, der rent faktisk ville være "virkomme og meget selektive inhibitorer for de chymotrypsin-lignende proteaser chymase og den multikatalytiske protease [proteasomet]", som det hævdes i WO 904 ansøgningen¹⁸.
- 14.6 WO 904 ansøgningen beskytter "protease inhibitorer med formel II"¹⁹. Efterfølgende anføres det i ansøgningen, at: "Disse inhibitorer har terapeutisk anvendelighed på grund af deres evne til at inhibere "chymase" enzymet eller det "multikatalytiske protease" enzym [proteasomet] eller relaterede enzymer"²⁰. Forbindelserne, der hævdes at have disse funktioner, er beskrevet i den meget brede Formel II. I patentkrav 12 anvendes Formel II ligeledes til at gøre krav på alle de pågældende forbindelser: "En protease inhibitor med formel R-A4-A3-A2-Y...". Dette betyder, at man i WO 904 anvender den samme formel til at definere inhibitorer for chymase enzymet, som der anvendes for proteasominhibitorerne. Men det anføres også i WO 904, at substrat præferencerne er forskellig for chymase og proteasomet (multikatalytisk protease)²¹. Det følger derfor heraf, at fagmanden ikke ville have en forventning om, at alle forbindelserne, der er omfattet af Formel II, ville være relevante kandidater for virksom og selektiv inhibition af såvel "chymase" som de "multikatalytiske protease" [proteasomet] enzymer.
- 14.7 Fagmanden vil derfor vide fra beskrivelsen, at man skal fokusere på de faktiske data i WO 904 ansøgningen for at finde frem til ansøgningens lære, og at forbindelser testet mod chymase og data i relation til chymase ikke kan forventes også at gælde for proteasomet. Fagmanden ville også vide, at udover den lære, der fremgår af patentet, ville det være umuligt at forudse, om andre forbindelser kunne være gode inhibitorkandidater. Som det fremgår ovenfor, har Haemers udtrykkeligt bekræftet dette i den hollandske sag, jf. afsnit 1.5 ovenfor.

¹⁷ Den hollandske afgørelse ... afsnit 4.8, og Haemers, ... afsnit 22.

¹⁸ Side 48, linje 18-20.

¹⁹ Side 10 i WO 904.

²⁰ Side 10 i WO 904.

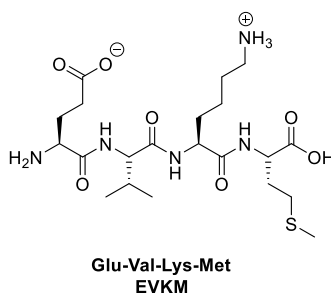
²¹ Side 40, linje 31f, i WO 904.

- 14.8 Da inhibitor-kandidaternes egenskaber ikke kunne forudses for så vidt, at disse ikke fremgik af læren i eksemplerne i WO 904 ansøgningen, og idet Formel II omfattede billioner af dem, var det ikke nærliggende for fagmanden at nå frem til, at bortezomib var en god inhibitor af proteasomet.
- 14.9 Ikke alene har man ud fra WO 904 ansøgningen ingen forventning om, at bortezomib ville være en virksom inhibitor med god aktivitet og selektivitet for proteasomet samt *in vivo* effekt, ansøgningen peger rent faktisk væk fra valget af bortezomib blandt de billioner af forbindelser, der er omfattet af Formel II.

14.10 Til støtte for, at WO 904 ansøgningen peger væk fra bortezomib, bemærkes følgende:

14.11 **WO 904 Substrater**

- 14.11.1 De fleste data i WO 904 ansøgningen vedrører *substrater* - og ikke inhibitorer.
- 14.11.2 Som forklaret i Kisselevs erklæring ... afsnit 3.5 til afsnit 3.10..., var alle de substrater, der syntetiseres i WO 904 ansøgningen, baseret på enten en sekvens på 19 aminosyrer indeholdt i beta-amyloid (dvs., EVKMDAEFRHDSGVEVHHQ), som også kaldes "forbindelsespeptidet" eller et peptid på fire aminosyrer baseret på de 4 aminosyrer af N-terminalen, der fremkommer efter spaltning mellem Met og Asp af forbindelsespeptidet (Glu-Val-Lys-Met), som vist nedenfor.



- 14.11.3 Det fremgår, at det er et tetrapeptid, og at det ikke indeholder nogen af de aminosyrer, der er i bortezomib (dvs. Phe og Leu).
- 14.11.4 I figur 14 ... vises de eneste resultater, der vedrører den multikatalytiske protease for de syntetiserede *substrater*.
- 14.11.5 Figur 14 ... viser data, der er fremkommet ved at måle den relative grad af hydrolysering af substratet af den multikatalytiske protease. Graden af hydrolysering giver en indikation af, hvor godt det aktive site genkender sekvensen i et substrat. En højere værdi indikerer, at en sekvens genkendes bedre af det aktive site og derved kan danne basis for en bedre inhibitor. Forfatterne til WO 904 kommenterer, at med denne metode: "peptide analogs can be carefully tailored which target the multicatalytic protease but spare related chymotrypsin-like enzymes".
- 14.11.6 Denne substrat-drevne tilgang til at designe inhibitorer er kun det første skridt i at designe en inhibitor. De data, der er opnået, (såfremt de er opnået på en videnskabelig solid måde) er forslag til aminosyresekvenser, der kunne undersøges nærmere. Enhver forsker ville imidlertid være opmærksom på, at tilføjelsen af et sprænghoved til substratet vil have indflydelse på enzymets substrataffinitet, ligesom substituering med forskellige N-beskyttelsesgrupper også vil influere på dette. Disse data giver endvidere en begrænset in-

dikation af hvordan en inhibitor, der er baseret på en specifik aminosyresekvens, vil agere i et cellebaseret assay, endsige in vivo.

- 14.11.7 De substrater, der testes i figur 14..., er alle baseret på et referencesubstrat, substrat 1 (MeO-Suc-Glu-Val-Lys-Met-pNa). Dette referencesubstrat har fået en reference hydrolyseringsgrad på 100%. Herefter blev 47 andre substrater fremstillet og testet.
- 14.11.8 Resultaterne i denne figur er enkeltstående værdier, der er fremkommet ved, hvad der siges at være kun "en enkelt substratkoncentration"... På baggrund af disse data kan man komme frem til følgende iagttagelser:

Kædelængde

- 14.11.9 Som forklaret af Haemers,...afsnit 8..., anviser WO 904, at inhibitorerne kan indeholde fra 2 til omkring 8 aminosyrer.
- 14.11.10 25 tetrapeptid-, 21 tripeptid- og 2 dipeptidsubstrater blev testet i figur 14. Referencesubstratet (substrat 1) er et tetrapeptid. De to dipeptider, der blev testet, Ad-Lys-Phe og Az-Lys-Phe (forbindelse 31 og 32), har lave hydrolyseringsgrader på henholdsvis 20% og 38% sammenlignet med referencesubstratet.
- 14.11.11 Valget af peptidelængde er ikke overraskende. Det var en standardfremgangsmåde i 1995 at fremstille inhibitorer med tripeptid- og tetrapeptid-længde, se f.eks. artiklerne af Vinitzky m.fl. (1994) og Rock m.fl. (1994), aneks 7 ... til Kisselevs erklæring... Den generelle opfattelse var, at den kortere dipeptid-kædelængde ikke ville være tilstrækkeligt potent. Dette bekræftes af Kisselev... afsnit 3.10.2..., og af Hendil,... kommentarer til afsnit 3.6.
- 14.11.12 Selv Haemers, Tevas hollandske ekspert, medgiver i sin anden erklæring,... afsnit 8..., at
- "Of course, the medicinal chemist may also select tetrapeptides and tripeptides for further development."

N-terminal gruppen

- 14.11.13 Figur 14 ... viser også effekten af at ændre N-terminalgruppen på substrat 2 og 45-48, hvor dette er den eneste forskel. Det ses, at på trods af deres identiske aminosyrekæder varierer deres relative hydrolyseringsgrader fra 10 til 478. Det lader således til, at N-terminalen ikke kun spiller en beskyttende rolle ved at forhindre hydrolyse af substratet, inden det når frem til target, den er endvidere vigtigt for genkendelsen af substratet ved proteasomets aktive site.

Præference for P1 og P2

- 14.11.14 Forfatterne til WO 904 fremfører på side 50, linje 32, til side 51, linje 6 ..., at:
- "For example, while chymase prefers Phe at P1 and Lys at P2, the multicatalytic protease prefers Leu at P1 (although Phe, Nle, and Met are also excellent here) and Arg at P2. Among the residues tested thus far at the P3 position, Ile is the most-preferred."** ([Mil-lenniums] fremhævning)
- 14.11.15 Ovennævnte udtalelse finder ikke støtte i de resultater, der er vist i figur 14. Med hensyn til den antagede præference for Leu på P1 og Arg på P2, bemærkes følgende:

- (a) der blev ikke testet nogen substrater med Leu på P1 og Arg på P2;
- (b) udtalelsen om, at Leu er foretrukket på P1, er baseret på en enkelt observation for en enkelt analog (substrat 5 i figur 14). 43 af de 48 substrater i figur 14 har faktisk Phe på P1, herunder de 8 substrater, der virkede bedst;
- (c) de syv mest effektive substrater har Phe på P1 og Lys på P2;
- (d) de to inhibitorer, der rent faktisk blev testet for den multikatalytiske protease i figur 13B, var baseret på substrat 2, der har phenylalanin/Phe (F) på P1;
- (e) det mest effektive substrat i figur 14 er et tetrapeptid, der har Phe på P1 og Lys på P2 (se substrat 45, der har en hydrolyserate på 478%); og
- (f) forslaget om at sætte Ile på P3 leder læseren til at designe en inhibitor, der har en længde på mindst tre aminosyrer.

Sprænghovedet

14.11.16 Forbindelserne, der vises i figur 14, er substrater, ikke inhibitorer. De har ikke et sprænghoved, og de fortæller intet om et specifikt sprænghoveds inhibering af og selektivitet for proteasomet. Hendil er enig i med Kisselev på dette punkt, jf. Hendil, bilag 22, side 2 (E 1285).

14.12 WO 904 Inhibitorer

14.12.1 For så vidt angår *inhibitorerne* er der meget lidt data og information i WO 904. Ud af de 48 substrater, der blev testet i figur 14, blev kun to substrater anvendt som udgangspunkt til design af multikatalytiske proteaseinhibitorer. Disse var forbindelserne 2 og 4 i figur 14, dvs. tetrapeptiderne MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phe-pNa og MeOSuc-Glu-Val-Lys-Nle-pNa. Der blev ikke anvendt dipeptider eller tripeptider som basis for inhibitor designet i WO 904. Derudover er der i WO 904 kun samlet set blevet testet 3 inhibitorer alle baseret på det samme tetrapeptid og N-terminal sekvens (MeOSuc-Glu-Val-Lys-Phe). De tre tetrapeptid inhibitorer varierede kun for så vidt angår deres sprænghoved, der var henholdsvis et aldehyd, en boronsyre og en keton - og ketoninhibitoren blev kun testet mod chymase og ikke proteasomet. Der henvises til Kisselevs erklæring, ... afsnit 3.12 til 3.20...

14.12.2 De eneste data i WO 904 ansøgningen, der viser proteasominhibitorernes aktivitet, fremgår af figur 13a og 13b... Figur 13a viser inhibitionen af forskellige proteaser med et enkelt tetrapeptid aldehyd. I figur 13b sammenlignes inhibitionen af den multikatalytiske protease [proteasomet] i en menneskehjerne med mange forskellige indkøbte og syntetiserede inhibitorer, herunder to ud af de tre inhibitorer, der blev lavet baseret på MeOSuc-Glu-Val-Lys-Met-pNa substratet (aldehyd (8) og boronsyre (9)). Det vil sige, at ud af de billioner af forbindelser, der var omfattet af Formel II, *var der kun to, der blev testet i et inhibitionsassay*. De to forbindelser var baseret på tetrapeptider. Man testede ikke inhibition for forbindelser baseret på et dipeptid (som bortezomib) eller et tripeptid for den sags skyld. Der var ingen af de testede tetrapeptider, der havde Leu på P1 positionen og/eller Phe på P2 positionen (som bortezomib har), ligesom N-terminal gruppen var forskellig, og de i øvrigt på ingen måde ligner bortezomib.

14.12.3 Figur 16 ... viser en liste på 93 "anvendelige inhibitorer" ("useful inhibitors"), som "fagmanden kan fremstille" ("skilled person may prepare"). På nær en enkelt undtagelse (som er den forbindelse, der testes i figur 12a og 13b), er der ikke nogen indikationer i WO 904 på, at disse er blevet syntetiseret eller testet. Der er ingen indikationer i WO 904 på, at disse såkaldte inhibitorer skulle være specifikke for proteasomet i forhold til enhver anden protease, og en

generisk inhibitor (som dermed ville mangle specificitet for proteasomet) ville ikke være af nogen interesse for en forsker og ville ikke forventes at være egnet til udviklingen af et lægemiddel.

- 14.12.4 Af de såkaldte inhibitorer, der indeholder et boronsyre-"sprænghoved" vist i figur 16, er der ingen af dem, der udviser en præference for de substitutioner, der ville være nødvendige for at fremstille bortezomib:
- (a) Den korteste forbindelse, der er vist, er et tripeptid. Bortezomib er et dipeptid.
 - (b) Boronsyren er kun i to tilfælde afledt fra leucin, flertallet er afledt fra phenylalanin. Ingen af forbindelserne har en Phe-Leu kombination, som det ses i bortezomib.
 - (c) Det lader til at basiske aminosyrer (lysin, arginin og ornithin) foretrækkes på P2. Disse aminosyrer bærer en polær protoneret gruppe; bortezomib har derimod en upolær phenylalanin på P2.
 - (d) Adskillige forbindelser har D-stereokemi og ville dermed næppe være effektive inhibitorer af et naturligt forekommende stof (target), hvor L-stereokemi ville være foretrukket.
 - (e) Den heteroaromatiske acylgruppe på N-beskyttelsesgruppen som anvendt i bortezomib er ikke vist i nogen af eksemplerne.

14.13 WO 904 N-terminal grupper

- 14.13.1 Vedrørende *N-terminal gruppers variation* bemærkes det, at data i WO 904 ansøgningen viser, at i relation til substraterne testet i figur 14 synes en variation kun af *N-terminal grupperne* at påvirke substraternes aktivitet betydeligt. Der henvises til substrat 2 og 45 til 48, der varierer med en værdi fra 10 (den med lavest aktivitet) til 478 (den med højest aktivitet). Det samme fremgår af substrat 33 til 42 (der varierer fra 54 til 228) og substrat 42 til 44 (der varierer fra 11 til 69).

14.14 WO 904 uforudsigeligt uden forsøg

- 14.14.1 Endelig kan man umuligt forene Tevas argument om, at bortezomibs egenskaber ligger inden for, hvad en fagmand ville have forventet fra WO 904, med Haemers' bemærkning i den hollandske sag:

"It is impossible for the medicinal chemist to predict beforehand which of these compounds, and how many, will show good activity and which, and how many, will show poor activity. This is simply a case of testing and finding out."

14.15 Bortezomib er ikke et nærliggende valg fra WO 904

- 14.15.1 For så vidt angår Tevas specifikke argumenter til støtte for, at fagmanden ville vælge bortezomib ud af de billioner af forbindelser, der er omfattet af WO 904 ansøgningen, har Millenium følgende kommentarer:
- 14.15.2 Teva anfører i afsnit 8.3 i svarskriftet, at:

"WO 904 provides the framework for the selection of compounds in EP 360, including bortezomib, and provides a strong motivation to

actually investigate **the whole scope** of the compounds provided therein.²²"

14.15.3 Når man tager i betragtning, at der er 93 billioner forbindelser (eller selv af hensyn til argumentet hvis der kun var millioner) at teste, ville en sådan undersøgelse være meget tidskrævende. Selv hvis man forestiller sig, at man kunne teste 200 forbindelser hver uge, som professor Overkleef t anfører i ...afsnit 18..., ville det tage 96 år at teste bare 1 million forbindelser. Det ville være en urimelig byrde.

14.15.4 I svarskriftets afsnit 8.3 ... anfører Teva endvidere:

"From WO 904 the person skilled in the art will learn that compounds disclosed herein are potent inhibitors of the proteasome, and the person skilled in the art **would expect a product, such as bortezomib**, to be a potent inhibitor of the proteasome. This is exactly the same teaching given in EP 360."

14.16 Men som anført ovenfor findes der ingen støtte i WO 904 ansøgningen for, at alle forbindelserne ifølge Formel II i WO 904 ville være virksomme proteasominhibitorer (eller inhibitorer af chymase eller en hvilken som helst anden protease), og derudover er der i WO 904 ikke grundlag for, hvorfor en fagmand ville "forvente at et produkt, såsom bortezomib", skulle være en virksom proteasominhibitor. Teva har ikke fremført nogen grunde til, hvorfor fagmanden skulle have en rimelig formodning i forhold til netop bortezomibs inhibitoregenskaber for så vidt angår proteasomet ud af de billioner af forbindelser, der er omfattet af (den uendelige) Formel II i WO 904.

14.17 **Valget af boronsyre**

14.17.1 Teva har i afsnit 8.3.1 i svarskriftet ... hævdet, at

"On the Priority Date, the skilled person would have preferred boronic acids over aldehydes, as the boronic acids are biologically and chemically stable molecule. It was therefore obvious to work with boronic acids as the C-terminal end in an inhibitor of the proteasome."

14.17.2 Teva tilsidesætter igen, at der i WO 904 ikke er nogen præference for boronsyre, og at der i dokumentet rent faktisk eksplicit identificeres en række potentielle sprænghoveder (jf. definitionen på "R3" i "Y") i Formel II, side 11, linje 13 til 23... Boronsyre er nævnt som et eksempel på en egnet R3 gruppe, men det bliver blandt andet "boronsyre restindhold", aldehyder, ketoner, alfadiketoner og alfaketoester også. Boronsyre er *ikke* blandt de sprænghoveder (R3 i Y) nævnt som "foretrukne udførelsesformer", side 12, linje 19-31, i WO 904..., hvor der i stedet beskrives fire andre sprænghoveder som "foretrukne udførelsesform" (R3), jf. side 12, linje 30..., og disse inkluderer aldehyder (-CHO).

14.17.3 Dette stemmer overens med de faktiske data i WO 904. Resultaterne i figur 12 samt 13a og 13b antyder snarere, at man skal undersøge aldehyder og ikke boronsyre, jf. Kisselevs erklæring ...afsnit 3.21.1..., og Hendils erklæring, ...side 2... bulletpunkt 7 under "904".

²²

Jf. citatet i afsnit 1.5 ovenfor.

- 14.17.4 Det bemærkes, at ikke engang Tevas egen ekspert i den hollandske sag, Haemers, gik så vidt, som Teva gør nu, idet han kun gik så langt som at sige, at boronsyre ville være et af de sprænghoveder, man ville forsøge sig med ...afsnit 26...:

"In my view, this concerns "pointers" for the medical chemist to include boronic acids in the selection of compounds to be tested and I would certainly have included these in my selection."

- 14.17.5 Det gøres gældende, at Teva og Tevas ekspert også i denne forbindelse, når WO 904 ikke peger på det element, de skal bruge for at nå frem til bortezomib, blot henviser til et andet dokument, der omhandler det element, de er ude efter. Man har ikke forklaret, hvorfor fagmanden skulle kombinere WO 904 med US 5,169,841, men Tevas ekspert professor Knud Jørgen Jensen henviser i sagen til US 5,169,841, der vedrører renininhibitorer og ikke serinin- eller threonininhibitorer.

14.18 **Valget af dipeptid**

- 14.18.1 I svarskriftets afsnit 8.3.2 ... har Teva hævdet, at

"On the Priority Date, the skilled person would also have preferred dipeptides over tripeptides or tetrapeptides, as dipeptides are easier to synthesize and because the skilled person generally would prefer to design shorter molecules."

- 14.18.2 Teva vælger igen her at tilsidesætte det faktum, at man i WO 904 kun tester to dipeptid substrater (ud af de 48 substrater, man har forberedt og testet) og ingen dipeptid inhibitorer i figur 14 og derudover ingen andre steder i relation til proteasomet, og at begge dipeptider udviser dårlige resultater. Endvidere har Teva ikke fremlagt dokumentation for, at det var en del af den almindelige fagmandsviden på prioritetsdatoen at foretrække dipeptider af de anførte årsager. Kisselev ...afsnit 3.10.2... og Hendil (side 7, andet afsnit) ... har ligeledes afvist, at det skulle have været det foretrukne valg.

- 14.18.3 Tevas egen ekspert i den hollandske sag, Haemers, har anført, at "When selecting compounds for developing a proteasome inhibitor, a medical chemist would include the option that A3 and A4 are both a covalent bond", jf. bilag N, afsnit 33 (E 1137). Dette indikerer, at han er enig i, at man også ville have testet tetrapeptider og tripeptider.

- 14.18.4 Teva tilsidesætter også, at det i WO 904, i det omfang at læseren er bekymret over hydrolyse af længere kædeinhibitorer, anvises, at man kan klare problemet ved at modificere peptidbindingerne (*ikke* peptidernes sidegrupper som sådan) snarere end at mindske kædelængden, hvilken proces kaldes "depeptidization" (side 54, linje 27, til side 55, linje 7)... Der henvises endvidere til Kisselevs erklæring,...afsnit 3.10.3...

14.19 **Valget af Phe-Leu**

- 14.19.1 Teva har i svarskriftets afsnit 8.3.3 ... anført, at

"By exploring the compilation of compounds in WO 904, it would have been obvious for the skilled person to pay specific attention to compounds with phenylalanine and leucine on the A2 and Y positions respectively, like bortezomib, in other words: compounds with a Phe-Leu structure. The skilled person would have consulted Vinit-

sky 94 (Exhibit 6), which already tested peptidyl aldehydes in a breast cancer cell line."

- 14.19.2 Dette er igen ikke understøttet af faktum. Teva forklarer ikke, hvorfor fagmanden ville se på tetrapeptider i Vinitsky 94 og vælge præcis P1 og P2 peptiderne for derefter at kombinere det med sin viden fra WO 904 og på samme tid vælge et dipeptid i stedet for tetrapeptiderne, som både WO 904 og Vinitsky 94 synes at foretrække, samt et boronsyre sprænghoved, hvilket ingen af de to dokumenter anviser. Teva tilsidesætter, at det i WO 904 på side 50, linje 32, til side 51, linje 6..., anføres, at

"For example, while chymase prefers Phe at P1 and Lys at P2, **the multicatalytic protease prefers Leu at P1 (although Phe, Nle, and Met are also excellent here) and Arg at P2.** Among the residues tested thus far at the P3 position, Ile is the most-preferred." (Min fremhævning)

- 14.19.3 I det omfang at Teva finder støtte for deres sag i dette afsnit (men ignorerer ordlyden "...*(although Phe, Nle, and Met are also excellent here) and Arg at P2*"), tilsidesætter man, at dette citat fra WO 904 ikke understøttes af resultaterne i figur 14. For så vidt angår den påståede præference for Leu på P1 og Arg på P2 bemærkes det, at:

- (a) der blev ikke testet Leu på P1 og Arg på P2,
- (b) udsagnet om, at Leu er foretrukket på P1, er baseret på et enkelt datapunkt vedrørende en enkelt tetrapeptid analog (substrat 5 i figur 14). 43 ud af de 48 substrater i figur 14 viser, at der faktisk er Phe på P1, herunder de 8 substrater, der udviser de bedste resultater,
- (c) de syv mest virksomme substrater har Phe på P1 og Lys på P2,
- (d) de to (tetrapeptid) inhibitorer, der er testet for multikatalytisk protease i figur 13b, var baseret på substrat 2, der indeholder phenylalanin/Phe (F) på P1,
- (e) det mest virksomme substrat i figur 14 er en tetrapeptid, der har Phe på P1 og Lys på P2 (jf. substrat 45 med en hydrolyserate på 478 %), og
- (f) anvisningen af Ile på P3 peger læseren henimod et inhibitor design, der er mindst tre aminosyrer lang.

- 14.19.4 Når Teva endvidere anfører, at "Fagmanden ville have set på Vinitsky 94", har man igen ikke begrundet dette. Der er ingen pointere i WO 904 og Vinitsky 94 til det andet dokument, og fagmanden kunne lige så godt have set på et af de mange andre dokumenter, der blev offentliggjort om proteasomer på prioritetstidspunktet. Allerede af denne årsag har Teva ikke godtgjort, hvorfor fagmanden "ville" have set på Vinitsky 94.

- 14.19.5 Selv hvis fagmanden havde set på Vinitsky 94 (hvilket som sagt ikke er begrundet), er fokus i Vinitsky (ligesom i WO 904) på tetrapeptider. Det påpeges derudover i Vinitsky 94, at restindholdet af prolin (Pro) på P3 er afgørende for aktiviteten. Det betyder, at hvis man tager udgangspunkt i Vinitsky, vil man ikke nå frem til en dipeptidinhibitor.

- 14.19.6 Der er hverken i Vinitzky eller WO 904 nogen pointere i retning af brugen af en heteroaryl-carbonyl gruppe, eller at man kan erstatte aldehyd sprænghovedet i Vinitzky 94 og WO 904 (figur 12 og 13a og 13b) med et af boronsyre.
- 14.19.7 Dette er karakteristisk for Tevas argumenter. Teva har som nærmeste kendte teknik brug for et dokument, der giver fagmanden mindst mulig information. Teva har brug for en "renvasket tavle" for at nå frem til bortezomib. Det vil sige en model, der kun består af en aminosyre rygrad, som Teva uden forklaring kan ændre længden på, og som Teva kan hænge de funktionelle grupper på, som man har lyst til.
- 14.19.8 Opsummerende gøres det gældende, at selv hvis man kombinerede WO 904 med Vinitzky, ville fagmanden ikke nå frem til opfindelsen, idet både WO 904 og Vinitzky 94 fokuserer på tetrapeptider og tripeptider, men viser væk fra dipeptider. Idet restindholdet af prolin på P3 positionen derudover er afgørende for aktiviteten i henhold til Vinitzky, og de begge anviser brugen af et aldehyd sprænghoved og mangler den rigtige N-terminal gruppe, ville kombinationen stadig pege væk fra dipeptider såsom bortezomib.
- 14.20 **Valget af N-terminal**
- 14.20.1 Endelig har Teva i svarskriftets afsnit 8.3.4 ... anført, at
- "As explained in 8.4 there were a large number of groups known to the skilled person suitable as N-terminal blocking group and the skilled person **would have expected any of them to work**. These include 2-pyrazinyl carbonyl.
- The skilled person would have reasonably expected to preserve activity, because he would not have expected the use of the specific "2-pyrazinyl carbonyl group" to affect **the (inhibiting) activity** of the compound. In view of the teachings of WO 904 and what the skilled person knew about using "2-pyrazinyl carbonyl group" as an N-terminal blocking group, the skilled person would expect to be able to synthesize these compounds in a conventional manner without undue burden."
- 14.20.2 Der gives igen ingen begrundelse for, hvorfor fagmanden angiveligvis ville "snuble" over den rigtige N-terminal gruppe i valget ud fra det "store antal grupper".
- 14.20.3 Teva tilsidesætter det faktum, at N-terminal grupperne synes at spille en rolle for substraternes aktivitet i figur 14 i WO 904. Figur 14 viser effekten af ændringer i N-terminal gruppen, hvor substrat 2 og 45-48 kun varierer på dette punkt. Det fremgår, at selvom de har identiske aminosyrekæder, varierer deres relative hydrolyseringsgrader fra 10 til 478.
- 14.20.4 Det fremgår også af DK/EP 360 Patentet, at N-terminalen synes at have en virkning. Det må tydeligvis også have været opfindernes forventning, idet det ellers ikke havde tjent noget formål at teste et antal forbindelser, der kun varierede for så vidt angår N-terminal gruppen. Der henvises til tabel IV, hvor MG-273 og MG-296 kun varierer for så vidt angår N-terminalen, men hvor de inhiberer Cathepsin B meget forskelligt. Endvidere henvises der til tabel VI i DK/EP 360 Patentet, hvor bortezomib er den næstbedste ud af 6 testede inhibitorer (MG-309, MG-314, MG-336, MG-341, MG-343 og MG-350), der kun varierer for så vidt angår N-terminalen, men viser variation i IC50 værdierne. Bortezomib er også mere end dobbelt så inhiberende i in vivo testen i tabel VII sammenlignet med MG-309, der kun varierede for så vidt angår N-terminal gruppen i forhold til bortezomib.

- 14.20.5 Dette viser, at N-terminalen ikke blot spiller en beskyttende rolle, idet den forhindrer hydrolyse af substratet, før det når sit target, den er også vigtig for genkendelsen af substratet på det aktive site på proteasomet. Efterfølgende er N-terminal gruppens vigtige rolle i bortezomib blevet dokumenteret, jf. eksempelvis udgivelsen af *Groll m.fl.*, der viste, at N-terminalen stærkt interagerer på proteasomets aktive site (jf. Kisselevs erklæring ...afsnit 3.21.4...
- 14.20.6 Det gøres også gældende, at de pågældende resultater viste, at den specifikke N-terminal gruppe, der er valgt for bortezomib, rent faktisk gav en fordel, i modsætning til Tevas anbringende i svarskriftet...
- 14.20.7 Endvidere glemmer Teva at nævne, at den relevante N-terminal gruppe ikke eksplicit fremgår af WO 904, og at den heller ikke nævnes i udgivelsen, der henvises til i WO 904, *Gross and Meienhofer*, der angiveligt omtaler "adskillige egnede amingrupper" (WO 904, side 8, linje 11). Teva har anført, at *Gross and Meienhofer* ... omtaler *karboxylsyrer* som mulige aminbeskyttelsesgrupper, men Teva omtaler ikke, at der nævnes rigtig mange mulige beskyttelsesgrupper hen over adskillige sider (side 40-47)... Teva ved lige, hvad man leder efter, og bruger henvisningen til karboxylsyre i andre publikationer uden nogen forbindelse til WO 904, der indeholder præcis de N-terminal grupper, man søger. Fagmanden ville dog ikke have nogen ide om eller indikation om, at karboxylsyrer var de N-terminal grupper, man søgte. Det faktum, at Teva er nødt til at påberåbe sig to ukendte publikationer for at vise eksempler på brugen af den relevante N-terminal gruppe: *Ghosh*, ... der vedrører inhibitorer for HIV proteasen og ikke proteasomet, samt *Shi* ... der er en senere publikation fra 2016, viser, at "2-pyrazinyl karboxylgruppen" i bortezomib tydeligvis ikke almindeligvis anvendtes i forbindelse med proteasominhibitorer på prioritetstidspunktet.
- 14.20.8 Det gøres endvidere gældende, at det er ubestridt, at WO 904 ikke eksplicit nævner heteroaryler, hvilket i praksis betyder, at fagmanden skulle have prøvet hver eneste mulige N-terminal gruppe, førend han nåede frem til den relevante N-terminal gruppe. Det ville være en urimelig byrde.

14.21 Sammenfattende bemærkninger

- 14.21.1 Det gøres gældende, at den gennemsnitlige fagmand ikke ville modificere de konkrete eksempler i WO 904 for at nå frem til bortezomib med forventning om, at han ville opnå en forbindelse med god (eller forbedret) inhibition (aktivitet og selektivitet). Der henvises til afsnit 9.9 ovenfor, Kisselevs erklæring, afsnit 3.11 ..., og Hendils erklæring, side 2 ... (vedrørende 904).
- 14.21.2 Tevas egen ekspert i den hollandske sag, Haemers, gik kun så langt som at sige (...afsnit 38) ..., at

"As a result of the selection process described above, the medicinal chemist would arrive at a set compounds to be tested, which would in addition to a large number of other compounds, also include bortezomib."

15 DK/EP 360 PATENTET

- 15.1 Bortezomib er ikke udvalgt fra den enorme række af forbindelser angivet i WO 904. N-terminal hetero-aryl carbonyl gruppen for bortezomib findes ikke på listen over alternativer, der foreslås i WO 904.

- 15.2 Set ud fra de definitioner, der anvendes i patentet, er heteroaryler, som anvendt i N-terminalen for bortezomib, ikke omfattet af den (lange) liste af stoffer, der er nævnt i WO 904 ansøgningen, jf. side 8 til 9 i WO 904... Det er almindeligt anerkendt, at man skal bruge definitionerne i et patent til at fortolke det pågældende patent. Der henvises til patentagent Ejvind Christiansens erklæring af 18. august 2017... afsnit 3...
- 15.3 Der er derfor ikke grundlag for at udvide den ordrette lære i WO 904 til at omfatte hverken bortezomib som sådan eller nogen andre heteroaryl forbindelser fra DK/EP 360 Patentet, og bortezomib kan derfor ikke anses som et "udvalg" - blandt forbindelserne i WO 904, og da slet ikke et "ikke opfinderisk udvalg". Det gøres dog gældende, at uanset om heteroaryl er omfattet eller ej, er spørgsmålet i sidste ende, hvorvidt det var nærliggende at vælge forbindelser med netop "heteroaryl" som N-terminal beskyttelsesgruppe på baggrund af beskrivelsen i WO 904. Det bemærkes i den forbindelse, at der i patentet ikke nævnes heteroaryler som eksempler på N-terminal grupper (jf. navnlig side 8 til 9, figur 11, figur 12a-c, figur 13a-b, figur 14 og figur 16a-h).
- 15.4 Det gøres på denne baggrund gældende, at bortezomib ikke er udvalgt fra WO 904 ansøgningen. Men selvom man for argumentets skyld betragtede bortezomib som et udvalg fra WO 904, er der ingen tvivl om, at det er et opfinderisk udvalg, jf. nedenfor.
- 15.5 **DK/EP 360 Patentet beskriver og viser god effekt**
- 15.5.1 DK/EP 360 Patentet beskriver og viser god effekt som allerede beskrevet i begæringen om nedlæggelse af midlertidigt forbud...
- 15.5.2 Det pågældende patent indeholder data, der viser, at opfinderne fremstillede virksomme og selektive inhibitorer. Disse data fremgår af tabellerne i eksemplerne samt tabel II-VII og vil blive behandlet nedenfor.
- 15.6 **Tabel II**
- 15.6.1 Tabel II i eksempel 18 ... oplister 93 inhibitorer, der er fremstillet af opfinderne og testet for deres evne til at hæmme 20S proteasomet. Inhibitoreffekten er angivet som en Ki værdi (dissociationkonstanten), hvor lavere værdier indikerer en bedre inhibitorevne. Bortezomib er inhibatoren MG-341 og har en Ki værdi på 0.6 nM og ligger således i dette forsøg i den bedste tredjedel af de testede forbindelser.
- 15.6.2 Denne tabel viser også, at ændringer i inhibítorens N-terminal kan influere på Ki værdien. Der henvises for eksempel til MG-268 og MG-274, som kun adskiller sig ved N-terminalen, og som har Ki værdier på henholdsvis 998 og 3.
- 15.7 **Tabel III**
- 15.7.1 I tabel III ... sammenlignes 20S Ki værdien for en dipeptid-boronsyre (MG-274) med det tilsvarende dipeptidaldehyd (dvs. de adskiller sig kun ved deres "sprænghoved"). Man ville have anset disse resultater som værende væsentlige vidensbidrag i 1995, idet de viser, at dipeptid-boronsyren er en meget effektiv inhibitor i modsætning til aldehydet, jf. Kisselevs erklæring... afsnit 4.6...
- 15.7.2 Resultaterne, der fremlagdes i EP 360 for dipeptid-inhibitorer, var overraskende. Fagmanden ville have forventet, at en inhibitor med så kort aminosyrekæde ikke ville være effektiv og dermed ikke ville være en potent inhibitor. Omkring 1995 fokuserede forskningen på in-

hibitorer med længere kæder, så som tripeptider og tetrapeptider, mens kortere kædelængder blev anset for at være mindre potente, som forklaret af Kisselev... afsnit 4.7..., jf. afsnit 14.11.10 ovenfor.

15.8 **Tabel IV**

15.8.1 Denne tabel sammenligner fem boronsyrers (herunder bortezomibs (MG-341)) og to peptid-aldehyders evne til at hæmme proteasomet og en anden almindelig protease, Cathepsin B.

15.8.2 Tabel IV ... viser, at de testede boronsyrer er selektive for proteasomet sammenlignet med Cathepsin B. Det er afgørende, at en inhibitor er selektiv for så vidt angår det enzym, det skal inhibere, idet det ellers inhiberer andre enzymer i kroppen i lige så høj grad, og derfor sandsynligvis medfører bivirkninger/toksicitet. Tabellen viser følgende:

15.8.3 Boronsyrerne har dissociationkonstanter, der er adskillige størrelsesordner bedre (lavere) for 20S proteasomet end for Cathepsin B.

15.8.4 De præsterer også bedre end aldehyderne. Millennium har nedenfor lavet en tabel, hvor selektiviteten for hver inhibitor er udregnet ved at dele K_i værdien for Cathepsin B med værdien for proteasomet. En højere værdi indikerer en bedre selektivitet:

Forbindelse	Selektivitet for 20S proteasomet i forhold til Cathepsin B	Inhibitortype
MG-154	0,075	Aldehyd
MG-191	1,421	Aldehyd
MG-262	174.285	Boronsyre
MG-273	1.111.111	Boronsyre
MG-296	2.353	Boronsyre
MG-309	160.976	Boronsyre
MG-341 (bortezomib)	266.667	Boronsyre

15.8.5 Resultaterne i tabel IV viser, at N-terminalgruppen påvirker inhibitorevnen og selektiviteten. MG-273 og MG-296 adskiller sig kun fra hinanden ved N-terminalen, ligesom MG-309 og MG-341 gør det, dog vises det, at de adskiller sig markant for så vidt angår inhibitorevne samt deres grad af selektivitet mellem de forskellige proteaser. Denne forskel kan kun forklares med ændringerne i N-beskyttelsesgruppen.

15.8.6 På denne baggrund synes det velbegrundet, at opfinderne på side 43, afsnit [0221] ..., har anført, at:

"Table IV demonstrates the markedly superior selectivity for the 20S proteasome over other proteases, e.g. Cathepsin B, exhibited by the boronic esters/acids as compared to the peptide aldehydes"

15.9 **Tabel V**

- 15.9.1 Opfinderne undersøger derefter selektiviteten af fem boronsyreinhibitorer (herunder MG-341, bortezomib) for 20S proteasomet sammenlignet med tre almindeligt forekommende serinproteaser. Som ovenfor er selektiviteten udregnet ved at dele Ki værdien for hver protease med værdien for 20S proteasomet:

Forbindelse	Antal gange større selektivitet for 20S proteasomet i forhold til:		
	Human Elastase	Leukocyt Cathepsin G	Chymotrypsin
MG-262	500	1.833	233
MG-267	1.500	330.000	23.000
MG-296	21	5.411	44
MG-309	8.537	5.853	567
MG-341	3.833	1.046	536

- 15.9.2 Det bemærkes, at ændringerne i N-terminalen lader til at påvirke inhibitorevnen og selektiviteten. MG-309 og MG-341 adskiller sig kun fra hinanden ved N-terminalen.
- 15.9.3 Det bemærkes endvidere, at selvom MG-309 var mere selektiv end bortezomib (MG-341) i dette forsøg, viste det sig, at bortezomib klarede sig bedre i cellelinjetesten i tabel VI og i *in vivo* testen i tabel VII.
- 15.9.4 Det eneste tripeptid, der undersøges i dette forsøg, er MG-262, og det er i de fleste tilfælde mindre selektivt end de fleste af de undersøgte dipeptider og i særdeleshed mindre selektivt end bortezomib (MG-341).
- 15.9.5 På denne baggrund synes det velbegrundet, at opfinderne på side 43, afsnit [0222] ..., har anført, at:

"the selectivity of boronic acid inhibitors of the proteasome is further demonstrated in Table V"

15.10 **Tabel VI**

- 15.10.1 I eksempel 19 i EP 360 undersøges proteolyseevnen i en musemyoblast cellelinje. En lav værdi indikerer en god inhibitor. Resultaterne er vist i tabel VI...
- 15.10.2 Et cellekulturassay som dette er på trods af sine begrænsninger en god indikator for en inhibitors aktivitet *in vivo*. For at vise gode resultater under disse forhold skal inhibatoren fungere i en celle, den skal f.eks. kunne trænge ind i cellen og fungere under de betingelser, der er i cellen. Disse betingelser er ikke til stede i *in vitro* inhibitor-forsøg som dem, der er vist i eksempel 18. Selvom resultaterne i tabel II således er nyttige for at kunne identificere forbindelser med god aktivitet, er resultaterne i tabel VI bedre til at indikere hvilke inhibitorer, der vil være gode *in vivo*, dvs. i praksis.

15.10.3 Der blev testet 47 inhibitorer i tabel VI med IC50 værdier, der spænder fra 48 til 64.000 nM. MG-341 (bortezomib) har en IC50 værdi på 69 nM, som er det tredje bedste (laveste) resultat. Som Kisselev forklarer... afsnit 4.14..., er 69 nM en meget lav værdi, og at dette kunne være en inhibitor, der ville vise god aktivitet *in vivo*.

15.11 **Tabel VII**

15.11.1 I eksempel 23 sammenlignes tre boronsyreinhibitorers evne til at blokere DTH responsen (Delayed-type Hypersensitivity Response) i mus. Dette er en *in vivo* test, og det er derfor den test, der i højst grad indikerer, hvordan inhibitorerne sandsynligvis ville opføre sig i praksis.

15.11.2 MG-341 (bortezomib) udviser bemærkelsesværdig bedre inhibitorevne end de to andre forbindelser, nemlig 90% ved en 3 mg/kg dosis. Forbindelser, der viser god aktivitet ved koncentrationer, der er lavere end 10 mg/kg, kan anses som værende gode potentielle farmaceutiske kandidater, jf. ...afsnit 4.17...

15.12 **Opsummering af hvad der anvises i EP 360 Patentet**

15.12.1 Efter sin gennemgang af resultaterne i tabel II til tabel VII i DK/EP 360 Patentet opsummerer og konkluderer Kisselev..., at

"4.18 In summary, in my opinion, EP 360 discloses dipeptide boronic acid inhibitors that are good inhibitors of the 20S proteasome and selective for the 20S proteasome as against a panel of other proteases.

4.19 MG-341 consistently shows good inhibitory activity and selectivity against common proteases. It is one of the top performers in the cell-based assay and clearly the most effective compound tested in the animal model.

Conclusion

4.20 None of the inhibitors suggested by the WO 904 application demonstrate the good selectivity data and efficacy in a cell line assay and *in vivo* model that is shown by MG-341 (bortezomib) in EP 360. Selectivity and effectiveness in the cell environment are, along with efficacy, crucial properties in potential therapeutic inhibitors. There are no instructions in the WO 904 application that tell a researcher how to design a candidate inhibitor that will have these properties."

(oversættelse til dansk):

"4.18 Sammenfattende viser EP 360 efter min mening dipeptid-boronsyreinhibitorer, der er gode inhibitorer af 20S proteasomet, og som er selektive for 20S proteasomet i forhold til en række andre proteaser.

4.19 MG-341 udviser gennemgående god inhibitoraktivitet og selektivitet mod almindeligt forekommende proteaser. Det er en af

de forbindelser, der viser det bedste resultat i det cellebaserede assay, og det er tydeligvis den mest effektive forbindelse der blev testet i dyreforsøget.

Konklusion

4.20 Ingen af de inhibitorer, der blev foreslået i WO 904 ansøgningen, viser samme gode selektivitet og effekt i et cellelinjeforsøg og i en *in vivo* model, som det der vises for MG-341 (bortezomib) i EP 360. Selektivitet og effektivitet under de forhold, der er i celler, er, sammen med virkningsfuldhed helt afgørende egenskaber for potentielle farmaceutiske inhibitorer. Der er ingen vejledning i WO 904 ansøgningen, der fortæller en fagmand, hvordan en inhibitor-kandidat, der besidder disse egenskaber, skal designes."

15.12.2 Dette støttes endvidere af Hendils konklusion..., kommentarer til afsnit 2.3:

"In my opinion, one should look at the data as a whole, which would give you a combination of the results from kinetic assays (Tables II-V), as well as a cell based assay (Table VI) and an *in vivo* experiment (Table VII). It is my reading of the data in EP 360 that bortezomib is shown to be a very effective and selective inhibitor that shows promising results in a cell line model and *in vivo*. In this regard I agree with the analysis of the data set out by Professor Kisselev in sections 4.3-4.19 of his expert report."

15.12.3 Det gøres derfor gældende, som anført oven for, at dataene i DK/EP 360 Patentet har sandsynliggjort, at bortezomib er en proteasominhibitor med god aktivitet og selektivitet.

16 OPFINDELSESHØJDE - HVIS BORTEZOMIB ANSES SOM UDVALGT FRA WO 904

16.1 Millennium bestrider som anført ovenfor, at bortezomib er en "udvalgsopfindelse" ('selection invention') fra det enorme udvalg af forbindelser, der fremgår af WO 904.

16.2 Selv hvis Sø- og Handelsretten måtte finde, at DK/EP 360 Patentet er en udvalgsopfindelse ('selection invention') i EPO's forstand, gør Millennium gældende, at bortezomib opfylder kravene til opfindelseshøjde, og at det ikke udgør et vilkårligt valg. Der anføres følgende i EPOs Guidelines for Examination, Part G, Chapter VII - Inventive step, 12. Selection inventions:

The subject-matter of selection inventions differs from the closest prior art in that it represents selected sub-sets or sub-ranges. If this selection is connected to a particular technical effect, and if no hints exist leading the skilled person to the selection, then an inventive step is accepted (this technical effect occurring within the selected range may also be the same effect as attained with the broader known range, but to an unexpected degree). The criterion of "seriously contemplating" mentioned in connection with the test for novelty of overlapping ranges should not be confused with the assessment of inventive step. For inventive step, it has to be considered **whether the skilled person would have made the selection or would have chosen the overlapping range in the hope of solving**

the underlying technical problem or in expectation of some improvement or advantage. If the answer is negative, then the claimed matter involves an inventive step. ([Millenniums] fremhævning)

16.3 Millennium gør gældende, at WO 904 ansøgningen på ingen måde leder fagmanden henimod at vælge bortezomib med en rimelig forventning om en forbedring eller en fordel for at opnå en bedre proteasominhibitor, der er virksom og selektiv.

16.4 Teva har på side 22 (tredjesidste afsnit) i svarskriftet ... opsummeret kravet til opfindelseshøjde:

"Accordingly, a selection lacks inventive step, unless the selected compound or sub-group of compounds is shown to possess **unexpected advantageous properties** compared to the prior art."

16.5 Lige efter det afsnit, som Teva citerer fra til støtte for deres anbringende i svarskriftet (afsnit 8.1.3 i Tevas svarskrift), kan man finde følgende citat (dvs. i EPOs Guidelines for Examination, Part G, Anneks til Chapter VII, nr. 3):

"3.2 Not obvious and consequently inventive selection among a number of known possibilities:

.....(ii)

The invention consists in selecting particular chemical compounds or compositions (including alloys) from a broad field, such compounds or compositions having unexpected advantages.

Example: In the example of a substituted chemical compound given at G-VII, Annex, 3.1(iv) above, the invention again resides in the selection of the substituent radical "R" from the total field of possibilities defined in the prior disclosure. In this case, however, not only does the selection embrace a particular area of the possible field, and result in compounds that can be shown to possess **advantageous properties** (see G-VII, 10 and H-V, 2.2) but there are no indications which would lead the person skilled in the art to this particular selection rather than any other in order to achieve the advantageous properties." [Min fremhævning]

16.6 Bortezomib opfylder disse krav. For så vidt angår selektivitet viser WO 904 kun selektivtetsdata for et enkelt tetrapeptid aldehyd i figur 13a, og resultaterne viser, at ved 10 nM er proteasomet 92 % inhiberet, og cathepsin B var 83 % inhiberet. Det vil sige, at den testede tetrapeptid aldehyd er 1,11 gange mere selektivt for proteasomet end for cathepsin B. Til sammenligning er bortezomib over 266.667 gange mere selektivt for proteasomet end for cathepsin B, som beskrevet i tabel IV i DK/EP 360 Patentet og forklaret i Kisselevs erklæring... afsnit 4.8...

16.7 Bortezomib er meget aktivt, da det har en 20S K_i-værdi på 0,6 nM for proteasomet, som anført i tabel II i DK/EP 360 Patentet. Det er sjældent at finde en potentiel terapeutisk inhibitor, der udviser god aktivitet i picomolær (mindre end nanomolær) koncentrationer, og det er ikke dokumenteret eller godtgjort, at nogen af forbindelserne i WO 904 ansøgningen udviste god aktivitet i picomolær koncentrationer. Tværtimod bliver de to inhibitorer i figur 13b, der

testes mod proteasomet, testet ved mikromolære koncentrationer. Derudover var det ikke forventet for et dipeptid som forklaret i Kisselevs erklæring, afsnit 1.18...

- 16.8 Teva har endvidere anført på svarskriftets side 6 til 7..., at WO 904 ansøgningen omfattede alle boresterforbindelser indeholdt i DK/EP 360 Patentet, men man har ikke dokumenteret denne påstand.
- 16.9 Hvis man for argumentets skyld accepterer, at bortezomib og de andre EP 360 forbindelser er omfattet af WO 904 (idet det bemærkes, at dette ikke er den relevante analyse i forbindelse med denne argumentation, der kun bør dreje sig om bortezomib), og idet bortezomib er en af de bedste, hvis ikke den bedste, og mest fordelagtige forbindelser blandt de mange forbindelser, der er blevet testet i EP 360 Patentet, er det således også bevist, at bortezomib har uventede, fordelagtige egenskaber sammenlignet med forbindelser fra den kendte teknik i WO 904 dokumentet, navnlig at den er en meget virksom og selektiv proteasominhibitor. I det lys er kravet til opfindelseshøjde også opfyldt.
- 16.10 Idet det gøres gældende, at det krav om opfindelseshøjde, Teva gør gældende, er opfyldt, bemærkes det endvidere, at den engelske High Court of Justice, appelretten, i sagen mellem Dr Reddy's Laboratories (UK) Ltd mod Eli Lilly & Company Ltd (18. december 2009) EWCA Civ 1362..., har fortolket kravet til opfindelseshøjde i en lignende situation, hvor der forelå et *meget bredt kendt teknik* dokument. Sagen viser, at der ikke er krav om at sammenligne bortezomib direkte med de meget få forbindelser, der blev testet (med ringe resultat) i WO 904 ansøgningen. Den engelske sag drejede sig om lægemidlet olanzapin og omhandlede en Markush formel, der omfattede 10¹⁹ muligheder, sammen med en mindre Markush formel med 86.000 "foretrukne forbindelser"²³. Men i modsætning til bortezomib var olanzapin rent faktisk omfattet af de pågældende formler. Under appelsagen afviste både Robin Jacob LJ og Lord Neuberger (retspræsidenten) (der begge bidrog til afgørelsens begrundelse) anbringendet om, at disse generelle formler fratog olanzapin opfindelseshøjde, idet olanzapin ikke var et vilkårlig valg...:
43. Another matter which comes into play on the question of obviousness (as op-posed to anticipation) is **the very nature of the information in the prior publication. Is it likely to be read by the skilled person as conveying serious technical teaching** which he/she will take seriously and expect to be true? Or is it no more than an **unsubstantiated speculation**? If the latter, then the skilled person is far less likely to do anything with it and specifically identifying a compound and showing its utility is much more likely to be regarded as inventive.
44. **What then does the EPO do?** The answer is essentially this: that it regards what can fairly be regarded as **a mere arbitrary selection** from a class as obvious. If there is no more than an arbitrary selection then there is simply no technical contribution provided by the patentee."
- 16.11 Nøglen til denne begrundelse kan findes i bredden af den kendte teknik samt det faktum, at det var usandsynligt, at de terapeutiske egenskaber, der gælder for denne gruppe, skulle gælde for alle medlemmer af den pågældende gruppe...:

"56 ...it is also quite clear that **the disclosure of 235 would have been read in 1990 with at least a pinch (perhaps a sackful) of salt.** All the skilled reader would get from 235 is **the rather vague promise of "neuroleptic, sedative or relaxant effects** for all 1019 compounds" with the equally **vague promise of "high therapeutic index"** (which is plainly a term which can cover relative freedom from EPS but may cover other things such as relative freedom from toxicity generally) coupled with no evidence to support these promises. The skilled reader's common general knowledge would tell him about the general unpredictability in this field – an unpredictability caused by a lack of understanding of the causes of psychoses and the detailed manner of action of known drugs.

57 [The Claimant's expert] agreed that although the patent shows that olanzapine is better vis-à-vis cholesterol levels than ethyl olanzapine, **you could not generalise from that as regards other compounds of the "preferred" class of 86,000.** I do not see how that helps [the Claimant]. Once it is accepted that the whole field is unpredictable, then **the woolly teaching of 235, if not totally useless, is no guide to any particular compound.** You cannot say a particular compound out of a vast class is obvious if you have no real idea as how any individualised member of that class might behave."

- 16.12 Lord Neuberger (retspræsidenten) lagde i sin konklusion også den kendte tekniks brede til grund samt det faktum, at stridspatentet var "meget mere specifikt" både for så vidt angår den udvalgte forbindelse og dens terapeutiske egenskaber...:

"110 ... it was at least open to the judge to conclude that [the patent in suit] rep-presented a significant technical contribution to the art over and above the **"teach-ing"** (which is a **generous description** of what appears to be **no more than mere speculation about a wide collection of different possible applications of an enormous number of compounds**) of the 235 patent.

111. As to the narrower question, I do **not consider** that it can be said that the selection of olanzapine was **arbitrary**. There is no doubt that **the patent credibly reveals that that single selected compound has technical applications or features** which represent a **contribution to the art**, wholly absent from 235's generalised and **unsupported claims for 86,000 compounds** which include the selected compound, although it is not referred to specifically. **The patent's disclosure is not merely enormously more specific**, in terms of both identifying the right compound and its technical application, than 235, but, unlike 235, but it also reports experimental evidence to support the claim. It is true that there is only limited evidence to show that no other compound claimed by the 235 patent has the same therapeutic benefits as olanzapine, but I do not consider that that can invalidate the patent." [Min fremhævning]

- 16.13 Retspræsidenten bemærkede endvidere, at i afsnit 6 i afgørelsen i sag T 0181/82, CIBA GEIGY/Spiro Compounds, anførte appelretten, at kravet om, at den udvalgte forbindelse skal have en tekniske effekt, der ikke er til stede i andre forbindelser i den bredere gruppe, kunne

påvises ved en sammenligning mellem den udvalgte forbindelse og den strukturelt mest lignende forbindelse i den bredere gruppe...:

"[...]

113. RDL argue that this cannot assist Lilly as, in his evidence, Professor James, one of Lilly's witnesses, agreed that it was not possible to extrapolate from the lack of success with ethyl olanzapine to the other 86,000 compounds preferred by 235, let alone to the other 10¹⁹ compounds covered by 235. **I am very doubtful whether this argument should be given any weight in a case such as this, where the prior art amounts to no more than a generalised suggestion that a preferred class of 86,000 compounds may have beneficial psychological effects with no supporting experiments or other evidence whatsoever.**

114. However, even assuming in favour of DRL that what the Board said in paragraph 6 of T 0181/82 applies in this case, **it seems to me that the teaching of the Patent, referring as it does to ethyl olanzapine, which is very close to the claimed compound, as well as other compounds included in the prior art, satisfies any inventiveness requirement** to which the Board's jurisprudence can be argued to give rise. By referring to the results of experiments with ethyl olanzapine, the Patent complies with what the Board identified as sufficient evidence in paragraph 6 of its decision in T 0181/82. In many cases where a compound is found to have a therapeutic effect not shared by a very similar compound, it must be impossible to predict which, if any, other similar compounds will have the effect in question, as the way in which the effect is chemically achieved will be unknown. To accept DRL's argument would therefore in many cases undermine the clear and practical approach approved by the Board in T 0181/82. In any event, if, as Professor James's evidence suggests, **the success of a particular compound is wholly unpredictable**, then there is **no reason to think that any of the other 86,000, or even 1019, compounds referred to in 235 have any better chance of success** than ethyl olanzapine, a view supported by the failure of the other compounds referred to in the Patent. [in suit].
[Min fremhævning]

- 16.14 Millennium gør gældende, at det, der fremgår af de fakta og begrundelsen i de fremhævede sætninger i de to meget erfarne dommers begrundelser, gælder på tilsvarende vis i nærværende sag.
- 16.15 Opsummerende gøres det gældende, at et bredt og spekulativt kendt teknik dokument ikke kan stå i vejen for et senere krav, der sigter mod en specifik forbindelse i gruppen. Det er i en sådan situation tilstrækkeligt til at påvise, at et modhold i den kendte teknik var "helt uforudsigeligt", og at den senere opfindelse har en teknisk effekt. En patenthaver kan ikke forventes at skulle forberede og teste alle formodede forbindelser i den kendte teknik. Endvidere vil det i nærværende sag ganske enkelt være *fysisk umuligt på grund af de billioner af produkter, der er omfattet af WO 904 ansøgningen.*

17 DET NUVÆRENDE UDBUD

- 17.1 Bortezomib ordineres og udleveres via sygehusapotekerne i Danmark, og lægemidlet sælges hovedsageligt via udbud, som organiseres af AMGROS I/S. Teva Denmark A/S har vundet det nuværende udbud, der startede den 1. juli 2017 og vil gælde til den 31. marts 2018. Men AMGROS har mulighed for at forlænge udbuddets varighed...

18 AFGØRELSE I ANDRE LANDE

- 18.1 Der har været ført parallelle sager vedrørende bortezomib i Canada, Holland, Tyskland og Portugal.
- 18.2 I Holland nedlagde domstolen et midlertidigt forbud mod bortezomib i Holland den 25 juli 2017... Dommen blev afsagt efter, at der havde været afholdt en hovedforhandling i sagen, og afgørelsens præmisser er meget velbegrundede. Det skal fremhæves, at retten fandt, at patentet var opfinderisk i forhold til WO 904. Den hollandske domstol antog, at Formel II i WO 904 omfattede [mindst] millioner af forbindelser, idet Tevas ekspert, Haemers, tilsyneladende havde accepteret dette, jf. ... afsnit 22... På trods af Tevas påstande fandt retten, at forsøgene i DK/EP 360 Patentet viste, at bortezomib tydeligvis er en af de bedre forbindelser både for så vidt angår selektivitet og for så vidt angår aktivitet. Dommeren bemærkede i afgørelsen, at Teva ikke havde udført egne forsøg for at bevise det modsatte, og at Tevas egen ekspert, Haemers, anerkendte, at bortezomib var en af de bedre forbindelser. På denne baggrund afviste retten Tevas anbringende om, at bortezomib kun skal anses som et alternativ til forbindelserne i WO 904. Dommeren bemærkede endvidere, at Teva ikke havde henvist til et eneste dokument, der indeholdte en klar pointer til bortezomib, og at Teva ikke på tilstrækkelig vis havde godtgjort, at fagmanden *ville* have truffet samme formodninger, som Teva (og Tevas ekspertvidne) gør gældende. Retten blev derfor ikke overbevist af Tevas påstande om, at bortezomib var forudsigeligt i lyset af WO 904, og man konkluderede, at der ingen rimelig mulighed var for, at SPC'et ville blive ugyldiggjort i en hovedsag.
- 18.3 I Tyskland nedlagde den tyske ret et ex parte midlertidigt forbud mod Teva den 28 juli 2017... Teva har på indeværende tidspunkt ikke appelleret denne afgørelse.
- 18.4 I Portugal nedlagde Voldgiftsretten et forbud mod Teva B.V. den 29. juni 2017. Der verserer også en ugyldighedssag mod SPC'et i Portugal, som Teva har indledt, og der verserer endvidere en yderligere voldgiftssag mod Teva Pharma.
- 18.5 Teva har fremhævet den canadiske afgørelse af 26. februar 2015... Den pågældende sag var dog en sag om "Notice of Compliance" (NOC), og der er endnu ikke truffet afgørelse i hovedsagen.

19 DE ØVRIGE BETINGELSER FOR OPNÅELSE AF FORBUD ER OPFYLDT

- 19.1 Millennium gør gældende, at det er ubestridt, at de øvrige betingelser for opnåelse af et midlertidigt forbud er opfyldt.

20 ANBRINGENDER

- 20.1 Til støtte for de nedlagte påstande gøres det gældende, at fremstilling, import, besiddelse, markedsføring, udbud eller brug af lægemidler, der indeholder bortezomib, udgør en krænkelse af det omstridte supplerende beskyttelsescertifikat..., jf. patentlovens § 39, og som sådan er forbudt efter patentlovens § 3, stk. 1, nr. 1, samt SPC Forordningens artikel 4 og 5.

- 20.2 Millennium vil lide et betydeligt og uopretteligt tab ved, at Teva markedsfører det omtalte generiske lægemiddel indeholdende bortezomib som det aktive lægemiddelstof, hvorfor nærværende begæring om nedlæggelse af midlertidigt forbud er nødvendig, jf. retsplejelovens § 413, nr. 3, og § 414.
- 20.3 Teva skal påbydes at tilbagekalde de krænkende produkter fra handelen, jf. retsplejelovens § 411, idet det er nødvendigt for at sikre overholdelsen og effektiviteten af forbuddet.
- 20.4 Påstand 2 og 3 er nødvendige for at sikre forbuddets effektivitet og overholdelse.
- 20.5 Forbuddet påstås principalt nedlagt uden sikkerhedsstillelse, subsidiært imod en af retten fastsat sikkerhed.

Millennium bør ikke pålægges at stille en sikkerhed. Sagens omstændigheder er specielle, idet *krænkelse ikke er bestridt*. Teva baserer sin påstand om ugyldighed på et kendt teknik dokument, WO 904 ansøgningen, der tydeligvis ikke gjorde det nærliggende for fagmanden at forvente, at bortezomib ville være en proteasominhibitor med god aktivitet og selektivitet. Det er dokumenteret, at de få forsøg og data i WO 904 ansøgningen pegede væk fra brugen af et dipeptid som basis; ansøgningen pegede ikke på den *rigtige kombination* af peptider; den pegede på brugen af et aldehyd "sprænghoved" i stedet for et med borsyre; og den pegede ikke imod, nævnte ikke eksplicit eller omhandlede ej heller N-terminal gruppen i bortezomib. Det er af disse årsager *godtgjort*, at påstanden om ugyldighed er helt grundløs. På denne baggrund bør Millennium ikke pålægges at stille sikkerhed for det midlertidige forbud, jf. retsplejelovens § 415, stk. 1."

Følgende fremgår bl.a. af processkrift 1:

"Teva gør gældende, at SPC'et er ugyldigt på grund af en fejl i ordlyden i kravene i DK/EP 0 788 360 T5 ("DK/EP 360 T5") som publiceret af Patent- og Varemærkestyrelsen den 12. december 2012. De henviser især til, at der i krav 23 er udeladt de sidste ord "eller boronateste deraf". Men som forklaret i afsnit 1 nedenfor udgør udeladelsen tydeligvis en utilsigtet fejl snarere end en begrænsning af patentet, der ville ugyldiggøre SPC'et i henhold til SPC Forordningen. Under alle omstændigheder, jf. afsnit 2 nedenfor, er bortezomib og dets estere på trods af denne udeladelse stadig omfattet af SPC'et i henhold til EU lovgivningen.

1 EN EKSPEDITIONSFEJL

1.1 Der var ikke tale om en begrænsning

Teva henviser til ordlyden af artikel 15, stk.1(c), i Forordning (EU) no. 469/2009 ("SPC Forordningen"), der anfører, at certifikatet er ugyldigt:

"hvis grundpatentet erklæres ugyldigt **eller begrænses** på en sådan måde, at det produkt, for hvilket certifikatet er udstedt, ikke længere er omfattet af grundpatentets krav, eller hvis der efter grundpatentets bortfald foreligger ugyldighedsgrunde, som ville have berettiget ugyldighedskendelsen eller begrænsningen." (Min fremhævnings)

Det er dog klart, at der ikke er foretaget en "begrænsning" af patentet som defineret i SPC Forordningens artikel 15, stk.1(c). En "begrænsning" finder sted i henhold til en formel procedure, hvorved patentmyndigheden vurderer et patent igen for at afgøre, om patenthavers foreslåede ændring kan tillades. Denne formelle procedure omfatter indgivelse af en specifik anmodning om omprøvning i henhold til patentlovens § 53e, efterfulgt af publikation af afgørelsen herom i henhold til patentlovens §

53d, stk. 4. Det fremgår tydeligt af sagsakterne vedrørende DK/EP 360, at der ikke har været en sådan formel procedure omkring en "begrænsning".

Tværtimod fremgår det klart, at den pågældende fejl allerede opstod, da den danske fuldmægtig AWA Patent udfærdigede og indgav den danske T3 oversættelse af patentet i august 2003, efter at det var blevet udstedt af EPO. Det fremgår af artikel 65(1) i den Europæiske Patentkonvention, at

"Any Contracting State may, if the European patent **as granted**, amended or limited by the European Patent Office is not drawn up in one of its official languages, prescribe that the proprietor of the patent shall supply to its central industrial property office **a translation of the patent as granted**, amended or limited in one of its official languages..." (Min fremhævning)

Den danske version DK/EP 0 788 360 T3 burde derfor have afspejlet ordlyden i det udstedte EP patent, således at de sidste ord i krav 22 og 23 i EP 360 "eller boronatester deraf" var blevet medtaget allerede på dette tidspunkt. Det gøres gældende, at der er tale om en ekspeditionsfejl.

Fejlen blev rent faktisk opdaget og rettet af Millenniums fuldmægtig, da SPC ansøgningen blev indgivet, og sagsakterne inkluderede således den fuldstændige ordlyd for krav 22 og 23, da SPC'et blev udstedt. Som bilag 27 fremlægges brev fra Budde Schou til Patent- og Varemærkestyrelsen af 25. september 2008, hvormed man indgav en korrekt oversættelse af patentet, der førte til en publikation af den tilrettede oversættelse, dvs. DK/EP 360 T5, i november 2008. Patent- og Varemærkestyrelsen accepterede derfor rettelsen, og den korrekte ordlyd af DK/EP 360 fremgik derfor af sagsakterne fra 3. november 2008 til 10. december 2012, herunder den dato, hvor SPC'et blev udstedt, dvs. den 14. april 2009.

Efterfølgende blev det danske patent ændret, således at det blev bragt på linje med en frivillig central begrænsning i krav 1 i EP 360, der ikke vedrører nærværende stridsspørgsmål. I forbindelse med denne ændring var det imidlertid påkrævet, at Millenniums fuldmægtig AWA Patent skulle indgive en ny version af den danske oversættelse af patentet, således at det kunne publiceres igen i form af den DK/EP 360 T5 publikation, som Teva henviser til i processkrift A. AWA Patent anvendte ved denne indgivelse den patentordlyd, som man havde indgivet i 2003, og på denne måde opstod den oprindelige fejl igen. I fald denne ændring af ordlyden i krav 22 og 23 havde været tilsigtet, skulle man nødvendigvis, jf. ovenfor, have gjort Patent- og Varemærkestyrelsen udtrykkeligt opmærksom herpå, men det gjorde man ikke.

Millenniums repræsentant er nu i kontakt med Patent- og Varemærkestyrelsen for at få denne ekspeditionsfejl rettet så hurtigt som muligt, således at den nuværende version af den danske oversættelse af patentet afspejler, hvad der fremgår af EP 360 B3, og vil inkludere ordene "eller boronatester deraf" i slutningen af krav 22 og 23. [Der] fremlægges et brev fra AWA Patent til Patent- og Varemærkestyrelsen af 1. september 2017, hvori man anmoder om, at fejlen bliver rettet. Patent- og Varemærkestyrelsen har den 1. september 2017 svaret, at de "gennemgår materialet hurtigst muligt, og forventer at kunne publicere ændringen i Patenttidende mandag den 11. september 2017"...

1.2 Ordlyden i det europæiske patent var korrekt hele tiden

Det bemærkes, at ordlyden i EP 360, som den fremgår på EPOs hjemmeside, hele tiden har været korrekt. Selv Teva har først nu på dette sene tidspunkt i sagen opdaget uoverensstemmelsen. Der henvises til en udtalelse fra Tevas advokat, hvori man oplyste Millenniums advokat om, at man agtede at bestride SPC'ets gyldighed. I den medfølgende email anførtes det, at Teva først blev opmærksom på uoverensstemmelsen mellem krav 23 i DK/EP 360 T5 og EP 360 B3 sent den 29. august 2017.

2 BORTEZOMIB ER BESKYTTET AF PATENTET

Selv hvis udeladelsen i krav 22 og 23 i DK/EP 360 førte til en begrænsning af de pågældende krav, hvilket bestrides, er bortezomib stadig "beskyttet af kravene i grundpatentet", således at de danner grundlag for et gyldigt SPC i henhold til SPC Forordningens artikel 15, stk. 1(c). Dels af den årsag at krav 1 omfatter bortezomib og dets estere, hvilket der redegøres for i afsnit 2.1 nedenfor, og dels af den årsag at krav 22 og 23, selv med den udeladte ordlyd, omfatter den aktive ingrediens bortezomib, jf. afsnit 2.2 nedenfor.

2.1 Bortezomib og dets estere er omfattet af krav 1 i DK/EP 360

Teva bestrider ikke, at krav 1 omfatter bortezomib, hvilket Teva medgiver i afsnit 4.2 i Tevas sammenfattende processkrift og påstandsdokument. Det pågældende krav omfatter specifikt også bortezomib estere. En ester er en forbindelse, i hvilken mindst en af hydroxyl grupperne i en syre bliver erstattet af en alkoxy gruppe. Det anføres i krav 1 i EP 360, at mindst en af Z¹ og Z² kan være en alkoxy gruppe, og hvor kun en af Z¹ og Z² er en alkoxy gruppe, kan den anden være en hydroxyl gruppe. Det vil sige, at krav 1 tydeligvis omfatter bortezomib estere.

Det er ligeledes fast retspraksis i EU, at et SPC kan være baseret på en forbindelse, der er omfattet af en Markush formel. Det blev fastlagt af EPO i *Eli Lilly & Co Ltd mod Human Genome Sciences Inc*²⁴, hvor retten konkluderede, at:

"På baggrund af ovenstående betragtninger skal de forelagte spørgsmål besvares med, at artikel 3, litra a), i forordning nr. 469/2009 skal fortolkes således, **at for at kunne anse en aktiv ingrediens for at være »beskyttet ved et grundpatent, der er i kraft«, i den forstand, hvori dette udtryk er anvendt i denne bestemmelse, er det ikke nødvendigt, at den aktive ingrediens nævnes i patentkravene ved en strukturmæssig formulering. Når den aktive ingrediens er omfattet af en funktionsmæssig formulering i kravene i et patent, der er udstedt af Den Europæiske Patentmyndighed, er den nævnte artikel 3, litra a), i princippet ikke til hinder for udstedelse af et supplerende beskyttelsescertifikat for denne aktive ingrediens, dog på betingelse af at det er muligt på grundlag af disse patentkrav, der bl.a. skal fortolkes i lyset af beskrivelsen af opfindelsen, således som foreskrevet i den europæiske patentkonventions artikel 69 og i protokollen om fortolkning af denne artikel, at fastslå, at patentkravene implicit, men nødvendigvis specifikt omhandler den pågældende aktive ingrediens, hvilket det tilkommer den forelæggende ret at undersøge.**" (Min fremhævelse)

På baggrund heraf gøres det gældende, at bortezomib og dets estere som beskrevet i krav 1 i DK/EP 360 kan udgøre basis for SPC ansøgningen. Dette blev i øvrigt for så vidt angår mannitolboresteren udtrykkelig anerkendt i et brev fra Patent- og Varemærkestyrelsen af 29. april 2008, der vedlægges som bilag 29. I brevet anerkender styrelsen, at T3 versionen af patentet, hvori ordlyden vedrørende boresteren manglede i krav 22 og 23, beskyttede bortezomib mannitolborester.

Teva påberåber sig patentlovens § 85, stk. 1, hvori det anføres, at patentbeskyttelsen alene omfatter "*det, som fremgår af begge tekster*". På ovenstående baggrund fremgår det klart, at bortezomib og dets estere er omfattet både i EP 360 B3 og DK/EP 360 T3.

²⁴

Sag.nr. C-493/12 *Eli Lilly & Co Ltd mod Human Genome Sciences Inc* [EU: C:2013:835]

2.1.1 SPC'et giver kun beskyttelse for bortezomib eller en ester heraf

Det fremgår af SPC Forordningens artikel 4, at

"Den beskyttelse, som certifikatet giver, er ikke mere vidtgående end den beskyttelse, der er opnået ved grundpatentet, og den omfatter **udelukkende det produkt**, der er dækket af markedsføringstilladelsen for det tilsvarende **lægemiddel**, og den anvendelse af produktet som lægemiddel, der er givet tilladelse til inden udløbet af certifikatet." (Min fremhævnings)

Som det fremgår af bestemmelsen i artikel 4, giver certifikatet kun beskyttelse for bortezomib produktet og dets estere, når grundpatentet udløber. Det vil ikke omfatte alle de produkter, der er omfattet af krav 1 i DK/EP 360. Det vil sige, at hvis SPC'ets gyldighed bestrides efter patentets udløb, kan stridsspørgsmålet kun omhandle den "overlevende" del af det grundpatent, der ligger til grund for SPC'et. Det vil i dette tilfælde sige kravet på bortezomib eller estere heraf.

2.2 Den aktive ingrediens "bortezomib" er stadig omfattet af krav 22 og 23 i DK/EP 360 T3

SPC Forordningens artikel 1a definerer et "lægemiddel" som følger:

"»lægemiddel«: ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der betegnes som middel til helbredelse eller forebyggelse af sygdomme hos mennesker eller dyr, samt ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der er bestemt til at anvendes i eller på menneskers eller dyrs legemer med henblik på at stille en medicinsk diagnose eller at genoprette, forbedre eller påvirke legemsfunktionerne hos mennesker eller dyr;"

I artikel 1b defineres "produkt" på følgende måde:

"»produkt«: en aktiv ingrediens eller en sammensætning af aktive ingredienser i et lægemiddel"

For så vidt angår Velcade® indeholder hætteglassene bortezomib mannitol ester i pulverform, der derefter opløses i vand som opløsning til indgivelse. Opløsningen (før intravenøs indgivelse) indeholder både mannitol esteren og bortezomib, hvoraf bortezomib er den aktive ingrediens. Det vil sige, at i henhold til ovennævnte definitioner er *produktet* som defineret i SPC Forordningens artikel 4 *bortezomib*, hvilket er omfattet af krav 22 og 23 i DK/EP 360 T3, selvom ordene "eller boronatester deraf" er udeladt.

3 KONKLUSION

Det gøres gældende, at Tevas ugyldighedspåstand vedrørende SPC'et ikke er korrekt af følgende årsager:

- Det fremgår tydeligt af sagsakterne hos Patent- og Varemærkestyrelsen, at uoverensstemmelsen mellem ordlyden i det danske patent og den europæiske version udgør en ekspeditionsfejl. Der er ikke foretaget nogen "begrænsning" i henhold til SPC Forordningen, der skulle medføre, at SPC var ugyldigt.
- SPC ansøgningen finder under alle omstændigheder stadig støtte krav 1 i DK/EP 360. Efter patentets udløb omfattede beskyttelsen i henhold til SPC Forordningens artikel 4 kun de dele af grundpatentet, der var beskyttet af SPC'et, hvilket i dette tilfælde udgjorde kravet på bortezomib og dets estere.
- Den aktive ingrediens bortezomib er omfattet af krav 22 og 23, selvom ordene "eller boronatester deraf" er udeladt. Som følge heraf har bortezomib hele tiden været omfattet af såvel beskyttelsen i henhold til SPC'et som de indgivne patentkrav i Danmark.

Millennium har vedrørende en eventuel sikkerhedsstillelse derudover gjort gældende, at denne skal deles op i forhold til Teva Denmark A/S og Teva B.V. og har ikke haft bemærkninger til, at sikkerheden fordeles mellem de to selskaber som foreslået af Teva.

Millennium har angivet ikke at være momsregistret og har anmodet om at få tillagt sagsomkostninger ud fra følgende opgørelse:

Retsafgift:	600,00 kr
Kopiering af ekstrakt og materialesamling:	10.700,00 kr
Udgifter til tolkning ekskl. moms:	38.700,00 kr.
Udgifter til patentagent ekskl. moms:	803.290,00 kr.
Udgift til ekspert Ejvind Christiansen ekskl. moms:	392.062,50 kr.
Udgift til ekspert Klavs Hendil ekskl. moms:	214.433,33 kr.
Advokatudgifter i forbindelse med sagen ekskl. moms:	2.700.000,00 kr.
I alt	<u>4.159.785,83 kr.</u>

Millennium har supplerende anført, at arbejdet med sagen har været betydeligt. Det har været nødvendigt at inddrage eksperter med viden om proteasomet (Klavs Hendil) og en ekspert med viden om EPO praksis og sagsbehandlingen af patentansøgningen (Ejvind Christiansen) Det var endvidere nødvendigt at adressere spørgsmålet, om SPC'et havde dækning i grundpatentet. Sagens værdi er på mindst 75 mio kr., og dette giver efter de vejledende takster et udgangspunkt på 2.266.344 kr. eks. moms i sagsomkostninger. Sagen har været mere kompleks og varet længere tid end en gennemsnitlig retssag, hvilket gør, at der bør tilkendes mere end standardtaksten.

For Teva er der i det væsentlige procederet i overensstemmelse med det sammenfattende processkrift og processkrift A. Følgende fremgår bl.a. af det sammenfattende processkrift:

"SAGSFREMSTILLING:

1. Indledning

Dette processkrift sammenfatter Tevas synspunkter til støtte for, at forbuddet nægtes fremme.

Teva fastholder det i tidligere processkrifter fremførte, medmindre andet specifikt anføres.

2. Sagens parter

2.1 Teva Denmark A/S

Teva er et 100% ejet datterselskab af det israelske selskab Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Teva Pharmaceutical Industries Ltd er specialiseret inden for udvikling, produktion og markedsføring af generisk medicin og egenudviklede medicinalvarer samt aktive farmaceutiske ingredienser (API).

Teva har for nyligt lanceret et generisk kræftbehandlingsprodukt under mærket Bortezomib "Teva".

2.2 Millennium

Millennium er et 100 % ejet datterselskab af det japanske selskab Takeda Pharmaceutical Company Ltd. Millennium fokuserer på behandlingsområderne onkologi og inflammation.

Millennium er indehaver af supplerende beskyttelsescertifikat nr. CR 2004 00012 ("SPC") (Bilag 1), som er udstedt på baggrund af den danske del af det europæiske patent EP 0 788 360 B3 ("EP 360")...

EP 360 angår bl.a. bortezomib, der anvendes i behandlingen af myelomatose.²⁵

3. Forbudsbetingelserne i retsplejeloven ikke er opfyldt

Efter retsplejelovens § 413 er det en betingelse for nedlæggelse af forbud, at sagsøger kan bevise eller i det mindste sandsynliggøre, at de handlinger, som søges forbudt, udgør en krænkelse af sagsøgers rettigheder.

Dette krav er ikke opfyldt i nærværende sag, eftersom den påberåbte rettighed er ugyldig, jf. nærmere nedenfor.

Tevas handlinger er derfor ikke i strid med nogen gyldig rettighed, og der kan som følge heraf ikke nedlægges et forbud mod Teva.

²⁵ Myelomatose er en kræftform i de plasmaceller, der genererer antistoffer, dvs. en type blodkræft. Ved denne sygdom trænger myelomcellerne ind i knoglemarven, hvilket fører til et fald i dannelsen af blodceller og lokal knogleresorption og systemiske sygdomme (særligt nyresvigt) gennem produktionen af store mængder abnorme immunglobuliner.

4. EP 360 og SPC'et

4.1 Indledning

EP 360 blev udstedt den 28. maj 2003 og valideret i Danmark den 22. september 2003 som DK/EP 0 788 360 T3... EP 360 angår boronsyreester- og syreforbindelser, deres syntese og anvendelser.

EP 360 kræver prioritet fra to amerikanske patentansøgninger, nemlig US 330525 indleveret den 27. oktober 1994 og US 442581 indleveret den 16. maj 1995. Bortezomib er alene beskrevet i patentansøgning US 442581. Den relevante prioritetsdato i denne sag er derfor den 16. maj 1995 ("Prioritetsdatoen").

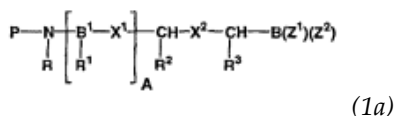
EP 360 udløb den 27. oktober 2015, hvorefter SPC nr. CR 2004 00012 trådte i kraft. SPC'et angår bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere deraf, eventuelt i form af et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, herunder bortezomib mannitolborester. SPC'et udløber den 28. april 2019.

4.2 Patentkrav

Krav 1 i EP 360 lyder som følger (de fremhævede substitutionsmønstre repræsenterer bortezomibs struktur):

"1.

Forbindelse med formelen:



eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvor

P is **R7-C(O)-**, **R7-NH-C(O)-**, **R7-O-C(O)-** eller **R7-SO2**, hvor **R7** er heteroaryl; eller når **P** er **R7-C(O)**, kan **R7** også være **N-morpholinyl**;

B1 er ved hver forekomst uafhængigt enten **N** eller **CH**;

X1, er ved hver forekomst uafhængigt enten **-C(O)-NH-**, **-CH2-NH-**, **-CH(OH)-CH2-**, **-CH(OH)-CH(OH)-**, **-CH(OH)-CH2-NH-**, **-CH=CH-**, **C(O)-CH2-**, **SO2-NH-**, **-SO2-CH2-** eller **-CH(OH)-CH2-C(O)-NH-**, forudsat at når **B1** er **N**, så er **X1** forbundet til **B1** is **-C(O)-NH-**;

X2 er enten **-C(O)-NH-**, **-CH(OH)-CH2-**, **-CH(OH)-CH(OH)-**, **-C(O)-CH2-**, **SO2-NH-**, **-SO2-CH2-** or **-CH(OH)-CH2-C(O)-NH-**,

R er **hydrogen** eller **alkyl**, eller **R** danner sammen med den hosliggende **R1** eller, når **A** er nul, danner sammen med den hosliggende **R2** et nitrogenholdigt mo-no, bi- eller tri-cyklisk mættet eller delvist mættet ringsystem med 4-14 ringatomer, der eventuelt kan være substitueret med en eller to keto, hydroxy, alkyl, aryl, aralkyl, alkoxy eller aryloxy;

R1 er ved hver forekomst uafhængigt enten **hydrogen**, **alkyl**, **cycloalkyl**, **aryl**, en 5-10 leddet mættet, delvist mættet eller aromatisk heterocyclisk gruppe eller **-CH2-R5**, hvor ringdelen af enhver af denne aryl, aralkyl, alkaryl eller heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;

R2 er enten hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, en 5-10 leddet mættet, delvist mættet eller aromatisk heterocyclisk gruppe eller -CH₂-R5, hvor ringdelen af enhver af denne aryl, aralkyl, alkaryl eller heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;

R3 er enten hydrogen, **alkyl**, cycloalkyl, aryl, en 5-10 leddet mættet, delvist mættet eller aromatisk heterocyclisk gruppe eller -CH₂-R5, hvor ringdelen af enhver af denne aryl, aralkyl, alkaryl eller heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;

R5 er ved hver forekomst enten aryl, aralkyl, alkaryl, cycloalkyl, en 5-10 leddet mættet, delvist umættet eller aromatisk heterocyklisk gruppe eller -W-R6, hvor W er en chalcogen og R6 er alkyl, hvor ring-delen af enhver af denne aryl, aralkyl, alkaryl, eller den heterocykliske gruppe eventuelt kan være substitueret;

Z1 og Z2 er uafhængigt af hinanden enten alkyl, hydroxy, alkoxy eller aryloxy, eller Z1 og Z2 danner samme en del afledt af en dihydroxyforbindelse med mindst to hydroxygrupper adskilt af mindst to forbindende atomer i en kæde eller ring, hvilken kæde eller ring omfatter carbonatomer og eventuelt et heteroatom eller heteroatomer, det kan være N, S eller O; og

A is 0, 1 or 2."

Bortezomib udpeges i afhængige krav 22 og 23.

Krav 24 til 27 i EP 360 henviser til farmaceutiske præparater omfattende bl.a. bortezomib og medicinsk anvendelse heraf.

4.3 Patentbeskrivelsen

Ifølge afsnit [0011] i EP 360 angår EP 360 en bred klasse af boronsyreestere og syreforbindelser, deres syntese og anvendelsen af inhibitorer af "proteasomfunktionen" (... side 2, linje 39 til side 3, linje 1)²⁶.

Hvad angår "proteasomfunktionen", forklares det i afsnit [0003] i EP 360, at der i cellen findes en opløselig proteolytisk reaktionsvej, der involverer covalent konjugering af cellulære proteiner med små polypeptidubiquitin. Denne konjugering markerer de cellulære proteiner som mål for nedbrydning via hydrolyse af de konjugerende proteiner af et 26S proteolytisk kompleks indeholdende en 20S nedbrydende partikel kaldet "proteasomet" (... side 1, linje 19-26).

Proteasomet er dermed et integreret element i nedbrydningen af proteiner i cellerne, og dets funktion er at sikre den kontrollerede nedbrydning af funktionelle proteiner via den såkaldte "ubiquitineringsvej". Det anerkendes i EP 360, at dette multikomponentsystem også var kendt for at katalysere den selektive nedbrydning af meget usædvanlige proteiner og regulerende proteiner med kort levetid (afsnit [0003] af EP 360) (... side 1, linje 19-26).

Ifølge afsnit [0004] i EP 360 indeholder 20S proteasomet tre forskellige peptidaseaktiviteter, der kløver specifikt på carboxylsiden af de hydrofobe, basiske og sure aminosyrer. Disse peptidaseaktiviteter refereres til som henholdsvis den chymotrypsin-lignende aktivitet, den trypsin-lignende aktivitet og den peptidylglutamyl-hydrolyserende aktivitet (... side 1, linje 27-34).

²⁶ Der henvises både til det relevante afsnit i det europæiske patent EP 360 (Bilag 4) samt sidetal og linjetal i den danske del af EP 360 (Bilag 2).

På Prioritetsdatoen var det kendt af fagmanden, at inhibering af proteasomet (i) nedsætter hastigheden for tab af muskelprotein og intracellulær proteinnedbrydning samt p53 proteinnedbrydning (afsnit [0006] i EP 360) (Bilag 2, side 2, linje 2-7); (ii) nedsætter det cellulære indhold og aktiviteten i NF- κ B (afsnit [0007] og [0008] i EP 360) (... side 2, linje 8-21); og (iii) inhiberer HIV-replikation og inflammatoriske tilstande (afsnit [0008] i EP 360) (Bilag 2, side 2, linje 11-21).

Det var yderligere kendt af fagmanden, at inhibering af proteasomet inhiberer antigenpræsentation, og at inhibitorer af denne reaktionsvej vil være anvendelige ved behandlingen af sygdomme, der stammer fra uønsket respons til antigenpræsentation, herunder autoimmun sygdomme og transplantatfrastødning (afsnit [0009] i EP 360) (...side 2, linje 22-28).

Sidst men ikke mindst nævner EP 360 "cycliner" (der regulerer celleyklussen, dvs. "proliferationen"), som er en særligt vigtig gruppe af funktionelle proteiner, da de er involveret i celleykluskontrol i eukaryoter (afsnit [0010] i EP 360) (...side 2, linje 29-36). Cyclinerne skal nedbrydes på specifikke stadier af celleyklussen for at sikre den faste sekvens i cyklussen. På Prioritetsdatoen var det altså kendt, at ubiquitinerings-/protelysereaktionsvejen, som beskrevet ovenfor, er involveret i cyclin-nedbrydningen (afsnit [0010] i EP 360) (...side 2, linje 29-36).

Hvis den programmerede nedbrydning af cyclinerne forstyrres af inhibering af proteasomet, kan celleyklussen ikke forløbe normalt, dvs. "proliferationen" inhiberes. Det var derfor kendt, at forbindelser, der inhiberer denne reaktionsvej via inhibering af proteasomet, også ville forårsage celleyklusstandsning og ville være nyttige ved behandling af kræft, psoriasis, restenose og andre celleproliferative sygdomme (afsnit [0010] i EP 360) (... side 2, linje 29-36).

For så vidt angår inhibitorer af proteasomet, anerkendes det i EP 360, at N-terminalpeptidylboronsyreestere og syreforbindelser samt deres evne til at være inhibitorer af proteasomet var kendt på Prioritetsdatoen (afsnit [0002] i EP 360) (... side 1, linje 7-18). I den forbindelse henviser EP 360 bl.a. til WO 91/13904 ("WO 904")...

Det skal bemærkes, at boronsyreesterforbindelserne, herunder bortezomib, som beskrevet i EP 360 alle er omfattet af den strukturelle definition af proteasominhibitorer tilvejebragt i WO 904 (se den yderligere drøftelse i nedenstående afsnit 7). Det er derfor ikke overraskende, at forbindelserne i EP 360 også fungerer som inhibitorer af proteasomet. I afsnit [0083]-[0134] i EP 360 (... side 16, linje 11 til side 33, linje 12) indikeres det, at anvendelsen af proteasominhibitorer i behandlingen af sygdomme var kendt at være forbundet med proteasomfunktionen som beskrevet i afsnit [0006]-[0010] i EP 360 (... side 2, linje 2-36).

I den forbindelse skal det yderligere bemærkes, at de eksperimentelle beviser indeholdt i EP 360 alene demonstrerer en inhiberende virkning af nogle af de beskrevne forbindelser på proteasom-enzymkomplekset. Men det eksperimentelle setup viser ikke en forbindelse mellem inhibering og den faktiske behandling af en sygdom. Med andre ord er der ikke nogen eksperimentelle beviser, der viser, at de beskrevne inhibitorforbindelser rent faktisk er anvendelige som antineoplastiske midler eller til behandlingen af arthritis for den sags skyld. I den forbindelse støtter EP 360 sig fuldt ud på, at den kendte teknik viser, at denne forbindelse allerede var blevet bevist på prioritetsdatoen (fx [0006]-[0010] i EP 360) (... side 2, linje 2-36).

4.4 Ansøgningshistorik

Der blev ansøgt om EP 360 med international patentansøgning WO 1996/013266 indleveret den 27. oktober 1995 og offentliggjort den 9. maj 1996 som PCT/US1995/014117...

I 2009 begrænsede Millennium frivilligt det oprindeligt udstedte EP 0 788 360 B1 gennem den centrale proces ved den europæiske patentmyndighed ("EPO"). Som følge heraf angik EP 360 på udløbstidspunktet den såkaldte "B3" version.

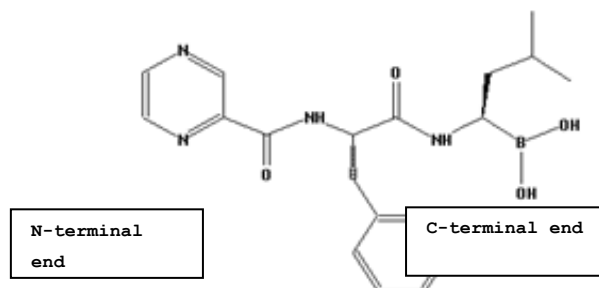
Millennium ansøgte om SPC'et med certifikatansøgning nr. CA 2004 00012 indleveret den 18. maj 2004. SPC'et trådte i kraft på tidspunktet for udløbet af EP 360 den 27. oktober 2015.

4.5 Produktet beskyttet af SPC'et

EP 360 angår som nævnt boronsyreester- og syreforbindelser, deres syntese og anvendelser. Bortezomib er en af mange klasser af boronsyreester- og syreforbindelser, som er beskrevet i EP 360.

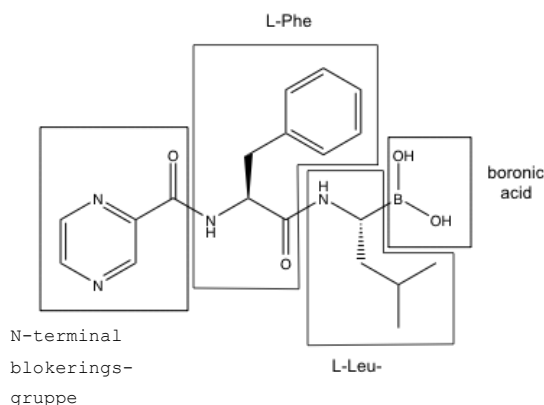
SPC'et angår specifikt bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere deraf, eventuelt i form af et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, herunder bortezomib mannitolborester.

Bortezomib er et dipeptidylderivat af boronsyre, hvis N-terminal blokeres af en 2-pyrazinyl carbonyl blokeringsgruppe. Boronsyre-resten er placeret ved C-terminalen. Bortezomib har følgende kemiske struktur:



Bortezomib er også kendt under de systemiske navne [B-(1R)-3-methyl-1-[[[(2S)-1-oxo-3-phenyl-2-[(2-pyrazinylcarbonyl)amino]propyl]amino]butyl] bor-onsyre eller N-(2-pyrazine)carbonyl-L-phenylalanine-L-leucin boronsyre. Dette fremgår af Merck-Index, 15. udgave (2013), opslag nr. 1353...

For overskuelighedens skyld kan strukturen af bortezomib nedbrydes i følgende fire strukturelle elementer: N-terminal blokeringsgruppe, L-Phe, L-Leu og boronsyre:



Bortezomib er omfattet af den generelle formel i krav 1 i EP 360 og er yderligere individualiseret i underkravene 22 og 23 i EP 360.

5. Fagmandens almindelige viden

5.1 Indledning

For at sætte den påståede opfindelse i relief vil den almindelig fagmandsviden på Prioritetsdatoen (16. maj 1995) blive gennemgået i det følgende.

I relation til EP 360 vil fagmanden udgøre et team med en lægemiddelkemiker med uddannelse og erfaring fra området for peptid-lægemidler og syntesen deraf samt en farmakolog med erfaring i biokemi, og hvor nødvendigt, assisteret af en læge med erfaring i behandling af proliferative sygdomme.

5.2 Protease og proteasom

En protease (også kaldet peptidase eller proteinase) er et enzym. En proteases hovedfunktion er at nedbryde ikke-nødvendige eller beskadigede proteiner (eller peptider) ved proteolyse, som er en kemisk reaktion, der nedbryder peptidbindingerne i et protein. Et enzym fungerer som en katalysator, hvilket betyder, at det frembringer en reaktion uden selv at blive forbrugt.

Det naturlige molekyle, som en protease reagerer på (substratet af en protease), er et protein. Et protein består af en eller flere lineære kæder af aminosyrer. En aminosyre har en aminogruppe (-NH₂) på den ene side af molekylet og en carboxylgruppe (-COOH) på den anden side af molekylet. Ved at forbinde carboxylgruppen (-COOH) fra den ene aminosyre med aminogruppen fra den tilstødende aminosyre, dannes der et amid (-C(O)-NH-). Denne amidbinding er peptidbindingen. Et protein består således af en kæde af aminosyrer forbundet med peptidbindinger med en fri aminogruppe på den ene side af kæden og en fri carboxylsyregruppe på den anden side af kæden. Enden af kæden med den frie aminogruppe benævnes N-terminalen. Enden af kæden med den frie carboxylgruppe benævnes C-terminalen.

Proteaser bryder peptidbindingerne i et protein. Dette nedbryder proteinet (eller peptidet) til mindre fragmenter. Dette sker fordi det aktive site af enzymet reagerer med en specifik lokation på proteinet, der skal nedbrydes, og bryder peptidbindingen.

En protease vil typisk have en præference for at kløve en peptidbinding, der er flankeret af to særlige aminosyrer. En protease vil ikke kløve alle peptidbindingerne med samme hastighed. Den foretrækker særlige aminosyresekvenser, i hvilke det aktive site af enzymet skal passe både rumligt og termodynamisk til proteinets substratbindingslomme. I store træk muliggør dette, at forskellige proteaser kan udføre forskellige funktioner.

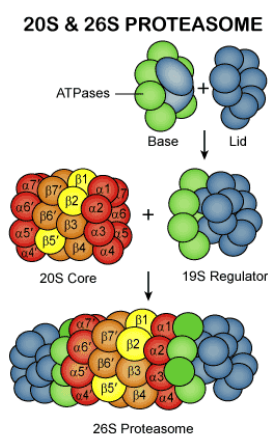
Proteaser klassificeres i forskellige overordnede grupper. Disse grupper kan navngives efter nøgleaminozyrerne i det aktive site i enzymet. Eksempler på sådanne grupper er serinprotease med serin i det aktive site, cysteinprotease med cystein i det aktive site og threoninprotease med threonin i det aktive site. Navne på proteaser kan også udledes af andre træk ved enzymet såsom den nødvendige tilstedeværelse af metalioner (metalloproteaser).

Proteasom er en specifik type protease. Det er et proteinkompleks bestående af flere separate proteiner (underenheder). Dets vigtigste funktion er at nedbryde proteiner markeret med et lille regulerende protein kaldet ubiquitin. Ubiquitin kan påvirke proteiner på forskellige måder. Det kan bl.a. signalere nedbrydningen af proteinerne via proteasomet.

Proteasomet blev opdaget sidst i 70'erne. Til at begynde med blev det benævnt "multikatalytisk proteasekompleks", fordi forskellige underenheder af komplekset syntes at udvise forskellige aktiviteter. Der henvises til en review-artikel af J.M. Peters i Trends in Biochemical Sciences 1994... Denne artikel giver et overblik over den almindelige viden om 'proteasom' enzymkomplekset. I venstre kolonne, første afsnit, på side 377 anføres følgende...:

"THE PROTEIN COMPLEX that is now commonly referred to as the 20S proteasome, multicatalytic proteinase (MCP) or the 20S cylinder particle (E.C.3.4.99.46) has been given about 25 different names in recent years."

Proteasomet kan danne komplekser med andre proteiner. Et af disse komplekser, udover 20S proteasomet, består af to 19S regulatorkomplekser. Tilsammen danner de 26S proteasomet afbilledet nedenfor.



Det cylindriske 20S proteasom består af fire ringe stablet ovenpå hinanden, som danner en central kerne. Hver ring består af adskillige separate proteiner. De to inderste ringe i 20S proteasomet består af syv β underenheder, der indeholder tre til syv protease aktive sites. Disse sites er placeret på den indvendige overflade på ringene, så proteinet, der skal nedbrydes, skal trænge ind i den centrale kerne, før det kan nedbrydes.

De to ydre ringe indeholder hver syv α underenheder, der opretholder en "port" gennem hvilken proteinerne, der skal nedbrydes, trænger ind i kernecylindren. Disse α underenheder interagerer med regulatorkomplekserne og sammen sørger de for, at alene de proteiner, der er mærket med ubiquitin, kan trænge ind i kernen og blive nedbrudt.

Millennium anfører i afsnit 4.3 i replikken, at den præcise struktur af 20S proteasomet ikke var kendt på Prioritetsdatoen. Dette bestrides ikke som sådan. Derimod er det ikke korrekt, at klassifikations- og substratbindingsstedet var ukendt, som påstået af Millennium.

På Prioritetsdatoen blev det antaget, at 20S proteasomet tilhørte den klassiske serinprotease. Det viste sig senere, at det faktisk er hydroxylgruppen fra threonin (Thr-1), som reagerer med borsyren. Aminosyrerne af serin og threonin er nært beslægtede, da de begge har en hydroxylgruppe (en alkohol) i sidekæden. Virkningsmekanismen er således den samme som oprindeligt antaget. Denne fejlopfattelse havde ingen indflydelse på designet af en proteasominhibitor.

5.3 Proteaseinhibitors design

En proteaseinhibitors funktion er baseret på, at den blokerer det aktive site i enzymet. En proteaseinhibitor skal selektivt reagere på det aktive site af enzymet og holde det aktiveret, hvorved proteasen ikke længere kan opfylde sin funktion.

Som beskrevet ovenfor reagerer proteasen med en specifik aminosyresekvens på proteinet, der skal nedbrydes. Denne viden kan anvendes til at designe en proteaseinhibitor. En inhibitor, der er baseret på en aminosyresekvens, som en protease opnår en effektiv binding med, har en højere aktivitet end en inhibitor udledt af en aminosyresekvens, som en protease har en mindre effektiv binding med.

En virksom inhibitor af en særlig protease kan også inhibere en anden protease, hvis de foretrukne substrater af de to protease overlapper, hvilket betyder, at begge proteaser reagerer med en sammenlignelig aminosyresekvens i et protein. Hvis inhibitoren i den protease, hvis aktivitet skal inhiberes, ikke inhiberer andre proteaser betragteligt, benævnes den som en selektiv inhibitor eller specifik inhibitor. Selektive inhibitorer foretrækkes selvsagt, fordi de leverer den mest målrettede inhibering, dvs. det enzym, der ønskes inhiberet, vil blive specifikt inhiberet, hvorimod inhibitoren ikke vil binde til andre enzymer, som ikke ønskes inhiberet.

Proteaseinhibitorer kan være grupperet i henhold til hvilken klasse eller klasser af proteaser, de inhiberer (fx serinproteaseinhibitorer).

En proteaseinhibitors design fokuserer på følgende egenskaber:

- En aminosyresekvens, der binder til eller i nærheden af det aktive site i proteasen. Denne sekvens kan være korte kæder (2 eller 3 aminosyrer) eller længere kæder (4 eller 5 aminosyrer). Aminosyrerne behøver ikke nødvendigvis at være naturlige aminosyrer. Amidbindingerne i aminosyresekvensen kan også erstattes af en covalent binding eller en anden gruppe. Sekvensen vælges på basis af enzymets kendte substratspecificitet, hvilket betyder placeringen på proteinet, hvor enzymet, der skal inhiberes, reagerer. En optimal sekvens vil resultere i en meget aktiv inhibitor og en høj selektivitet (dvs. høj inhibering af den ønskede protease og lav affinitet for andre

enzymen). I maj 1995 var meget proteaseinhibitor design baseret på denne identifikation af sekvensen, hvor proteasen reagerer specifikt med proteinet.

- Et "warhead" der binder med og blokerer det aktive site i proteasen. Herefter kan proteasen ikke længere udføre sin funktion. Aldehyd- og boronsyre-halvdele var velkendte eksempler på sådanne warheads, der var almindeligt anvendt i proteaseinhibitorer fra tiden langt før maj 1995²⁷.
- Yderligere grupper kan introduceres til molekylet for at opnå en stabil struktur (kemisk og biologisk) eller for at optimere fysisk-kemiske egenskaber (fx opløselighed). Et eksempel på en sådan gruppe er en "blokeringsgruppe" ved N-terminalen af aminosyresekvensen i inhibatoren. På Prioritetsdatoen var det – hvilket stadig er tilfældet – en del af den almindelige fagmandsviden, at peptide analoge proteaseinhibitorer skal beskyttes mod nedbrydning af aminopeptidaser, der er tilstede i cellen. Dette kan gøres ved at anvende en blokeringsgruppe ved N-terminalen i aminosyresekvensen. Ved at blokere N-terminalen kan aminopeptidaser ikke længere nedbryde inhibatoren. En af de mest almindelige blokeringsgrupper var benzyloxycarbonyl (Cbz), men litteraturen omfattede mange andre aminoterminal-blokeringsgrupper, der kunne anvendes med samme resultat.
- Hvis man tager klinisk anvendelse i betragtning, skal en proteaseinhibitor også kunne formuleres på en passende måde i et farmaceutisk præparat, have egnede farmakokinetiske karakteristika (dvs. halveringstid) og ikke være giftig (på grund af indtrængen i andre systemer). Dette formuleringsaspekt er mindre relevant for nærværende sag, da det er et trin, der er separat og generelt forekommer efter designet af inhibatoren.

5.4 Kendte proteasominhibitorer pr. maj 1995: Aldehyd- og boronsyre-peptidanaloger

I maj 1995 var der blevet gennemført omfattende forskning med henblik på at karakterisere peptidaseaktiviteterne i proteasomet, og en række proteasominhibitorer var blevet udviklet og beskrevet. Afsnit [0004] og [0005] i EP 360 angiver de videnskabelige publikationer, der har rapporteret om dette (... side 1, linje 27 til side 2, linje 1).

Allerede siden 1984 havde aldehyd- og boronsyre-peptidanaloger været kendt som effektive proteasominhibitorer. Dette er også forklaret i afsnit [0002] (... side 1, linje 7 til 18) og [0006] – [0007] i EP 360 (... side 2, linje 2-10), hvor der henvises til en videnskabelig artikel af Kettner et al., hvori begge disse peptidanaloger beskrives på side 15110 og 15111...

I april 1995 offentliggjorde Seemüller et al. ... et indlæg Science, New Series, Vol. 268, No. 5210, der beskriver, at det aktive site i proteasomet indeholder threonin fremfor serin, og at threonin-resten i det aktive site fandtes på N-terminalen af de katalytisk aktive underenheder (dette var ikke tilfældet for serinproteasen). Dette ændrede dog ikke ved den viden, at både aldehyd- og boronsyre-peptidanalogerne inhiberede proteasomet. Forståelsen var, at virkningsmekanismen i aldehyd- og boronsyre-peptidanalogerne i inhibering af både serin og threoninprotease grundlæggende var den samme. De danner begge det, der er kendt som transitionstate analoge komplekser med enzymet ved interaktion med hydroxylgruppen indeholdt i serin- eller threoninresten.

²⁷ Det bemærkes, at der også findes andre typer enzyminhibitorer, såsom non-peptid inhibitorer og peptidinhibitorer, der ikke har noget særligt 'warhead'.

6. Problem-and-solution-metoden

I vurderingen af hvorvidt en opfindelse har opfindelseshøjde (eller mangler opfindelseshøjde) anvendes som udgangspunkt den såkaldte "problem-and-solution approach" af EPO, Patent- og Varemærkestyrelsen og de danske domstole ("PSA-analyse").

Denne fremgangsmåde omfatter følgende tre trin:

- i. Fastlæggelse af den nærmeste kendte teknik (pkt. 7)
- ii. Formulering af det "objektive tekniske problem", der skal løses, på grundlag af virkningen af forskellene mellem den nærmest kendte teknik og patentet (pkt. 8)
- iii. Vurdering af om den ansøgte opfindelse, med udgangspunkt i den nærmeste kendte teknik og det objektive tekniske problem, er nærliggende for fagmanden på prioritetsdatoen (pkt. 9)

Nedenfor gennemføres en PSA-analyse med henblik på at vise, at EP 360 mangler opfindelseshøjde.

7. Den nærmeste kendte teknik

Den nærmeste kendte teknik i relation til EP 360 er WO 904... Som forklaret ovenfor i pkt. 4.3, nævnes WO 904 i afsnit [0002] i EP 360 (... side 1, linje 7 til 18), men WO 904 blev dog så vidt ses ikke taget specifikt i betragtning af under behandlingen af EP 360.

Millennium anfører i replik af 18. august 2017, afsnit 6, at det er usandsynligt, at EPO ikke har taget WO 904 i betragtning under behandlingen af patentansøgningen for EP 360. Der er ikke grundlag herfor.

Faktum er, at sagsbehandleren ved EPO ikke specifikt synes at have taget WO 904 i betragtning under behandlingen af EP 360. Der er intet, der tyder på det modsatte:

WO 904 er ikke inkluderet i den supplerende søgningsrapport..., hvilket understøtter, at WO 904 ikke i tilstrækkelig grad blev taget i betragtning af sagsbehandleren ved behandlingen af EP 360.

Det forhold, at WO 904 blev anset som den nærmeste kendte teknik i både den canadiske og hollandske afgørelse, bekræfter yderligere, at EPO begik fejl ved ikke specifikt at tage WO 904 i betragtning.

WO 904 er en international patentansøgning (WO 1991/13904) offentliggjort den 19. september 1991 og tilhører således den relevante kendte teknik ved vurderingen af, om EP 360 har opfindelseshøjde.

WO 904 beskriver en påstået opfindelse vedrørende chymotrypsin-lignende proteaser kaldet kymase og multikatalytisk protease (synonym for 20S proteasom), og substrater og inhibitorer deraf, involveret i ætiologien til Alzheimers sygdom.

WO 904 angiver boronsyre peptidforbindelser som værende meget effektive inhibitorer af "proteasomet". I den forbindelse anføres på side 51, linje 12-15 i WO 904, at:

"The novel peptide analog inhibitors are substantially more potent blockers of the multicatalytic protease chymotrypsin activity than any previously described inhibitor" (min understregning)

Det bemærkes, at forbindelserne i WO 904 er beskrevet, som bl.a. inhibitorer af enzymet "multikatalytisk protease", mens forbindelserne i EP 360 er beskrevet som inhibitorer af proteasomfunktionen (se fx krav 25 i EP 360). I eksempel 18 i EP 360, er nævnte proteasom yderligere karakteriseret som "20S proteasom".

Som forklaret i pkt. 5.2 var det dog kendt på Prioritetsdatoen, at enzymkomplekset benævnt 20S proteasom i EP 360 tidligere havde fået forskellige andre navne, og at betegnelserne "multikatalytisk protease" og "20S proteasom" blev anvendt som synonymer. Dette fremgår bl.a. af J.M. Peter, side 377-382..., der tilvejebringer et overblik over den almindelige viden vedrørende proteasom enzymkomplekset.

På side 377, midterste kolonne, andet afsnit ... anføres det yderligere, at:

"The enzymatic properties of the ubiquitous 20S cylinder particles remained unclear, until it was recognized in 1988 that these complexes are identical to a proteinase that had been characterized in various eukaryotic cells since 1980 (Ref. 8). This enzyme had been designated the multicatalytic proteinase (MCP), owing to its unusual ability to cleave peptide bonds carboxy-terminal to basic hydrophobic and acidic amino acid residues⁹" (min understregning)

Henvisning 9 i afslutningen af passagen citeret ovenfor er særligt relevant. Den henviser til en artikel af Wilk og Orlowski i Journal of Neuroscience, 1983, 40, side 842-849... WO 904 citerede også denne artikel i karakteriseringen af enzymet "multikatalytisk protease" som målet for inhibitorerne beskrevet deri (jf. fx WO 904, side 2, linje 28-29).

Derudover bekræfter WO 904 på side 41, linje 21-27:

"[T]he multicatalytic protease identified in mammalian brain [...] has also been referred to in the literature as [...] "proteasome" [...]" (min understregning)

I lyset af ovenstående kan der ikke herske nogen tvivl om, at boronsyre-peptidinhibitorerne i WO 904 og boronsyre-peptidinhibitorerne i EP 360 har identiske mål og har til formål at inhibere præcis samme enzym, nemlig proteasomet.

På den baggrund gør Teva gældende, at WO 904 er nærmeste kendte teknik.

WO 904 skal i øvrigt anskues i sammenhæng med fagmandens almindelige viden. EP 360 ville således være ugyldig selv uden specifikke pointere i WO 904 henimod udvælgelsen af bortezomib, så længe fagmanden – stillet over for opgaven om at tilvejebringe alternative inhibitorer af 20S-proteasomet fra puljen i WO 904 – ud fra vejledningen i WO 904 og under anvendelse af sin almindelige viden vil komme frem til forbindelser som bortezomib.

8. Det objektive tekniske problem

Den objektive definition af det tekniske problem findes på grundlag af virkningen af forskellene mellem den nærmest kendte teknik og den påståede opfindelse.

WO 904 angiver som nævnt boronsyre peptidforbindelser som værende meget effektive inhibitorer af proteasomet.

I henhold til EP 360 [0011] tilvejebringer den påståede opfindelse hidtil ukendte peptidylboronsyrester- og syreforbindelser, der inhiberer proteasomefunktionen (... side 2, linje 39 til side 3, linje 1).

Forbindelserne i EP 360 har således samme virkning som boronsyre peptidforbindelserne beskrevet i WO 904, nemlig at de er effektive inhibitorer af proteasomet. Med andre ord udviser forbindelserne beskrevet i EP 360 ingen særlig effekt i forhold til boronsyre peptidforbindelserne beskrevet i WO 904.

Millennium synes at være af den opfattelse, at EP 360 tilvejebringer en gruppe af inhibitorer, som er bedre end dem, der er beskrevet i WO 904. Dette bestrides.

Det bemærkes, at forbindelserne, der bruges som eksempler i EP 360 på inhibitorer af "20S proteasomet", udviser en biologisk aktivitet, der varierer over et bredt interval.

EP 360 dækker et stort antal forbindelser, og det forhold, at nogle af de omfattede forbindelser er bedre proteasomeinhibitorer end andre, betyder ikke, at forbindelserne omfattet af EP 360 generelt og over hele bredden af krav 1 udgør en forbedring i forhold til den kendte teknik.

EPO-praksis fastslår, at når der ikke kan tilskrives nogen ny eller uventet effekt til den påståede opfindelse i forhold til teknikkens stade, er det objektive tekniske problem at tilvejebringe et alternativ²⁸.

Da der ikke ses nogen forskel i effekten relateret til de påstået kendetegnende træk ved EP 360 (den påståede opfindelse), der adskiller denne fra WO 904 (den nærmest kendte teknik), gøres det gældende, at det objektive tekniske problem, der skal løses, er *tilvejebringelsen af alternative inhibitorer af "20S proteasomet" eller "multikatalytisk protease"*.

9. Den tekniske løsning mangler opfindelseshøjde

9.1 EP 360 udgør en udvælgelse

Det er Tevas opfattelse, at forbindelserne i EP 360 er omfattet af den mængde af forbindelser, der er beskrevet i den kendte teknik (WO 904) og derfor udgør en udvælgelse.

Det bekræftes da også af EP 360, jf. afsnit [0025]:

²⁸ T 2044/09, pkt. 4.6: "(...) *In fact, in the absence of a proven effect in comparison to the prior art, it is considered that this must be regarded as an arbitrary non-functional modification of the prior art. Even if there is no pointer of suggestion in the prior art towards the addition of a distinguishing feature, if said modification is not linked to a particular functionality, then it cannot per se constitute the basis for acknowledging an inventive step.*"

"A first aspect of the present invention is directed to novel subsets of boronic acid and ester compounds having formula (1a) below." (min understregning)

Forbindelserne, der i WO 904 er beskrevet som inhibitorer af enzymet "multikatalytisk protease", har den generelle formel, jf. side 10, linje 1-3, i WO 904...:

"R-A4-A3-A2-Y".

Udover at der tilvejebringes en generel formel, så beskriver WO 904 også de strukturelle elementer i disse forbindelser, der er påkrævet til inhibering af proteasomet. I den forbindelse angives følgende formel på side 10, linje 1-30 i WO 904...:

"In a fourth aspect, the invention features an inhibitor of a protease, having the formula II:

II: R-A4-A3-A2-Y

where R, A4, A3, and A2 are as described above, and Y is a group reactive with the active site of the protease. These inhibitors have therapeutic utility derived from their ability to inhibit the enzyme "chymase" or the enzyme "multicatalytic protease" or related enzymes.

These inhibitors include peptide sequences protected at their N-terminus by a protecting group, and attached at their C-terminus by a covalent bond to a moiety Y, which interacts strongly with functional groups located near the reactive site of the enzyme.

The N-terminal blocking group provides metabolic stability to the composition by reducing or eliminating its ability to be degraded by endogenous aminopeptidases. The carboxyl terminal moiety Y allows a strong chemical interaction, mediated by covalent or noncovalent bond formation, at the active site of the enzyme to effectively inactivate the enzyme. Y is a group which strongly interacts with functional groups in or near the enzyme active site and is covalently attached to the carbonyl group of amino acid A2 by an amide bond. It is provided with a lipophilic side chain substituent R2, which interacts with the lipophilic substituent recognition site of the enzyme to be inhibited, e.g., chymase or the multicatalytic protease, and with a functional group R3, which can react with or interact with an adjoining serine hydroxyl group to form a transition-state analog" (min understregning).

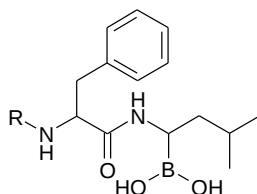
Ifølge definitionerne i WO 904 kan en forbindelse ifølge formel II anført ovenfor have følgende sammensætning²⁹:

- R: "en N-terminal blokeringsgruppe" (se side 5, linje 29, og side 9, linje 9-10, eller krav 12);
- A4: "en covalent binding" (se side 5, linje 30, og side 9, linje 11, eller krav 12);
- A3: "en covalent binding" (se side 5, linje 32-33, og side 9, linje 13-14, eller krav 12);
- A2: "en hydrofob aminosyre", som fx kan være phenylalanin (se side 6, linje 7-8, side 9, linje 17-18, eller krav 12);

²⁹ Definitionerne på R, A4, A3 og A2 i formel II kan findes under definitionerne på substraterne for proteasen med formelen I "R-A4-A3-A2-A1-R1" startende på side 5 i WO 904. Definitionen på Y er angivet under diskussionen af formel II startende på side 10.

- Y: "en struktur af formel III", dvs. -NH-CH(R₂)R₃ (se side 11, linje 1-4, eller krav 13), hvori R₂ kan være en isobutylrest (svarende til leucine) (se side 11, linje 9, eller krav 13-15) og R₃ kan være en boronsyre, fx B(OH) (se side 11, linje 15).

Ovenstående substitutionsmønster resulterer i et peptid boronsyre-derivat, der har de strukturelle elementer af "N-terminal blokeringsgruppe, Phenylalanine,-Leucine og boronsyre":



Såfremt N-terminal blokeringsgruppen "R" udgøres af 2-pyrazinyl-carbonyl, er den resulterende forbindelse bortezomib.

Nedenfor vil det blive vist, at den specifikke gruppe (dvs. 2-pyrazinyl carbonyl-gruppen) er omfattet af definitionen af N-terminal blokeringsgruppen "R" anført i WO 904 og derfor udelukkende udgør en arbitrær udvælgelse blandt talrige passende blokeringsgrupper uden nogen særlig effekt.

9.1.1 N-terminal blokeringsgruppen "R" i WO 904

WO 904 ... angiver følgende om N-terminal blokeringsgruppen "R":

*"By "N-terminal blocking group" is meant a D-amino acid or an arylcarbonyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, aralkyloxy carbonyl, aralkylsulfonyl, alkylsulfonyl, or arylsulfonyl peptide protecting group, or other equivalents known to those skilled in the art of peptide synthesis and which are known to protect molecules from degradation by aminopeptidases (Gross and Meienhofer, eds. *The Peptides*, Vol. 3, Academic Press, New York, 1981 pp. 3-81, describes numerous suitable amine protecting groups)"* (Bilag 5, side 8, linje 3-12) (min understregning)

Nedenfor vil det blive vist, at heteroaryler (såsom "2-pyrazinyl carbonyl gruppen) er omfattet af definitionen af N-terminal blokeringsgruppen "R" anført i WO 904.

For det første bemærkes, at fagmanden ville forstå, at betegnelsen "arylcarbonyl" beskrevet i WO 904 er et "paraplybegreb", der omfatter "2-pyrazinyl carbonyl gruppen" (en heteroaryl) som anvendt i bortezomib, jf. IUPAC Recommendations 1995, "Glossary of Class Names of Organic Compounds and Reactive Intermediates Based on Structure", som anfører, at 'heteroaryler' betragtes som en undergruppe af 'aryler' ...:

"aryl groups:

Groups derived from arenes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom. NOC Rule A-13.5. Groups similarly derived from heteroarenes are sometimes subsumed in this definition (see heteroaryl groups)." (min understregning).

Derfor ville fagmanden, der læser WO 904, forstå, at betegnelsen "arylcarbonyl" kan omfatte undergruppen af heteroaryler, herunder "2-pyrazinyl carbonyl gruppen".

Hertil kommer, at selv hvis fagmanden ikke umiddelbart ville forstå, at betegnelsen "arylcarbonyl" omfatter heteroaryler, så ville fagmanden i hvert fald vide, at heteroaryler,

herunder "2-pyrazinyl carbonyl gruppen" er omfattet af "other equivalents known to those skilled in the art of peptide synthesis and which are known to protect molecules from degradation by aminopeptidases".

De "blokeringsgrupper", der beskrives i WO 904, er således på ingen måde begrænset til de strukturelt definerede eksempler anført i de ovenfor citerede afsnit fra WO 904 (... side 8, linje 3-12). WO 904 beskriver netop, at begrebet N-terminal blokeringsgruppe også betyder, at eventuelle andre ækvivalenter kendt for fagmanden til beskyttelse af molekylet mod nedbrydning ville kunne anvendes.

En fagmand ville således vide, at enhver beskyttelsesgruppe med evnen til at aktivere N-terminalen på en aminosyre og forhindre peptidnedbrydning kunne anvendes som N-terminal blokeringsgruppe "R" i forbindelserne ifølge WO 904, uanset dets kemiske struktur eller klassifikation. Derfor er alle disse grupper omfattet af ovenstående definition tilvejebragt i WO 904.

I den forbindelse bemærkes det, at WO 904 faktisk henviser til en lærebog, som beskriver en stor mængde yderligere egnede aminobeskyttelsesgrupper, nemlig til Gross and Meienhofer, eds., The Peptides, Vol. 3, Academic Press, New York, 1981 (Bilag H). Bilag H afspejler den almindelige viden på Prioritetsdatoen.

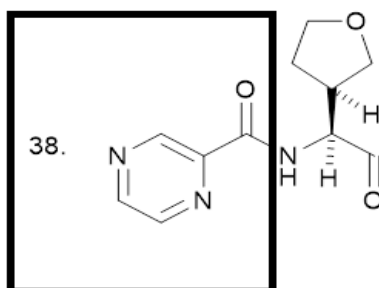
Når man studerer de relevante afsnit i Bilag H, er det helt åbenbart – set fra et strukturelt synspunkt – at de beskyttelsesgrupper, der beskrives deri, tilhører vidt forskellige kemiske klasser. Bilag H oplister (i) derivater af carboxylsyrer (kapitel 1, III., underafsnit "A", side 7-13), (ii) derivater, der har en urethan struktur og er dannet af primære, sekundære eller tertiære alkoholer (underafsnit "B" til "D", side 14-39), (iii) derivater af forbindelser, der indeholder svovl eller fosfor (underafsnit "E", side 40-44), (iv) alkylderivater (underafsnit "F", side 44), samt (v) derivater af oxoforbindelser (underafsnit "G", side 44-46). Bilag H bekræfter, at alle disse beskyttelsesgrupper også er egnede til de formål, der beskrives i WO 904, dvs. til beskyttelse af peptidforbindelser mod nedbrydning fra aminopeptidaser, uanset deres kemiske og strukturelle egenskaber, og dermed er omfattet af definitionen på beskyttelsesgruppen angivet i WO 904.

"2-pyrazinyl carbonyl-gruppen" hører tydeligvis til den ovenfor citerede gruppe af "derivater af carboxylsyrer", der nævnes specifikt i Bilag H, og er derfor omfattet af definitionen på blokeringsgruppen anført i WO 904.

Endeligt bør det nævnes, at "2-pyrazinyl carbonyl-gruppen" som sådan var kendt kendt på Prioritetsdatoen og allerede havde været anvendt som en N-terminal blokeringsgruppe for andre aktivstoffer med en oligopeptid struktur. I denne forbindelse henvises der til en publikation offentliggjort artikel af Ghosh et al. i J. Med. Chem., 1993, 36, side 2300-2310 (Bilag I).

Oligopeptiderne beskrevet i Bilag I er anført som værende inhibitorer af HIV-proteasen. Af særlig relevans i denne forbindelse er strukturen af forbindelse 38 i Tabel II i Bilag I (se Bilag I, side 2303, højre kolonne), som er beskyttet af en "2-pyrazinyl carbonyl" halvdel ved N-terminalen:

2-pyrazinyl



Der er intet i EP 360 som viser, at udvælgelsen af en heretoraryl gruppe, dvs. "2-pyrazinyl carbonyl-gruppen", som beskyttelsesgruppe P, ville resultere i nogen forbedret effekt. Faktisk viser det sig, at dette ikke er tilfældet. Der henvises til Tabel 1 i Shi et al. ..., hvor det kan ses, at forbindelserne 18-22, der alene adskiller sig fra bortezomib på det ene punkt, at blokeringsgruppen ikke er en heretoraryl gruppe, har aktiviteter i samme interval som bortezomib.

På denne baggrund vil fagmanden under alle omstændigheder forstå, at "*other equivalents known to those skilled in the art of peptide synthesis*" blandt andet omfatter heteroaryler.

9.1.2 Konklusion – EP 360 udgør en udvælgelse i forhold til WO 904

Det gøres gældende, at alle de strukturelle elementer, der udgør bortezomib, er omfattet af formel II i WO 904. Dette gælder også den specifikke N-terminale gruppe "2-pyrazinyl carbonyl", selvom gruppen ikke er eksemplificeret i WO 904.

WO 904 henviser ikke til gruppens specifikke struktur, men den er funktionelt defineret som en "N-terminal blokeringsgruppe".

Dette understøttes yderligere af eksperterklæringen udarbejdet af professor Knud Jørgen Jensen ... (se erklæringen afsnit 3.4 herom).

På baggrund af ovenstående gennemgang kan det sammenfattende anføres, at forbindelserne med substitutionsmønstret beskrevet i EP 360 –herunder bortezomib – er omfattet af de boronsyre peptidstrukturer, der beskrives som stærke proteasominhibitorer i WO 904.

Genstanden i EP 360 adskiller sig alene fra WO 904 ved at udgøre en udvalgt undergruppe af proteaseinhibitorforbindelser, herunder bortezomib, blandt en større mængde af forbindelser, der beskrives i WO 904.

Millennium anfører i afsnit 8.3 i replikken, at EP 360 ikke udgør en udvælgelse, idet WO 904 angår "for mange" forbindelser. Dette bestrides.

I henhold til EPO's Guidelines for Examination, Part G, Chapter VI – Novelty, afsnit 8, angår udvalgsopfindelser udvælgelsen af individuelle elementer, undergrupper eller underområder, som ikke er udtrykkeligt nævnt, inden for en større kendt mængde eller et større kendt område.

Det er altså en forudsætning for en udvælgelse, at den oprindelige offentliggørelse angår en større gruppe af forbindelser. Der er derfor ikke noget grundlag for Millenniums argument, der følgelig må afvises.

9.1.3 Opfindelseshøjde for udvalgsopfindelser

Det følger af EPO's Guidelines for Examination, at en udvalgsopfindelse³⁰ alene har opfindelseshøjde, hvis (i) udvælgelsen resulterer i en særlig teknisk effekt, og (ii) hvis der ikke eksisterer noget fingerpeg (hints), der fører fagmanden til udvælgelsen. Den tekniske effekt, der opstår inden for det udvalgte område, kan også være den samme effekt, som opnås med det bredere kendte område, men i en uventet grad, jf. EPO Guidelines for Examination, Del G, Kapitel VII, nr. 12.

Det skal således overvejes, om fagmanden ville have foretaget udvælgelsen eller ville have valgt det overlappende område i håbet om at løse det underliggende tekniske problem eller i forventning om nogen forbedring eller fordel (dvs. at opnå en særlig teknisk effekt and derved løse det underliggende tekniske problem). Hvis svaret er negativt, så har den påståede opfindelse opfindelseshøjde.

I EPO's Guidelines for Examination anføres et relevant eksempel på en nærliggende og følgelig ikke-opfinderisk udvælgelse blandt en række kendte muligheder (EPO Guidelines for Examination, Del G, Bilag til Kapitel VII, nr. 3):

"3.1 Obvious and consequently non-inventive selection among a number of known possibilities:

[...]

(iv) The invention consists merely in selecting particular chemical compounds or compositions (including alloys) from a broad field.

Example: The prior art includes disclosure of a chemical compound characterised by a specified structure including a substituent group designated "R". This substituent "R" is defined so as to embrace entire ranges of broadly-defined radical groups such as all alkyl or aryl radicals either unsubstituted or substituted by halogen and/or hydroxy, although for practical reasons only a very small number of specific examples are given. The invention consists in the selection of a particular radical or particular group of radicals from amongst those referred to as the substituent "R" (the selected radical or group of radicals not being specifically disclosed in the prior-art document since the question would then be one of lack of novelty rather than obviousness). The resulting compounds:

(a) are neither described as having nor shown to possess any advantageous properties not possessed by the prior art examples; or

(b) are described as possessing advantageous properties compared with the compounds specifically referred to in the prior art, but these properties are ones which the person skilled in the art would expect such compounds to possess, so that he is likely to be led to make this selection." (understregning tilføjet)

En udvælgelse mangler således opfindelseshøjde, hvis ikke den udvalgte forbindelse eller undergruppe af forbindelser viser at indeholde uventede fordelagtige egenskaber i forhold til den kendte teknik.

³⁰ Genstanden i udvalgsopfindelser adskiller sig fra den nærmeste kendte teknik ved, at den repræsenterer udvalgte delmængder og underområder af en større mængde eller område, der allerede er beskrevet i den nærmeste kendte teknik.

Der henvises desuden til Boards of Appeal's afgørelse af 12. september 1995 i sag T 939/92, hvor Boards of Appeal fastslår (afsnit 2.5.3-2.5.4, side 17-18):

"In other words, the Board holds that, in view of the underlying general legal principle set out in point 2.4.2. above, the selection of such compounds (a group of compounds within a larger, known group of compounds, counsel), in order to be patentable, must not be arbitrary but must be justified by a hitherto unknown technical effect which is caused by those structural features which distinguish the claimed compounds from the numerous other compounds.

[...]

It follows directly from these considerations that a technical effect which justifies the selection of the claimed compounds must be one which can be fairly assumed to be produced by substantially all the selected compounds [...]" (understregning tilføjet)

Hertil kommer, at den uventede effekt skal være gældende for hele det udvalgte område. Der er ingen teknisk effekt, hvis ikke alle omfattede forbindelse besidder den ønskede effekt, jf. Boards of Appeal's afgørelse af 12. september 1995 i sag T 939/92.

Herudover følger det af EPO-praksis, at eventuelle komparative forsøg, hvis formål er at udvise opfindelseshøjde på basis af uventet fordelagtige egenskaber, på en overbevisende måde skal bevise, at den påståede særlige eller uventede effekt er forbundet til det karakteristiske træk, der adskiller denne fra den nærmeste kendte teknik. Der henvises til EPO, Case Law of the Boards of Appeal, I. Patentability, D. Inventive Step, 10.9 Comparative Tests:

"10.9. Comparative tests

According to the established jurisprudence, a surprising effect (advantageous effect or feature) demonstrated in a comparative test can be taken as an indication of inventive step. If comparative tests are chosen to demonstrate an inventive step on the basis of an improved effect, the nature of the comparison with the closest state of the art must be such that the alleged advantage or effect is convincingly shown to have its origin in the distinguishing feature of the invention compared with the closest state of the art (T 197/86, OJ 1989, 371; T 234/03; T 378/03)" (understregning tilføjet)

Endeligt skal det bemærkes, at såfremt en påstået udvalgsopfindelse anses for at være nærliggende for en fagmand, har det ingen betydning, om opfindelsen resulterer i en bestemt eller uventet teknisk effekt. Der henvises til indledningen i Boards of Appeal's afgørelse af 10. september 1982 i sag T 21/81:

"If, having regard to the state of the art, something falling within the terms of a claim would have been obvious to a person skilled in the art, because the combined teaching of the prior art documents could be expected to produce an advantageous effect, such claim lacks inventive step, regardless of the fact that an extra effect (possibly unforeseen) is obtained.

As far as selection of materials is concerned, the Board generally considers it as forming part of the normal activities of the person skilled in the art to select from the materials which are known to him as suitable for a certain purpose the most appropriate one, and

this also in the case where he is presented with no more than an unreasoned preference for a specific material in a document forming part of the prior art.” (understregning tilføjet)

Nedenfor vil det blive vist, at EP 360 udgør en udvælgelse som mangler opfindeshøjde, eftersom den udvalgte undergruppe af forbindelser, herunder bortezomib, ikke besidder uventede fordelagtige egenskaber i forhold til den kendte teknik.

9.1.4 Vilkårlig udvælgelse af undergruppe

Den påståede opfindelse ifølge EP 360 forekommer alene at være en vilkårlig udvælgelse blandt en gruppe af forbindelser allerede beskrevet i WO 904. Som nævnt udviser forbindelserne, der bruges som eksempler i EP 360 på inhibitorer af "20S proteasomet", en biologisk aktivitet, der varierer over et bredt interval. Både arten af de biologiske virkninger samt den strukturelle sammensætning af forbindelserne i EP 360 var allerede beskrevet i WO 904.

WO 904 tilvejebringer en stærk motivation til faktisk at undersøge de forbindelser, der er angivet deri, fordi læren er, at disse forbindelser er bedre end alle andre tidligere kendte proteasomeinhibitorer, jf. WO 904, side 51, line 12-15 (Bilag 5):

“The novel peptide analog inhibitors are substantially more potent blockers of the multi-catalytic protease chymotrypsin activity than any previously described inhibitor” (min understregning)

I overensstemmelse med hvad fagmanden ville forvente, er den udvalgte undergruppe af forbindelser beskrevet i EP 360 eksempler på sådanne potente inhibitorer af den multikatalytiske protease chymotrypsin omfattet af WO 904.

En særlig, endsige forbedret effekt af forbindelserne i EP 360 (såsom forbedret selektivitet eller potens i forhold til den kendte teknik) er intetsteds beskrevet i EP 360.

Eksempelvis udviser forbindelserne, der er beskrevet i EP 360 som inhibitorer af 20S proteasomet, en biologisk aktivitet (udtrykt som deres respektive K_i værdier³¹; se Tabel II, side 49-56, EP 360 ...), som varierer over et meget bredt interval. Det er således ikke vist, at forbindelserne i EP 360 faktisk udgør en forbedring i forhold til WO 904.

Ovenstående betragtninger gør sig også gældende for aktivstoffet bortezomib, der er angivet som forbindelse 'MG-341' i Tabel II på side 53 i EP 360... K_i værdien på 0,6 angivet deri er på ingen måde i uoverensstemmelse med de andre aktivitetsværdier anført i Tabel II. Bortezomib er med andre ord “en forbindelse blandt mange”, som ikke fører til en særlig eller uventet teknisk effekt.

Som det fremgår af professor Knud Jørgen Jensens eksperterklæring (afsnit 2.3...), synes forsøgene udført i eksemplerne i EP 360 ikke at være udformet og udført med henblik på at vise, at forbindelserne ifølge EP 360 er bedre inhibitorer end de allerede kendte forbindelser.

³¹ K_i værdien er et mål for, hvor stærkt inhibatoren binder til enzymet, i dette tilfælde 20S proteasomet. Jo lavere K_i værdien er, jo stærkere binder inhibitor til enzymet og jo mere effektiv vil inhiberingen være.

Når de forbindelser, der opnår de bedste resultater, ikke er medtaget i efterfølgende forsøg i ovennævnte række af forsøg, kan man ikke konkludere, at der er nogen særlig (fordelagtig) effekt forbundet til forbindelserne ifølge EP 360 eller endog MG-341 (bortezomib).

Af de forbindelser, der er testet i tabel II i EP 360, er 29 forbindelser mere potente inhibitorer af 20S proteasomet end bortezomib. Af de fem mest potente inhibitorer MG-304 ($K_i = 0,022$), MG-329 ($K_i = 0,03$), MG-261 ($K_i = 0,032$), MG-262 ($K_i = 0,035$) og MG-298 ($K_i = 0,075$) er kun MG-298 faktisk omfattet af EP 360.

Den strenge bevisbyrde for at bevise en uventet teknisk effekt er således ikke løftet i overensstemmelse med EPO's Guidelines for Examination, Part G, chapter VII, afsnit 12, som beskrevet ovenfor.

Som følge heraf mangler EP 360 opfindeshøjde, idet undergruppen af forbindelser, herunder bortezomib, der repræsenterer et udvalg af forbindelserne beskrevet i WO 904, ikke har vist sig at besidde nogen særlige eller uventede fordelagtige egenskaber i forhold til de andre forbindelser beskrevet i WO 904.

Det var kendt for fagmanden, at en potent inhibitor af proteasomet ville fremkomme ved at vælge blandt de forskellige substitutionsmuligheder angivet i WO 904. At designe et molekyle - som fagmanden forventer vil virke - ved at foretage valg blandt muligheder allerede er beskrevet i den kendte teknik (WO 904) har ikke opfindeshøjde. Dette udgør ikke andet end en vilkårlig udvælgelse blandt en gruppe af proteasominhibitorer omfattet af WO 904.

9.2 Heteroaryl som en alternativ N-terminal blokeringsgruppe

Selv hvis heteroaryler måtte anses for at falde uden for den brede definition af N-terminal blokeringsgruppen i WO 904, gøres det gældende, at den eneste forskel mellem WO 904 og EP 360 er brugen af en specifik heteroaryl N-terminal blokeringsgruppe for at tilvejebringe alternative inhibitorer af proteasomet, der ikke eksplicit er nævnt i WO 904.

Selvom N-terminal blokeringsgruppen er vigtig for virkningen af forbindelserne som helhed, har den trods alt ikke nogen indflydelse på (inhiberings) aktiviteten af forbindelsen. Det var kendt for fagmanden, at et stort antal grupper ville være egnede som N-terminal blokeringsgrupper, og fagmanden ville have forventet, at de alle ville virke med denne forbindelse.

Endvidere bemærkes det, at EP 360 ikke tilvejebringer nogen form for indikation for, at udvælgelsen af en heteroaryl (såsom "2-pyrazinyl carbonyl") som den specifikke N-terminal blokeringsgruppe ville resultere i en bestemt eller uventet teknisk effekt.

Ved en sammenligning af K_i værdien for bortezomib (se side 53 i EP 360, forbindelse MG-341, $K_i = 0,6$) og de tilsvarende værdier for andre forbindelser fra Tabel II i EP 360, kan det udledes, at selv de strukturelle analoger, der bærer standardgruppen Cbz (se side 54, EP 360, forbindelse MG-356*, $K_i = 0,13$) eller en enkel benzylgruppe (se side 54, EP 360, forbindelse MG-353*, $K_i = 0,15$) har en højere aktivitet (dvs. en lavere K_i) end bortezomib.

Som allerede nævnt kendte fagmanden til et stort antal grupper egnet som en N-terminal blokeringsgruppe, og fagmanden ville have forventet enhver af disse til at virke. Da ingen særlig uventet fordelagtig effekt er forbundet med brugen af en heteroaryl (såsom 2-pyrazinyl carbonyl), udgør det en vilkårlig udvælgelse uden opfindeshøjde.

9.3 Bortezomib et nærliggende alternativ

De specifikke valg, der er truffet, for at nå frem til bortezomib, er på ingen måde opfindsomme. De er alle nærliggende valg fra en gruppe af alternativer beskrevet i WO 904.

I den henseende er det ligegyldigt, om det drejer sig om et stort antal forbindelser.

WO 904 tilvejebringer rammerne for valget af forbindelser i EP 360, herunder bortezomib, og tilvejebringer en stærk motivation til faktisk at undersøge forbindelserne tilvejebragt deri.

Fra WO 904 vil fagmanden lære at forbindelserne beskrevet heri er potente inhibitorer af proteasomet, og fagmanden vil forvente, at et produkt, såsom bortezomib, vil udgøre en potent inhibitor af proteasomet. Dette er nøjagtig den samme lære, der tilvejebringes i EP 360.

9.3.1 Boronsyre

På Prioritetsdatoen ville fagmanden have foretrukket boronsyre over aldehyder, da boronsyre er biologisk og kemisk stabile molekyler. Det var derfor nærliggende at arbejde med boronsyre som den C-terminale ende i en proteasominhibitor.

Som beskrevet af professor Knud Jørgen Jensen i afsnit 3.5 i hans eksperterklæring (Bilag M), var det i 1995 kendt, at boronsyreforbindelser var yderst velegnede som proteaser/proteasominhibitorer. Derfor ville en fagmand naturligt overveje boronsyre-warheads. Han ville formentlig have foretrukket boronsyrer over aldehydforbindelserne, der også er beskrevet i WO 904, fordi boronsyrer har tendens til at være mere stabile end aldehyder.

Der er uden betydning, om der findes andre (nærliggende) alternativer tilgængelige for fagmanden. Faktum er, at boronsyre var et af de nærliggende og naturlige udgangspunkter, der var tilgængelige for fagmanden inden for design og udvikling af inhibitorer i midten af 90'erne.

9.3.2 Dipeptid

På Prioritetsdatoen ville fagmanden desuden have foretrukket dipeptider over tripeptider eller tetrapeptider, da dipeptider er lettere at syntetisere, og fordi fagmanden generelt foretrækker at designe kortere molekyler.

WO 904 foreslår udtrykkeligt et dipeptid som proteasominhibitorer. Det var i 1995 kendt, at det var ønskeligt at reducere størrelsen og molekylvægten af potentielle lægemiddelkandidater, jf. afsnit 3.6 i professor Knud Jørgen Jensens eksperterklæring... Et dipeptid ville således have været en naturlig og nærliggende kandidat.

9.3.3 Phe-Leu

Ved at undersøge sammensætningen af forbindelser i WO 904 ville det have været nærliggende for fagmanden at være særligt opmærksom på forbindelser med phenylalanin og leucin på henholdsvis A2 og Y positionerne, ligesom bortezomib, med andre ord: forbindelser med en Phe-Leu-struktur.

På side 50, linje 32 - side 51, linje 2 i WO 904 ... anføres det, at Leu er den foretrukne aminosyrerest i position P1 for den multikatalytiske protease (dvs. 20S proteasomet).

Hvad angår position P2, peger WO 904 udtrykkeligt på Phe som en egnet kandidat. I 1995 ville det desuden have været ønskeligt for en fagmand at teste en hydrofob aminosyre, fordi kombinationen af Phe-Leu ville være nonpolar og dermed ville forventes at passere cellemembranen lettere, jf. afsnit 3.7 i professor Knud Jørgen Jensens eksperterklæring...

I lyset heraf ville fagmanden have konsulteret Vinitsky 94..., der allerede havde testet peptidylaldehyd i en brystkræft cellelinje.

Vinitsky anfører, at forbindelser med leucin på Y-positionen er særligt effektive (jf. side 29865, venstre kolonne):

"The structure of the aldehyde inhibitors, reported here, is based on the specificity studies of the BrAAP component. The most effective inhibitors contain a leucinal residue as the aldehyde moiety, further confirming the preference of the protein degrading component for bonds on the carboxyl side of branched amino acids." (min understregning).

Det fremgår af Tabel I, at phenylalanin-leucid forbindelsen Z-GPFL-CHO (den først anførte forbindelse) har en K_i for BrAAP ("branched chain amino acid preferring"), som er flere gange lavere end K_i værdierne for de analoge phenylalanin - Valin (Z-GPFV-CHO), Alanin-Leucin (Z-GPAL-CHO, Z-PGAL-CHO), og for Alanin-Phenylalanin (Z-GPAF-CHO)-forbindelser.

Peptidyl aldehyde	BrAAP		SNAAP	
	(I)	K_i	(II)	K_i
	μM		μM	
Z-GPFL-CHO	(2.5-12.5)	1.5 ± 0.17	(2.5-12.5)	2.3 ± 0.24
Z-GPFV-CHO	(10-50)	47.3 ± 4.9	(10-50)	24.0 ± 0.84
Z-GPAL-CHO	(25-125)	13.9 ± 1.9	(10-50)	17.2 ± 3.4
Z-PGAL-CHO	(30-150)	104 ± 2.3	(10-100)	36.7 ± 3.6
Z-GPAF-CHO	(100-500)	305 ± 77	(100-500)	406 ± 54

Vinitsky viser desuden, at aktiviteten i en Phe-Leu-struktur som bortezomib er meget højere end aktiviteten i de tilknyttede strukturer. Vinitsky anfører, at BrAAP-komponenten er ansvarlig for hovedparten af den proteinnedbrydende aktivitet i det multikatalytiske proteasekompleks. Derfor er inhibering af BrAAP-komponenten afgørende for inhiberingsaktiviteten i det multikatalytiske proteasekompleks (side 29860, højre kolonne, sidste sætning; side 29864, venstre kolonne, sidste sætning i første afsnit). Det kan derfor udledes af Vinitsky, at Phe-Leu-strukturen er en attraktiv struktur for en proteasominhibitor.

For at reducere interferens fra prolinresten på A3-positionen og andre positioner, foreslår Vinitsky yderligere variation. Ved at gøre dette, ville fagmanden rutinemæssigt inkludere covalente bindinger på A3- og A4-positionerne, som beskrevet i krav 1 i WO 904. Se Vinitsky (side 29865, højre kolonne):

"Nevertheless, a wider range of inhibitors with structural variations in the P, and other positions needs to be synthesized in order to assess more clearly the importance of the Pro residue for inhibition of the BrAAP component."

Overordnet set blev de bedste resultater opnået med en Phe-Leu-kombination på A2- og Y-positionerne, hvilket ville tilskynde fagmanden til at starte med at variere på de andre positioner, særligt prolin aminosyren på A3. Fagmanden ville dernæst rutinemæssigt have for søgt forbindelser såsom bortezomib med en rimelig forventning om succes.

9.3.4 2-pyrazinyl carbonyl

Det var kendt for fagmanden, at et stort antal grupper ville være egnede som N-terminal blokeringsgrupper, og fagmanden ville have forventet, at de alle ville virke med denne forbindelse. Disse inkluderer 2-pyrazinyl carbonyl.

Fagmanden ville have haft en rimelig forventning om at bibeholde aktiviteten, da han ikke ville have forventet, at anvendelsen af en heteroaryl ville have en indvirkning på (inhiberings) aktiviteten af forbindelsen. Og set i lyset af læren i WO 904 og hvad fagmanden vidste om anvendelsen af N-terminal blokeringsgrupper, ville fagmanden være i stand til at syntetisere disse forbindelser på sædvanlig vis uden særlige anstrengelser.

På side 11 i replikken gør Millennium gældende, at den specifikke N-terminale beskyttelsesgruppe for bortezomib medfører en forbedret virkning.

Dette bestrides.

Der henvises til side 11 i professor Knud Jørgen Jensens eksperterklæring..., hvor det anføres, at fem forbindelser MG-350 ($K_i=0,14$), MG-352 ($K_i=0,15$), MG-353 ($K_i=0,15$), MG-356 ($K_i=0,13$), MG-358 ($K_i=0,17$) der har samme dipeptidsekvens som bortezomib (MG-341), men en beskyttelsesgruppe, som ikke indeholder en heteroaryl eller N-morpholincarboxylgruppe, er umiddelbart mere potente inhibitorer af 20S proteasomet end bortezomib med heteroarylbeskyttelsesgruppen, (2-Pyz)-C(O).

Det forhold, at en enkelt forbindelse, såsom MG-309, der kun varierer ved N-terminalen, er mindre potent end bortezomib, ændrer ikke på, at bortezomib generelt er mindre potent end forbindelserne med samme dipeptidsekvens.

Den specifikke N-terminal gruppe valgt for bortezomib giver således ingen fordel i forhold til forbindelserne foreslået til dette i WO 904. Tværtimod resulterer valget af den specifikke N-terminal gruppe rent faktisk i en forringet virkning.

9.3.5 Rimelig forventning om succes

Hvad angår professor Haemers' forklaring i den hollandske forbudssag, at "[...] *it is impossible for the medicinal chemist to predict beforehand [...]*", er dette blot en angivelse af det indlysende, dvs. at der er umuligt på forhånd at forudsige den nøjagtige effekt af hver enkelt forbindelse. Det er netop derfor, at forsøg udføres.

Når et forsøg udføres som led i rutinemæssigt arbejde, bibringer det ikke opfindelseshøjde at nå frem til forbindelser, der udviser lidt bedre eller ringere egenskaber end andre inden for en given gruppe af forbindelser. Fagmanden ville på baggrund af WO 904 forvente, at også de forbindelser, som ikke specifikt er eksemplificeret deri, ville tilvejebringe den proteasom-inhiberende virkning som angivet i WO 904.

At fagmanden ikke på forhånd havde vished om, at det virkede (*certainty of succes*), betyder ikke, at fagmanden ikke havde en rimelig forventning om, at inhibitorer omfattet af WO 904 ville være potente inhibitorer af 20S proteasomet. Dette er præcis det, fagmanden får ud af WO 904.

Vished (*certainty of succes*) er ikke påkrævet for at fastslå manglende opfindeshøjde, jf. fx EPO Technical Board of Appeal i sag T 0939/92:

"[T]he jurisprudence of the Boards of Appeal makes a clear distinction between reasonable expectation of success and certainty of success. Certainty of success is not required. ... What constitutes reasonable expectation of success must be considered on a case by case basis. In the present case several different documents make success plausible, what remained to be done is checking, in a known manner by first animal trials and then clinical trials, whether use of anti-VLA-4 was indeed safe and effective. The patentee has gone further down the road of these routine checks, in confirming in experiments with monkeys that the treatment appears effective, but this cannot be taken as evidence that there was not already a reasonable expectation of success derivable from the prior art."

og T 318/02:

"The correct approach in assessing inventive step is not whether a skilled person would derive from given information in the prior art a certain predictability of success, as submitted by the Respondent, but rather whether it would be obvious to try something falling within the claims with a reasonable expectation of success, on the basis of the existing knowledge"

I den forbindelse er det ikke afgørende, om fagmanden ville forvente, at hver enkelt forbindelse omfattet af WO 904 er en potent inhibitor eller ej. Det afgørende er derimod, om en fagmand ville have haft en rimelig forventning om, at forbindelserne som bortezomib ville være potente inhibitorer af 20S proteasomet.

9.3.6 Konklusion

På baggrund af læren i WO 904

"The novel peptide analog inhibitors are substantially more potent blockers of the multicatalytic protease chymotrypsin activity than any previously described inhibitor", jf. side 51, linje 12-15, WO 904...

ville fagmanden under anvendelse af sin almindelige viden om proteaseinhibitorer, herunder warheads, N-terminalen og aminosyresekvensen, rutinemæssigt have forsøgt forbindelser som bortezomib med en rimelig forventning om succes.

På den baggrund gøres det gældende, at krav 1 i EP 360 samt krav 2-23 i EP 360, der er afhængige heraf, er ugyldige som følge af manglende opfindeshøjde.

9.4 Sammenfatning

Fagmanden ville have betragtet forbindelserne, der ikke er specifikt nævnt i eksemplerne i WO 904, som egnede alternativer. Den vilkårlige udvælgelse af en (eller flere) alternativ(e) forbindelse(r) fra en gruppe af egnede forbindelser er nærliggende. Dette er også gældende

for forbindelserne, herunder bortezomib, beskrevet i EP 360, da de ikke er mere end resultat af et vilkårligt valg blandt en større mængde af inhibitorforbindelser tilvejebragt i WO 904. Løsningen på det objektive tekniske problem (dvs. at tilvejebringe en alternativ inhibitor af 20S proteasomet eller multikatalytisk protease) var således nærliggende for fagmanden på Prioritetsdatoen.

EP 360 resulterer ikke i nogen særlig eller uventet teknisk effekt i forhold til WO 904, og da der ikke ses nogen forskel i effekten relateret til de påstået kendetegnende træk ved EP 360, der adskiller denne fra WO 904, må det antages, at EP 360 ikke giver noget bidrag til tekniken.

Som allerede nævnt var anvendelsen af proteasominhibitorer i behandlingen af proliferative sygdomme såsom kræft (samt også af de andre beskrevne sygdomme) kendt på Prioritetsdatoen. I denne forbindelse tilvejebringer EP 360 ikke noget yderligere (forsøg eller viden), der kan bidrage med noget opfinderisk.

Alle forbindelserne omfattet af gruppen af forbindelser i WO 904 (også hvis de ikke er beskrevet i individualiseret form) er nærliggende, hvis de ikke har en overraskende eller uventet fordelagtig effekt i forhold til effekten allerede beskrevet i WO 904.

En vilkårlig ændring af enhver af disse forbindelser – herunder valget af den kendte N-terminal blokeringsgruppe heteroaryl – opfylder ikke kravet om opfindelseshøjde, idet fagmanden havde en rimelig forventning om, at de ville være potente inhibitorer af 20S proteasomet.

Under alle omstændigheder er ingen af de valg, der er truffet, for at nå frem til den specifikke forbindelse bortezomib, på nogen måde overraskende, uventet eller har vist sig at resultere i nogen særlig effekt eller uventet fordel forårsaget af de specifikke strukturelle træk ved bortezomib. Bortezomib er alene et vilkårligt valg mellem mange potente proteasominhibitorer.

På grundlag heraf mangler krav 1 i EP 360 samt krav 2-23 i EP 360, der er afhængige heraf, opfindelseshøjde.

For fuldstændighedens skyld skal det påpeges, at de farmaceutiske præparater ifølge krav 24 og 25 i EP 360, eller medicinske indikationer ifølge krav 26 og 27 i EP 360 heller ikke kan bidrage til opfindelseshøjde. Som nævnt var anvendelsen af proteasominhibitorer i behandlingen af celleproliferative sygdomme, såsom kræft, kendt på Prioritetsdatoen, og EP 360 indeholder ikke noget, der kan bidrage til at der tilvejebringes en teknisk lære sammenholdt med disse indikationer.

Som følge heraf skal SPC'et erklæres ugyldigt, jf. artikel 15, stk. 1, litra c) i Rådets Forordning (EF) Nr. 469/2009 om det supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler.

10. Udenlandske retsafgørelser i tilsvarende sager

EP 360 er – og har været – genstand for ugyldighedssøgsmål i flere jurisdiktioner.

10.1 Canada

I Canada indledte Janssen Inc. (som licenstagere) og på baggrund af de relevante rettigheder ejet af Millennium en patentkrænkelssag mod det canadiske sundhedsministerium og Teva Canada Limited baseret på det parallelle canadiske patent CA 2,203,936 (Bilag K). Janssen Inc. søgte at forhindre det canadiske sundhedsministerium fra at udstede et "Notice of Compliance" til Teva Canada Limited vedrørende bortezomib til behandling af to typer kræft. I sin afgørelse af 16. februar 2015 besluttede Federal Court of Canada (dommer Barnes) at afvise Janssen Inc.'s påstand, da retten foreløbigt vurderede, at CA 2,203,936 var ugyldigt...

Beslutningen er endelig, men er som udgangspunkt ikke bindende for dommeren, der skal bedømme hovedsagen i Canada primo 2018. I denne sag forsøger Teva Canada at få det parallelle canadiske patent erklæret ugyldigt og kræver derudover erstatning. Millennium har nedlagt selvstændig påstand om krænkelse af det parallelle canadiske patent CA 2,203,936...

10.2 Holland

Den 25. juli 2017 nedlagde Preliminary Relief Court of the District Court i Haag forbud mod Teva's hollandske datterselskabers fremstilling, markedsføring og salg af produktet "Bortezomib, Teva", idet retten fandt, at Teva krænkede Millenniums SPC baseret på den hollandske del af EP 360. Teva har kæret afgørelsen.

Desuden har Teva den 13. marts 2017 indgivet en ugyldighedsstævning mod Millennium relateret til den hollandske del af EP 360. Hovedforhandlingen forventes at finde sted den 6. april 2018.

10.3 Øvrigt

Teva har for nyligt anlagt ugyldighedssøgsmål i Tyskland og Portugal vedrørende henholdsvis de tyske og portugisiske dele af EP 360. Disse to sager er alle i den indledende fase.

Den 4. august 2017 blev der nedlagt ex-parte forbud mod Tevas salg af Bortezomib "Teva" i Tyskland på baggrund af den tyske del af EP 360.

11. Anbringender

Over for Millenniums krav 1, 2 og 3, gøres det gældende

at Teva ikke krænker nogen gyldig patentrettighed

at EP 360 er ugyldigt som følge af manglende opfindelseshøjde

at SPC'et er ugyldigt eftersom EP 360 er ugyldigt

at forbudsbetingelserne i retsplejelovens § 413 ikke er opfyldt.

...

13. Omkostninger

- 13.1 Teva har i henhold til e-mail af 11. oktober 2017 begæret sig omkostninger tillagt i henhold til retsplejelovens § 421 ud fra følgende opgørelse:

Advokatsalær:	1.700.000 kr.
Salær til Knud Jørgen Jensen:	215.000 kr.
Udgifter til patentagent:	500.000 kr.
Udgifter til tolkning i Sø- og Handelsretten:	20.700 kr.
Materialesamling:	950 kr.
I alt:	2.676.650 kr.

Teva har supplerende over for Millenniums argumentation om forhøjelse af sagsomkostningerne anført, at der ikke bør tilkendes mere i sagsomkostninger end standardtaksten, idet der er tale om en forbudssag uden syn og skøn. Forbudssager er langt mere komprimerede end f.eks. sager om gyldigheden af et patent. Desuden har tilsvarende sager verseret parallelt i andre lande, hvorfor den konkrete sag ikke har været usædvanlig vanskelig.

Følgende fremgår bl.a. af processkrift A:

1. "SPC'et er ugyldigt"

1.1 Indledning

I forbindelse med forberedelsen af hovedforhandlingen er Teva blevet opmærksom på, at der er uoverensstemmelse mellem krav 23 i det europæiske patent EP 360 og den danske oversættelse af krav 23 i DK/EP 360.

Foranlediget heraf gør Teva tillige gældende, at SPC CR 2005 00012 ("SPC'et") er ugyldigt, fordi det produkt, for hvilket SPC'et er udstedt, ikke er omfattet af krav 23 i DK/EP 360. SPC'et er bredere end krav 23 i DK/EP 360 og dermed ugyldigt, jf. artikel 15(1)(c) i SPC forordningen.

1.2 Grundpatentet

SPC'et er udstedt på baggrund af DK/EP 360, som derfor udgør "grundpatentet" i henhold til artikel 1(c) i SPC forordningen.

Krav 23 i DK/EP 360 identificerer bortezomib. Kravet lyder som følger:

"Forbindelse ifølge krav 22, hvor denne forbindelse er: N-(2-pyrazin)carbonyl-L-phenylanin-L-leucin boronsyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf"

Til sammenligning lyder krav 23 i det tilsvarende europæiske patent EP 360 som følger:

"The compound of claim 22 wherein said compound is N-(2-pyrazine)carbonyl-L-phenylalanine-L-leucine boronic acid, or a pharmaceutically acceptable salt or boronate ester thereof." (min understregning)

Det er klart, at krav 23 i EP 360 er bredere end det tilsvarende krav 23 i DK/EP 360, da det indeholder formuleringen "*or boronate ester thereof*" ("*eller boronatester deraf*"). Denne formulering er udeladt i krav 23 i DK/EP 360.

Patentlovens § 85, stk. 1, lyder som følger:

"Stemmer de i §§ 77 eller 83 nævnte oversættelser ikke overens med teksten på det sprog, som har været behandlingssproget ved Den Europæiske Patentmyndighed, omfatter patentbeskyttelsen alene det, som fremgår af begge tekster."

Således omfatter krav 23 i DK/EP 360 alene "*N-(2-pyrazin)carbonyl-L-phenylalanin-L-leucin boronsyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf*". Estere er ikke omfattet.

1.3 SPC'et

SPC'et lyder som følger:

"Bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere heraf, eventuelt i form af farmaceutisk acceptable salte heraf, herunder bortezomib mannitolborester" (min understregning)

Som det fremgår, henviser SPC'et udtrykkeligt til "*farmaceutisk acceptable estere [...], herunder bortezomib mannitolborester*", til trods for at der ikke er basis herfor i det relevante krav 23 i DK/EP 360.

1.4 Retsgrundlag

1.4.1 SPC forordningen

Artikel 3 i SPC forordningen fastsætter betingelserne for udstedelse af et SPC. Det følger af artikel 3(a), at:

"Der udstedes et certifikat, når følgende betingelser er opfyldt på ansøgningstidspunktet i den medlemsstat, hvor den i artikel 7 nævnte ansøgning indleveres:

a) produktet er beskyttet ved et grundpatent, der er i kraft [...]"

Et "produkt" defineres i artikel 1(b) som følger:

"en aktiv ingrediens eller en sammensætning af aktive ingredienser i et lægemiddel"

Et "grundpatent" defineres i artikel 1(c) som følger:

"et patent, som beskytter et produkt, en fremgangsmåde til fremstilling af et produkt eller en anvendelse af et produkt, og som af indehaveren er udpeget med henblik på proceduren for udstedelse af et certifikat"

Hvad der skal forstås ved at "*produktet er beskyttet ved et grundpatent*" i artikel 3(a) har været genstand for en række domme ved EU-Domstolen.

1.5 Relevant praksis fra EU-Domstolen

1.5.1 Farmitalia (C-392/97)

I Farmitalia henviste den relevante markedsføringstilladelse til et specifikt salt af den aktive ingrediens idarubicin og spørgsmålet var, hvorvidt et SPC kan udstedes ikke kun for det pågældende salt, men også for andre salte af den aktive ingrediens.

Grundpatentet angik specifikt saltet idarubicinhydrochlorid i en specifik udførelsesform i henhold til opfindelsen.

EU-Domstolen fastslog:

“I nærværende sag, hvor en aktiv ingrediens i form af et salt er nævnt i den pågældende markedsføringstilladelse og er beskyttet ved et grundpatent, der er i kraft, kan certifikatet omfatte den aktive ingrediens som sådan såvel som dennes forskellige derivater, såsom salte og estere som lægemidler, for så vidt som de er omfattet af beskyttelsen i henhold til grundpatentet.” (min understregning)

Farmitalia-afgørelsen fastslår således, at hvis en markedsføringstilladelse angår et bestemt salt (eller ester), som er beskyttet af et grundpatent, kan et SPC også udstedes for andre salte (og estere), såfremt disse andre salte (og estere) er beskyttet af grundpatentet.

Derimod tager Farmitalia-afgørelsen ikke stilling til, hvad der menes med at *“produktet er beskyttet ved et grundpatent”* i henhold til artikel 3(a) i SPC forordningen.

Dette spørgsmål er imidlertid blevet behandlet i efterfølgende EU-retspraksis, herunder særligt i Medeva- og Eli Lilly-afgørelserne, jf. nedenfor.

1.5.2 Medeva (C-322/10)

I Medeva angik patentet en metode til fremstilling af en acellulær vaccine mod Bordetella pertussis, der bestod af to antigener som aktive ingredienser, nemlig pertaktin og filamentøs hæmagglutinin.

De pågældende SPC'er angik vacciner, som ud over sammensætningen af pertaktin og filamentøs hæmagglutinin, tillige indeholdt andre aktive ingredienser.

De relevante præmisser i Medeva lyder som følger:

“19. Med disse fem spørgsmål, som behandles samlet, ønsker den nationale ret nærmere bestemt oplyst, om artikel 3, litra a), i forordning nr. 469/2009 skal fortolkes således, at den er til hinder for, at de kompetente patentmyndigheder i en medlemsstat udsteder et supplerende beskyttelsescertifikat, når der blandt de aktive ingredienser, der nævnes i ansøgningen, findes aktive ingredienser, der ikke fremgår af ordlyden af kravene i det grundpatent, der påberåbes til støtte for en sådan ansøgning.

20. Mens den lettiske, den litauiske og den portugisiske regering har anført, at det alene er ordlyden af patentkravene, der er relevant med henblik på fastlæggelsen af, om et produkt er beskyttet ved et grundpatent, der er i kraft i henhold til artikel 3, litra a), i forordning nr. 469/2009, er Medeva og Det Forenede Kongeriges regering af den opfattelse, at begrebet »produkt [...] beskyttet ved et grundpatent, der er i kraft« i henhold til denne bestemmelse svarer til enhver sammensætning af et lægemiddel, der direkte krænker patentet.

[...]

24. Det bemærkes i den forbindelse, at forordning nr. 469/2009 indfører en ensartet løsning på EU-plan, idet der herved indføres et supplerende beskyttelsescertifikat, som kan tildeles indehaveren af et nationalt eller et europæisk patent på ensartede vilkår i alle medlemsstater. Med forordningen tilsigtes det således at undgå en uensartet udvikling af de nationale lovgivninger, som kan føre til nye forskelle, der vil kunne hindre den frie bevægelighed for lægemidler i EU og dermed direkte påvirke det indre markeds oprettelse og funktion (jf. dom af 13.7.1995, sag C-350/92, Spanien mod Rådet, Sml. I, s. 1985, præmis 34 og 35, af 11.12.2003, sag C-127/00, Hässle, Sml. I, s. 14781, præmis 37, og af 3.9.2009, sag C-482/07, AHP Manufacturing, Sml. I, s. 7295, præmis 35).

25. Det bemærkes desuden, at ethvert supplerende beskyttelsescertifikat i overensstemmelse med artikel 5 i forordning nr. 469/2009 medfører de samme rettigheder, begrænsninger og forpligtelser som dem, der knytter sig til grundpatentet. Det følger heraf, at forordningens artikel 3, litra a), er til hinder for tildelingen af et supplerende beskyttelsescertifikat, der omfatter aktive ingredienser, som ikke fremgår af ordlyden af kravene i dette grundpatent.

26. Tilsvarende gælder, at hvis et patent kræver en sammensætning af to aktive ingredienser, men ikke indeholder et individuelt krav om en af disse aktive ingredienser, kan der ikke på grundlag af sådant patent tildeles et supplerende beskyttelsescertifikat for en af disse aktive ingredienser betragtet isoleret." (min understregning)

Det kan heraf udledes, at EU-Domstolen (i) afviste den såkaldte "krænkelsestest"³² og samtidig (ii) fastslog at aktive ingredienser skal "fremgå af ordlyden af kravene i grundpatentet"³³.

1.5.3 Eli Lilly (C-493/12)

Medeva-præmisserne bekræftes af EU-Domstolen i Eli Lilly-afgørelsen. I denne sag angik patentet et nyt protein Neutrokin alfa (α) samt en gruppe af antistoffer defineret ved deres evne til specifikt at binde sig til proteinet (funktionsmæssig definition). Det pågældende SPC angik et enkelt antistof benævnt tabalumab.

EU-Domstolen fastslog følgende:

"34. Domstolen har, idet den fandt, at artikel 3, litra a), i forordning nr. 469/2009 er til hinder for udstedelse af et supplerende beskyttelsescertifikat for aktive ingredienser, der ikke indgår i grundpatentkravene (jf. Medeva-dommen, præmis 25, kendelser af 25.11.2011, sag C-630/10, University of Queensland og CSL, Sml. I, s. 12231, præmis 31, og sag C-6/11, Daiichi Sankyo, Sml. I, s. 12255, præmis 30), understreget patentkravenes væsentlige rolle med henblik på at fastsætte, om et produkt er beskyttet ved et grundpatent i henhold til denne bestemmelse.

[...]

³² Den såkaldte "krænkelsestest", som indebærer, at ethvert produkt, der krænker grundpatentet, er "beskyttet ved et grundpatent" i henhold til SPC-forordningen.

³³ Dette kan betegnes som en "specifikations- eller identifikationstest". Denne test indebærer, at alene sådanne produkter, der fremgår af ordlyden af kravene i grundpatentet, er "beskyttet ved et grundpatent" i henhold til SPC-forordningen.

36. Det er i hovedsagen ubestridt, at den aktive ingrediens tabalumab, dvs. LY2127399, ikke som sådan nævnes i patentkravene i HGS' patent. Endvidere synes den heller ikke på anden måde at være specificeret i beskrivelserne af patentet eller i patentskriftet og kan derfor ikke identificeres.

37. For så vidt angår den omstændighed, at Eli Lillys markedsføring af denne aktive ingrediens i det nævnte patents gyldighedsperiode udgør en krænkelse af dette patent, må det med hensyn til konstateringerne i denne doms præmis 32 og 33 bemærkes, at krænkelsen ikke er afgørende for bestemmelsen af – med henblik på udstedelse af et supplerende beskyttelsescertifikat på grundlag af forordning nr. 469/2009 – om den nævnte aktive ingrediens bl.a. under hensyn til forordningens artikel 3, litra a), er beskyttet ved dette patent.

38. Det må bemærkes, at i henhold til den retspraksis, der er nævnt i denne doms præmis 34, kan en aktiv ingrediens, der ikke er nævnt i et grundpatents krav ved en strukturmæssig definition eller endog en funktionsmæssig, under alle omstændigheder ikke anses for at være beskyttet i henhold til artikel 3, litra a), i forordning nr. 469/2009.” (min understregning)

EU-Domstolen afviste således igen ”krænkelsestesten” og fastslog, at den aktive ingrediens skal fremgå af ordlyden af kravene i grundpatentet.

Herefter fortsatte EU-Domstolen med at behandle spørgsmålet om, hvorvidt det er tilstrækkeligt at definere et produkt ved en funktionsmæssig definition alene, eller om det er nødvendigt at give en strukturmæssig definition på produktet.

Spørgsmålet om funktionsmæssig definition er imidlertid ikke relevant i den foreliggende sag, hvor boronatestere slet ikke er nævnt i krav 23 i DKL/EP 360 – hverken explicit eller funktionelt.

1.5.4 Anden EU-retspraksis

Afgørelserne i Medeva og Eli Lilly er helt i overensstemmelse med anden retspraksis fra EU-Domstolen vedrørende artikel 3(a), herunder særligt:

(i) I University of Queensland (C-630/10) fastslog EU-Domstolen, at artikel 3(a) er til hinder for, at der udstedes et SPC, ”der omfatter aktive ingredienser, som ikke fremgår af ordlyden af kravene i det grundpatent, der påberåbes til støtte for en sådan ansøgning.”³⁴ EU-Domstolen tilføjede, at samme begrundelse gælder for fremgangsmådekrav, således at produktet skal det, ”der fremgår af ordlyden af kravene i dette patent som det produkt, der fremstilles ved den omhandlede fremgangsmåde”.³⁵ (min understregning)

(ii) I Daiichi Sankyo (C-6/11) gentog EU-Domstolen stort set sin afgørelse i University of Queensland (præmis 30).

³⁴ University of Queensland [præmis 31].

³⁵ University of Queensland [præmis 41].

Ovenstående afgørelser tegner et klart og tydeligt billede - kravenes ordlyd er afgørende, når det skal vurderes, hvad der er beskyttet ved et grundpatent, der er i kraft, jf. artikel 3(a) i SPC forordningen.

1.6 Anvendelsen af retsgrundlaget på nærværende sag

Ved at anvende ovenstående afgørelser fra EU-Domstolen på DK/EP 360 og SPC'et i nærværende sag, er det klart, at SPC'et ikke opfylder betingelserne i artikel 3(a) i SPC forordningen, eftersom produktet ("Bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere heraf, eventuelt i form af farmaceutisk acceptable salte heraf, herunder bortezomib mannitolborester") ikke er nævnt i krav 23 og dermed heller ikke beskyttet ved et grundpatent, der er i kraft, i henhold til SPC forordningen.

Mens SPC'et angår bortezomib eller farmaceutisk acceptable estere heraf, herunder mannitolboresteren, angår krav 23 i DK/EP 360 alene bortezomib eller farmaceutisk acceptable salte heraf. Farmaceutisk acceptable estere nævnes ikke i krav 23 i DK/EP 360.

Krav 23 i DK/EP 360 specificerer eller identificerer heller ikke på anden måde boronatestere, hverken ved navn eller en strukturmæssig- eller funktionsmæssig definition.

Det produkt, for hvilket SPC'et er udstedt, er ikke omfattet af krav 23 i DK/EP 360 i henhold til SPC forordningen. SPC'et er uomtvisteligt bredere end krav 23 i DK/EP 360 og dermed ugyldigt, jf. artikel 15(1)(c) i SPC forordningen, der lyder som følger:

"Certifikatet er ugyldigt:

[...]

c) hvis grundpatentet erklæres ugyldigt eller begrænses på en sådan måde, at det produkt, for hvilket certifikatet er udstedt, ikke længere er omfattet af grundpatentets krav, eller [...]"

At boronatestere er nævnt i EP 360 og derfor kunne have været omfattet af krav 23 i DK/EP 360 er i den forbindelse uden nogen betydning.

Et supplerende beskyttelsescertifikat giver de samme rettigheder, der er opnået ved grundpatentet, og er omfattet de samme begrænsninger og forpligtelser, jf. artikel 4 i SPC forordningen. Da boronatestere er udeladt fra grundpatentet (DK/EP 360), gælder dette også SPC'et.

Det bemærkes i øvrigt, at boronatestere rent faktisk var omfattet af krav 23 i den version af DK/EP 360, som var gældende den 14. april 2009...³⁶, da Patent- og Varemærkestyrelsen udstedte SPC'et. I 2012 blev krav 23 imidlertid begrænset af Millennium, og man udelod specifikt boronatestere af kravet.

Da DK/EP 360 således er blevet begrænset efter, at SPC'et blev udstedt, gælder den almindelige formodning for gyldighed i forbudssager naturligvis ikke.

³⁶ DK/EP 0788360 T5 (bekendtgjort den 3. november 2008). Denne udgave af patentet var i sig selv en rettelse af den oprindelige oversættelse DK/EP 0788360 T3 (bekendtgjort den 22. september 2003)...

Tværtimod må PC'et anses for ugyldigt som følge af, at det produkt, for hvilket SPC'et var udstedt, ikke er omfattet af krav 23 i DK/EP 360, jf. artikel 15(1)(c) i SPC forordningen.

Teva har vedrørende en eventuel sikkerhedsstillelse ikke haft bemærkninger til, at denne deles op i forhold til Teva Denmark A/S og Teva B.V., men har gjort gældende at en sådan fordeling af sikkerheden skal ske med 2/3 til Teva Denmark A/S og 1/3 til Teva B.V.

Teva har i henhold til e-mail af 11. oktober 2017 begæret sig tillagt sagsomkostninger:

Advokatsalær:	1.700.000 kr.
Salær til Knud Jørgen Jensen:	215.000 kr.
Udgifter til patentagent:	500.000 kr.
Udgifter til tolkning i Sø- og Handelsretten:	20.700 kr.
Materialesamling:	950 kr.
I alt:	2.676.650 kr.

Teva har supplerende anført, at der ikke bør tilkendes mere i sagsomkostninger end standardtaksten, idet der er tale om en forbudssag uden syn og skøn. Forbudssager er langt mere komprimerede end f.eks. sager om gyldigheden af et patent. Desuden har tilsvarende sager verseret parallelt i andre lande, hvorfor den konkrete sag ikke har været usædvanlig vanskelig.

Sø- og Handelsrettens begrundelse og resultat

Retten lægger til grund, at de vigtigste kendetegn ved bortezomibs kemiske struktur er: **a)** en dipeptidkæde, **b)** L-leucin ved C-terminalen, **c)** phenylalanin ved N-terminal-aminosyren, **d)** et boronsyre-”sprænghoved”, der erstatter Leucin-carboxylsyregruppen (-COOH) i C-terminalen og **e)** den fri N-terminal-amin af phenylalanin er beskyttet ved brug af pyrazinsyre – N-terminalbeskyttelsesgruppen er en (2-pyrazin)carbonylgruppe(2-Pyz-CO), som er en heteroarylcarbonylgruppe.

Der er under sagen enighed om, at bortezomib er omfattet af den generelle formel i krav 1 i EP 360.

Retten lægger til grund, at den nærmeste kendte teknik i relation til EP 360 er WO 904.

Der er under sagen enighed om, at bortezomib er nyt i forhold til den kendte teknik.

Bortezomib er omfattet af formel II i WO 904.

Knud Jørgen Jensen har under sagen forklaret, at han er af den opfattelse, at selv om der er millioner af mulige forbindelser omfattet af formel II, vil fagmanden vælge ud fra, hvilke stoffer der er kommercielt tilgængelig til en rimelig pris, og på den måde vil de mulige forbindelser kunne indsnævres til nogle hundreder forbindelser.

Ud fra de fremlagte erklæringer må retten dog lægge til grund, at formel II i WO 904 dækker et meget stort nærmest endeløst antal af mulige forbindelser - i hvert fald mange millioner mulige forbindelser, og at det ikke er nærmere sandsynliggjort/godtgjort, at fagmanden ville kunne indsnævre de mulige forbindelser til nogle få hundreder.

Vedrørende den kemiske struktur i bortezomib, der er anført under punkt e), bemærker retten, at der fremgår følgende af IUPAC Recommendations 1995 vedrørende "aryl groups":

"Groups derived from arenes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom. NOC Rule A-13.5. Groups similarly derived from heteroarenes are sometimes subsumed in this definition..."

Af WO 904 side 8, linje 15-17, fremgår vedrørende "aryl":

"aryl means an aromatic moiety, e.g., phenyl, of 6 to 18 carbon atoms, unsubstituted or substituted with one or more alkyl, substituted alkyl, nitro, alkoxy, or halo groups".

Det fremgår af Herman Overkleefts erklæring, at kravet om mindst 6 kulstofatomer i den aromatiske del betyder, at en heteroarylcarbonylgruppe på 6 atomer, (i hvilken en eller to af

kulstofatomerne i ringen er udskiftet med et atom, som ikke er kulstof, såsom N, O eller S) i WO 904, er *udelukket* fra definitionen af "aryl" WO 904.

Knud Jørgen Jensen har i sin erklæring i modsætning til Overkleeft bl.a. anført, at en fagmand ved læsning af betegnelsen "arylcarbonyl", som det er anvendt i WO 904, umiddelbart vil forstå, at dette også dækker over heteroaryler, og at heteroaryler i praksis bliver opfattet som en undergruppe af aryler. Han har under sagen forklaret, at hvis det blev antaget, at heteroaryler ikke er omfattet af definitionen af aryler i WO 904, vil disse være omfattet som "other equivalents known to those skilled in the art of peptide synthesis", da det vil være mest nærliggende i forhold til aryler kun med carbon.

Ejvind J. Christiansen har tilsluttet sig Overkleefths konklusioner og supplerende bemærket, at der er almindelig enighed om, at definitionerne i et patent skal anvendes til at fortolke dette patent. I forhold til Knud Jørgen Jensens synspunkter vedrørende, hvad "other equivalents known to those skilled in the art of peptide synthesis" omfatter, har han anført, at denne gruppe ikke vil omfatte heteroarylcarbonylgrupper.

Retten finder, at der i patentretlig henseende må tages udgangspunkt i definitionen af "aryl" i WO 904.

Da (2-pyrazin)carbonylgruppe (heteroarylen) i bortezomib alene indeholder 4 kulstofatomer, kan heteroaryler *ikke* anses for at være omfattet af den sproglige definition af "aryl" i WO 904.

Retten finder herefter allerede på den baggrund, at Millennium har sandsynliggjort, at den almindelige fagmand ikke ville kunne modificere de konkrete eksempler i WO 904 eller på anden vis have fundet det anvist i WO 904 at nå frem til bortezomib med forventning om, at han ville opnå en forbindelse med god inhibition.

Millennium har herefter sandsynliggjort, at der ikke er tale om en udvalgsopfindelse. Men retten finder, at Millennium ikke har godtgjort, men alene sandsynliggjort, at krav 1 i EP 360

har opfindelseshøjde, idet formelen i krav 1 omfatter en meget stor gruppe af forbindelser, og den er ikke nærmere afgrænset. Der kan således rejses tvivl, om der er den fornødne opfindelseshøjde.

Teva har gjort gældende, at der ikke kan nedlægges et forbud, fordi Millenniums SPC er ugyldigt, jf. art. 15, stk. 1, litra c), i Europa-Parlamentets og Rådets forordning nr. 469/2009 af 6. maj 2009 om det supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler (SPC-forordningen).

Der kan i henhold til art. 3, litra a), i SPC-forordningen udstedes et SPC, hvis produktet er beskyttet af et grundpatent, der er i kraft.

Grundpatentets DK/EP 360 krav 23 lød fra den 10. december 2012 til den 18. september 2017 således: "Forbindelse ifølge krav 22, hvor denne forbindelse er: N-(2-pyrazin)carbonyl-L-phenylanin-L-leucin boronsyre eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf".

I EP 360 lyder krav 23 derimod således: "The compound of claim 22 wherein said compound is N-(2-pyrazine)carbonyl-Lphenylanine-L-leucine boronic acid, or a pharmaceutically acceptable salt or boronate ester thereof".

Det fremgår af sagens oplysninger, at "eller boronatester deraf" fremgik af DK/EP 360 fra 3. november 2008 til 10. december 2012, hvorefter der skete en ny rettelse af oversættelsen, hvor "eller boronatester deraf" udgik.

Millennium har oplyst, at dette skyldtes en beklagelig fejl hos Millenniums fuldmægtig AWA Patent i forbindelse med en frivillig central begrænsning i krav 1, der ikke vedrører nærværende tvist.

Millennium har i forbindelse med nærværende sag indleveret en ny oversættelse til Patent- og Varemærkestyrelsen, hvor "eller boronatester deraf" på ny fremgår. Patent- og Varemærkestyrelsen har efter sagens oplysninger publiceret ændringen den 18. september 2017 således, at "eller boronatester deraf" på nuværende tidspunkt på ny fremgår af DK/EP 360.

Det kan dog lægges til grund, at i perioden fra den 10. december 2012 frem til denne retssag har "eller boronatester deraf" modsat det europæiske grundpatent således ikke fremgået af krav 23 i DK/EP 360.

Der har således ikke været overensstemmelse mellem den danske og europæiske version af krav 23 i perioden fra 10. december 2012 til den 18. september 2017.

Det følger af patentlovens § 85, stk. 1, at hvis den danske oversættelse af et europæisk patent ikke er i overensstemmelse med teksten, som har været behandlingssproget ved Den Europæiske Patentmyndighed, omfatter patentbeskyttelsen alene det, som fremgår af begge tekster.

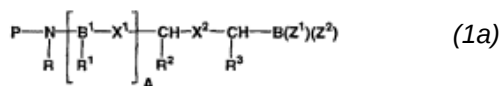
Dette betyder, at patentbeskyttelsen i perioden fra 10. december 2012 til den 18. september 2017 ikke har omfattet "eller boronatester deraf".

Det følger af art. 15, stk. 1, litra c), at et SPC er ugyldigt, hvis grundpatentet begrænses på en sådan måde, at det produkt, for hvilket certifikatet er udstedt, ikke længere er omfattet af grundpatentets krav.

Millennium har bl.a. gjort gældende, at bortezomib og dets estere som beskrevet i krav 1 i DK/EP 360 under alle omstændigheder kan udgøre basis for SPC'et.

Krav 1 angår forbindelser, samt farmaceutisk acceptable salte deraf, der er beskrevet med henvisning til den generelle formel 1a:

"1. Forbindelse med formelen:



eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvor

Det følger af EU-domstolens dom af 16. september 1999 i sag C-392/97 "*Farmitalia Carlo Erba Srl*" præmis 22, at såfremt et produkt i den form, der nævnes i markedsføringstilladelsen, er beskyttet ved et grundpatent, der er i kraft, kan SPC'et omfatte produktet i alle de former, der er omfattet af beskyttelsen i henhold til grundpatentet.

I EU-domstolens dom af 24. november 2011 i sag C-322/10 "*Medeva*" bemærkede domstolen i præmis 28, at art. 3, litra a) i SPC-forordningen skal fortolkes således, at bestemmelsen er til hinder for, at de kompetente patentmyndigheder i en medlemsstat udsteder et SPC, der omfatter aktive ingredienser, som ikke fremgår af ordlyden af kravene i det grundpatent, der påberåbes til støtte for en sådan ansøgning.

I EU-domstolens afgørelse af 12. december 2013 i C-493/12 "*Eli Lilly*" bemærkede domstolen i præmis 38, at en aktiv ingrediens, der ikke er nævnt i et grundpatents krav ved en strukturmæssig definition eller endog en funktionsmæssig, under alle omstændigheder ikke anses for at være beskyttet i henhold til art. 3, litra a) i SPC-forordningen.

Retten finder, at bortezomib og dets estere kan anses for at være dækket af Markush formlen, der fremgår af ovennævnte krav 1 i DK/EP 360. Millenium har sandsynliggjort, at krav 1 i EP 360/DK på den baggrund kunne udgøre basis for SPC-ansøgningen. I den henseende kan det således ikke tillægges afgørende betydning, at Milleniums SPC-ansøgning var begrundet i krav 23.

Teva har således ikke godtgjort, at SPC'et er ugyldigt, jf. art 15, stk. 1, litra c) i SPC-forordningen.

På baggrund af ovenstående finder retten således, at Millennium Pharmaceuticals Inc. har sandsynliggjort, at Teva Danmark A/S og Teva B.V. krænker det omstridte SPC ved at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende "*Bortezomib Teva*".

Retten finder det ikke hverken godtgjort eller sandsynliggjort, at der er behov for et generelt forbud som påstået i de principale påstande, der går videre end de subsidiære påstande, der er rettet mod det konkrete produkt.

På den anførte baggrund er der således alene grundlag for at tage Millennium Pharmaceuticals Inc.'s subsidiære påstande til følge. Da der ikke har været indsigelse mod Millenniums Pharmaceuticals Inc. øvrige tilknyttede påstande, tager retten disse til følge som nedenfor bestemt.

Som følge af, at Millennium Pharmaceuticals Inc. ikke har godtgjort, men alene sandsynliggjort, at der sker en krænkelse, skal et forbud betinges af en sikkerhed for den skade og ulempe, som kan påføres Teva, hvis ikke Millennium Pharmaceuticals Inc. kan godtgøre sine påstande under en hovedsag. Sikkerheden fastsættes skønsmæssigt bl.a. på baggrund af Morten Nielsens forklaring om Tevas mulige fortjeneste til 60 mio. kr., der fordeles således, at Millennium skal stille en sikkerhed på 40 mio. kr. over for Teva Denmark A/S og 20 mio. kr. over for Teva B.V.

Som følge af sagernes resultat skal Teva Danmark A/S og Teva B.V. i forening betale sagsomkostninger til Millennium Pharmaceuticals Inc., der har angivet ikke at være momsregistreret.

Udgifterne til advokatbistand fastsættes til 1.500.000 kr. plus moms, i alt 1.875.000 kr., under henvisning til sagernes resultat, karakter og omfang, samt deres økonomiske værdi. De anførte udgifter til fremstilling af ekstrakt og materialesamling er indregnet i ovennævnte beløb.

600 kr. dækker udgiften til retsafgift.

Udgifterne til de ensidigt indhentede eksperterklæringer fra Ejvind Christiansen og Klavs Hendil fastsættes i overensstemmelse med den fremlagte opgørelse til samlet 606.495,83 kr. plus moms, i alt 758.119,79 kr. Retten bemærker, at Teva ikke har gjort indsigelse mod dæk-

ning af disse udgifter, og at disse udgifter under henvisning til sagernes karakter må anses for at have været rimelige og påkrævede for sagens forsvarlige førelse.

Vedrørende udgiften til tolkning, som retten lægger til grund, er den simultantolkning, der foregik under sagen til brug for de under hovedforhandlingen mødte forskellige udenlandske repræsentanter for Millennium Pharmaceuticals Inc., der ikke skulle afgive forklaring under sagerne, finder retten, at der ikke er tale om udgifter, der har været fornødne til sagernes forsvarlige førelse, hvorfor beløbet på 38.700 kr. plus moms ikke kan kræves godtgjort, jf. retsplejelovens § 316.

Det opgjorte beløb på 803.290 kr. vedrører udgift til patentsagkyndig bistand. Sådanne udgifter til anden sagkyndig bistand end advokatbistand kan kun kræves godtgjort, hvis særlige forhold gør sig gældende. Der er ikke påvist sådanne særlige forhold i denne sag, og Millennium Pharmaceuticals Inc. kan således ikke kræve denne udgiftspost erstattet.

Sagsomkostningsbeløbet, som Teva Danmark A/S og Teva B.V. i forening skal betale, fastsættes på den baggrund til i alt 2.633.719,79 kr. inklusiv moms.

Thi bestemmes:

Såfremt Millennium Pharmaceutical, Inc. inden den 17. november 2017 stiller sikkerhed på henholdsvis 40 mio. kr. over for Teva Denmark A/S og 20 mio. kr. over for Teva B.V., vil der blive nedlagt følgende forbud og påbud:

Det forbydes Teva Denmark A/S i Danmark at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidlet "Bortezomib Teva", jf. dansk specialitetsnummer 30074, eller importere eller besidde disse produkter med et sådant formål, eller tilskynde tredjeparter til at foretage disse handlinger, så længe supplerende beskyttelsescertifikat nr. CR 2004 00012, jf. dansk patent nr. DK/EP 0 788 360, er i kraft.

Det påbydes Teva Denmark A/S at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet "Bortezomib Teva" fra alle erhvervsmæssige kunder, herunder distributører og hospitalsapoteker, hvortil levering er foretaget af Teva Denmark A/S.

Det påbydes Teva Denmark A/S straks at afregistrere dets pris for "Bortezomib Teva" i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Det forbydes Teva B.V. i Danmark at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidlet "Bortezomib Teva", jf. dansk specialitetsnummer 30074, eller importere eller besidde disse produkter med et sådant formål, eller medvirke eller tilskynde tredjeparter til at foretage disse handlinger, så længe supplerende beskyttelsescertifikat nr. CR 2004 00012, jf. dansk patent nr. DK/EP 0 788 360, er i kraft.

Det påbydes Teva B.V. at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet "Bortezomib Teva" fra alle erhvervsmæssige kunder, herunder distributører og hospitalsapoteker, hvortil levering er foretaget af Teva B.V.

Det påbydes sagsøgte, Teva B.V., straks at afregistrere dets pris for "Bortezomib Teva" i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Teva Denmark A/S og Teva B.V skal i forening inden 14 dage betale sagsomkostninger på 2.633.719,79 kr. inklusiv moms til Millennium Pharmaceuticals Inc.

Beløbet forrentes efter rentelovens § 8 a.

Jakob Sørensen

Peter Juul Agergaard

Susanne Høiberg

(Sign.)

— — —

Udskriftens rigtighed bekræftes

Sø- og Handelsretten, den