

# vonnis

---

## RECHTBANK DEN HAAG

Team handel

zaaknummer / rolnummer: C/09/268116 / HA ZA 06-2131

### Vonnis van 20 maart 2013

in de zaak van

1. de rechtspersoon naar vreemd recht  
**AJINOMOTO CO. INC.**,  
gevestigd te Tokyo, Japan,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht  
**AJINOMOTO EUROLYSINE S.A.S.**,  
gevestigd te Parijs, Frankrijk,  
eiseressen in conventie,  
verweersters in reconventie,  
advocaat mr. D. Knottenbelt te Den Haag en mrs. P.A.M. Hendrick en R.M. Kleemans te Amsterdam,  
octrooigemachtigde drs. K.M.L. Bijvank,

tegen

1. de rechtspersoon naar vreemd recht  
**GLOBAL BIO-CHEM TECHNOLOGY GROUP COMPANY LIMITED**,  
gevestigd te George Town, Kaaiman Eilanden,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht  
**BIO-CHEM TECHNOLOGY (HK) LIMITED**,  
gevestigd te Hong Kong, Volksrepubliek China,
3. de rechtspersoon naar vreemd recht  
**HELM AG**,  
gevestigd te Hamburg, Duitsland,
4. de rechtspersoon naar vreemd recht  
**HELM BENELUX N.V.**,  
gevestigd te Brussel, België,
5. de rechtspersoon naar vreemd recht  
**CHANGCHUN DACHENG BIO-CHEM ENGINEERING DEVELOPMENT CO. LIMITED**,  
gevestigd te Changchun City, Volksrepubliek China,
6. de rechtspersoon naar vreemd recht  
**CHANGCHUN DAHE BIO TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO. LIMITED**,  
gevestigd te Changchun City, Volksrepubliek China,

gedaagden in conventie, gedaagden sub 1, 2, 5 en 6 tevens eiseressen in reconventie,  
advocaten mr. Ch. Gielen, mr. drs. A.M.E. Verschuur en mr. ir. P. van Dongen te Amsterdam en octrooigemachtigde dr. T.H. Wittop Koning; gedaagden sub 3 en 4, voorheen door mr. C.J.J.C. van Nispen, destijds advocaat te Den Haag, en S.C. Dack, barrister te Den

---

Haag, thans bijgestaan door mrs. Gielen, Verschuur en Van Dongen en dr. Wittop Koning voornoemd.

Partijen zullen hierna enerzijds Ajinomoto en anderzijds Global (voor gedaagden 1, 2, 5 en 6, tevens eiseressen in reconventie) respectievelijk Helm (voor gedaagden 3 en 4), of alle gedaagden tezamen Global ea genoemd worden.

## 1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- het tussenvonnissen van 22 augustus 2007<sup>1</sup> en de daarin genoemde stukken,
- de akte na TBA-beslissing tevens vermeerdering grondslag eis in reconventie tevens overlegging producties A59-A78 van 9 mei 2012 (Global ea),
- de akte na TBA-beslissing tevens akte houdende overlegging producties A60-A70 van 20 juni 2012 (Ajinomoto),
- de akte houdende rectificatie van 15 oktober 2012 (Ajinomoto),
- de akte houdende overlegging van productie A79 van 17 januari 2013 (Global ea),
- de akte houdende overlegging van producties A80-A82 van 17 januari 2013 (Global ea),
- de akte houdende overlegging van productie A83 van 17 januari 2013 (Global ea),
- de akte houdende overlegging van productie A71 van 17 januari 2013 (Ajinomoto),
- de akte houdende overlegging aanvullende productie (kostenstaat) met productie A72 (Ajinomoto),
- de brief van mr. Kleemans van 16 januari 2013 met bijgewerkt kostenoverzicht,
- de pleidooien en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities.

1.2. Ten slotte is vonnis bepaald. De procedure was geschorst hangende oppositie bij het Europees Octrooibureau (hierna: EOB) voor wat betreft Europees octrooi 0 796 912 (hierna: EP 912). In het tussenvonnissen zijn al wel inbreukverboden uitgesproken voor wat betreft twee andere octrooien van Ajinomoto. Tegen het tussenvonnissen is door Global ea beroep ingesteld (en door Ajinomoto incidenteel beroep), waarbij het oordeel van de rechtbank bij arrest van 29 maart 2011 goeddeels is bevestigd.<sup>2</sup> Tegen dat arrest is door beide partijen (principaal en incidenteel) cassatie ingesteld, waarbij AG Huydecoper op 21 december 2012 heeft geconcludeerd tot verwerping van het principaal en incidentele cassatieberoep.<sup>3</sup> Volgens mededeling van partijen is het oordeel tot schorsing van de procedure voor wat betreft EP 912 hangende de oppositie bij het EOB geen onderwerp van cassatie en is dit (na bevestiging door het gerechtshof) aldus in kracht van gewijsde gegaan. Zodoende kan de procedure voor wat betreft EP 912 thans doorgang vinden, nu de beslissing van het EOB definitief is geworden. Evenmin is onderwerp van cassatie het (bevestigde) oordeel tot aanhouding van de beslissing op de proceskosten. Partijen zijn er aanvankelijk van uitgegaan dat daarover thans een eindoordeel door de rechtbank zou kunnen worden geveld. Met partijen is evenwel besproken dat die beslissing verregaand samenhangt met de nog wel onderwerp van cassatie zijnde oordelen tot inbreuk

<sup>1</sup> [http://www.boek9.nl/files/2007/IEPT20070822\\_Rb\\_Den\\_Haag\\_Ajinomoto\\_v\\_Helm.pdf](http://www.boek9.nl/files/2007/IEPT20070822_Rb_Den_Haag_Ajinomoto_v_Helm.pdf)

<sup>2</sup> Zie [http://www.boek9.nl/files/2011/IEPT20110329\\_Hof\\_Den\\_Haag\\_GBT\\_v\\_Ajinomoto.pdf](http://www.boek9.nl/files/2011/IEPT20110329_Hof_Den_Haag_GBT_v_Ajinomoto.pdf).

<sup>3</sup> Zie conclusie AG: [http://www.boek9.nl/files/2012/2012-12-21\\_Hoge\\_Raad\\_conclusie\\_AG\\_in\\_GBT\\_-\\_Ajinomoto.pdf](http://www.boek9.nl/files/2012/2012-12-21_Hoge_Raad_conclusie_AG_in_GBT_-_Ajinomoto.pdf).

---

respectievelijk geldigheid van EP 733710 en EP 733712. Partijen hebben in dat licht ermee ingestemd dat de beslissing op de proceskosten zal wachten tot de Hoge Raad heeft beslist.

## 2. Tussenvonnis

2.1. De rechtbank volhardt bij hetgeen in voormeld tussenvonnis is overwogen, voor zover door het gerechtshof niet anders is geoordeeld.

## 3. De feiten

3.1. Voor een goed begrip van de zaak zij nog een enkel reeds vastgesteld feit herhaald naast nieuw vast te stellen feiten.

3.2. Ajinomoto is houdster van EP 912 (ook het octrooi), aangevraagd op 5 december 1995 onder inroeping van prioriteit vanaf 9 december 1994, waarvan de verlening is gepubliceerd op 22 februari 2006, voor een “*novel lysine decarboxylase gene and process for producing L-lysine*” (“*nieuw lysine decarboxylase gen en werkwijze voor het vervaardigen van L-lysine*”). Het octrooi heeft gelding in onder meer Nederland. De conclusies van EP 912 luiden in de (originele) Engelse taal als volgt:

1. A gene which codes for lysine decarboxylase having an amino acid sequence defined in the following (A) or (B):

- (A) an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4,
- (B) an amino acid sequence having substitution, deletion or insertion of 3 amino acid residues or less in the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4 and having lysine decarboxylase activity.

2. The gene according to claim 1, wherein the gene has a nucleotide sequence from 1005th to 3143rd nucleotide shown in SEQ ID NO:3.

3. A DNA fragment containing a gene according to claim 1 or 2.

4. A method for decreasing or disappearing the activity of the lysine decarboxylase encoded by the gene according to claim 1 or 2, wherein the gene according to claim 1 or 2 is modified by substitution, deletion, insertion, addition or inversion of one or a plurality of nucleotides in a nucleotide sequence in the gene.

5. A microorganism belonging to the genus *Escherichia*, wherein the gene according to claim 1 or 2, a promoter sequence of the gene or a region between an SD sequence and an initiation codon of the gene is modified by substitution, deletion, insertion, addition or inversion of one or a plurality of nucleotides in the nucleotide sequence of the gene, the promoter sequence or the region between an SD sequence and an initiation codon, whereby the activity of a lysine decarboxylase encoded by the gene is decreased or disappeared in cells.

6. The microorganism according to claim 5, wherein said microorganism is *Escherichia coli*.

7. The microorganism according to claim 5 or 6, wherein the *cadA* gene which encodes lysine decarboxylase having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:6, a promoter sequence of the *cadA* gene or a region between an SD sequence and an initiation codon of the *cadA* gene is modified by substitution, deletion, insertion, addition or inversion of one or a plurality of nucleotides in the nucleotide sequence of the *cadA* gene, the promoter sequence of the *cadA* gene or the region between

---

an SD sequence and an initiation codon of the cadA gene, whereby the activity of a lysine decarboxylase encoded by cadA gene is additionally decreased or disappeared.

8. The microorganism according to any one of claims 5, 6 and 7, which belongs to the genus Escherichia and has L-lysine productivity.

9. A method of producing L-lysine comprising the step of cultivating a microorganism according to claim 8 in a liquid medium.

3.3. Deze conclusies zijn als volgt in het Nederlands vertaald:

1. Gen dat codeert voor lysinedecarboxylase met een aminozuursequentie gedefinieerd volgens (A) of (B):

(A) de in SEQ ID NO: 4 weergegeven aminozuursequentie,

(B) een aminozuursequentie met substitutie, deletie of insertie van 3 aminozuurresten of minder in de in SEQ ID NO: 4 weergegeven aminozuursequentie, met lysinedecarboxylaseactiviteit.

2. Gen volgens conclusie 1, waarbij het gen de nucleotidesequentie van het 1005de tot 3143ste nucleotide weergegeven in SEQ ID NO: 3<sup>4</sup>.

3. DNA-fragment dat een gen bevat volgens conclusie 1 of 2.

4. Werkwijze voor het verlagen of uitschakelen van de activiteit van het lysinedecarboxylase dat wordt gecodeerd door het gen volgens conclusie 1 of 2, waarbij het gen volgens conclusie 1 of 2 wordt gemodificeerd door substitutie, deletie, insertie, additie of inversie van één of meer nucleotiden in een nucleotidesequentie in het gen.

5. Micro-organisme behorend tot het genus Escherichia, waarbij het gen volgens conclusie 1 of conclusie 2, een promotersequentie van dit gen of een gebied tussen een SD-sequentie en een initiatiecodon van dit gen is gemodificeerd door middel van substitutie, deletie, insertie, additie of inversie van één of meer nucleotiden in een nucleotidesequentie van het gen, de promotersequentie of het gebied tussen een SD-sequentie en een initiatiecodon, waardoor de activiteit van het door het gen gecodeerde lysinedecarboxylase wordt verlaagd of wordt uitgeschakeld in cellen.

6. Micro-organisme vaste stof<sup>5</sup> conclusie 5, waarbij het micro-organisme Escherichia coli is.

7. Micro-organisme volgens conclusie 5 of 6, waarbij het cadA-gen, dat codeert voor een lysinedecarboxylase met de in SEQ ID NO: 6 weergegeven aminozuursequentie, een promotersequentie van het cadA-gen of een gebied tussen een SD-sequentie en een initiatiecodon van het cadA-gen is gemodificeerd door middel van substitutie, deletie, insertie, additie of inversie van één of meer nucleotiden in een nucleotidesequentie van het gen, de promotersequentie van het cadA-gen of het gebied tussen een SD-sequentie en een initiatiecodon van het cadA-gen, waardoor de activiteit van het door het cadA-gen gecodeerde lysinedecarboxylase ook wordt verlaagd of wordt uitgeschakeld.

8. Micro-organisme volgens één van de conclusies 5 tot en met 7, dat behoort tot het genus Escherichia en dat L-lysineproductiviteit bezit.

9. Werkwijze voor het produceren van L-lysine, omvattende de stap van het kweken van een micro-organisme volgens conclusie 8 in een vloeibaar medium.

3.4. Zowel Ajinomoto als Global vervaardigen en verkopen L-lysine. Global vervaardigt haar L-lysine naar eigen zeggen door gebruikmaking van

<sup>4</sup> Hier is kennelijk het woord "bevat" weggefallen.

<sup>5</sup> De woorden "vaste stof" moeten kennelijk worden gelezen als: "volgens".

---

fermentatietechnieken met micro-organismen. Global en Helm werken sedert eind 2004 samen, waarbij Helm zich op de distributie concentreert.

3.5. Tegen de verlening van EP 912 is oppositie bij het EOB ingesteld door gedaagden sub 3 en 5. De oppositieafdeling heeft op 30 januari 2009 EP 912 gedeeltelijk in stand gelaten. Dat oordeel is door de technische kamer van beroep (hierna: TKB), na beroep door zowel Ajinomoto als opposanten, op 10 januari 2012 bevestigd (T 0817/09). Conclusie 1 van het octrooi luidt na die beslissing als volgt (de tekst van de overige conclusies is hetzelfde gebleven, de gewijzigde tekst is gemarkeerd):

1. A gene which codes for lysine decarboxylase having an amino acid sequence defined in the following (A) or (B):

- (A) an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4,
- (B) an amino acid sequence having substitution, deletion or insertion of 3 amino acid residues or less in the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4 ~~and having lysine decarboxylase activity~~ without any substantial deterioration of lysine decarboxylase activity.

3.6. De TKB overwoog onder meer het volgende:

Main request

5. According to its embodiment (B), claim 1 as granted is directed to a gene which codes for a lysine decarboxylase having an amino acid sequence which has been modified by substitution, deletion or insertion of 3 amino acid residues or less in the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4 and has lysine decarboxylase activity. Appellant II has argued that this gene was not described in the application as filed (see the English translation filed on 5 June 1997 when entering the regional phase before the EPO). Appellant I contends that a reading of claim 3 as filed together with the description on pages 6 and 7 as filed constitutes a basis for this embodiment.

6. Claim 3 as filed is directed to a gene which codes for lysine decarboxylase having an amino acid sequence which has been modified by substitution, deletion or insertion of one or a plurality (a term which includes two or three) of amino acid residues in the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4 without any substantial deterioration of lysine decarboxylase activity. From the passage on page 6, lines 10 to 15, it can be derived that the genes described in the application as filed are those which encode a lysine decarboxylase having either the sequence shown in SEQ ID NO:4 or a sequence differing therefrom by the substitution, deletion or insertion of one or a plurality of amino acid residues, provided that this does not result in any substantial deterioration of the lysine decarboxylase activity.

7. The passage on page 7, lines 2 to 20, provides additional information about the genes more generally referred to on page 6, lines 10 to 15, by stating that they code for a lysine decarboxylase which has been modified by substitution, deletion, insertion of two or three amino acid residues with regard to the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:3, but whose activity has not been deteriorated.

8. Thus, due to the use of the term "having lysine decarboxylase activity" instead of the original term

---

"without any substantial deterioration of the lysine decarboxylase activity", claim 1 is directed to genes which are not described in the application as filed. As, therefore, claim 1 contains subject-matter which extends beyond the content of application as filed, the main request does not meet the requirements of Article 123(2) EPC.

First auxiliary request

Requirements of Article 123(2) EPC

9. Claim 1, which differs from claim 1 of the main request in that the phrase "and having lysine decarboxylase activity" has been replaced by the phrase "without any substantial deterioration of the lysine decarboxylase activity", is directed to those genes which are generally described on page 6 as filed (see lines 10 to 15), with the further limitation that no more than three amino acids are modified. Genes encoding a lysine decarboxylase with two or three modified amino acid residues are described as a particular embodiment on page 7 as filed (see line 20).

10. As explained at point 7, supra, the Board is of the view that the particular genes referred to on page 7, lines 2 to 20, are specific examples of the genes generally described on page 6 which code for a lysine decarboxylase with an amino acid sequence having substitution, deletion or insertion of one or a plurality of amino acid residues in the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4 without any substantial deterioration of the lysine decarboxylase activity. Therefore, appellant II's argument that claim 1 results from the combination of two different embodiments, one being "without any substantial deterioration of the lysine decarboxylase activity" and the other "having equivalent lysine decarboxylase activity" is not tenable. No such combination is evident as claim 1 relies on the general description given on page 6, lines 10 to 15, complemented with the optional feature described on page 7 that the "plurality" of modified amino acid residues is limited to two or three residues.

11. Therefore, the genes according to claim 1 are disclosed in the application as filed. As claims 2 to 9 have the same wording as granted claims 2 to 9 which were not objected to under Article 123(2) EPC by either the opposition division in its decision or by appellant II in its submissions at the appeal stage, the auxiliary request as a whole meets the requirements of Article 123(2) EPC.

Requirements of Article 84 EPC

12. Appellant II's objection is based on the presence of the term "substantial" in claim 1. The term is part of the phrase "without substantial deterioration of the lysine decarboxylase activity" which is present on page 6, lines 13 to 15, of the application as filed. Although, "substantial" without doubt is a relative term, the Board considers that its meaning in the context of the patent in suit is clear to a skilled person reading the description with a mind willing to understand. It is emphasised on pages 6 and 7 of the application as filed that the modified enzymes encoded by the claimed genes must retain a lysine decarboxylase activity close to the activity value of the unmodified enzyme. Therefore, the term "substantial" does not render ambiguous the wording of claim 1.

13. The Board reaches the conclusion that claim 1 is clear and that the requirements of Article 84 EPC are met.

Requirements of Article 83 EPC

14. The objections raised by appellant II are as follows:

- 
- a) The data of Figure 3 of the patent cannot be reproduced because Example 2 fails to describe how the amount of L-lysine was measured and because no routine technique to measure the lysine carboxylase activity is referred to in the patent.
  - b) Starting from a bacterium of the genus *Escherichia*, which does not have lysine decarboxylase activity, such as strains of the species *E. hermannii*, the invention according to claims 4 to 8 cannot be carried out.
  - c) There is a multitude of steps to be carried out in order to perform the claimed invention, which may take days and which represents an immense workload.
  - d) There is no indication in the patent of how to keep the enzymatic activity without substantial deterioration.

15. With its first objection regarding reproducibility of the experiment of Example 2, appellant II has argued that the statement in paragraph [0048] on page 9 of the patent specification that "The amount of L-lysine was quantitatively determined by using Biotech Analyzer AS-210 (produced by Asahi Chemical Industry)" provides an insufficient disclosure as regards the means to be used for measuring the amount of L-lysine. This argument cannot as such be regarded as a proof that there are serious doubts substantiated by verifiable doubts (see decision T 19/90, OJ EPO 1990, 476) that at the relevant filing date a skilled person would not have been in a position to quantitatively determine the remaining L-lysine amounts in culture liquids referred to in Example 2. In this respect, the Board notes that appellant II has not denied that at the relevant filing date the said analyser was available to the skilled person. Nor has it contested that the biochemistry of L-lysine was well-established at the said date. Therefore, the objection is not tenable.

16. In Example 2, lysine decarboxylase activity is determined by measuring the amount of cadaverine, a decomposition product of L-lysine. The skilled person is taught that the amount of cadaverine was quantitatively measured by using high performance liquid chromatography (see paragraph [0050] on page 9 of the patent specification). The precise procedure which was used in this respect by the inventors is not detailed. Nevertheless, the Board is convinced that a skilled person at the relevant filing date would have known how to proceed. Moreover, he would have found in document D3, which is cited in paragraph (00021 on page 3 of the patent specification, a detailed description of an alternative method to measure cadaverine (see the second part of the right-hand column on page 2660 of the document). The argument that the method of document D3 is not the method referred to in Example 2, and that consequently the results thereof could not be reobtained, is simply meaningless. Therefore, the objection that Example 2 is not reproducible because the skilled person would not have been in a position to measure lysine decarboxylase activity is not tenable.

17. The Board holds that a skilled person aiming at preparing a microorganism according to any of claims 5 to 8 would obviously have chosen to mutate a bacterium in which the presence of a gene according to claims 1 or 2 had been ascertained. It would have been meaningless for him to choose a bacterium, such as a strain of *Escherichia hermannii*, which was known to exhibit no lysine decarboxylase activity. Therefore, also the objection that the disclosure of the invention in the patent at issue was insufficient as regards the preparation of the claimed mutated microorganisms is not tenable.

18. The objection that the skilled person would have had to perform many steps to carry out the claimed invention which is time consuming and represents a lot of work is meaningless as such considerations have nothing to do with the question of sufficiency of disclosure that has to be answered positively if a complete and sufficiently clear information to carry out the

---

invention is provided in the application under consideration.

19. Claim 1 refers to a gene coding for an enzyme, which is defined by its amino acid sequence and its activity. The claim does not contain a feature referring to the maintenance of the enzyme activity over time, so that appellant II's objection in this respect is meaningless.

20. In view of the above remarks, the conclusion is reached that the first auxiliary request meets the requirements of Article 83 EPC.

Requirements of Article 54 EPC

21. Claim 5 has been objected to for reasons of lack of novelty in view of either of documents D16 and D37.

22. Document D16 describes the cloning and characterisation of a lysine decarboxylase gene from the enterobacterium *Hafnia aivei* in the *Escherichia coli* strain HB101. It has been submitted by appellant II because it reports that no lysine decarboxylase activity has been detected after electroblotting of the proteins contained in a lysate of the HB101 strain from SDS-polyacrylamide gels onto nitrocellulose, as illustrated in Figure 4 (see page 180).

23. Document D37 is a compilation of four pages from the ninth edition of the Bergey's manual. On pages 179 (see the right-hand column) and 180 (see the left-hand column), the genus *Escherichia* is generally -described. On page 180, following the remark that "Another biogroup of *E. coli* is negative in reactions for lysine carboxylase, arginine dihydrolase, and ornithine decarboxylase, which make them similar to *Enterobacter (Pantoea) agglomerans* and other species that are negative in these tests", reference is made to Table 5.17. This table on page 233 of document D37 shows, as interpreted on, page 222, that no lysine decarboxylase activity has been found in 90% or more of the strains of *Escherichia hermannii*.

24. Consequently, each of documents D16 and D37 shows that bacteria belonging to the genus *Escherichia* exist which, at least under certain conditions, either do not produce any lysine decarboxylase (see document D16) or do not exhibit any lysine decarboxylase activity (see document D37).

25. A microorganism falling within the scope of claim 5 must contain a gene which can be recognised as a modified version of the chromosomal *ldc* gene contained in the W3110 strain of *Escherichia coli* K-12 (see paragraph [0009] and paragraph [0038] of the patent specification) having the sequence shown in SEQ ID NO:4 as referred to in claim 1.

26. Neither document D16 nor document D17 refer to a gene encoding a lysine decarboxylase originating from *Escherichia coli*, let alone to a gene having the sequence shown in SEQ ID NO:4 or a mutated version thereof. Indeed, both documents only refer to strains belonging to the genus *Escherichia* which do not exhibit lysine decarboxylase activity.

27. Appellant II's argument that the said bacterial strains of documents D16 and D37 may have derived from an ancestor having a gene of the sequence shown in SEQ ID NO:4 is to be regarded as a mere assumption and, therefore, has to be disregarded.



---

28. Thus, the Board reaches the conclusion that claim 5 is new over either of documents D16 and D37. The conclusion extends to dependent claims 6 to B. As no other claim has been objected to for reasons of lack of novelty, the first auxiliary request meets the requirements of Article 54 EPC. Requirements of Article 56 EPC

29. Both claims 1 and 9 have been objected to by appellant II for reasons of lack of inventive step. They will be successively assessed using the problem-solution approach.

30. Document D3 has been considered by the opposition division and the appellants to represent the closest state of the art as regards claim 1. The Board sees no reason to depart from this choice.

31. Document D3 reports the complete sequencing of the Escherichia coli cad operon, including cadA, the gene encoding the inducible lysine decarboxylase.

32. Document D3 mentions that, in addition to the CadA inducible lysine decarboxylase, the existence of a "second" lysine decarboxylase had been previously observed in E. coli (see page 2659, left-hand column, last sentence of the first paragraph, and page 2666, left-hand column, top paragraph).

33. Therefore, the technical problem underlying the patent in suit in the light of the disclosure in document D3 is defined as the provision of this "second" lysine decarboxylase. As a solution to said problem the patent provides a gene according to claim 1 coding for the non-inducible lysine decarboxylase. The technical problem is credibly solved.

34. The remaining question to be answered is whether a skilled person would have found any incentive in the prior art documents on file that would have allowed him to arrive at the claimed subject-matter in an obvious way.

35. Appellant 11 has argued as follows:

35.1 The skilled person would have regarded it as highly probable that the cadA gene and the gene encoding the constitutive lysine decarboxylase were significantly homologous.

35.2 The skilled person would have realised that the failure reported by the authors of document D3 in the sentence reading "Our preliminary Southern hybridization experiment using cadA to probe E. coli chromosomal DNA failed to identify a second region homologous to cadA under the conditions used" (see page 2666, left-hand column, top paragraph; emphasis added by the Board) was due to the use of standard stringency conditions for the performance of the Southern blots.

35.3 The skilled person would have derived from document D39 (see on page 388, the note reading "If the homology between the probe and the DNA bound to the filter is inexact, the washing should be carried out under less stringent conditions"), which was citation 36 of document D3, that, in view of the homology between the two lysine decarboxylase encoding genes, less stringent conditions than those assumed to be standard were appropriate.

35.4 A skilled person being convinced that the known cadA gene and the "second" gene he was looking for had significant homology and that the latter gene could be identified in Southern blots using less stringent conditions, would have been prompted to apply the conditions used in document D11 for the identification of a "second ornithine decarboxylase" in E. coli. He would have performed

---

a Southern blot using the *cadA* gene as a probe under the low stringency conditions referred to in the legend of Figure 1 on page 1075 of document D11.

36. The Board cannot adhere to the appellant II's argument for the following reasons:

36.1 Document D3 is silent as regards the stringency conditions which have been used for the Southern hybridisations referred to on page 2659. The same applies to the conditions which have been used for the Southern hybridisation in the experiments carried out to map the *cad* operon. The mere reference to the Maniatis manual (D39) in 'the sentence reading "All cloning experiments were conducted according to standard procedures" (see page 2659, bottom of the right-hand column) does not allow to conclude exactly which stringency conditions were used in any of the experiments of document D3, including the "preliminary Southern hybridization experiment" as referred to in the sentence of page 2666 (see point 35.2, *supra*).

36.2 The Maniatis manual (D39) was only generally referred to in document D3 as citation (36) (see the first and the last sentences of the paragraph entitled "Recombinant DNA techniques" bridging pages 2659 and 2660 of document D3). No reference was made to a particular passage of the manual, let alone to the note of paragraph 11 on page 388, on which appellant II has relied.

37. Furthermore, the Board sees no convincing basis in the prior art to support appellant II's contention that the skilled person at the relevant date was convinced that the *cadA* gene, encoding the known inducible *CadA* lysine decarboxylase, and the unknown second gene, encoding the other (non-inducible) lysine decarboxylases of *E. coli*, shared significant homology. Also this is a mere assumption.

38. Rather the failure to identify this second gene by performing an experiment based in the hypothesis of such a homology, as reported in document D3 (see page 2666 and point 35 *supra*), would have left the skilled person with the assumption that this hypothesis was wrong.

39. Moreover, it is the Board's view that document D11 is not relevant for the present assessment. This document reports the use as a probe of a plasmid (pODC-1) which bears the *speC* gene encoding the biosynthetic ornithine decarboxylase in *Escherichia coli* in hybridisation assays. Hybridisation of the pODC-1 probe to DNA of *E. coli* UW44 revealed a different pattern of radioactive bands from those detected in the DNA of *E. coli* C600. As *E. coli* UW44 was known to possess both the biosynthetic and biodegradative ornithine decarboxylases, whereas *E. coli* C600 was known to possess only the biosynthetic ornithine decarboxylase, the authors of document D11 have concluded that "the additional radioactive bands detected in endonuclease digests of *E. coli* UW44 relative to *E. coli* C600 may represent portions of the biodegradative ornithine C decarboxylase gene which are partially homologous to *speC*" (see page 1075, left-hand column). The authors did not prove that they had actually identified a second ornithine decarboxylase gene. It cannot be concluded that the biosynthetic and biodegradative ornithine decarboxylases of *E. coli* share some significant structural homology. Thus, the skilled person would not have derived any useful teaching from document D11 which he would have considered helpful in order to solve the technical problem underlying the patent in suit.

40. Appellant II also referred to document D12, which however has been published in 1997, i.e. long after the relevant filing date of the patent at issue, and which does not belong to the state of the art. Therefore, the sentence "Meng and Bennett [i.e. document D3] previously reported that preliminary Southern hybridization using *cadA* to probe *E. coli* chromosomal DNA failed to identify a second

---

region homologous to cadA under standard conditions" referred to by appellant II is not relevant for the assessment of inventive step in the present case.

41. In view of the above comments, the Board arrives at the conclusion that a skilled person facing the technical problem as defined at point 33, supra, would not have been prompted to use the cadA gene in a Southern hybridisation experiment under the stringency conditions referred in the legend of Figure 1 of document D11. Therefore, the Board concludes that claim 1 involves an inventive step.

42. Appellant II has argued separately in respect of the inventive step of the subject-matter of claim 9. It has contended that the skilled person would have derived from document D20 that *Escherichia coli* was an obvious choice for the production of L-lysine. Appellant II has concluded that claim 9 does not therefore involve an inventive step.

43. The Board cannot adhere to this argument. The method of claim 9 uses a microorganism according to claim 8 which itself is dependent of claim 5, which requires that microorganism contains a modified version of the gene of claim 1 or 2. Insofar as the gene of claim 1 is acknowledged to be inventive, any activity based on the knowledge of said gene is inventive. It is the identification of the gene according to claim 1 which permits to produce L-Lysine in a more efficient way. Therefore, also claim 9 involves an inventive step. Thus, it is concluded that the first auxiliary request meets the requirements of Article 56 EPC.

#### **4. Het geschil**

4.1. Ajinomoto vordert in conventie – samengevat en na vermindering van eis – een verbod aan Global ea tot verdere (directe of indirecte) inbreuk op het octrooi in de aangewezen landen of tot anderszins onrechtmatig handelen, met diverse nevenvorderingen (afgifte ter vernietiging, recall en rectificatie op de website), schadevergoeding nader op te maken bij staat en/of winstafdracht, en met kosten volgens artikel 14 van de Handhavingsrichtlijn (2004/48/EG). Ajinomoto vordert het verbod tevens bij wege van provisie.

4.2. Global vordert – samengevat en na vermeerdering/verduidelijking van eis, waartegen geen bezwaar is gemaakt – in reconventie vernietiging van het Nederlandse deel van het octrooi en, subsidiair gedeeltelijke vernietiging daarvan, alsmede een verklaring voor recht van geen inbreuk op het Nederlandse deel van het octrooi.

4.3. Partijen voeren over en weer in conventie en in reconventie verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan. In conventie hebben Global ea voorts zich bij wege van incident beroepen op de onbevoegdheid van de Nederlandse rechter voor zover de vorderingen een grensoverschrijdend karakter dragen. De rechtbank heeft zich in het tussenvonnissen hiervoor inderdaad onbevoegd verklaard, tegen welk oordeel geen beroep (of cassatie) is ingesteld, zodat dit kracht van gewijsde heeft. Van die onbevoegdheid is derhalve ook in dit vonnis uit te gaan.

---

## 5. De verdere beoordeling in de hoofdzaak

### in conventie en in reconventie

#### Belang bij een verbod (met nevenvorderingen)

5.1. Voor zover de rechtbank bekend, is ook tegen het oordeel op het verweer van Helm dat Ajinomoto geen belang zou hebben bij een verbod geen beroep (of cassatie) ingesteld, zodat de rechtbank in dit vonnis van datzelfde (afwijzende oordeel) heeft uit te gaan en zij bij die beslissing volhardt.

#### Inleiding techniek

5.2. De rechtbank zal (in navolging van het tussenvonnis) een korte inleiding geven op de hier aan de orde zijnde techniek, welke is ontleend aan de toelichting door partijen.

5.3. De octrooien betreffen de productie van L-lysine. Lysine is een aminozuur. Aminozuren zijn de bouwstenen van eiwitten. Dierlijke organismen hebben eiwitten nodig om te groeien en weefsel te herstellen.

5.4. Aminozuren worden als essentieel aangeduid als het dier dat aminozuur niet uit andere beschikbare bronnen kan synthetiseren. Essentiële aminozuren moeten daarom deel uitmaken van het dieet van een dier. Voor dieren zijn er acht essentiële aminozuren: tryptofaan, lysine, methionine, fenylalanine, treonine, valine, leucine en isoleucine. Al deze essentiële aminozuren zijn aanwezig in de belangrijkste landbouwproducten die als veevoer gebruikt worden, zoals tarwe en andere graansoorten. In de meeste plantaardige eiwitten die worden gebruikt als veevoer is met name de hoeveelheid lysine evenwel onvoldoende.

5.5. De aminozuren in het voedsel van een dier spelen een sleutelrol bij de opbouw van eiwitten (proteïnen). Aminozuren die in de kleinste hoeveelheid in het voedsel worden gevonden (*limiting* aminozuren) beperken het vermogen van een dier om eiwitten aan te maken, aangezien de eiwitsynthese slechts kan plaatsvinden tot het niveau van het *limiting* aminozuur. Hoe hoger het niveau van het *limiting* aminozuur, hoe meer eiwitten kunnen worden gesynthetiseerd door een dier. Dit kan daarmee tot een verbeterd groeiproces leiden.

5.6. In het meeste veevoer is lysine het *limiting* aminozuur. Lysine wordt bedrijfsmatig geproduceerd door gebruik te maken van micro-organismen, zoals bacteriën, in een fermentatieproces. In het fermentatieproces worden - samengevat - grondstoffen zoals glucosestroop in een fermentatietank gestopt waarin bacteriën deze grondstoffen in lysine omzetten door middel van een tamelijk ingewikkelde biosynthetische route.

5.7. De meeste natuurlijke bacteriële stammen kunnen echter vanwege verschillende metabolische reguleringsmechanismen geen grote hoeveelheden lysine in een kweekmedium produceren en zijn dus niet geschikt voor bedrijfsmatige en grootschalige fermentatie van lysine. Door een natuurlijke bacteriële stam genetisch te modificeren, kunnen deze reguleringsmechanismen aangepast worden opdat de productie van lysine aanmerkelijk verbetert. Er is een groot aantal kunstmatig gemodificeerde stammen bekend

---

die lysine produceren, welke stammen tot de genera *Brevibacterium* en *Corynebacterium* behoren. Eén van de stammen die vaak voor genetische manipulatie worden gebruikt betreft de *Escherichia Coli* (hierna ook: *E. Coli*) bacterie. *E. Coli* is ten opzichte van andere gemuteerde stammen van het genus *Corynebacterium* in die zin voordelig dat de stammen groeien bij hogere temperaturen en sneller. Echter, de lysine productie wordt in de *E. Coli* bacterie geremd doordat de lysine producerende bacterie *E. Coli* tegelijkertijd ook een deel van de geproduceerde lysine afbreekt.

5.8. DNA, een nucleïnezuur polymeer, is de drager van genetische informatie in cellen. Deze genetische informatie wordt vastgelegd in een DNA sequentie bekend als een gen. Een DNA molecuul kan meerdere genen bevatten. In het algemeen is een gen een DNA fragment dat de instructies bevat voor het aanmaken van één bepaald soort eiwit. De eiwitten bepalen de biochemische activiteiten van een cel. Een DNA-molecuul bestaat uit twee complementaire strengen. De strengen vormen in de cel een chromosoom. Een chromosoom is een complex van DNA en specifieke eiwitten. Het chromosoom gaat bij bacteriën vaak vergezeld van één of meer plasmiden die aanvullende genetische informatie bevatten. Een plasmide is een cirkelvormige streng DNA die zich buiten het chromosomale DNA van sommige eencellige organismen bevindt. Genetische informatie tussen bacteriën onderling en zelfs tussen verschillende soorten organismen kan via plasmiden worden uitgewisseld. Ook kan het chromosomale en/of plasmide DNA worden gemanipuleerd. Zo bestaan er kunstmatige plasmiden waarin een stukje DNA geplaatst kan worden. Dit soort plasmiden speelt een rol bij onder meer EP 710 en EP 712, waarop het tussenvonnis met name zag.

5.9. DNA is opgebouwd uit vier verschillende nucleotiden die een suikerfosfaat en een base bevatten: adenine (A), thymine (T), cytosine (C) en guanine (G). De A in de ene streng past uitsluitend tegenover de T in de tegenoverliggende streng en de G past uitsluitend tegenover de C. Dit wordt aangeduid als complementariteit en elk T-A paar of C-G paar wordt een basepaar genoemd. Binnen een streng is elke nucleotide verbonden met een andere nucleotide via een fosfodiesterbinding. De fosfodiesterbinding bindt een hydroxygroep (-OH), die zich op de 3'- positie van één deoxyribose-ring bevindt, aan de OH-groep die zich op de 5'- positie van een aangrenzende deoxyribose-ring bevindt. Aan het ene uiteinde van een DNA streng bevindt zich derhalve een nucleotide waarvan de OH-groep op de 3'-positie niet meer is gebonden aan een volgende nucleotide; en aan het andere uiteinde van die streng bevindt zich een nucleotide waarvan de OH-groep op de 5'-positie niet meer is gebonden aan een aangrenzende nucleotide. Elke DNA-streng bezit aldus een 3'-uiteinde en een 5'-uiteinde, die chemisch gezien van elkaar onderscheiden kunnen worden.

5.10. Het DNA bepaalt de gang van zaken in de cel door het coderen van verschillende eiwitten. Dit gaat niet direct, maar geschiedt met behulp van boodschapper (messenger) RNA ofwel mRNA, dat erg op DNA lijkt. mRNA is opgebouwd uit vrijwel dezelfde nucleotiden (bouwstenen) als DNA en wordt "overgeschreven" van het DNA (transcriptie). Op hun beurt worden de mRNA moleculen "vertaald" in aminozuren (translatie), die in een lange keten een eiwit vormen. Eiwitten zijn dus ketens van aminozuren. Ieder aminozuur in de keten wordt gespecificeerd door een bepaalde volgorde van drie basen (een zogenaamd codon) op een RNA-streng, welke laatste weer congrueert met een DNA-streng.

5.11. Hoewel er maar vier verschillende nucleotiden/basen zijn, is het aantal mogelijke nucleotidencombinaties van een stukje DNA van slechts honderd baseparen al astronomisch

---

groot. Een basepaarvolgorde in een stukje dubbelstrengs DNA zou bijvoorbeeld kunnen zijn:

3'--TACGGCAATCTGGAATCGC.....GTAACAATCGCCTGGACTG--5'  
5'--ATGCCGTTAGACCTTAGCG.....CATTGTTAGCGGACCTGAC--3'

De twee strengen van het dubbelstrengs DNA hebben ieder een eigen richting en lopen tegengesteld van elkaar. Het 3'-uiteinde van de ene streng ligt dus tegenover het 5'-uiteinde van de andere streng. De twee strengen die precies op elkaar passen en het DNA-molecuul vormen, worden wel complementaire strengen genoemd.

### EP 912

5.12. EP 912 ziet op het tegengaan van de natuurlijke afbraak van L-lysine door de bacterie, zoals hiervoor aangegeven. De afbraak wordt vergemakkelijkt door een enzym dat een carboxylgroep verwijdert uit het lysinesubstraat om een verbinding genaamd cadaverine te produceren. Dit enzym wordt lysine decarboxylase genoemd en het gen dat codeert voor dit enzym wordt het lysine decarboxylase gen genoemd (hierna: "cadA").

5.13. De uitvinders waren geïnteresseerd in een verhoogde lysineproductie met gebruikmaking van *E. coli*. Om deze reden ontwikkelden zij een *E. coli* stam waarin het *cadA* gen vernietigd is, althans flink geremd wordt. Toen zij deze stam analyseerden, vonden de uitvinders dat het lysine decarboxylase enzym van deze microbiële stam nog steeds cadaverine produceerde als een decompositieproduct van lysine (paragraaf 0008 van EP 912). De uitvinders probeerden vervolgens de bron van die activiteit vast te stellen en vonden een ander lysine decarboxylase enzym dan *cadA*. De uitvinders noemden het gen dat codeert voor dit andere (onbekende) enzym het *ldc*-gen (paragraaf 0009 van EP 912). De uitvinders ontwikkelden vervolgens een stam waarin de activiteit van beide voor een lysine decarboxylase coderende genen (*cadA* en *ldc*) geremd wordt (paragraaf 0012 van EP 912).

5.14. De conclusies van EP 912 weerspiegelen de verschillende aspecten van de hierboven beschreven uitvinding. Conclusie 1 van EP 912 ziet op een gen dat codeert voor het nieuw geïdentificeerde lysine decarboxylase enzym met een aminozuursequentie die in SEQ ID NO: 4 van EP 912 gespecificeerd is, of met een beperkte variatie op die sequentie. Conclusie 2 ziet op de feitelijke nucleotidesequentie van het *ldc*-gen dat in de bacteriën gevonden wordt. Conclusie 3 ziet op een DNA fragment met een gen volgens conclusie 1 of conclusie 2. Conclusie 4 heeft betrekking op een werkwijze voor het verminderen van de activiteit van het nieuw geïdentificeerde lysine decarboxylase enzym door het *ldc*-gen dat voor dit enzym codeert te muteren. Conclusies 5 en 6 hebben betrekking op *Escherichia* bacteriën waarin het *ldc*-gen zodanig gemanipuleerd wordt dat de activiteit van het lysine decarboxylase enzym gereduceerd wordt of helemaal verdwijnt. Conclusie 7 heeft betrekking op *E. coli* waarin naast een gemuteerd *ldc*-gen ook een gemuteerd *cadA*-gen aanwezig is, zodanig dat de lysine decarboxylase activiteit van *cadA* en *ldc* vermindert of verdwijnt. Conclusie 8 specificeert verder dat het betreffende micro-organisme tot het genus *Escherichia* behoort en lysine productiviteit vertoont. Conclusie 9 heeft betrekking op een werkwijze voor de productie van lysine door het kweken van het micro-organisme van conclusie 8.

---

*Geldigheid EP 912*

5.15. Als meest verstrekkende verweer in conventie (en als primaire stelling in reconventie) hebben Global ea bepleit dat EP 912 ongeldig is. De rechtbank zal de verschillende argumenten bespreken in dezelfde volgorde als de akte na de TBA-beslissing die Global ea genomen hebben.

Nieuwheid

5.16. Global ea hebben gesteld dat conclusie 5 niet nieuw is omdat – kort gezegd – er reeds *Escherichia* bacteriën bestonden waarvan de ldc-activiteit was verlaagd of verdwenen. Zij wijst hierbij op het genus *Escherichia hermannii*, dat in de natuur reeds voorkwam en waarin, kijkend naar de evolutionaire afstamming, het ldc-gen gemuteerd moet zijn. Zij wijzen voorts op vijf *E. coli* stammen die Nicoletti<sup>6</sup> voor de prioriteitsdatum reeds had gedeponeerd en stammen beschreven door Silva<sup>7</sup> en Beutin<sup>8</sup>.

5.17. De rechtbank overweegt dat conclusie 5 met Ajinomoto aldus moet worden gelezen dat de in het ldc-gen aan te brengen mutatie door gericht ingrijpen van de mens is ontstaan. Anders gezegd, er moet op enig moment zijn uitgegaan van een stam met een intact ldc-gen (met de kenmerken van conclusie 1) waarin op gerichte wijze een mutatie is gebracht waardoor het anders resulterende lysine decarboxylase niet meer of verminderd actief is. Dit betekent dat natuurlijk of toevallig ontstane bacteriestammen zonder ldc-activiteit de nieuwheid van de conclusie niet kunnen wegnemen. Hierop stuit het nieuwheidsbezwaar van Global ea in al zijn vormen af. Hetzelfde heeft te gelden voor de van conclusie 5 afhankelijke conclusies 6, 7 en 8 waarvan Global ea de nieuwheid hebben betwist.

5.18. De rechtbank kan de vraag daarlaten of in het genoom van genoemde stammen op enig moment het ldc-gen heeft gezeten (hetgeen Ajinomoto heeft betwist en de TKB louter als speculatief had afgedaan, zie r.o. 21-28) en dit door een spontane, natuurlijke mutatie inactief is geworden.

Inventiviteit

5.19. Global ea hebben aangevoerd dat EP 912 gelet op de stand van de techniek voor de hand lag. Zij wijzen als meest nabije stand van de techniek op Wertheimer & Leifer<sup>9</sup>, Goldemberg<sup>10</sup>, Igarashi<sup>11</sup> of Meng & Bennet<sup>12</sup>.

<sup>6</sup> Productie A66 Global ea: M. Nicoletti e.a., "Virulence factors of lactose-negative *Escherichia coli* Strains isolated from children with diarrhea in Somalia", *Journal of clinical microbiology* (1988), p. 524-529.

<sup>7</sup> Productie A67 Global ea: R.M. Silva e.a., "Biochemical and cultural characteristics of invasive *Escherichia coli*", *Journal of clinical microbiology* (1980), p. 441-444.

<sup>8</sup> Productie A68 Global ea: L. Beutin e.a., "Close association of verotoxin (shiga-like toxin) production with enterohemolysin production in strains of *Escherichia coli*", *Journal of clinical microbiology* (1989), p. 2559-2564.

<sup>9</sup> Productie 26 Global ea: Wertheimer & Leifer, "Putrescine and spermidine sensitivity of lysine decarboxylase in *Escherichia coli*: evidence for a constitutive enzyme and its mode of regulation" (1983), *Biochemical and Biophysical Research Communications* 114, p. 882-888.

<sup>10</sup> Productie 24 Global ea: Goldemberg, "Lysine Decarboxylase Mutants of *Escherichia coli*: Evidence for two Enzyme Forms" (1980), *Journal of Bacteriology* 141, p. 1428-1431.

5.20. De rechtbank stelt met de Oppositieafdeling en de TKB van het EOB (alsmede kennelijk ook de partijen in de oppositieprocedure) vast dat de publicatie van Meng & Bennett dient te worden beschouwd als de meest nabije stand van de techniek op de prioriteitsdatum. Daarin wordt immers de DNA-sequentie van het cadA-gen beschreven (figuur 2) en wordt de homologie tussen het (biodegradatieve of induceerbare) cadA-gen van *E. coli* met het (biosynthetische of constitutieve) ldc-gen van *H. alvei* weergegeven (figuur 4) en beschreven als 73% overeenkomend op nucleotide niveau en 80% op aminozuur niveau (p. 2661 rechtsboven).

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen zogenaamde biodegradatieve en biosynthetische eiwitten. In tegenstelling tot het al bestaande lysine decarboxylase enzym (dat wordt gecodeerd door het cadA-gen), is het tweede enzym niet induceerbaar (ook wel aangeduid als biodegradatief), maar constitutief (ook wel aangeduid als biosynthetisch). Induceerbaar wil zeggen dat het enzym alleen onder bepaalde omstandigheden (omgevingsprikkels) actief is (bijvoorbeeld alleen bij een bepaalde pH). Constitutief wil zeggen dat het enzym onder alle fysiologische condities actief is en dus onafhankelijk is van omgevingsprikkels.

De publicatie van Meng & Bennett stelt voorts dat het bestaan van een tweede gen dat voor lysine decarboxylase codeert, het ldc-gen, ook is waargenomen in *E. coli* (p. 2666 linksboven):

*The existence of a second lysine decarboxylase has been observed in E. coli. Mutants with reduced lysine decarboxylase activity isolated from an E. coli polyamine auxotroph (24) and the inhibitory effect on putrescine argued against the possibility that the low level of activity might represent a basal level of the inducible lysine decarboxylase (64). The locus of a second lysine decarboxylase gene has not been mapped, and the purified protein has not been reported.. Our preliminary Southern hybridization experiment using cadA to probe E. coli chromosomal DNA failed to identify a second region homologous to cadA under the conditions used.*

5.21. Goldemberg noemt weliswaar dat er bewijs is voor het bestaan van twee eiwitvormen van lysine decarboxylase doordat er naast een thermisch stabiele (de reeds bekende induceerbare) vorm ook een instabiele (constitutieve) variant lijkt te bestaan. Goldemberg mist echter de informatie van Meng & Bennett over de cadA-gensequentie en mogelijke homologie op nucleotide niveau tussen cadA- en ldc-gen (van verschillende bacteriesoorten). Bovendien valt op dat Goldemberg nogal voorzichtig is over het bestaan van twee verschillende lysine decarboxylasen (p. 1429 linker kolom, onderstreping rb):

<sup>11</sup> Productie 27 Global ea: Igarashi et al., "Formation of a Compensatory Polyamine by *Escherichia coli* Polyamine-requiring Mutants during growth in the Absence of Polyamines" (1986), *Journal of Bacteriology* 166, p. 128-134.

<sup>12</sup> Productie 21 Global ea, D3 bij TKB: Meng and Bennett, "Nucleotide Sequence of the *Escherichia coli* cad Operon: a System for Neutralization of Low Extracellular pH" (1992), *Journal of Bacteriology* 174, p. 2659-2669.



---

*The difference between MA255 and the mutants might imply the existence of at least two enzymes. In MA255, the induced enzyme most probably masked the constitutive form, which accounts for only 3 to 5% of the total activity (see below).*

5.22. Wertheimer & Leifer kunnen de door Goldemberg gevonden hittegevoeligheid van constitutief (ldc) decarboxylase dan weer niet reproduceren (p. 884, 2<sup>e</sup> alinea). Net als Goldemberg mist dit artikel de informatie van Meng & Bennett over de cadA-gensequentie en mogelijke homologie op nucleotide niveau tussen cadA- en ldc-gen (van verschillende bacteriesoorten). Hetzelfde geldt voor Igarashi, die bovendien nog lijkt te suggereren dat de tweede naast die van cadA (induceerbaar) gevonden decarboxylase activiteit, mogelijk is toe te schrijven aan een nevenactiviteit van ornithine decarboxylase (p. 133 linkerkolom laatste alinea, onderstreping rb):

*Although inducible lysine decarboxylase has been well characterized (22, 23), the properties of constitutive lysine decarboxylase have not been studied in detail. Wertheimer and Leifer (28) reported that lysine decarboxylase from cells grown under physiological conditions was inhibited by putrescine and spermidine. These results, as well as ours, suggest that one of the lysine decarboxylases may be ornithine decarboxylase. The optimal pH of one of the lysine decarboxylases (lysine decarboxylase 2), observed in all the mutants, was 8.5. Therefore, lysine decarboxylase 2 may be different from inducible lysine decarboxylase, whose optimal pH is 5.2 to 5.7 (22, 26). Since the inducible lysine decarboxylase-deficient mutants have been isolated (5, 26), studies with these mutants would be very helpful in clarifying the above points.*

5.23. Uitgaande derhalve van Meng & Bennett als “most promising springboard”, kan het objectief te formuleren probleem worden gedefinieerd als het vinden van het tweede lysine decarboxylase gen in Escherichia (coli), de basevolgorde ervan te bepalen en de activiteit ervan te beletten om L-lysine te produceren. Zie ook, weliswaar korter geformuleerd, r.o. 33 van de TKB-beslissing. Vanuit Meng & Bennett en die probleemstelling is de rechtbank van oordeel dat een gemiddelde vakman (zelfs als tot het “vakteam” ook een bioloog zou moeten worden gerekend, zoals Global ea nog hadden bepleit en Ajinomoto had betwist) niet tot de uitvinding van het octrooi zou worden gebracht. Hiervoor zijn de volgende factoren in aanmerking genomen, waarbij het van belang is op te merken dat het volgens vaste jurisprudentie van deze rechtbank en het EOB er niet om gaat of een gemiddelde vakman een bepaalde richting van onderzoek zou proberen (‘obvious to try’) maar of die vakman die weg zou inslaan met een redelijke verwachting van succes doordat hij de uitkomst ervan geredelijk kan voorspellen op basis van zijn vakkennis op de prioriteitsdatum.

5.24. Ten eerste is de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum er niet zonder meer van overtuigd dat er inderdaad sprake is van een tweede lysine decarboxylase-gen. Igarashi, hiervoor aangehaald, oppert nog de mogelijkheid dat de constitutieve lysine decarboxylase activiteit is toe te schrijven aan een neven katalytische activiteit van ornithine decarboxylase. Hierbij moet worden bedacht dat door Ajinomoto onvoldoende weersproken is gesteld dat een gemiddelde vakman er bekend mee was dat sommige decarboxylasen voor het ene aminozuur ook andere aminozuren (in verminderde mate) afbreken. Dit zou verenigbaar zijn met de waarneming van Goldemberg dat de activiteit van het enzym slechts 3-5% van die van cadA lysine decarboxylase is. Goldemberg is bovendien, zoals opgemerkt,

---

bepaald voorzichtig met te constateren dat er een tweede, constitutieve lysine decarboxylase gen is. Hetzelfde geldt voor Canellakis (“*It appears to be a biosynthetic enzyme similar to the biosynthetic ornithine decarboxylase*”)<sup>13</sup>. Dat die onzekerheid ook op de prioriteitsdatum nog bestond, wordt treffend geïllustreerd door enkele betrekkelijk kort na die datum gepubliceerde door Ajinomoto overgelegde wetenschappelijke artikelen van Yamamoto<sup>14</sup> en Lane<sup>15</sup>:

*Two previous papers (Goldemberg, 1980; Wertheimer and Leifer, 1983) suggested that E. coli cells might have a constitutively expressed lysine decarboxylase; however, no convincing evidence for the presence of such an enzyme or its gene has been presented in literature as far as we know. (Yamamoto p. 167 rechter kolom)*

*In the case of lysine, an inducible decarboxylase (CadA) has been extensively characterized, but evidence for the existence of a second lysine decarboxylase is fragmentary and uncertain. (Lane abstract)*

5.25. De door Global ea overgelegde deskundigenverklaringen dat het bestaan van een tweede lysine decarboxylase gen al zeker was op de prioriteitsdatum overtuigen om voormelde redenen onvoldoende. De voorzichtigheid die blijkt uit voormelde passage in het wetenschappelijke artikel van mede zijn hand, valt niet goed te rijmen met de latere verklaring van deskundige Lane (productie 37 Global ea, paragraaf VI) waar hij concludeert dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum bekend was met “*the strong likelihood of the existence of a second lysine decarboxylase in E. coli*”.

5.26. Ten tweede heeft Ajinomoto terecht gesteld dat de gemiddelde vakman geen redelijk idee zal hebben over de mate van homologie tussen het cadA- en ldc-gen van lysine decarboxylase, want bekend is dat die nogal kan variëren. Uit Meng & Bennett weet hij dat de homologie tussen biosynthetisch en biodegradatief ornithine decarboxylase van E. coli slechts 29% is (p. 2661, midden rechterkolom).<sup>16</sup> In feite zou een gemiddelde vakman moeten “gokken” want de mate van homologie is van groot belang om de juiste onderzoeksroutte te kiezen en of Southern blotting zoals in het octrooi resultaat zal opleveren.

Bij de Southern blotting-techniek<sup>17</sup> (die onbestreden tot de algemene vakkennis behoorde op de prioriteitsdatum) wordt gebruik gemaakt van het feit dat DNA dubbelstrengs is. Daarbij wordt als het ware ‘gevist’ in een monster met behulp van

<sup>13</sup> Productie 25 Global ea: Canellakis et al., “Regulation of polyamine biosynthesis by antizyme and some recent developments relating the induction of polyamine biosynthesis to cell growth” (1985), *Bioscience Reports* 5, p. 189-204 (met name p. 196 midden).

<sup>14</sup> Productie 51 Ajinomoto: Yamamoto et al. “The Escherichia coli ldcC gene encodes another lysine decarboxylase, probably a constitutive enzyme.” (1997), *Genes Genet.Syst.* 72 p. 167-172.

<sup>15</sup> Productie 52 Ajinomoto: Lemonnier and Lane, “Expression of the second lysine decarboxylase gene of Escherichia coli [sic rb]” (1998), *Microbiology* 144 p 751-760.

<sup>16</sup> Denkbaar is dat hij de homologie tussen cadA en ldc van E. coli hoger verwacht dan 73% zoals tussen cadA van E. coli en ldc van H. alvei door Meng & Bennett gerapporteerd omdat dit slechts ver verwante soorten zijn; eerst uit het octrooi blijkt dat er 69,4% homologie is (paragraaf 0017).

<sup>17</sup> Productie A71 Global ea: T. Maniatis e.a., *Molecular Cloning. A laboratory manual* (1982), p. 382-389.

---

een probe, dat wil zeggen een stukje enkelstrengs DNA. Men hoopt daarbij dat er DNA in het monster aanwezig is dat wil hybridiseren ('plakken') aan de probe, zodat er dubbelstrengs DNA ontstaat (waarbij het DNA in het monster natuurlijk eerst enkelstrengs moet worden gemaakt). Of het lukt met een bepaalde probe om een positief resultaat te krijgen (d.w.z. of een positieve hybridisatie wordt verkregen), hangt af van hoe groot de mate van overeenkomst tussen de sequentie van het probe-DNA en de sequentie van het DNA in het monster is (de mate van overeenkomst wordt ook wel aangeduid met "homologie"). Als die homologie hoog is, zal er gemakkelijker een hybridisatie plaatsvinden. Omdat de meeste monsters verschillende stukjes DNA bevatten, wordt doorgaans gewerkt met zo stringent mogelijke hybridisatiecondities opdat alleen DNA dat zeer homoloog is aan het probe-DNA hybridiseert en valse positieve resultaten tot een minimum worden beperkt. Indien er niets gevonden wordt onder deze condities, kan de stringentie worden verlaagd zodat ook minder homologe sequenties zullen hybridiseren. Hoe minder stringent de hybridisatiecondities worden gemaakt, hoe groter de kans wordt dat ander DNA, zoals in casu bijvoorbeeld de genen voor andere decarboxylases, (ook) gaan hybridiseren. De stringentie kan worden beïnvloed door de temperatuur of het zoutgehalte van de waterige oplossing waarmee wordt gespoeld te variëren.

5.27. Ten derde geldt dat als een gemiddelde vakman al met (een deel van) het *cadA*-gen als probe op zoek zou gaan met behulp van Southern blotting, hij geen idee zou hebben welke hybridisatieomstandigheden hij zou moeten kiezen en hij zich zal realiseren dat hij slechts door 'trial and error' mogelijk iets zal vinden.

5.28. Ten vierde geven Meng & Bennett al aan dat "preliminary" Southern blot experimenten niet tot resultaat hebben geleid. Weliswaar blijkt niet duidelijk met welke stringentie Meng & Bennett geen resultaten hebben gevonden, maar de gemiddelde vakman zal in elk geval de conclusie trekken dat de mate van homologie tussen *cadA* en het nog te vinden *ldc*-gen niet zeer hoog is. Zonder meer zal bij hem derhalve de vraag rijzen of toepassing van Southern blot techniek hem het *ldc*-gen zal verschaffen, als hij al die route niet geheel zou hebben afgeschreven zoals Ajinomoto stelt. De passage is naar het oordeel van de rechtbank niet te kwalificeren als een 'aanwijzing' om juist wel de experimenten met Southern blotting te vervolgen, zoals Global ea nog hebben gesteld. De publicatie van Wright & Boyle<sup>18</sup> waaraan zij voorts refereren, geeft enkel aan dat Southern blotting uitkomst heeft geboden bij het vinden van het gen voor biodegradatieve ornithine decarboxylase. Dit document leert de gemiddelde vakman dus slechts dat dit een mogelijk te bewandelen weg is maar niet dat hij dit ook bij andere decarboxylases, laat staan bij specifiek lysine decarboxylase met alle hiervoor omschreven bedenkingen, zou doen.

5.29. Steun voor haar opvatting dat er van een uitvinding sprake is, vindt de rechtbank voorts in de uitspraak van de TKB (en van de Oppositieafdeling), die dezelfde mening is toegedaan (r.o. 29-43).

<sup>18</sup> Productie 29 Global ea: Wright & Boyle, "Intergeneric Homology of the *speC* Gene Encoding Biosynthetic Ornithine Decarboxylase in *Escherichia coli*" (1984), *Journal of Bacteriology* 159, p. 1074-1076.

5.30. Met het inventieve karakter van conclusie 1 is dit tevens gegeven voor de daarvan afhankelijke conclusies 2-9.

#### Nawerkbaarheid

5.31. Global ea voeren aan dat het octrooi niet nawerkbaar zou zijn omdat volgens subonderdeel (B) in conclusie 1 ook genen die leiden tot aminozuursequenties met maximaal 3 substituties, zolang er nog maar ldc-activiteit is, onder het octrooi vallen. Zij stellen in het verlengde van dit argument dat conclusie 4 innerlijk tegenstrijdig is met conclusie 1. Ook zou onduidelijk althans niet nawerkbaar zijn wat is bedoeld met de na oppositie ingevoerde term “without any substantial deterioration of lysine decarboxylase activity”. Conclusie 5 is niet nawerkbaar omdat niet vaststaat dat het ldc-gen voorkomt in alle ondersoorten van *Escherichia*. De rechtbank overweegt als volgt.

5.32. Om met het bezwaar tegen de term “without any substantial deterioration of lysine decarboxylase activity” te beginnen: dit betreft in feite de duidelijkheid (‘clarity’) van de conclusie, hetgeen geen nietigheidsgrond is na verlening (respectievelijk de toevoeging ervan tijdens oppositie). De conclusie zou echter mogelijk niet nawerkbaar zijn over de gehele breedte indien een gemiddelde vakman niet zou kunnen vaststellen wanneer sprake is van een ‘substantial deterioration’ van de enzymatische activiteit. Global ea hebben evenwel niet gesteld dat de enzymatische activiteit op zichzelf niet zonder ‘undue burden’ te meten zou zijn (zie ook r.o. 16 TKB). Zij stellen dat de gemiddelde vakman de grens niet kan vaststellen waar de activiteit wel of niet substantieel verminderd is. Terecht stelt Ajinomoto echter dat hij dit kan vaststellen door eenvoudige vergelijking met de activiteit van een enzym volgens SEQ ID NO:4. Wellicht dat het daarbij praktisch is, gegeven dat de ldc-activiteit slechts 3-5 % van de activiteit van cadA uitmaakt (zie Goldemberg), om het cadA eiwit te deactiveren (door mutatie als in het octrooi omschreven) of in elk geval niet te induceren. Vanzelfsprekend is er dan enige discussie mogelijk over wat een substantiële vermindering van de activiteit betekent, maar met de TKB (r.o. 12) en Ajinomoto is de rechtbank van oordeel dat de gemiddelde vakman dit in de context van het octrooi zal interpreteren als dat de activiteit nagenoeg hetzelfde moet zijn gebleven.

5.33. Gegeven dat de gemiddelde vakman zonder ‘undue burden’ kan vaststellen op basis van de aminozuurvolgorde en de enzymatische activiteit welke genen onder conclusie 1 vallen, zal hij tevens zonder meer conclusies 1 en 4 van elkaar kunnen afbakenen. Conclusie 1 betreft een gen dat wel werkzaam (constitutief) lysine decarboxylase oplevert, terwijl conclusie 4 dan ziet op een methode (door, zoals hiervoor overwogen: menselijk ingrijpen) om microorganismen te maken waarin het (voorafgaand aan de mutatie) nog actieve ldc-gen dusdanig is gemuteerd dat het geen of (sterk) verminderde activiteit vertoont. Een gemiddelde vakman zal weten dat sommige veranderingen in de aminozuurvolgorde geen of nauwelijks invloed hebben op de enzymatische activiteit (met name voor zover die buiten het actieve centrum gelegen) terwijl andere mutaties – en daar heeft conclusie 4 het oog op – dat wel hebben. Zo is goed te verklaren dat mogelijk drie aminozuur substituties in het gen nog geen noemenswaardige invloed hebben (conclusie 1), terwijl misschien maar één of twee mutaties in bijvoorbeeld het actieve centrum al fataal voor de activiteit kan zijn (conclusie 4).

5.34. De bezwaren tegen de nawerkbaarheid van conclusie 1 moeten derhalve worden verworpen. Ten aanzien van conclusie 5 is reeds hiervoor overwogen dat zij ziet op door

---

gericht menselijk ingrijpen gemuteerde genen. Aldus gelezen, zijn Escherichia-soorten waarin het ldc-gen van nature niet voorkomt of werkzaam is door de gemiddelde vakman goed te onderscheiden en is de conclusie in zoverre niet te breed. Anders gezegd, conclusie 5 veronderstelt dat de methode wordt toegepast op een Escherichia-soort die het ldc-gen heeft zodat soorten die het gen niet hebben (zoals E. hermanii en de door onder meer Nicoletti gevonden E. coli's) niet onder het bereik van de conclusie vallen. Voor zover Global ea hebben willen stellen dat onzeker is of de extrapolatie van de onderzochte E. coli soort naar andere Echerichia soorten gerechtvaardigd is, hebben zij die stelling onvoldoende onderbouwd met "reasonable doubt supported by verifiable facts" (vgl. T 19/90). Ook dit bezwaar moet worden gepasseerd. Alle conclusies van het octrooi zijn zodoende voldoende nawerkbaar te achten.

#### Toegevoegde materie

5.35. Global ea stellen dat aan conclusie 1 (en 2 tot en met 9 omdat deze van conclusie 1 afhankelijk zijn) materie ten opzichte van de oorspronkelijke aanvraag zou zijn toegevoegd. Aan conclusie 1 zou onder (B) op ongeoorloofde wijze zijn toegevoegd dat de conclusie is beperkt tot "3 amino acids or less" in plaats van het in de oorspronkelijke conclusie 3 geclaimde "one or a plurality of amino acids". Voorts zou er geen basis zijn voor het in oppositie toegevoegde "without any substantial deterioration of lysine decarboxylase activity". Deze stellingen worden gepasseerd waartoe als volgt wordt overwogen.

5.36. Terecht heeft Ajinomoto (onder verwijzing naar de uitspraak van de TKB) erop gewezen dat basis voor deze elementen kan worden gevonden op p. 6, r. 6-15 en in conclusie 3 van de oorspronkelijke aanvraag waarin een gen wordt gedefinieerd dat codeert voor lysine decarboxylase met een aminozuursequentie als getoond in SEQ ID NO:4 (via afhankelijkheid van conclusie 1), waarbij de aminozuursequentie een substitutie, deletie of insertie van één of meer aminozuurresten heeft zonder substantiële verslechtering van de lysine decarboxylase activiteit:

p.6:

*The gene of the present invention may be those which code for lysine decarboxylase having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4 in Sequence Listing, a nucleotide sequence of which is not limited to the nucleotide sequence described above. The lysine decarboxylase encoded by the gene of the present invention may have substitution, deletion, or insertion of one or plurality of amino acid residues without substantial deterioration of the lysine decarboxylase activity, in the amino acid sequence described above.*

Conclusie 3:

*3. The gene according to claim 1, wherein said amino acid sequence has substitution, deletion, or insertion of one or a plurality of amino acid residues without any substantial deterioration of lysine decarboxylase activity.*  
(onderstrepingen rb)

5.37. Voorts is in p. 7, r. 2-20 van de oorspronkelijke aanvraag uitgelegd dat genen die coderen voor eiwitten met een equivalente lysine decarboxylase activiteit ook onderwerp

---

van de uitvinding vormen, zelfs als ze met twee of drie aminozuren afwijken van het gen met de exacte aminozuursequentie van SEQ ID NO:4<sup>19</sup>:

*However, the gene, which codes for lysine decarboxylase having substitution, deletion, or insertion of one or a plurality of amino acid residues as referred to herein, includes those which originate from the "ldc gene" and can be regarded to be substantially the same as the 10c gene. It is not intended to extend the meaning to those genes having different origins. It is impossible to concretely prescribe a certain range of the "plurality". However, it will be readily understood by those skilled in the art that, for example, the cadA gene which codes for the protein different in not less than 200 amino acid residues from one having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:3<sup>13</sup> is different from the gene of the present invention, and the genes which code for proteins having equivalent lysine decarboxylase activity are included in the present invention even if they are different from one having the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:3<sup>13</sup> with respect to two or three amino acid residues.*

Voor zover een gemiddelde vakman uit die passage al niet zou begrijpen dat als geen (exact volgens SEQ ID NO:4) dan wel twee of drie afwijkende aminozuren onder de uitvinding vallen, dit logischerwijs ook zal hebben te gelden voor één afwijkend aminozuur, vindt hij dit terug in conclusie 3 van de aanvraag die het immers heeft over “one or a plurality of amino acids” (zie ook p. 6, r. 13 aanvraag). Dezelfde mening was de TBA toegeedaan (r.o. 5).

5.38. Er is zodoende geen sprake van ongeoorloofde toegevoegde materie.

#### Overige argumenten

5.39. Global ea hebben bij conclusie van antwoord in conventie en van eis in reconventie nog enkele andere argumenten ter zake de geldigheid van EP 912 naar voren gebracht dan in de akte na de TKB-beslissing en zoals hiervoor besproken. Hierop zijn Global ea noch bij pleidooi in 2006 noch nadien teruggekomen. Voor zover zij al heeft bedoeld te persisteren bij deze argumenten, dienen zij als onvoldoende gemotiveerd te worden gepasseerd gelet op het door Ajinomoto gestelde bij conclusie van antwoord in reconventie, waarbij de betreffende argumenten zijn weerlegd.

#### *Inbreuk conclusie 9 van EP 912*

5.40. Ter zitting van 17 januari 2013 is namens Ajinomoto aangegeven dat zij uitsluitend nog inbreuk op conclusie 9 van EP 912 bepleit zodat inbreuk op eventuele overige conclusies geen bespreking behoeft. Bij antwoord hebben Global ea gesteld dat Ajinomoto niet heeft bewezen dat de door haar gebruikte bacterie behoort tot het genus Escherichia, meer specifiek E. coli, omdat niet uit te sluiten is dat de bacterie van het geslacht Shigella is. Onder verwijzing naar hetgeen deze rechtbank in haar tussenvonnis (in beroep door het

<sup>19</sup> Op p. 7, r. 15 en 19 van de aanvraag staat waarschijnlijk ten onrechte SEQ ID NO:3 genoemd omdat bedoeld is de aminozuursequentie van ldc. Partijen hebben daarover niet gediscussieerd, terwijl de bedoelde aminozuursequentie ook in SEQ ID NO:3 vermeld staat onder de specifieke DNA-sequentie.

---

gerechtshof bevestigd) heeft overwogen, wordt het verweer gepasseerd. Ook het verwijt dat Global ea aan Ajinomoto maken dat het bewijs niet sluitend zou zijn dat een gemuteerd ldc-gen zich op het aangetroffen DNA zou bevinden, gaat niet op. De door Ajinomoto overgelegde experimenten van TNO (prod. 68 Ajinomoto, experiment 4) en Hitachi (prod. 14 Ajinomoto, experiment 6) maken zulks zeer aannemelijk. In het in de lysine van Global ea gevonden DNA is namelijk de sequentie voor ldc aangetroffen die correspondeert met die van wild type E. coli, doch met een deletie van 1149 baseparen (383 aminozuurresten). Het is juist dat daarmee niet onomstotelijk is aangetoond dat het deel van de aangetroffen ldc-gensequentie dat is gedeleteerd daadwerkelijk overeenstemde met de ldc-gensequentie van het wild type E. coli (conform conclusie 1 waarvan conclusie 9 (indirect) afhankelijk is). Het had evenwel op de weg van Global ea gelegen om hierover nadere toelichting te geven, met name hoe het kan dat als er geen sprake is van een gerichte deletie in het ldc-gen, niettemin de omliggende delen van het ldc-gen precies overeen stemmen met het wild type E. coli. Nu zij daarvoor geen verklaring heeft gegeven, moet ervan uit worden gegaan dat het wild type E. coli ldc-gen aanvankelijk in de door Global ea gebruikte stam heeft gezeten en dat daarin een gerichte, door menselijk ingrijpen uitgevoerde deletie heeft plaatsgevonden, dusdanig dat – onbestreden – het bijbehorende eiwit is gedeactiveerd. Hierop stuit tevens het – evenmin gemotiveerde – verweer van Global ea af dat niet is aangetoond dat het ldc waarvan is uitgegaan aanvankelijk “without substantial deterioration of the lysine decarboxylase activity” was. Niet alleen kan worden uitgegaan dat sprake was van een ldc-gen dat valt onder subonderdeel (A) van conclusie 1, uit de context van het octrooi moge duidelijk zijn dat het daarin beschreven ldc-gen aan het vereiste voldoet.

5.41. Bij akte na de TKB-beslissing hebben Global ea voor het eerst een beroep gedaan op artikel 9 van de Biotech-richtlijn<sup>20</sup> en de interpretatie daarvan door het HvJ EU in de zaak Monsanto/Cefetra<sup>21</sup>. Zij stellen dat die uitspraak met zich zou brengen dat ook bij het rechtstreeks verkregen voortbrengsel van een werkwijze (zoals de ingeroepen conclusie 9) het in de lysine aangetroffen DNA haar functie moet uitoefenen en nu dat (net als bij het “dode sojameel” in de Monsanto-zaak) niet langer het geval is, van inbreuk geen sprake kan zijn. Die stelling wordt verworpen waartoe het volgende redengevend is.

5.42. Artikel 9 van de richtlijn luidt als volgt:

*‘De bescherming die wordt geboden door een octrooi voor een voortbrengsel dat uit genetische informatie bestaat of dat zulke informatie bevat, strekt zich [...] uit tot ieder materiaal waarin dit voortbrengsel wordt verwerkt en waarin de genetische informatie wordt opgenomen en haar functie uitoefent.’*

5.43. Global ea geven zich onvoldoende rekenschap van het kenmerkende verschil tussen deze en de Monsanto-zaak. Monsanto beriep zich op een stofconclusie voor een gensequentie, welke conclusie rechtstreeks viel onder het bereik van artikel 9 van de richtlijn. Conclusie 9 van EP 912 betreft daarentegen een werkwijze die is gericht op de productie van L-lysine, geen gensequentie maar een aminozuur, door middel van fermentatie. Onbestreden is dat het hier op zich genomen het rechtstreeks verkregen

<sup>20</sup> Richtlijn 98/44/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 juli 1998 betreffende de rechtsbescherming van biotechnologische uitvindingen.

<sup>21</sup> HvJ EU 6 juli 2010, C-428/08, NJ 2011, 163 m.nt. Brinkhof.

---

voortbrengsel van de werkwijze betreft. Anders gezegd en de Monsanto-casus toegepast op deze zaak, zou Ajinomoto zich volgens de Monsanto-zaak niet met succes op basis van een conclusie voor de gemuteerde gensequentie kunnen verzetten tegen de verhandeling van L-lysine, om de enkele reden dat daarin nog (sporen van) het betreffende DNA wordt aangetroffen omdat dat DNA haar functie volgens artikel 9 richtlijn niet meer vervult. De vraag echter of zij zich kan verzetten tegen L-lysine doordat de methode om het te verkrijgen onder werkwijze conclusie 9 valt, is een geheel andere. De rechtbank vermag met Ajinomoto en AG Huydecoper<sup>22</sup> niet in te zien dat artikel 9 van de richtlijn op een werkwijze conclusie die niet gericht is op een voortbrengsel met genetische informatie van toepassing zou zijn of daarvan enige reflexwerking uit zou moeten gaan. Mogelijk zou dit anders kunnen zijn voor een werkwijze conclusie om een gensequentie te bereiden indien tegen het daarvan rechtstreeks verkregen voortbrengsel wordt opgetreden, doch dat geval is niet aan de orde. Er kan zodoende niet worden geabstraheerd van de inrichting van de conclusies om te bepalen of artikel 9 van toepassing is, zoals Global ea bepleiten. Hun verwijzing naar de Taste of Nature-zaak<sup>23</sup> gaat om dezelfde reden mank.

5.44. Dit wordt niet anders door de stelling van Global ea dat er nog wel enig DNA is achtergebleven in hun L-lysine. Weliswaar voldoet het product van Global ea dan mogelijk naar de letter aan artikel 9 (“voortbrengsel dat uit genetische informatie bestaat of dat zulke informatie bevat”), maar voor conclusie 9 van EP 912 geldt dat niet. Het is immers geen voortbrengselconclusie en de werkwijze is bovendien erop gericht om L-lysine te maken en niet om L-lysine met tevens het betreffende DNA te maken. De stelling van Global ea dat de werkwijze wel op het laatste gericht zou zijn, kan niet worden gevolgd. Het is op zich juist dat na fermentatie conform conclusie 9 een mengsel (“soep”) overblijft, maar zonder meer duidelijk is dat dit mengsel dan nog gezuiverd moet worden op L-lysine (en bovendien uitgekristalliseerd om het als poeder te kunnen verkopen). Als er al (noodzakelijkerwijs) DNA achterblijft in de L-lysine na toepassing van de werkwijze van conclusie 9, dan is dit een (ongewenste) vervuiling. Uit de aanhef van artikel 9 van de richtlijn en de context volgt voorts dat voor de toepasselijkheid ervan moet worden gekeken naar (de betreffende conclusie van) het octrooi en niet naar het eventueel inbreukmakende product. Hierbij komt dat als het feit dat de lysine van Global ea met DNA vervuild is niettemin relevant zou worden geacht, dit tot de ongerijmde conclusie zou leiden dat een geheel van DNA (met gedeleteerd ldc) gezuiverd L-lysine wel inbreuk zou maken volgens conclusie 9, maar een met nog enig DNA vervuild L-lysine niet. Dat zou de bescherming van een werkwijze conclusie die niet gericht is op het bereiden van een gensequentie illusoir maken.

5.45. Tot slot zij opgemerkt dat Global ea ten onrechte verdedigen dat naar het octrooi als geheel moet worden gekeken en niet naar de conclusies afzonderlijk voor de bepaling of artikel 9 van de richtlijn van toepassing is. Duidelijk is dat de Gemeenschapswetgever het oog had op verschillend te onderscheiden typen conclusies (zie ook artikel 8 richtlijn voor enkele andere typen conclusies), terwijl nergens is vermeld dat die conclusies niet in één octrooi verenigd kunnen zijn. Dat laatste betekent dan niet dat op alle conclusies de criteria van zowel artikel 8 als 9 van toepassing zouden zijn. De zienswijze van Global ea zou bovendien tot het ongerijmde gevolg leiden dat op afzonderlijk afgesplitste octrooien voor elk type conclusie al naar gelang artikel 8 of 9 van toepassing is (maar niet allebei), terwijl

<sup>22</sup> Op cit., zie met name nr. 18 van de conclusie.

<sup>23</sup> V.zr. Rb 's-Gravenhage 31 januari 2012, LJN BV2291



---

een octrooi waar alle conclusies samen in staan, als geheel aan artikelen 8 en 9 van de richtlijn zou moeten voldoen. Dat kan niet de bedoeling zijn geweest.

5.46. Ook het Oberlandesgericht Düsseldorf was de voorgaande mening toegedaan (28 april 2011, 1-2 U 147/09) in zijn uitspraak in het met deze zaak corresponderende geschil.

5.47. Zodoende staat in deze procedure vast dat de L-lysine van Global ea is vervaardigd met toepassing van de werkwijze van conclusie 9 en is te beschouwen als het rechtstreeks verkregen voortbrengsel ervan, waarop artikel 9 van de richtlijn niet van toepassing is. Daarmee is van inbreuk op conclusie 9 van EP 912 sprake.

*De slotsom in conventie en in reconventie*

5.48. EP 912 (zoals na oppositie gewijzigd) is geldig en er is sprake van inbreuk door Global ea daarop. De in conventie gevorderde verklaring voor recht en de verbodsvorderingen, voor zover beperkt tot Nederland, zijn daarom toewijsbaar voor het octrooi. Waarin indirect inbreukmakend handelen door Global ea zou zijn gelegen, is door Ajinomoto niet toegelicht, zodat dit dient te worden afgewezen. Evenmin heeft Ajinomoto duidelijk gemaakt waaruit de sub 5 te verbieden betrokkenheid bij inbreuk zou moeten bestaan, zodat het aldus gevorderde als onvoldoende bepaald wordt afgewezen. Over het sub 6 gevorderde verbod tot gebruik van de Ajinomoto-bacteriestam heeft de rechtbank reeds geoordeeld, welk oordeel in cassatie nog aanhangig is, zodat dit deel van de procedure nog geschorst is te achten.

5.49. Tevens zal de gevorderde afgifte van de voorraad voor wat betreft Nederland worden bevolen. De rechtbank vermag niet in te zien waarom hiervoor twee weken te kort zou zijn, zoals Global ea nog hebben betoogd. Opgave van de behaalde winst is eveneens gerechtvaardigd, zij het dat de termijn hier wordt bepaald als in het dictum te melden. Gelet op het tijdsverloop in deze procedure en het in 2007 reeds gegeven bevel, acht de rechtbank een bevel tot verzending van een recall-brief aan de afnemers niet langer opportuun, althans heeft Ajinomoto haar belang daarbij onvoldoende inzichtelijk gemaakt. Hetzelfde heeft te gelden voor zover het een gebod tot plaatsing van een tekst op de website betreft. Dit onderdeel van de vordering zal daarom worden afgewezen.

5.50. De vordering tot afgifte van de brutowinst dient volgens vaste rechtspraak te worden beperkt tot afgifte van de nettowinst. Voldoende aannemelijk is geworden dat de mogelijkheid bestaat dat Ajinomoto door de vastgestelde octrooi-inbreuk enige schade heeft geleden, die eventueel kan worden begroot aan de hand van de daarmee door Global ea gerealiseerde winst. Global ea dienen van deze winst gespecificeerde opgave te doen, gecertificeerd door een registeraccountant. Hiervoor zal een termijn van 30 werkdagen zoals door Global ea bepleit worden aangehouden. De vordering tot schadevergoeding op te maken bij staat is derhalve voor toewijzing vatbaar, voor zover Ajinomoto kiest voor schadevergoeding en niet voor winstafdracht. Tot die schadevergoeding kunnen ingevolge art. 6:96 BW de redelijke kosten ter vaststelling van de inbreuk worden gerekend.

5.51. De op te leggen dwangsom zal worden beperkt als na te melden, zonder evenwel de door Global ea nog gevraagde maximering. Deze wordt in dit kader niet opportuun geacht.

---

5.52. Het provisioneel gevorderde dient te worden afgewezen nu daartoe geen belang is, gelet op de reeds in de hoofdzaak op te leggen verboden.

5.53. De reconventie zal voor wat betreft EP 912 worden afgewezen. Voor alle duidelijkheid is op te merken dat het octrooi door de TKB-beslissing nu definitief in aangepaste vorm is gehandhaafd en de in reconventie ingestelde vordering dan ook geacht wordt te zien op het aldus aangepaste octrooi.

5.54. De beslissing in conventie en in reconventie omtrent de proceskosten wordt zoals hiervoor reeds overwogen aangehouden totdat de Hoge Raad definitief uitspraak heeft gedaan, waarna de meest gereede partij de zaak kan opbrengen en iedere partij een akte kan nemen.

## **6. De beslissing**

De rechtbank

### **in conventie**

#### in de provisie

6.1. wijst het provisioneel gevorderde af;

#### in de hoofdzaak

6.2. verklaart voor recht dat gedaagden directe inbreuk hebben gemaakt op conclusie 9 van EP 0 796 912 in Nederland;

6.3. verbiedt gedaagden om met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis directe inbreuk te maken op conclusie 9 van EP 0 796 912 in Nederland;

6.4. gebiedt gedaagden om binnen twee weken na betekening van dit vonnis, de in voorraad gehouden inbreukmakende L-lysine producten aan eiseressen af te geven, althans te vernietigen, uitsluitend voor zover die producten zich bevinden in Nederland, en - in geval van vernietiging - aan de raadslieden van eiseressen binnen drie weken na de vernietiging deugdelijk bewijs te verschaffen dat die vernietiging volledig en tijdig heeft plaatsgevonden;

6.5. gebiedt gedaagden om aan de raadslieden van eiseressen binnen 2 maanden na betekening van dit vonnis opgave te doen van de met de inbreukmakende L-lysine producten in Nederland gerealiseerde omzetten en netto winsten, gecertificeerd door een onafhankelijk registeraccountant en onder overlegging van kopieën van relevante in- en verkoopfacturen, alsmede opgave te doen van alle offertes uitgebracht in Nederland met betrekking tot de inbreukmakende L-lysine producten onder overlegging van kopieën van deze offertes, in ieder geval met vermelding van adressen en prijzen, alsmede opgave te doen van alle overige voor de berekening van de winst en/of schadevergoeding van belang zijnde informatie;

---

6.6. gebiedt gedaagden aan eiseressen een dwangsom te betalen van EUR 10.000,- voor elke keer, of EUR 20.000,- per dag of gedeelte daarvan, zulks ter keuze van eiseressen, dat het aan gedaagden kan worden toegerekend dat de hiervoor opgenomen ge- en verboden niet geheel of niet deugdelijk worden nageleefd;

6.7. veroordeelt gedaagden om aan eiseressen te betalen de redelijke kosten die gemoeid zijn met het vaststellen van de inbreuk, waaronder met name de kosten en uitgaven die zijn gemaakt door de betreffende onafhankelijke onderzoeksinstantie(s), één en ander nader op te maken bij staat en te vereffenen volgens de wet;

6.8. veroordeelt gedaagden naar keuze van eiseressen:

- (i) om tegen behoorlijk bewijs van kwijting aan eiseressen te betalen de met de ten processe bedoelde octrooi-inbreuk genoten netto winst, overeenkomstig de gecertificeerde opgave zoals vermeld onder 6.5, vermeerderd met de wettelijke rente vanaf de dag der dagvaarding tot en met de dag der algehele voldoening, één en ander voor zover eiseressen binnen twee weken na ontvangst van de onder 6.5 bedoelde gecertificeerde opgave daarop schriftelijk aanspraak maken, of
- (ii) (alleen voor zover eiseressen niet binnen twee weken te kennen geven de hierboven onder (i) bedoelde aanspraak te maken) tot afdracht van de door gedaagden genoten netto winst of - naar keuze van eiseressen - tot vergoeding van de schade, één en ander nader op te maken bij staat;

6.9. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

6.10. wijst af het meer of anders gevorderde af (behoudens de vordering aangaande de proceskosten);

**in reconventie**

6.11. wijst de vorderingen af;

**in conventie en in reconventie**

6.12. houdt iedere beslissing omtrent de proceskosten aan totdat de Hoge Raad eindarrest heeft gewezen in de door beide partijen ingestelde cassatie tegen het arrest van het hof Den Haag van 29 maart 2011.

Dit vonnis is gewezen door mr. E.F. Brinkman, mr. J.Th. van Walderveen en mr. M.P.M. Loos en in het openbaar uitgesproken op 20 maart 2013.