

vonnis

RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 424154 / KG ZA 12-787

Vonnis in kort geding van 14 augustus 2012 (bij vervroeging)

in de zaak van

de vennootschap naar vreemd recht,
H. LUNDBECK S/A,
gevestigd te Valby, Kopenhagen, Denemarken,
eiseres,
advocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te 's-Gravenhage,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid,
SANDOZ B.V.,
gevestigd te Weesp, kantoorhoudende te Almere,
gedaagde,
advocaat: mr. M.G.R. van Gardingen en mr. D.F. de Lange te Amsterdam.

Eiseres zal hierna mede worden aangeduid als Lundbeck. Gedaagde zal mede worden aangeduid als Sandoz. De zaak is voor Lundbeck behandeld door mr. W.A. Hoyng en mr. G. Theuws, advocaten te Amsterdam, en voor Sandoz door advocaten voornoemd.

1. De procedure

Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 27 juli 2012;
- de door Lundbeck overlegde producties 1-24;
- de door Sandoz overlegde producties 1-21;
- de email van mr. Hoyng d.d. 2 augustus 2012 met een kostenspecificatie;
- de email van mr. Van Gardingen d.d. 2 augustus 2012 met mededeling dat partijen overeenstemming hebben bereikt over het bedrag waartoe de winnende partij gerechtigd is als redelijke en proportionele vergoeding van proceskosten in de zin van art. 1019h Rv, te weten € 90.000;
- de mondelinge behandeling van 3 augustus 2012 en de daarbij door partijen gehanteerde pleitnoties alsmede het naar aanleiding van die zitting opgemaakte proces-verbaal.

1.1. De behandeling van dit kort geding heeft achter gesloten deuren plaatsgevonden in verband met de bedrijfsgeheimen van Sandoz. Ter zitting heeft Sandoz bezwaar gemaakt tegen de late toezending van producties 19-20. De voorzieningenrechter heeft dat bezwaar ongegrond bevonden omdat het grotendeels al bekende argumenten betreft. Hij heeft aangegeven wel rekening te zullen houden met de beperkte mogelijkheden tot reactie van Sandoz. Ter zitting is na een daartoe strekkend verzoek van Lundbeck een provisioneel verbod ter

zake van inbreuk op conclusie 6 uitgesproken, met dien verstande dat het provisionele verbod niet ziet op de enkele vermelding in de G-standaard. Vonnis is bepaald op uiterlijk 24 augustus 2012 of zoveel eerder als mogelijk is.

2. De feiten

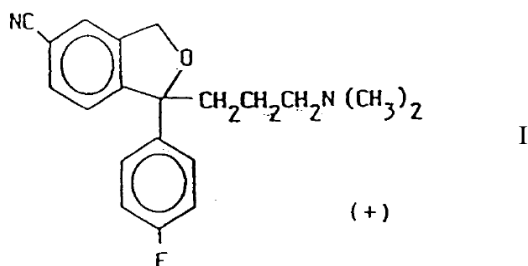
2.1. In 1972 vond Lundbeck de stof citalopram uit. Deze stof werkt als een zogenaamde 'selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)'. Een SSRI remt primair de heropname van serotonine, een neurotransmitter, door de cellen van het zenuwstelsel, zodat de concentratie vrij serotonine wordt verhoogd. Algemeen wordt aangenomen dat het remmen van de heropname van neurotransmitters zorgt voor een antidepressief effect. Lundbeck heeft citalopram vanaf de jaren '90 wereldwijd op de markt gebracht als antidepressivum.

2.2. Citalopram is een racemische stof die bestaat uit twee enantiomeren, het (-) of (R)-enantiomeer, en het (+) of (S)-enantiomeer. Laatstgenoemd enantiomeer wordt ook wel escitalopram genoemd.

2.3. Uit onderzoek van Lundbeck is bekend geworden dat escitalopram (het (S)-enantiomeer derhalve) een beduidend sterkere remmende invloed heeft op de heropname van neurotransmitters dan het (R)-enantiomeer van citalopram. Het (R)-enantiomeer bleek zelfs de gunstige werking van het (S)-enantiomeer te remmen.

2.4. Lundbeck is houdster van het Europees Octrooi met nummer EP 0 347 066 B1 (hierna: EP 066), welke is verleend op 5 maart 1995, op basis van een aanvraag d.d. 1 juni 1989, welke aanvraag de prioriteit claimt van GB 8814057, ingediend op 14 juni 1988. EP 066 ziet (onder meer) op de stof (+)-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril, ook wel aangeduid als escitalopram, en op een werkwijze voor de verkrijging daarvan. De conclusies luiden in hun Engelstalige versie als volgt:

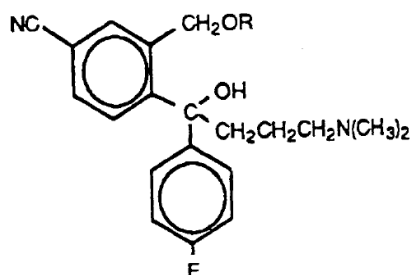
1. (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile having the general formula



2. The pamoic acid addition salt of the compound of claim 1.
3. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising as an active ingredient, a compound as defined in claim 1.
4. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising, as an active ingredient, the compound of claim 2.
5. A pharmaceutical composition in unit dosage form, according to claim 3 or 4, wherein the active ingredient is present in an amount from 0.1 to 100 milligram per unit dose.
6. A method for the preparation of a compound as defined in claim 1, which comprises, converting (-)-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hy-

droxymethyl) benzonitrile or a monoester thereof in a stereoselective way to (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile which is isolated as such or as a non-toxic acid addition salt thereof.

7. (-)-Enantiomer of the compound 4-[4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile or an ester of said (-) enantiomer, which ester has the general formula



wherein R is a labile ester group.

2.5. Op basis van EP 066 is aan Lundbeck een Aanvullend Beschermingscertificaat verleend met nummer 300155 (hierna: ABC). Het ABC geldt in Nederland tot 31 mei 2014 en ziet op escitalopram, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezuur, in het bijzonder escitaloproxalaat.

2.6. Sandoz houdt zich onder meer bezig met het verhandelen van generieke medicijnen. Op 31 mei 2012 is aan Sandoz een handelsvergunning toegekend voor de verhandeling van medicijnen die escitalopram bevatten. Op 17 juli 2012 heeft Sandoz verscheidene medicijnen die escitalopram bevatten doen opnemen in de G-Standaard.

2.7. EP 066 en het ABC zijn onderwerp geweest van eerdere procedures in Nederland. Op 8 april 2009 heeft de Rechtbank 's-Gravenhage EP 066 en het ABC integraal vernietigd. In hoger beroep heeft het Hof 's-Gravenhage op 24 januari 2012 de werkwijzeconclusie 6 van EP 066 in stand gelaten en de stofconclusie 1 nietig geacht wegens gebrek aan inventiviteit. Het Hof 's-Gravenhage overwoog op 24 januari 2012 daartoe het volgende:

(...)

6. Conclusie 1 van het octrooi is gericht op de chemische verbinding '(+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile' (Engelse benaming, hierna ook kortweg aangeduid met (+) of S-enantiomeer, of escitalopram), alsmede de niet giftige zuuradditiezuuren daarvan. Gezien deze hoofdconclusie is EP'066 dus een zogenaamd 'stof'-octrooi.

Voorop gesteld wordt dat in zulk een geval de 'stof' 'absolute' bescherming toekomt: "*It is generally accepted as a principle underlying the EPC that a patent which claims a physical entity per se (zoals een chemische verbinding, hof), confers absolute protection upon such physical entity; that is, wherever it exists and whatever its context (and therefore for all uses of such physical entity, whether known or unknown).*" (Uitspraak G 2/88 van de Grote Kamer van beroep van het Europees Octrooibureau, onder 5, OJ 1990, 93).

Hieruit volgt (voor zover hier van belang) dat voor zulk een vergaande bescherming de stof *per se* nieuw en inventief dient te zijn (en niet alleen nieuw, zoals Lundbeck in haar pleitnota in hoger beroep stelt onder 6). De vraag, of de werkwijze voor het bereiden van de stof nieuw en inventief is, betreft een afzonderlijke vraag, die niets van doen heeft met de vraag

of de stof zelf nieuw en inventief is. Immers, ook een nieuwe en inventieve stof kan zeer wel worden bereid onder toepassing van een op zichzelf volstrekt bekende werkwijze. Hiermee in overeenstemming is, dat hetzelfde geldt bij een 'product-by-process'-conclusie; ook daar dient het 'product' *per se* nieuw en inventief te zijn, dus onafhankelijk van de nieuwigheid en inventiviteit van het 'process', wil men absolute stofbescherming verkrijgen (vgl. de Guidelines (2010) Part C-Chapter III-11 onder punt 4.12).

Wat betreft de namerbaarheid van een 'stof'-octrooi (zie memorie van antwoord, onder 156) wordt nog opgemerkt dat daartoe het vermelden van slechts één (al dan niet bekende) werkwijze voldoende is. Soms is zelfs dat niet nodig, namelijk in het geval dat het de gemiddelde vakman (die in dit geval zal zijn een (organisch of farmaceutisch) chemicus althans een groep waaraan deze leiding geeft, hierna ook te noemen: de vakman) op grond van zijn algemene vakkennis onmiddellijk duidelijk is hoe hij de 'stof' dient te bereiden, bijvoorbeeld gezien de bereidingswijzen die in de stand der techniek bekend zijn voor verbindingen met een nauw verwante structuur (vgl. het arrest van Gerechtshof 's-Gravenhage van 27 januari 2000, Boehringer Mannheim tegen Kirin Amgen onder 11.8, IEPT 20000 127). Daar niet in geschil is dat toepassing van de werkwijze volgens conclusie 6 van het octrooi leidt tot escitalopram, is in het onderhavige geval voldaan aan het vereiste van namerbaarheid.

Derhalve ligt in hoger beroep als vraag voor, of het door Lundbeck aan de stand der techniek toegevoegde escitalopram *per se* (nieuw en) inventief is.

Nieuwigheid van de conclusies 1-5

7. Voor zover de Generieken bedoeld hebben in appel hun beroep op gebrek aan nieuwigheid van de conclusies 1-5 te handhaven (memorie van antwoord onder 5), wordt het volgende overwogen. De nieuwigheid van een 'stof' wordt beoordeeld ten opzichte van alle in het geding gebrachte documenten. Het begrip 'dichtst bij zijnde' stand der techniek speelt hierbij geen rol. Immers ook 'veraf'gelegen stand der techniek kan nieuwigheidschadelijk zijn, bijvoorbeeld een toevallige anticipatie.

Escitalopram maakt als (+)-enantiomeer voor de helft deel uit van het racemaat, dat als werkzame stof met de naam citalopram in het geneesmiddel 'Cipramil(r)' door Lundbeck op de markt is gebracht sinds 1989. Dit racemaat is bekend uit onder meer de in de aanvraag vermelde Amerikaanse octrooischriften US-A 4.136.193 (corresponderend met NL-C 192451 (prod. 3 van Ratiopharm)) en US-A 4.650.884 (overeenkomend met EP-A 0.171.943 (prod. 2, bijlage 9, Tiefenbacher)).

Voor de vakman in de praktijk is het niet goed te begrijpen dat de chemische verbinding escitalopram waarvan hij weet dat die bestaat en reeds aanwezig is in het racemaat toch nog 'nieuw' kan zijn; deze verbazing van de 'praktijkvakman' klinkt door in de eerste verklaring van Prof. Baldwin van 3 december 2004, onder 33 (prod. 28, Lundbeck): "*The patent describes the preparation of the enantiomers of citalopram. I note that although these enantiomers are described as novel (page 2, line 3), this cannot be true in an absolute sense since they were already present in the known racemate.*"

De rechtspraak heeft zich in het verleden bij deze praktijkopvatting aangesloten, zoals laatstelijk nog het Bundespatentgericht (uitspraak in de overeenkomstige zaak, blz. 18, prod. 8 van Ratiopharm): "*Der Gegenstand des Streitpatents in der Fassung gemäß Hauptantrag (escitalopram, hof) erweist sich als nicht patentfähig. Die Patentsprüche 1 bis 5 sind gegenüber der vorveröffentlichten Druckschrift US 4 136 193 (NK1) (racemaat, hof) nicht mehr neu.*"

Echter, op het onderhavige vakgebied heeft de rechtspraak zich in een voor octrooiaanvragers gunstige richting ontwikkeld onder meer met de uitspraak T 296/87 (binder 4, prod. 6 na tabblad 6 van Lundbeck): *"Ein chemischer Stoff gilt als neu, wenn er sich von einem bekannten Stoff durch einen zuverlässigen Parameter unterscheidet. Die Konfiguration (Raumform) ist solch ein Parameter. Sind im Stand der Technik durch Strukturformeln näher bezeichnete Racemate beschrieben, so werden allein hierdurch deren spezifische Raumformen (hier: D-Enantiomere) nicht offenbart; siehe Punkte 6 und 7 der Entscheidungsgründe (...)"* (zie ook T 1046/97 (binder 4, prod. 8 na tabblad 6)).

Deze opvatting heeft ruime navolging gekregen, ook in de Bondsrepubliek Duitsland met onder andere de uitspraak van het Bundesgerichtshof in de overeenkomstige zaak (zie BGH, 10 september 2009, onder 2 (prod. 11 bij memorie van grieven)), en is intussen eveneens in Nederland vaste praktijk.

Volgens deze praktijk dient een chemische verbinding in geïndividualiseerde vorm te zijn verkregen, hetgeen kan blijken uit, bijvoorbeeld, een vermelding van fysieke gegevens als smeltpunt, of indien die chemische verbinding een enantiomeer is, hier escitalopram, de optische activiteit (vgl. de voorbeelden van het octrooi, blz. 6, regels 2 en 27).

Uit geen van de door de Generieken genoemde documenten blijkt, dat men escitalopram in die zin werkelijk 'in handen heeft gehad', ook niet in het artikel *'Stereochemical considerations of the actions of some Psychotropic drugs'* van D.F. Smith in *Pharmacopsychiatry*, 18 (1985) 225-230 (prod. 2, bijlage 12, Tiefenbacher) waarin is vermeld: *'Citalopram is also a racemic drug with antidepressant properties, and it is a potent inhibitor of serotonin uptake (Hyttel 1977). The enantiomers of citalopram have, however, never been investigated separately for either their effects on serotonin uptake or their antidepressant efficacy. Judging from the configuration of the enantiomers of citalopram compared to those of tranylcipromine, one might expect (R)-citalopram (X) to be more potent than its antipode as serotonin uptake inhibitor. If so, then studies on the therapeutic efficacy and side effects of the enantiomers of citalopram would be of interest.'*

Hoewel in dit artikel met de configuratie (X) (R)-citalopram is afgebeeld en de vakman op basis van zijn vakkennis zeer wel in staat is de configuratie of 'Raumform' van het (S)-citalopram weer te geven is daarmee de nieuwheid van het escitalopram nog niet weggenomen; immers de optische activiteit ontbreekt, waaruit is af te leiden dat de auteur escitalopram niet heeft bereid, zodat conclusie 1 en de daarvan (direct of indirect) afhankelijke conclusies 2-5 nieuw zijn.

Inventiviteit van de conclusies 1-5

8.1 Partijen hebben uitvoerig gedebatteerd over de vraag welk document in het onderhavige geval als meest nabij gelegen stand der techniek kan gelden.

8.2 In de uitspraak T 296/87 van de Technische kamer van beroep (binder 4, productie 6 na bijlage 6), die een Europese octrooiaanvraag betreft met een voorrangsdatum van 24 december 1977, is ten opzichte van de keuze van het uitgangspunt het volgende te lezen: (...)

'8. Für die Untersuchung auf erfinderische Tätigkeit gemäß Art. 56 EPU (...) sind nur (1) bis (4) und (9) in Betracht zu ziehen.

8.1. Als nächster Stand der Technik können die den beanspruchten D-Enantiomeren entsprechenden Racemate angesehen werden. (...)

8.2. Ausgehend von den Racematen gemäß (1) bis (3) und (9) als nächsten Stand der Technik kann die dem Streitpatent zugrundeliegende Aufgabe darin gesehen werden, Verbin-

dungen anzugeben, von denen eine wesentlich kleinere Menge für Bekämpfung unerwünschten Pflanzenwuchses ausreicht. Als Lösung stellt das Streitpatent gemäß Anspruch 1 des Hauptantrags die Verbindungen der Formel I bereit.

8.3. Auf Grund des (...) Versuchsberichtes ist es glaubhaft, daß die bestehende Aufgabe auch tatsächlich gelöst ist.'

8.3 Gezien het octrooi (zie blz. 2, regels 1-3, 37-40 en blz. 3, regels 14-15) gold ten aanzien van de keuze van het uitgangspunt op de voorrangdatum van 14 juni 1988 van het octrooi nog precies hetzelfde:

'The present invention relates to the two novel enantiomers of the antidepressant drug (...) citalopram (...) of the following formula I (...).

Citalopram, which has been disclosed in eg. US Patent No. 4,136,193, has proven to be an efficient antidepressant compound in man (...). All work in the development of this compound has been with the racemate. Citalopram has been shown pharmacologically to be a very selective inhibitor of 5-HT reuptake. (...). "Furthermore, it was shown to our surprise that almost the entire 5-HT uptake inhibition resided in the (+) - citalopram enantiomer.'

Ook Lundbeck zelf is voor de beoordeling van de inventiviteit van het escitalopram *per se* in het octrooi uitgegaan van het racemaat citalopram, hetgeen in feite een keuze inhoudt uit twee verbindingen.

8.4 In hoger beroep betoogt Lundbeck echter (pleitnota in hoger beroep, onder 27) *"dat niet kan worden gezegd dat de vakman, welke zocht naar een alternatief (beter) antidepressivum zou ('would') hebben gekozen voor de enantiomeer van citalopram"*; derhalve niet het racemaat citalopram, maar de grote groep van op de prioriteitsdatum bekende verbindingen met antidepressieve werking wordt nu door Lundbeck als uitgangspunt gekozen. Lundbeck verruimt de keuze uit twee verbindingen tot een keuze uit vele verbindingen.

8.5 Deze opvatting van Lundbeck wordt onjuist geacht.

Al in T 296/87 is vermeld waarom de vakman zich reeds lang met het splitsen van racematen en testen van enantiomeren bezig houdt: *'8.4.1 Es gehörte schon lange vor dem Prioritätstage des Streitpatents (1977, hof) zum allgemeinen Fachwissen, daß bei physiologisch aktiven Substanzen (z.B. (...) Pharmazeutika (...)), die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen und daher in Form eines Racemats oder eines von zwei Enantiomeren vorliegen können, häufig eines der Enantiomeren eine quantitativ höhere Wirkung aufweist als das andere bzw. als das Racemat.'*

De Generieken hebben voorts gewezen op een aantal documenten waaruit volgt, dat ten tijde van de voorrangdatum van EP '066 (14 juni 1988, hof) racematen en enantiomeren sterk in de belangstelling waren komen te staan, niet alleen in wetenschappelijke kring, maar ook bij overheidsinstanties die zich bezig hielden met het afgeven van marktvergunningen voor geneesmiddelen, zoals:

- D.F. Smith, *'Stereochemical Considerations of the Actions of Some Psychotropic Drugs'* in *Pharmacopsychiatry*, 18 (1985) 225-230 (binder 1, prod. 12 Ratiopharm), welk artikel in het hierboven onder 7 vermelde citaat uitdrukkelijk de enantiomeren van citalopram ter verdere studie onder de aandacht brengt.

- E.J. Ariëns, *'Stereochemistry, a Basis for Sophisticated Nonsense in Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology'* *Eur.J. Clin.Pharmacol* (1984) 663-668 (binder 1, prod. 13 Ratiopharm; prod. 2, bijlage 15, Tiefenbacher), en

- E.J. Ariëns, *'Stereochemistry: A Source of Problems in Medicinal Chemistry'*, *Medical Research Reviews* Vol. 6, No. 4, 451-466 (1986) (binder 1, prod. 14 Ratiopharm; prod. 2, bijlage 17, Tiefenbacher), in welke artikelen in meer algemene zin, onder aanhalen van vele

uitgebreide praktijkvoorbeelden, het belang van racemaatsplitsing en de voor- en nadelen van enantiomeren naar voren worden gebracht.

- 'Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances.' Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Drug Evaluation I (HFD-100), 5600 Rockville, February 1987 (binder 1, prod.15, Ratiopharm), uit welke leidraad blijkt (vgl. IID 'Manufacture of the Drug Substance' en III.A.1.a. 'Physical and Chemical characteristics') dat de FDA in hoge mate geïnteresseerd is in informatie betreffende racematen en enantiomeren.

- W.H. De Camp, "The FDA Perspective on the Development of Stereoisomers" in Chirality 1: 2-6 (1989), welk artikel is gebaseerd op een op 16 mei 1988 gehouden lezing en waarin (zie het 'Abstract') 'The current regulatory position of the Food and Drug Administration is discussed with regard to the approval of racemates and pure stereoisomers', waarbij naar de hiervoor genoemde FDA-Guideline van 1987 wordt verwezen (zie noot 6 onder 'Literature Cited' (prod. 4 bij memorie van antwoord).

- H. Shindo et al. "Regulatory Aspects of the Development of Chiral Drugs in Japan: A Status Report." Chirality 3:91-93 (1991) (prod. 5 bij memorie van antwoord), uit welk artikel volgt dat ook in Japan de autoriteiten onderzoek aan de afzonderlijke enantiomeren adviseerden.

Het laatste artikel (1986) van Prof. Ariëns sluit af met onder meer de volgende conclusie: *"In the coming years many patents (...) are expiring. This may be a good occasion to replace these by "new" "DEXTRO-" or "LAEVO-" products to be announced as: "Twice as active! Free of bulk impurity! No isomeric ballast"! Less side effects! Produced according to advanced standards of drug development! In some cases patent-protection may be obtained on the rejuvenated drug."*

Het moge zo zijn, dat Prof. Ariëns daarmee 'overtrokken statements' maakt (vgl. pleitnota in hoger beroep van Lundbeck, onder 22a), maar dit neemt niet weg dat hij niet voor dovemansoren heeft gesproken, zoals blijkt uit het voornoemde artikel van (FDA-medewerker) W.H. de Camp, waarin met nadruk wordt gerefereerd aan de hierboven genoemde artikelen van Prof. Ariëns (vgl. aldaar blz. 2, rechterkolom en 6, linkerkolom). Ook in het artikel van H. Shindo et al. wordt verwezen naar Prof. Ariëns (blz. 93, linkerkolom).

In het artikel van De Camp is vermeld (blz. 5, rechterkolom, blz. 6 linkerkolom): *'A thorough understanding of the pharmacokinetics of any drug is essential for the determination of a safe and effective dosage regime. In the case of a racemic drug, therefore, this implies knowledge of the in vivo behaviour of the pure stereoisomers. (...). The use of combinations of drugs to improve therapeutic efficacy is not unusual. FDA's regulations require that, in such a combination, 'each component makes a contribution to the claimed effects and (...) that the combination is safe and effective.' The potential for application of such a regulation to racemates seems obvious, though not explicitly stated in the CFR. Our Guideline notes, 'even in racemates...enantiomers may be considered as impurities.' A formal extension of the combination drug policy to racemates has not yet been proposed. (...). Whenever a drug can be obtained in a variety of chemically equivalent forms (such as enantiomers), it is both good science and good sense to explore the potential for in vivo differences between these forms.'*

Deze uittalingen van De Camp zullen door de vakman zo zijn verstaan dat in de toekomst de aan combinatieproducten verplicht gestelde eisen ook zouden gaan gelden voor racematen.

Eenzelfde aanbeveling als in het artikel van De Camp komt ook voor in de Japanse 'Requirements for Drug Manufacturing Approval' (vgl. het artikel van H. Shindo et al. blz. 91, linkerkolom), welke reeds in 1985 waren gewijzigd met de volgende toevoeging aan de sectie 'Test Data Concerning Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion': *'When*

the drug concerned is a racemate, it is recommended to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion of each optical isomer.'

Ook in Europa was er beweging in het standpunt van de autoriteiten ten aanzien van racematen en enantiomeren (vgl de uitspraak van Kitchin J. in de corresponderende zaak, onder 100 (prod.7 bij memorie van grieven): '(...) *a paper by Robert Smith and John Caldwell published in 1988 (Trends in Pharmacological Science, (TIPS), March 1988, Vol. 9, No. 3, page 75) included the following passage headed "Responses of the regulatory authorities": "The regulatory authorities are beginning to respond to the scientific and clinical maelstrom concerning the issue of racemates and enantiomers. (...) Matters are further advanced in the EEC, where at present the Committee for Proprietary Medicinal Products is considering a draft guideline statement on isomerism for inclusion in its 'Notice to Applicants'. If adopted, as looks likely, new submissions for drugs with chiral centres will have to provide information inter alia on the following points: isomer ratio and batch to batch consistency; a discussion of the toxicological and pharmacological properties of the isomers, enantiomer specific metabolism and kinetics and extrapolation of preclinical data (particularly if species differences occur in the handling of stereoisomers); and a discussion of possible clinical problems that may arise in relation to stereoisomers.'*

Op grond van deze documenten bestond er voor de vakman een bijzonder sterke 'prikkel' om het bekende racemaat, citalopram - zoals bekend een hoog selectieve SSRI met zeer weinig bijwerkingen (memorie van grieven, onder 12) - in zijn beide enantiomeren te scheiden en deze te onderzoeken: immers daarmee werd het mogelijk de therapeutische werking van de werkzame stof te verhogen (bijvoorbeeld met een factor 2, indien de werkzaamheid gelegen is in één enantiomeer), elke onzuiverheid en niet werkzame ballast te verwijderen, eventuele bijwerkingen te minimaliseren en te voldoen aan de door de autoriteiten gewenste voorwaarden voor het op de markt brengen van de werkzame enantiomeer, welke voorwaarden, zo was de verwachting, in de toekomst verplicht zouden worden.

8.6 Lundbeck heeft nog gewezen op het artikel '*Inhibition of Serotonin Uptake by Optical Isomers of Fluoxetine*' van D.T. Wong et al. in 'Drug Development Research. 6: 397-403 (1985)' (prod.16 bij memorie van grieven), dat een onderzoek betreft van het antidepressivum (SSRI) fluoxetine. Fluoxetine heeft volgens Lundbeck een aan citalopram nauw verwante structuur en is eenvoudig te scheiden (vgl. pleitnota in hoger beroep, onder 24c). De enantiomeren van fluoxetine bleken een ongeveer gelijke werking te hebben en beiden voor een positief therapeutisch effect te zorgen. Dit zou de vakman ervan weerhouden de enantiomeren van citalopram te onderzoeken.

In dit document is vermeld (zie Abstract): '*The optical isomers of fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5HT) uptake, have been compared pharmacologically. As inhibitors of 3H-5HT uptake in cortical synaptosomes and of 3H-fluoxetine binding in cortical membranes, the (+)-isomer of fluoxetine was slightly more potent than the (-)-isomer. The potencies to inhibit 3H-5HT uptake ex vivo in synaptosomal preparations of cerebral cortex and brain stem were about the same, except that the (-)-isomer had a much shorter duration of action than the (+)-isomer in rats.'*

Op blz. 403 van dit artikel wordt ook melding gemaakt van de verbinding tomoxetine, welke verbinding een methyl substituent op de ortho-positie van de phenoxyring heeft in plaats van een trifluorsubstituent op de para-positie zoals fluoxetine (vgl. memorie van antwoord, 170). Tomoxetine is wat betreft structuur dus nauw verwant aan fluoxetine. Van deze verbinding is vermeld: '*Tomoxetine, a (-)-isomer, is about 9 times more potent than its (+)-isomer.'*

Naar aanleiding van het artikel van Wong hebben de Generieken terecht opgemerkt (pleitnotities in hoger beroep, onder 171) dat "De enige manier om te weten te komen hoe de

werkzaamheid van de ene enantiomeer zich verhoudt tot de werkzaamheid van de ander, is door de enantiomeren te isoleren en te onderzoeken." Dit geldt vanzelfsprekend ook voor citalopram, analoog aan fluoxetine en tomoxetine.

Bovendien, ook het verloop van de activiteiten bij Lundbeck zelf laat zien dat de vakman niet snel zijn experimenten om citalopram te scheiden zal beëindigen. In de ondertekende verklaring van dr. K.P. Bøgesø van 4 september 2008 is te lezen (zie onder 20 en 25 (binder 5, prod. 12 na tabblad 7 van Tiefenbacher): *'During the intervening period, the Medicinal Chemistry Department of Lundbeck continued the search for effective compounds against diseases of the central nervous system, including more effective anti-depressants. At Exhibit 2 to this affidavit is a table of the various other projects that were being carried out by the department at the same time as the project to resolve citalopram, between 1980 and 1988'. en 'As a co-inventor of citalopram, I was interested in obtaining the enantiomers from an academic and personal point of view. I also believed that it could be useful for Lundbeck to have some information about the enantiomers of citalopram.'* Hieruit is af te leiden dat het onderzoek aan de resolutie van citalopram gewoon doorging, zelfs naast de succesvolle ontwikkeling van andere verbindingen.

De in T 296/87 (8.4.1) geuite veronderstelling, dat het voor de vakman voor de hand ligt *'zunächst einmal, d.h. bevor man etwa an die Synthese strukturell abgewandelter Produkte denkt, die beiden Enantiomeren in isolierter Form herzustellen und zu testen'*, is dan ook, wat betreft de volgorde van handelen, niet juist: bij een redelijke succesverwachting staakt de vakman het resolutie-onderzoek niet, en zeker niet na enige eenvoudige vergeefse pogingen, maar zet hij dat onderzoek voort, tegelijkertijd met onderzoek aan andere verbindingen.

Ook is daaruit af te leiden dat dr. Bøgesø er niet aan dacht dit onderzoek te stoppen, niet alleen uit wetenschappelijke interesse, maar ook in het belang van Lundbeck. Hem was bekend, dat *"When tested, citalopram proved to be a highly selective SSRI and went on eventually to become a hugely successful anti-depressant treatment world-wide"* (zie zijn verklaring, onder 19 en vgl. ook het octrooi blz. 2, regels 37-38) en dr. Bøgesø zal zich gerealistiseerd hebben dat dit ook opgaat voor het enantiomeer met de mogelijk beste therapeutische werking, zodat het verkrijgen van informatie over dit enantiomeer van nut kan zijn, bijvoorbeeld met het oog op een toekomstige markttoelatingsprocedure.

Opmerking verdient nog dat niet is gebleken dat de Lundbeck-experimenten betreffende de resolutie van citalopram die voor de prioriteitsdatum van 14 juni 1988 tevergeefs zijn uitgevoerd, zijn gepubliceerd of anderszins openbaar toegankelijk zijn geworden. Eerst in het octrooi is vermeld: *'Previous attempts to crystallize diastereomeric salts of citalopram enantiomers have failed.'* De vakman kon daarvan dus niet op de hoogte zijn, zodat hij niet om die reden zou afzien van de splitsing van citalopram.

Kortom (in tegenstelling tot de opvatting van Lundbeck, pleitnota in hoger beroep, onder 27), ook in de omstandigheden van het onderhavige geval bestond er voor de vakman een sterke prikkel om tot scheiden en testen (op gebruikelijke wijze) over te gaan met een redelijke verwachting van resultaat ('reasonable expectation of success') dat een beter product gevonden zou worden.

8.7 Het uitgangspunt dient dus, zoals in het octrooi zelf is aangegeven, het racemaat (citalopram) te zijn dat in het Amerikaanse octrooischrift US-A 4.136.193 is geopenbaard. Dit racemaat (met een enkel chiraal centrum) bestaat, zo weet de vakman, uit twee enantiomeren; hij staat dus voor de keuze uit 'een groep van twee'.

Bij keuze-uitvindingen kan de inventiviteit gelegen zijn in de keuze van een bepaalde (in geïndividualiseerde vorm nog niet geopenbaarde) verbinding uit een bekende groep van

verbindingen, indien het gebruik van de gekozen verbinding een onverwacht voordeel - zijnde het technische effect van die verbinding- oplevert.

In het onderhavige geval is het verschil tussen US-A 4.136.193 en het octrooi het gemis aan een geïndividualiseerde openbaring van escitalopram.

Het objectieve technische probleem wordt bepaald door het technisch effect van de uitvinding te vergelijken met dat van het racemaat volgens US-A 4.136.193. In het onderhavige geval is het technische effect dat wordt verkregen met escitalopram (zie het octrooi, blz. 3, regels 14-15): *'almost the entire 5-HT uptake inhibition resided in the (+)- citalopram enantiomer.'*

Het objectieve technische probleem voor de vakman op de prioriteitsdag is dus het vinden van het (nieuwe) enantiomeer die dit (betere) effect heeft. Of de oplossing van dit objectieve probleem al dan niet voor de vakman voor de hand ligt hangt daarvan af of (op de voorrangdatum) de vakman door de openbaring van het racemaat direct naar (het bereiden en testen van) escitalopram zou ('would' en niet 'kon' ('could')) zou worden geleid met een redelijke verwachting dat hij de gewenste (verbeterde) werking zou verkrijgen.

Zoals hiervoor onder 8.5 is uiteengezet is dit zonder meer het geval: op grond van zijn algemene vakkennis komt de vakman direct uit bij ofwel het (+)-enantiomeer, ofwel het (-)-enantiomeer van citalopram, waarbij een verbeterde werking van het (+)-enantiomeer met een factor van ongeveer 2 ten opzichte van het racemaat niet verrassend is; vergelijk T 296/87 (8.4.1) *'Da im vorliegenden Fall Versuche mit den Enantiomeren angesichts der bestehenden Aufgabe nahelagen, beruht das Auffinden der geltend gemachten Wirking der D-Enantiomeren (verbeterde werking met een factor 4, hof), verglichen mit entsprechenden Racematen, nicht auf erfinderische Tätigkeit.'*

8.8 Lundbeck heeft er nog op gewezen (pleitnota in hoger beroep, onder 17) dat escitalopram 'een antidepressivum met een betere werking, minder recidive en een snellere "onset" ' is dan citalopram (een kwalitatief beter product, hetgeen de Generieken bestrijden), zodat er, naar het hof begrijpt, volgens haar sprake is van een verrassend technisch effect. Opgemerkt wordt dat deze specifieke werkingen in het octrooischrift niet worden vermeld. Maar, zou men deze specifieke werkingen als aanvulling van de wel vermelde verbeterde werking willen accepteren, dan kan ook dit aan het escitalopram geen inventiviteit verschaffen: *'Es entspricht ständiger Rechtsprechung der Kammer daß eine überlegenden Wirkung dann keine erfinderische Tätigkeit begründen kann, wenn sie sich aus naheliegenden Versuchen ergibt.'* (zie T 296/87). De genoemde specifieke werkingen, die op gebruikelijke wijzen zijn bepaald, worden als een (niet inventief) 'bonus-effect' beschouwd.

8.9 De slotsom van het voorgaande is, dat het door Lundbeck aan de stand der techniek toegevoegde escitalopram *per se* volgens conclusie 1 van het octrooi inventiviteit mist. Tot hetzelfde oordeel lijkt het Bundesgerichtshof in de overeenkomstige Duitse zaak te zijn gekomen (zie het arrest van het BGH van 10 september 2009, onder 41), hoewel het BGH uit lijkt te gaan (zie dat arrest onder 40) van de door Lundbeck verdedigde ruime probleemstelling van, kort gezegd, een 'keuze uit vele (antidepressieve) verbindingen' (vgl. hiervoor onder 8.3).

De conclusies 2-5 van het octrooi voegen slechts gebruikelijke maatregelen toe aan conclusie 1; ook deze conclusies missen inventiviteit.

Nieuwheid van de conclusies 6 en 7

9. Voor zover de Generieken bedoeld hebben in appel hun beroep op gebrek aan nieuwheid van de conclusies 6 en 7 te handhaven (memorie van antwoord onder 5), wordt het volgende overwogen. De werkwijze volgens conclusie 6 is nieuw, omdat in de in dit geding ter ta-

fel gekomen stand der techniek nergens een werkwijze is geopenbaard onder toepassing waarvan escitalopram wordt bereid, uitgaande, kort gezegd, van het in conclusie 6 vermelde (-)-enantiomeer van de diol-base II (zie het octrooi, de afbeelding op blz. 3, hierna kortweg 'diol-base' of 'diol').

Conclusie 7 is nieuw (analoog aan het hierboven vermelde onder 7), omdat niet is gebleken dat het in conclusie 7 geclaimde (-)-enantiomeer van de diol-base II in 'geïndividualiseerde vorm' in de stand der techniek is geopenbaard.

Inventiviteit van de werkwijze volgens conclusie 6

10.1 De vraag naar de inventiviteit van de werkwijze volgens conclusie 6 is uitgemond in een discussie van (hoog) wetenschappelijk niveau tussen partijdeskundigen. In deze discussie is centraal komen te staan de algemene vakkennis, die de vakman ten tijde van de voorangsdatum ter beschikking had, en het toepassen van deze vakkennis bij het oplossen van het probleem dat aan de werkwijze van conclusie 6 ten grondslag ligt. Hierbij is voorzichtigheid geboden, omdat de vraag niet is of de vakman op grond van zijn algemene vakkenis naar de geclaimde werkwijze *kon* worden geleid, maar of hij daarnaar *zou* worden geleid, waarvoor doorgaans een aanwijzing ('pointer') naar de geclaimde werkwijze vereist is. Bij het ontbreken van zulk een aanwijzing krijgt een betoog waarin de inventiviteit van de geclaimde werkwijze wordt ontkend licht het karakter van een wetenschappelijke verklaring 'achteraf' (met kennis van de geclaimde uitvinding) waarom de geclaimde werkwijze uitvoerbaar is.

10.2 Partijen verschillen van mening over de vraag welk document bij de beoordeling van de werkwijze volgens conclusie 6 als meest nabij gelegen stand der techniek dient te worden gekozen.

Het meest nabije document is, zo zal de vakman menen, niet het in het octrooi vermelde Amerikaanse octrooischrift US-A- 4.650.884, corresponderend met EP-A 0.171.943 (hierna ook: EP '943), waarvan Generieken uitgaan (pleitnotities in hoger beroep, onder 129, 245-246). Immers in EP '943 is het (-)-enantiomeer van de diol-base in het geheel niet genoemd, terwijl met de daaruit bekende werkwijze ook geen bereiding van escitalopram (of splitsing van het racemische citalopram) wordt beoogd, maar een bereiding van het racemaat. Door uit te gaan van EP '943 laten Generieken de impliciet in conclusie 6 gelegen keuze van de diol-base II geheel buiten beschouwing, hetgeen niet terecht is omdat uit het octrooi blijkt dat het (-)-enantiomeer nu juist daaruit wordt verkregen.

Idealiter zou uitgegaan moeten worden van een bekende werkwijze voor het bereiden van escitalopram, waarbij een tussenproduct ('precursor' of 'intermediate') van citalopram wordt gesplitst en een tussenproduct in escitalopram wordt omgezet. Echter, een dergelijke werkwijze is uit de stand der techniek niet bekend.

Wel is met name in het bovengenoemde artikel van D.F. Smith ('*Stereochemical Considerations of the Actions of Some Psychotropic drugs*' in *Pharmacopsychiatry*, 18 (1985) 225-230) een werkwijze voorgesteld voor het bereiden van escitalopram. Bij een dergelijk voorstel zal de vakman 'meelezen' dat het racemaat citalopram (zelf) wordt gesplitst (vgl. pleitnota Lundbeck in hoger beroep, onder 31).

Afgebakend van deze stand van de techniek kan conclusie 6 als volgt worden geredigeerd (waarbij voor de beknoptheid de vermelding van de niet giftige additiezouten is weggelaten):

'Werkwijze voor het bereiden van escitalopram, met het kenmerk, dat
- bij de bereiding wordt uitgegaan van de (op zichzelf bekende) diol-base II,
- de (-)-enantiomeer van de diol-base II wordt bereid of een monoester daarvan, en
- dit (-)-enantiomeer of monoester op een stereoselectieve wijze in escitalopram wordt omgezet.'

10.3 De Generieken hebben naar voren gebracht (pleitnotities in hoger beroep, onder 184-185): *'Op de prioriteitsdatum beschikte de gemiddelde vakman over een aantal standaard methoden die hij kon toepassen om de enantiomeren van een racemaat in handen te krijgen*¹⁴. Dit zijn:

- a) klassieke resolutie
- b) chirale chromatografie (HPLC)
- c) chirale synthese.

Al deze methoden leidden tot succes.'

Met deze laatste zin is blijkens deze pleitnotities niet bedoeld dat klassieke resolutie van citalopram (zelf) tot succes leidde, maar dat het in 1988 mogelijk was om door toepassing van klassieke resolutie van desmethylcitalopram en didesmethylcitalopram en omzetting van de gesplitste producten, de enantiomeren van citalopram te verkrijgen (pleitnotities Generieken in hoger beroep, onder 239-240). Overigens of de klassieke resolutie van citalopram (zelf) tot succes leidt, stond zelfs in 2009, dus vele jaren na de prioriteitsdatum van het octrooi nog ter discussie (zie de publicaties van C.R. Elati et al. in 'Organic Process Research & Development 2007, 11, 289-292' en in antwoord daarop de artikelen van R.J. Dancer et al. en het verdere debat in 'Organic Process Research & Development 2009, 13' blz. 23-43 (prod.12a-d in hoger beroep van Lundbeck).

10.4 Uit de opsomming van de drie 'standaardmethoden' (volgens Lundbeck bestonden er zelfs 13 splitsingsmethoden, vgl. memorie van grieven, onder 107) volgt naar het oordeel van het hof dat de vakman reeds hier voor een keuze uit een aantal mogelijkheden stond. Uit de stand van de techniek is weliswaar geen klassieke resolutie van citalopram (zelf) bekend, maar de vakman zal eerst die methode kiezen die het eenvoudigst is (waarbij de ruimtelijke vorm 'vast ligt'); meer ingewikkelde methoden zal hij laten rusten totdat hij een redelijke zekerheid heeft dat de gekozen eenvoudige methode niet tot resultaten leidt. De vakman die escitalopram wil bereiden zal beginnen met de in theorie meest eenvoudige, 'klassieke' resolutie van het (racemisch) citalopram zelf, het 'standaardgereedschap' voor de vakman (pleitnotities in hoger beroep van de Generieken, onder 187-189): *'Allereerst wordt het racemaat door reactie met een chiraal splitsingsmiddel (...) omgezet naar diastereomeren (...). Vervolgens worden de diastereomeren in de tweede stap gescheiden. (...) Daarna kunnen in de derde stap de gescheiden diastereomeren (...) worden omgezet naar de afzonderlijke enantiomeren van het racemaat.'*

Een eenvoudig voorbeeld van de klassieke resolutie is gegeven in het handboek "Modern Experimental Organic Chemistry" van R. M. Roberts et al. (1979) 411-413, sectie 19.2 (bijlage 6, bij de verklaring van Prof. Bickelhaupt (binder 3, productie 4 na tabblad 5, Ratiopharm): racemisch a-phenylethylamine laat men reageren met (+)-wijnsteenzuur ('+-tartaric acid') als optisch actief reagens (het splitsingsmiddel) om diastereomere zouten te vormen, deze te scheiden, waarna de gescheiden diastereomere zouten worden omgezet in het gewenste (+)-a-phenylethylamine en (-)-a-phenylethylamine. Het hierbij gebruikte splitsingsmiddel wijnsteenzuur ('tartaric acid') wordt ook in het octrooi genoemd. Ook de overige in het octrooi vermelde splitsingsmiddelen en oplosmiddelen zijn gebruikelijk (vgl. het handboek 'Topics in Stereochemistry' van N. L. Allinger et al. Vol. 6 (1971) 137 (bijlage 7) voor bijvoorbeeld (+)-tartaric acid (wijnsteenzuur), 'O,O'-Di-benzoyltartaric acid' en 'O,O'-Di-p-toluoyltartaric acid' en het handboek 'Basic Principles of Organic Chemistry' van J. D. Roberts et al. (1964) 598 (bijlage 8) voor 'mandelic acid' (amandelzuur) en 'camphorsulfonic acids' (kamfersulfonzuren) als splitsingsmiddelen voor basen.

Aannemelijk is dat de vakman de resolutie van citalopram (zelf) op analoge wijze zal uitvoeren.

10.5 Ten aanzien van de 'klassieke' resolutie van citalopram zelf is in het octrooi vermeld, dat deze niet succesvol was: *'Previous attempts to crystallize diastereomeric salts of citalopram enantiomers have failed.'* In zijn verklaring van 4 september 2008 heeft dr. Bøgesø deze vergeefse pogingen uitgebreid toegelicht.

De vakman staat dus opnieuw voor een keuze uit ten minste de door generieken genoemde methoden a), b) en c), maar nu een keuze, waarbij in de stand der techniek ieder aanknopingspunt ontbreekt dat wijst in de richting van het bereiden van de onderhavige enantiomeren; er zijn in de stand der techniek geen aanwijzingen op grond waarvan de vakman zou verwachten dat één van de methoden a), b) of c) tot succes zou leiden, bijvoorbeeld HPLC of chirale HPLC of bekende resoluties van aan citalopram nauw verwante ftalaanderivaten, zoals de verbindingen met een structuur volgens de algemene formule I van US-A 4.136.193. Deze laatste ontbreken geheel.

Kortom, de vakman betreedt geheel braak liggend terrein. Dit in tegenstelling tot de zaak Ranbaxy tegen Warner- Lambert ('Atorvastatine') (zie arrest Gerechtshof 's-Gravenhage van 21 februari 2008, IEPT20080221), aangehaald in de pleitnotities van de Generieken in eerste instantie (41 e.v.). Aldaar had men zich in de stand der techniek al uitvoerig bezighouden met de (klassieke) resolutie van nauw verwante verbindingen; de stand der techniek verschaftte als het ware een 'klaar liggend recept' voor de aldaar beoogde resolutie.

10.6 In de verklaring van Prof. Zwanenburg (productie 53 in hoger beroep van Lundbeck, onder 17) is te lezen: *'Knowing that the classical resolution of citalopram cannot be achieved directly, I would have considered starting with a known derivative or precursor (intermediate) of this compound. Two options are to be considered, firstly the ones in which the structural change compared with the final product is marginal and secondly the ones where the route from precursor to end product is more elaborate.'* Hieruit volgt dat de vakman de resolutie van een bekende precursor van citalopram zeker onder ogen zou hebben gezien. Bovendien zou de vakman aan de klassieke resolutie van zulk een precursor wellicht de voorkeur hebben gegeven boven een resolutie via een andere weg, bijvoorbeeld (chirale) HPLC, gezien het vermelde in de verklaring van Prof. Zwanenburg, onder 40: *'Concluding I can say that at Lundbeck, they tried using the state of the art at that time, to chromatographically resolve the citalopram racemate, but the technique had in those days too many limitations. This is in accordance with own experience with chiral HPLC.'*

Eenmaal zover gekomen, dient zich wederom een keuze aan: welke precursor biedt kans op succes. Lundbeck heeft erop gewezen (prod.18 in hoger beroep) dat er naast de diol-base nog ten minste 10 mogelijke precursors bestaan waaronder desmethylcitalopram, waarbij in de stand der techniek eveneens geen aanwijzingen zijn te vinden in een specifieke richting van onderzoek. En, als de vakman al aan de bekende (racemische) diol-base als precursor zou denken, rijst de vraag waarom hij dan deze diol-base zou verkiezen boven andere mogelijke precursors, bijvoorbeeld het bekende desmethylcitalopram (vgl. het artikel *'Quantitative structure-activity relationships in a series of selective 5-HT uptake inhibitors'* van A.J. Bigler, K.P. Bøgesø, A.Toft en V. Hansen in Eur. J. Med. Chem. 12, (1977) 280-295 (verbinding 48 op blz. 294) (prod. 9 in prima van Tiefenbacher) en de pleitnotities in hoger beroep van de Generieken, onder 201). Immers van deze bekende precursor, die volgens de Generieken ook leidt tot escitalopram, is bekend dat *'it could be readily converted back to citalopram using straightforward chemical steps which posed no threat to the integrity of the chiral centre or the cyano group.'* (vgl. verklaring dr. Bøgesø, onder 47 en pleitnotities in hoger beroep van de Generieken, onder 236), terwijl een stereoselectieve omzetting van (een enantiomeer van) de diol-base niet bekend is (ook niet uit US-A 4.650.884), zodat de vakman eerder aan desmethylcitalopram zal denken dan aan de diol-base.

Bovendien heeft het chirale koolstofatoom van de diol vier substituenten, een hydroxyl-groep, een dimethylaminopropylgroep en twee gesubstitueerde phenylgroepen, op grond

van welke structuur de vakman zal menen dat 'knutselen' (het uitvoeren van een intramoleculaire ringsluiting tot een cyclische ether waarbij de hydroxylgroep aan het chirale koolstofatoom betrokken is) aan zulk een verbinding, zeer wel racemisatie problemen met zich mee kan brengen. Dit vindt bevestiging in de verklaring van dr. Bøgesø, onder 78-88: *'By about 1984, when I began to think of initiating other alternative routes to resolve citalopram, I also considered asymmetric synthesis using a precursor or intermediate from a known synthetic route.'* (...)

'I recall that we discussed the possibility of resolving the diol as one of a number of alternative strategies during this project. However, we quickly dismissed it as we did not believe that it would work, for the following reasons.

The principal reason was that even if we were able to successfully resolve the diol, the subsequent step in the production process, to convert it to the final citalopram molecule, involves chemistry on the chiral carbon which we expected would result in racemisation of the enantiomer.(...)'

'Furthermore, a more thorough analysis of this 'diol'route presented further potential problems.'

(...).

'A further potential problem with this diol-ester strategy was the stability of any ester that formed (assuming a mono-ester was possible). Any ester used in such a resolution strategy had, on the one hand, to be stable enough that the diastereomers could be separated by chromatography or crystallisation; on the other hand, it should be labile enough that it could be removed under conditions that would not induce racemisation or affect the cyano group or any other part of the compound.' (de stabiliteit van de diol ester bleek inderdaad problematisch te zijn (zie verklaring dr. Bøgesø, onder 91 en het octrooi (Example 3) waarin de (met methaansulfonylchloride) veresterde diol-base in basisch milieu (triethylamine) een ringsluitingsreactie geeft die spontaan leidt tot racemisch citalopram, waaruit kan worden afgeleid dat de bedoelde monoester van de diol-base (bij bepaalde reactietemperaturen) niet stabiel genoeg is om te worden gesplitst).

Het is dan ook niet verwonderlijk dat men deze weg niet vervolgde omdat er nog andere mogelijkheden ter beschikking stonden: *"So although we considered this option, it was not one that we thought would be successful in resolving citalopram. Some years would elapse and many alternative methods to resolve citalopram were attempted before we were to attempt to use the diol route.'* (verklaring dr. Bøgesø, onder 88). Ook dit alles leidt de vakman weg van het gebruik van de diol-base (zie pleitnota Lundbeck, blz.25, i en ii).

10.7 Kortom, de vakman die de op zichzelf bekende diol-base uit de eerste kenmerkende stap van de werkwijze volgens de hierboven geformuleerde conclusie 6 als precursor wenst te gebruiken, dient al zoveel keuzen te maken - bij afwezigheid van duidelijke aanwijzingen in die richting - dat reeds met betrekking tot die eerste stap met recht van een systematisch onderzoek gesproken kan worden dat zeer wel octrooieerbaar kan zijn. Daaraan doet niet af dat in een dergelijk onderzoek de vakman bovengenoemde standaardmethoden gelijktijdig kan uitvoeren.

10.8 De Generieken zijn van mening dat, als men zover is gekomen dat men heeft besloten een precursor te kiezen, de keuze van de diol-base een voor de hand liggende, aantrekkelijke keuze is in het licht van US-A- 4.650.884. Zoals hierboven reeds aan de orde is geweest, gaat het daar om een werkwijze voor het bereiden van racemisch citalopram, waarbij de racemische diol-base in één stap in citalopram wordt omgezet waarbij de cyanide-groep stabiel is. Deze omzetting in één stap is een gedurende 3 uur met sterk zwavelzuur gekatalyseerde ringsluitingsreactie in toluen bij 80 °C.

Genoemde reactie volgens US '884 (racemaatbereiding) is dus een geheel andere reactie dan variant (a) en variant (b)+(c) (enantiomeerbereidingen), weergegeven in resp. de

schema's I en II van het octrooi (vgl. pleitnotities in hoger beroep van de Generieken, onder 243). De Generieken zeggen niet dat het voor de hand liggend is de individuele enantiomeren te bereiden (in een 'one-pot-procedure') met 'Mosher's acid' (schema I). Zij voeren aan dat conclusie 6 niet beperkt is tot variant (a) en bestrijden dat de 'normale' variant (b)+(c) - de werkwijze volgens schema II - inventief is.

Hoewel een 'pointer' in de richting van de bereiding van de enantiomeren van citalopram in US '884 niet te vinden is, lijkt het aannemelijk dat de vakman, eenmaal gekomen tot de keuze van het diol, US '884 in zijn beschouwingen betreffende zulk een bereiding zal betrekken; immers US '884 is in het octrooi nadrukkelijk genoemd.

11.1 Daarmee is men dan aangekomen op het punt waar de Generieken hun inventiviteitsaanval starten (met weglating van de keuze van het diol), namelijk bij de tweede en derde kenmerkende maatregel van conclusie 6 (zoals hiervoor geformuleerd) dat:

- *de (-)-enantiomeer van de diol-base II wordt bereid of een monoëster daarvan, en*
- *dit (-)-enantiomeer of monoëster op een stereoselectieve wijze in escitalopram wordt omgezet.*

11.2 Wat de tweede kenmerkende maatregel betreft zal de vakman standaard resolutiemethoden toepassen om de beide enantiomeren van de diol-base te verkrijgen, te beginnen met klassieke resolutie met gebruikelijke splitsingsmiddelen en oplosmiddelen, zoals hiervoor is toegelicht aan de hand van het eenvoudige voorbeeld van de klassieke resolutie van racemisch α -phenylethylamine ('Modern Experimental Organic Chemistry' van R. M. Roberts et al. (1979) 411-413).

Uit het octrooi blijkt (Example 2) dat racemisch diol met (+)-di-p-toluoyltartaric acid (als gebruikelijk splitsingsmiddel) wordt behandeld ter verkrijging van diastereomere zouten, die door kristallisatie worden gescheiden. Hierbij blijkt uit het octrooi niet dat deze 'klassieke' resolutie van de diol-base met moeilijkheden gepaard ging.

Wel een nieuw inzicht is dat deze diastereomere zouten zodanig stabiel zijn, dat deze zouten door kristallisatie kunnen worden gescheiden. Dat '*dit alleen al een research project is*' zoals Lundbeck stelt (pleitnota in hoger beroep van Lundbeck, blz. 25), wordt niet ingezien. Ook de vergeefse pogingen om citalopram met klassieke resolutie te splitsen, zoals in het octrooi vermeld, weerhouden de vakman niet van het toepassen van deze techniek op de diol-base, omdat de diol-base een van citalopram afwijkende structuur heeft, hetgeen bevestigd is door Prof. Zwanenburg (zie pleitnotities in hoger beroep van de Generieken, onder 267).

11.3 Wat de derde kenmerkende maatregel betreft hebben de Generieken erop gewezen (pleitnotities, onder 270-274) dat het tussen deskundigen van partijen altijd in confesso is geweest dat de gemiddelde vakman in de met sterk zwavelzuur gekatalyseerde ringsluitingsreactie gedurende 3 uur in toluen bij 80 °C volgens US '884, waarbij de racemische diol-base in één stap in racemisch citalopram wordt omgezet een SN1-reactie is en dat, ook al zou men daarbij uitgaan van (-) of (+) enantiomeerzuivere diol-base er toch racemisch citalopram ontstaat.

Daarvan uitgaande zou het probleem dat met de derde maatregel wordt opgelost ook geformuleerd kunnen worden als het zoeken naar een stereoselectief alternatief voor de bekende niet-stereoselectieve zwavelzuur gekatalyseerde SN1- ringsluitingsreactie.

Volgens de Generieken zal de vakman bij het zoeken naar een stereoselectieve reactie onmiddellijk denken, kort gezegd, aan, als enige resterende mogelijkheid, een stereoselectieve SN2-reactie in basisch milieu, waarbij de primaire OH-groep van de diol eerst wordt omgezet in een 'leaving' groep, zoals een methylsulfonylgroep (vgl. het octrooi Example 2), waarna vervolgens de tertiaire OH-groep als anion met het primaire koolstofatoom waar

deze 'leaving' groep aan vast zit reageert tot een vijf-ring, waarvoor de met elkaar reagerende atomen op een ideale afstand van elkaar zitten.

Deze stap is volgens de Generieken algemene vakkennis (waaronder de 'Baldwin Rules'), met verwijzing naar de verklaring van Prof. Bickelhaupt (binder 3, prod. 4 na tabblad 5, Ratiopharm, onder 5), waarin deze stap uitgebreid is toegelicht met aanhalen van een keur aan handboeken.

11.4 Wat betreft dit zoeken naar een stereoselectieve reactie is in de verklaring van dr. Bøgesø (89-101) te lezen: *'At this stage of the project, towards the end of 1987 and some 7 years after starting, we decided to look again at the diol route' (...)'At this point, we still needed to create a method to produce larger quantities of the enantiomers of citalopram. We therefore pursued the diol route further and sought to prepare diastereomeric salts of the diol with resolving agents. I proposed that Jens Perregaard attempt this resolution with di-p-toluoyltartaric acid. I do not recall if he tried other resolving agents beforehand. The reaction was successful and crystals were formed. (...)' 'Using the basic ring closure mechanism we had developed starting from the observation by Jens Perregaard of the spontaneous ring closure of an ester, we were able to convert this enantiomerically pure (-)diol, via an ester, to pure (+)enantiomer of citalopram.(...)' 'This reaction is described in reaction scheme II in the escitalopram patent.'*

Opvallend is dat toen Lundbeck eenmaal bedacht had de diol route weer op te pakken, aan het einde van 1987, het vrijwel onmiddellijk gelukte via deze route het gewenste escitalopram in handen te krijgen, hetgeen is genoteerd *'on pages 7 to 9 of notebook 136, and on pages 41 to 44 of notebook 135'* in bijlage 29 bij de verklaring van dr. Bøgesø (binder 5 in prima) . Bladzijde 9 is gedateerd 2 maart 1988, waarna de aanvraag voor het octrooi op 14 juni 1988 werd ingediend, zodat het vinden van deze derde maatregel slechts een tijdsbestek van 3 tot 6 maanden in beslag heeft genomen. Deze korte periode wijst erop dat met het nemen van de horde van de keuze van de diol, Lundbeck geen moeilijkheden meer ondervond met het toepassen van de algemene vakkennis wat betreft een SN₂-ringsluitingsreactie (van diolen met primaire en tertiaire OH-groepen op vergelijkbare posities ('1,4-diolen') in de stand der techniek), zodat de inventiviteit van de onderhavige werkwijze niet in de derde kenmerkende maatregel is gelegen.

12. Al het voorgaande overziende, is het hof van oordeel dat de inventiviteit van de werkwijze volgens conclusie 6 is gelegen in het toepassen van de diol-base als tussenproduct en dat, mede in aanmerking genomen, de voordelen die met de werkwijze volgens conclusie 6 worden verkregen (hoge optische zuiverheid van 99,6% voor het escitalopram, een vlot verlopende ringsluiting onder 'milde' reactie-omstandigheden (zie octrooischrift, blz. 6, regels 23-24)), deze werkwijze, als geheel gezien, voldoet aan het vereiste van inventiviteit.

Op de waarde (zie grief II (en subgrief 2f)) van het rapport van Matrix Laboratories van 27 november 2008 (productie 21 in prima van Tiefenbacher en Centrafarm), welk rapport betrekking heeft op de bereiding van de enantiomeren via desmethylcitalopram, behoeft het hof gezien het voorgaande niet meer in te gaan.

Inventiviteit van conclusie 7

13. Wat betreft conclusie 7 wordt opgemerkt dat deze conclusie onder bescherming stelt het afzonderlijke (-)-enantiomeer van de (bekende racemische) diol-base. Dit enantiomeer is nieuw (zie hiervoor onder 9). Aangezien de inventiviteit van conclusie 6 is gelegen in de keuze van de diol-base als uitgangsstof, is ook de door klassieke resolutie daaruit verkrijgbare en als tussenproduct in de werkwijze volgens conclusie 6 toepasbare (-)-enantiomeer inventief.

Bijzondere omstandigheden

14.1 De werkwijze volgens conclusie 6 is dus nieuw en inventief bevonden. Daarmee heeft Lundbeck tevens uitsluitende rechten verkregen voor het rechtstreeks daarmee verkregen escitalopram, dat weliswaar nieuw is, maar niet inventief.

14.2 Lundbeck heeft aangevoerd (pleitnota in hoger beroep, onder 6): *'Degene die de stand van de techniek met een nieuw product verrijkt krijgt (logischerwijze) absolute stofbescherming. Hij heeft immers alle verdere mogelijke toepassingen van die stof mogelijk gemaakt.'*

Deze stelling is onjuist. Absolute stofbescherming wordt verleend aan hem die voor het eerst de stand der techniek heeft verrijkt met een nieuw en inventief product.

Indien, zoals hier, de inventiviteit slechts gelegen is in de werkwijze waarmee het (nieuwe, doch niet inventieve) product voor het eerst wordt verkregen, is de stand van de techniek verrijkt met deze werkwijze en met het product verkregen volgens die werkwijze, voor welke werkwijze en product dan bescherming wordt verleend.

Zolang derden niet in staat zijn het product te verkrijgen via een wezenlijk andere bereidingswijze, zoals volgens Lundbeck hier het geval is, is er in feite sprake van een stofbescherming.

Naarmate er echter wezenlijk andere werkwijzen voor de bereiding van het product aan de stand van de techniek worden toegevoegd, vallen de daarmee verkregen producten, indien toegepast door een derde, niet onder de werkwijze-conclusie van het octrooi.

14.3 Volgens de uitspraak T 296/87 van de TKvB kunnen 'bepaalde omstandigheden' een (nieuw) enantiomeer inventiviteit verlenen, bijvoorbeeld, *'wenn es um Verbindungen mit mehr als einem asymmetrischen Kohlenstoffatom geht, so daß sich die Zahl der in Frage kommenden Isomeren exponentiell vervielfacht. Ferner mag in einem Fall, wo schon das zugrundeliegende Racemat zwar bekannt ist, aber abseits des Entwicklungstrends liegt, die durch dessen Aufspalten erfolgende Bereitstellung der Enantiomeren erfinderisch sein. Auch sind weitere Fälle denkbar - z.B. Gewinnung aktiver oder qualitativ anders wirkender Enantiomeren aus im wesentlichen inaktiven bzw. verschieden wirkenden Racematen-, in denen sich ein anderes Ergebnis aufdrängt.'*

Deze door de TKvB opgesomde gevallen zijn alle gevallen gelegen binnen het kader van een normale inventiviteitsbeoordeling. Dat, zoals in het onderhavige geval, het vinden van een nieuwe en inventieve werkwijze voor het bereiden van een enantiomeer voldoende zou zijn voor het verlenen van bescherming voor het enantiomeer per se, in het geval het enantiomeer nieuw is, doch niet inventief, kan hierin niet worden gelezen.

In de procedure is ook een beroep gedaan op uitspraak T 595/90 van de TKvB betreffende *'a grain-oriented silicon steel sheet'*. Headnote 2 luidt als volgt: *'A product which can be envisaged as such with all the characteristics determining its identity, including its properties in use, i.e. an otherwise obvious entity, may become non-obvious and claimable as such, if there is no known way or applicable (analogy) method in the art to make it and the claimed methods for its preparation are the first to achieve this and do so in an inventive manner.'*

14.4 Een reden waarom dit zo zou zijn wordt niet gegeven. Dan volgt (punt 5 van de "Reasons"): *'Conversely, should the method claims not be allowable because their subject-matter is obvious, then the product claim linked to them in the respective request could not be allowable either on the basis of the method alone. The allowability of the method claims must therefore also be investigated.'*

Bij de beoordeling van de werkwijze claims werd geoordeeld dat deze niet inventief waren en leidden tot een 'sheet' met de kenmerken van de hoofdconclusie die gericht was op het product *per se*. Deze productconclusie miste dan ook inventiviteit.

Naar analogie van deze uitspraak zou men kunnen menen, dat een nieuw, doch niet inventief enantiomeer toch nog inventief kan worden geacht, indien de werkwijze waarmee het wordt bereid nieuw en inventief is en er op de prioriteitsdatum geen bekende werkwijzen bestonden waarmee het enantiomeer kon worden verkregen.

De bewijslast van dit laatste berust dan bij de houder van het op het enantiomeer gerichte octrooi, zo zou afgeleid kunnen worden uit de eveneens in deze procedure genoemde uitspraak T 990/96 van de TKvB, betrekking hebbende op '*Purity of chemical compound no new element*': *'It is common practice for a person skilled in the art of preparative organic chemistry to (further) purify a compound (...). Since as a rule, conventional methods for the purification of low molecular organic compounds are within his common general knowledge, a document disclosing a low molecular chemical compound and its manufacture makes normally available this compound for the public in the sense of Article 54 EPC in all desired grades of purity. (...) If a party alleges that this general rule would not be applicable in a particular case, then the burden of proving the existence of such an exceptional situation, e.g. of a situation where all prior attempts to achieve a particular degree of purity by conventional purification processes have failed, lies with the party who alleges such a situation'*. In deze uitspraak werd overigens aangenomen dat van een uitzonderlijke situatie geen sprake was en werd, zoals in T 595/90, de gevraagde stofconclusie geweigerd.

Lundbeck heeft dienaangaande geen specifiek bewijsaanbod gedaan.

De Generieken hebben in dit verband opgemerkt (pleitnotities in prima, onder 15 en conclusie van antwoord in reconventie, onder 13) '*In de jurisprudentie van de Technical Board of Appeal van het EOB hebben wij echter geen enkel voorbeeld kunnen vinden van een enantiomeer van een bekend racemaat dat in oppositie inventief werd geoordeeld*', hetgeen door Lundbeck niet is bestreden.

Bij deze stand van zaken ziet het hof geen reden om de conclusies 1-5 inventief te achten om redenen die het stelsel van de Rijksoctrooiwet 1995 te buiten gaan.

14.5 Verder wordt nog het volgende overwogen.

De Generieken hebben voorts nog opgemerkt (zie onder meer memorie van antwoord, onder 156) '*dat in casu absolute stofbescherming in geen verhouding staat tot de (mogelijke) bijdrage van Lundbeck aan de stand der techniek, te weten het verschaffen van een werkwijze*' onder aanhalen van het beginsel van 'proportionaliteit' neergelegd in onder meer de uitspraak T 939/92 van de TKvB inzake 'Agrevo' waarin is overwogen: '*that it has for long been a generally accepted legal principle that the extent of the patent monopoly should correspond to and be justified by the technical contribution to the art (see T 409/91 (...) and T 435/91 (...)) Now, whereas in both the above decisions this general legal principle was applied in relation to the extent of the patent protection that was justified by reference to the requirement of Articles 83 and 84 EPC, the same legal principle also governs the decision that is required to be made under Article 56 EPC, for everything falling within a valid claim has to be inventive. If this is not the case, the claim must be amended so as to exclude obvious subject-matter in order to justify the monopoly.*'

In 'Agrevo' wordt van 'bijzondere omstandigheden' (of 'exceptional situation' in de zin van T 990/96) waaronder van het bedoelde 'legal principle' zou kunnen worden afgeweken niet gerept. Toegespitst op het onderhavige geval waarin de inventiviteit uitsluitend is gelegen in de werkwijze en niet in het escitalopram *per se*, dienen de conclusies 1-7 van het octrooi zodanig te worden geamendeerd dat de voor de hand liggende stofconclusies 1-5 worden geschrapt om tot het juiste monopolie op basis van de conclusies 6 (en 7) te komen.

14.6 Op grond van hetgeen onder 14.4 en 14.5 is overwogen wordt dan (naar het oordeel van het hof, terecht) voorkomen dat derden die, uitgaande van dezelfde stand van de techniek als Lundbeck (het artikel van D.F. Smith uit 1985, zie hierboven), wezenlijk andere werkwijzen vinden om escitalopram te bereiden - bijvoorbeeld door met klassieke resolutie het bekende racemische desmethylcitalopram (een wezenlijk andere precursor dan de diolbase) te splitsen in het (-)- en (+)- enantiomeer daarvan en deze enantiomeren (op bekende eenvoudige wijze, vgl. verklaring dr. Bøgesø, onder 47) om te zetten in het (-)- en (+)- enantiomeer van citalopram - en welke derden dus op geen enkele wijze voortbouwen op enige verdienste van Lundbeck, met het door hen bereide escitalopram onder het onderhavige octrooi zullen vallen.

14.7 Samenvattend: de in de voornoemde uitspraken van de TKvB aangeduide (doch nog niet tot toepassing gekomen) ontwikkeling ten gunste van octrooihouders op grond van 'bijzondere omstandigheden' botst hier op het beginsel van 'proportionaliteit'; er is in het onderhavige geval echter geen reden de octrooihoudster te belonen buiten haar inventieve bijdrage aan de stand van de techniek.

Andere jurisdicties

15. Door partijen is een groot aantal uitspraken overgelegd in overeenkomstige zaken die in andere landen gediend hebben. In deze uitspraken (in hoogste instantie) zijn de stofconclusies 1-5 in stand gebleven op grond van, kort gezegd, de inventiviteit van de werkwijze. Een discussie ten aanzien van het beginsel van 'proportionaliteit' ontbreekt echter, behoudens in de uitspraak in het Verenigd Koninkrijk.

Wat de uitspraak in het Verenigd Koninkrijk betreft wordt opgemerkt dat in eerste instantie is geoordeeld dat de stofconclusies 1-5 aan het vereiste van nieuwheid en inventiviteit voldeden. Geconfronteerd met de vraag naar de 'proportionaliteit' heeft de rechter in eerste instantie de absolute stofbescherming gecorrigeerd in die zin dat het octrooi slechts nawerkbaar werd geacht voor zover de werkwijze volgens conclusie 6 werd toegepast. De conclusies 1-5 waren te ruim.

In hoger beroep stonden dus de nieuwheid en de inventiviteit van de stofconclusies vast. Daarvan uitgaande oordeelde de appelrechter dat bij nieuwe en inventieve stofconclusies slechts één bereidingswijze van de stof voldoende is om het octrooi over de volle omvang nawerkbaar te doen zijn. De hoogste Engelse rechter heeft de uitspraak van de appelrechter bekrachtigd.

In het Verenigd Koninkrijk is derhalve niet in hoogste instantie geoordeeld omtrent het geval van een nieuwe, doch niet inventieve stof die wordt bereid met een nieuwe en inventieve werkwijze.

(...)

3. Het geschil

3.1. Lundbeck vordert:

1. Sandoz te verbieden om op enigerlei wijze betrokken te zijn bij (directe en/of indirecte) inbreuk op het Aanvullend Beschermingscertificaat met nummer 300155;
2. Sandoz te bevelen binnen 2 weken na betekening van het in deze te wijzen vonnis aan Lundbeck schriftelijk opgave te verstrekken van alle afnemers aan wie Sandoz producten heeft verkocht, verhuurd, afgeleverd en/of daartoe heeft aangeboden, die vallen onder de beschermingsomvang van het Aanvullend Beschermingscertificaat met nummer 300155;

-
3. Sandoz te bevelen binnen 24 uur na betekening van het te deze te wijzen vonnis aan ieder van de voornoemde afnemers een aangetekende brief en e-mail te zenden met uitsluitend de navolgende inhoud en zonder bijschrift:

“Wij zijn verplicht u te informeren dat de Voorzieningenrechter van de Rechtbank te 's-Gravenhage bij vonnis van [...] naar voorlopig oordeel heeft beslist dat de door ons op de markt gebrachte escitalopram producten inbreuk maken op het Aanvullend Beschermingscertificaat met nummer 300155 van Lundbeck A/S, en dat deze producten derhalve niet langer mogen worden aangeboden, verkocht of geleverd, dan wel gebruikt of in voorraad worden gehouden. Wij verzoeken U hierbij om alle voornoemde producten die zich onder u bevinden aan ons te retourneren. Wij zullen dan onmiddellijk de aankoopprijs en alle kosten in verband met de retournering van de producten aan U vergoeden.”

Sandoz B.V.

[naam en handtekening van een wettelijk vertegenwoordiger van Sandoz B.V.]”

dan wel een brief van zodanige inhoud of vorm als de Voorzieningenrechter van de Rechtbank 's-Gravenhage in goede justitie zal bepalen, een en ander onder de verplichting om gelijktijdige kopieën van alle te verzenden brieven te verschaffen aan Lundbeck.

4. Sandoz te bevelen aan Lundbeck per overtreding van het onder 3.1. bedoelde verbod en voor iedere niet (gehele c.q. deugdelijke) nakoming van de onder 3.2. en/of 3.3. bedoelde bevelen aan Lundbeck een dwangsom te betalen van Euro 50.000,-- dan wel, ter keuze van Lundbeck, aan Lundbeck een dwangsom te betalen van Euro 25.000,-- per betrokken product, of per dag, een gedeelte van een dag voor een gehele gerekend, dat de betrokkenheid van Sandoz bij directe of indirecte inbreuk op het Aanvullend Beschermingscertificaat met nummer 300155 na de betekening van in dezen te wijze vonnis zal voortduren of de onder 3.2 en/of 3.3, bedoelde bevelen na de betekening van het in dezen te wijze vonnis niet geheel en deugdelijk worden nagekomen, waarbij de dwangsommen verschuldigd zijn per niet (geheel en deugdelijk) nagekomen verbod of bevel;
5. Sandoz te veroordelen in de kosten van het geding, met inachtneming van hetgeen is bepaald in artikel 1019h Rv;
6. Het in deze te wijzen vonnis uitvoerbaar bij voorraad te verklaren.

3.2. Ter onderbouwing van haar vorderingen voert Lundbeck het volgende aan. Primair bevatten de producten van Sandoz escitalopram en vallen zodoende onder de beschermingsomvang van stofconclusie 1 van EP 066. Door deze producten op te nemen in de G-Standaard heeft Sandoz inbreuk gemaakt op het ABC, voor zover dit de bescherming verleent conform conclusie 1 van EP 066. De overwegingen van het hof bevatten een kennelijke juridische misslag waar het de vernietiging van conclusie 1 betreft zodat de door Lundbeck ingestelde cassatie zal slagen en zodoende conclusie 1 voor geldig moet worden gehouden. Het doen opnemen door Sandoz van deze producten in de G-Standaard is een voor-teken van de op hande zijnde marktintroductie. Het op de markt brengen van een generiek geneesmiddel zou voor Lundbeck een snelle daling van haar marktaandeel betekenen van 60 tot 80%. Tevens zou Lundbeck met een aanzienlijke prijserosie worden geconfronteerd. De schade die Sandoz lijdt indien zij haar marktintroductie zou uitstellen tot er duidelijkheid in

de cassatie is of, beter nog, tot na het verstrijken het ABC, is veel geringer. Zelfs het zeer kort op de markt zijn van het generieke product zal Lundbeck aanzienlijke schade berokkenen door de onmiddellijke verstoring van de markt.

3.3. Subsidiair legt Lundbeck aan haar vordering ten grondslag dat Sandoz inbreuk maakt op haar ABC voor zover dit bescherming verleent conform (het rechtstreeks verkregen voortbrengsel van) werkwijzeconclusie 6 van EP 066. Het escitalopram van Sandoz is door middel van deze beschermde werkwijze zijn gefabriceerd. Het escitalopram van Sandoz bevat verontreinigingen die ondubbelzinnig wijzen op de toepassing van de geöctrooieerde werkwijze. Dit zijn de zogenaamde ‘Grignard onzuiverheid’ en de ‘diol onzuiverheid’. Op grond van artikel 70 lid 8 ROW is het aan Sandoz om aannemelijk te maken dat haar escitalopram niet is vervaardigd volgens deze werkwijze.

3.4. Sandoz voert gemotiveerd verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling

Conclusie 1

4.1. Primair stelt Lundbeck dat er sprake is van kennelijke juridische misslagen in het arrest van het hof. Kort gezegd, stelt zij dat het hof weliswaar aanneemt dat het (S)-enantiomeer nieuw is en de door Lundbeck in conclusie 6 neergelegde werkwijze om dat enantiomeer te maken nieuw en inventief, maar dat het hof niettemin ten onrechte oordeelt dat stofconclusie 1 inventiviteit ontbeert. De voorzieningrechter is met Lundbeck van oordeel dat er het nodige is af te dingen op de redenering van het hof. Als een gemiddelde vakman immers slechts langs inventieve weg de nieuwe stof (escitalopram) kan verkrijgen is er kennelijk inventieve denkarbeid nodig geweest om tot deze stof te komen en is de stof logischerwijze om die reden inventief, ook al lag op zich het bestaan van de stof wellicht voor de hand. Onjuist lijkt het derhalve de aanvullende eis aan een stofconclusie te stellen dat de stof ook nog eens op zichzelf – dus los van de werkwijze om deze te maken – inventief moet zijn.

4.2. Het hof voert ter nadere motivering aan dat het in feite slechts de werkwijze is die de octrooihouder aan de stand van de techniek heeft toegevoegd (“technical contribution”) zodat – onder verwijzing naar T 939/92 (Agrevo) een verder gaand monopolie niet gerechtvaardigd is. Ook op die redenering lijkt naar voorlopig oordeel het nodige af te dingen. Lundbeck heeft immers dankzij haar inventieve werkwijze voor het eerst het (S)-enantiomeer (in nagenoeg pure vorm) ter beschikking gesteld, waar dit voorheen langs klassieke weg nog niet was gelukt (zoals het hof heeft aangenomen). De stand van de techniek is op de voorrangdatum dankzij de uitvinders van het octrooi dus niet alleen een werkwijze maar ook de daaruit voortkomende stof, het (S)-enantiomeer, rijker geworden. Hierdoor kan de wetenschap met die stof “aan de slag” en daaraan verder onderzoek doen, bijvoorbeeld in welke doseringen het zijn beste werking vertoont, of er nog andere toepassingen zijn, of het veiliger is dan de racemische variant en zo voort. Eventuele later gevonden inventieve werkwijzen om tot de stof te komen dragen alleen die werkwijze bij maar missen de bijdrage aan de stand van de techniek in de vorm van een nieuwe stof van het octrooi. Het lijkt dan ook minder juist, zoals het hof in r.o. 14.2 doet, om de bijdrage van de eerste terbeschikkingstelling van de stof te belonen met een monopolie van minder dan 20 jaren zoals de wet voorschrijft doch deze te koppelen aan de bescherming als rechtstreeks verkregen

voortbrengsel van de werkwijze. Volgens die redenering worden immers in wezen zowel de eerste als de latere inventieve bereidingswijzen voor een stof over één kam geschoren en wordt het afhankelijk van min of meer toevallige omstandigheden zich voordoend na de prioriteitsdatum (namelijk hoe snel andere werkwijzen voor handen komen), hoe lang het octrooimonopolie van de uitvinder duurt. Het zal bovendien ook juist aan het eventuele succes van het nieuw ter beschikking gestelde product liggen (wat weer slechts kan worden vastgesteld na onderzoek daaraan, hetgeen Lundbeck voor het eerst mogelijk heeft gemaakt) of en hoeveel incentive er is andere werkwijzen te vinden om tot de stof te komen. De vaststelling van het hof dat derden met latere werkwijzen op geen enkele wijze voorbouwen op de verdienste van Lundbeck lijkt dan ook voorshands hier onvoldoende bij stil te staan (r.o. 14.6 in fine).

Dit kan met een voorbeeld wellicht beter inzichtelijk worden gemaakt. Stel dat 10 jaren nadat een nieuwe stof voor het eerst op inventieve wijze is bereid, een andere werkwijze wordt ontwikkeld. Vanzelfsprekend is niemand het te doen om slechts toepassing van die werkwijze. Het gaat om het product van de werkwijze, de stof, en dat die nu ook op een andere wijze kan worden gemaakt. De vinder van de latere werkwijze kan dan profiteren van 10 jaren onderzoek aan de stof, juist omdat deze stof al eerder door een ander ter beschikking is gesteld.

4.3. Het oordeel van het hof staat naar voorlopig oordeel voorts op gespannen voet met bestendige jurisprudentie van (de Technische Kamers van Beroep van) het EOB. Zie de Case Law BOA EPO 2010, p. 210-211 (onderstrepingen vzr):

T 595/90 (OJ 1994, 695) was concerned with the inventiveness of a product which could be envisaged as such but for which no known method of manufacture existed. Accordingly, a product which could be envisaged as such with all characteristics determining its identity including its properties in use, i.e. an otherwise obvious entity, might nevertheless become non-obvious and claimable as such, if there was no known way or applicable (analogous) method in the art for making it and the claimed methods for its preparation were therefore the first to achieve this and do so in an inventive manner (T 268/98, T 441/02).

In **T 803/01** the board concluded that by analogy with **T 595/90**, the decisive question in the case in point was whether the polylactide in the claimed degree of purity was achievable at the priority date of the application in suit or whether there was an obvious way leading to it. But as this was not the case, the board concluded that the claimed subject-matter involved an inventive step.

In **T 233/93** the combination of properties defining the claimed products had been a desideratum which the skilled community had striven to achieve. These properties, however had been considered to be irreconcilable. The board stated that such a desired product, which may appear obvious per se, may be considered non-obvious and be claimable as such, if there is no known method in the art to make it and the claimed methods for its preparation are the first to produce it and do so in an inventive manner (T 1195/00).

Dat in T 595/90 uiteindelijk de stofconclusie geweigerd is, zoals het hof opmerkt, doet aan het voorgaande niet af. Deze is immers geweigerd omdat de werkwijze uiteindelijk niet inventief werd bevonden.

4.4. Of voorgaande twijfels aan het oordeel van het hof de Hoge Raad zullen bewegen het arrest te casseren is voorshands evenwel niet dusdanig vanzelfsprekend dat er in dit kort geding vanuit kan worden gegaan dat conclusie 1 geldig is en daarop zelfs een inbreukverbod kan worden gebaseerd. De voorzieningenrechter laat nog daar dat Sandoz heeft aangevoerd dat zelfs als het arrest op deze gronden zou worden gecasseerd, de zaak terugverwezen zal worden om over nog andere geschilpunten te beslissen, waaronder de door hen ingestelde incidentele cassatiemiddelen alsmede het Matrix-rapport, welk rapport de rechtbank overtuigde (r.o. 6.24) om de stofconclusie niet inventief te achten doch waarop het hof niet meer in is gegaan (r.o. 12 in fine). Dit betekent dat de vorderingen voor zover zij zien op conclusie 1 bij deze stand van zaken moeten worden afgewezen, mede ook gelet op hetgeen hierna is te overwegen met betrekking tot conclusie 6.

Conclusie 6

4.5. Subsidiair stelt Lundbeck zich op het standpunt dat Sandoz inbreuk maakt op conclusie 6, en het daarop gebaseerde ABC, doordat het escitalopram van Sandoz is aan te merken als het rechtstreeks verkregen voortbrengsel van die werkwijze, althans die werkwijze voor een deel van het escitalopram wordt toegepast om het rendement van de productie te verhogen. De voorzieningenrechter overweegt als volgt.

4.6. In dit kort geding heeft Sandoz niet gemotiveerd bestreden dat het citalopram verkregen na toepassing van werkwijzeconclusie 6 op de prioriteitsdatum als nieuw moet worden beschouwd in de zin van artikel 70 lid 8 ROW, zoals Lundbeck (onder verwijzing naar het arrest van het hof) heeft gesteld. Sandoz stelt nog dat het niet redelijk zou zijn om het bewijsvermoeden van artikel 70 lid 8 ROW toe te passen op een weliswaar nieuwe maar niet inventieve stof, doch die redenering strookt voorshands niet met de in dit opzicht duidelijke tekst van de wet. Ofschoon het juist is, zoals Sandoz stelt, dat de voorzieningenrechter in kort geding niet strikt gebonden is aan de wettelijke bewijsregels, dient hij wel een inschatting te maken van de uitkomsten van een bodemprocedure, waarin die regels van toepassing zijn. In zoverre zal de kort geding rechter derhalve moeten toetsen of het waarschijnlijk is dat Sandoz aannemelijk zal kunnen maken in een daartoe strekkende bodemprocedure dat zij een andere werkwijze volgt omdat zij anders wordt vermoed de geotrooieerde werkwijze toe te passen. De logica dicteert daarbij voorts dat Sandoz dit aannemelijk zal moeten maken voor wat betreft alle escitalopram die zij op de markt brengt en dat daar dus niet in meer of mindere mate escitalopram volgens de geotrooieerde werkwijze aan toe is gevoegd (vgl. HR 19 april 1968, NJ 1969, 302 m.nt. H.B.).

4.7. Voorshands oordelend is Sandoz daarin niet geslaagd. Zij stelt dat haar escitalopram door Dr. Reddy's te India wordt geleverd en wordt vervaardigd door toepassing van de niet inbreukmakende, zogenaamde aminochloride methode. Zij heeft overgelegd een klein deel van de Drug Master File (DMF) die is ingediend bij het College ter beoordeling van Geneesmiddelen. Aangezien slechts delen zijn overgelegd, kan voorshands niet worden uitgesloten dat in de niet overgelegde of witgemaakte gedeeltes, geen verwijzingen zijn opgenomen naar eventuele toeleveranciers van Dr. Reddy's (die de werkwijze van conclusie 6 toepassen) of zelfs die werkwijze tevens wordt genoemd. Voorts is er slechts één verklaring van een werknemer van Dr. Reddy's overgelegd die onder verwijzing naar wederom de slechts ten dele overgelegde DMF stelt dat Dr. Reddy's uitsluitend de in de DMF beschreven synthese route toepast. Deze verklaring van in wezen een partij (of in ieder geval werknemer van een rechtspersoon die een groot belang heeft bij de uitkomst van deze procedure) wordt niet verder door enig onafhankelijk bewijs ondersteund en laat bovendien nog altijd de mogelijkheid open dat (ook) de geotrooieerde werkwijze wordt toegepast, omdat deze verwijst naar de slechts ten dele overgelegde DMF.

4.8. Hierbij komt dat Lundbeck met rapporten van deskundigen heeft onderbouwd dat er verontreinigingen in het Sandoz-product voorkomen die wijzen in de richting van toepassing van de geotrooieerde werkwijze. Zo komt daarin de door partijen als de “Grignard-impurity” aangeduide onzuiverheid voor die – zelfs volgens de deskundigen van Sandoz – eerder kenmerkend is voor de geotrooieerde werkwijze dan voor de aminochloride methode. Hetzelfde heeft te gelden voor de aanwezigheid van escitalopramdiol, dat een tussenproduct is in de geotrooieerde werkwijze maar niet in de aminochloride werkwijze. Weliswaar heeft Sandoz met deskundigenrapporten onderbouwd gesteld dat die verontreinigingen theoretisch tevens kunnen ontstaan bij toepassing van de aminochloride werkwijze, maar de deskundigen van Lundbeck hebben die theoretische onderbouwingen als onwaarschijnlijk van de hand gewezen. In elk geval ontbreekt ieder proefondervindelijk bewijs dat de theoretische suggesties van (de deskundigen van) Sandoz ook in de praktijk bewaarheid worden. Bijvoorbeeld, zoals ter zitting door de voorzieningenrechter werd gesuggereerd, had Sandoz een analyse kunnen laten doen van (bedoelde) verontreinigingen in een product dat is verkregen door nauwgezette, onafhankelijk gecontroleerde, nawerking van de aminochloride methode (al dan niet met inachtneming van eventuele van belang geachte reactieomstandigheden bij Dr. Reddy’s). Voor zover zij dit bestrijdt, had Sandoz naar voorlopig oordeel geruime tijd om een dergelijk onderzoek op touw te zetten. Zij kon immers door de vele, reeds meer dan een jaar geleden gestarte, buitenlandse procedures tegen haar en andere generieke producenten, afleiden dat Lundbeck afnemers van door Dr. Reddy’s geproduceerd escitalopram verwijt (deels) gebruik te maken van de geotrooieerde werkwijze.

4.9. Aan het voorgaande doet niet af dat Sandoz heeft betwist dat de resultaten van onderzoek naar de verontreinigingen als uitgevoerd door Dr. Hansen, deskundige ingeschakeld door Lundbeck, juist zouden zijn. Zij heeft daartegenover immers geen eigen rapportage gesteld die het tegendeel aantoonde; slechts theoretische bezwaren tegen die resultaten formuleren (onder verwijzing naar haar deskundige Dr. Robertson), is onvoldoende, gelet ook op hetgeen Dr. Kronberg, deskundige van Lundbeck, daar weer tegenin heeft gebracht.

4.10. Bij dit alles moet tevens bedacht worden dat de methode van het octrooi volgens de met de verklaring van Prof. Kim Dam-Johansen door Lundbeck onderbouwde, maar door Sandoz onvoldoende gemotiveerd weersproken, stellingen bijna 10x hogere opbrengst heeft dan de aminochloride methode. Aldus is er onvoldoende weersproken een aanzienlijke economische prikkel om de geotrooieerde werkwijze toe te passen en bijvoorbeeld het rendement van de aminochloride methode op te vijzelen door bijmenging met escitalopram verkregen langs de geotrooieerde weg. Wellicht zou Dr. Reddy’s daarmee haar goede naam op het spel zetten, maar het is – ook in octrooizaken – wel vaker voorgekomen dat respectabele bedrijven hun winsten op oneigenlijke wijzen proberen te verbeteren.

Slotsom

4.11. Het mag zo zijn dat het bewijs dat Lundbeck aandraagt niet waterdicht is, maar Sandoz verliest met dat verwijt uit het oog dat het aan haar is om aannemelijk te maken dat zij de geotrooieerde werkwijze in het geheel niet toepast. Nu zij daar voorshands niet in is geslaagd, moet het gevraagde verbod worden toegewezen. Dat het verbod ook zou moeten gelden voor “op enigerlei wijze betrokken te zijn bij”, is niet nader toegelicht en zal worden afgewezen. Zij heeft met haar vermelding in de G-standaard inbreuk op conclusie 6 van het octrooi gemaakt. Uit het op te leggen verbod volgt dat Sandoz die vermelding zal hebben te verwijderen bij de eerstvolgende keer dat dit redelijkerwijs mogelijk is. Niet aannemelijk is dat Sandoz in Nederland inmiddels al escitalopram zou hebben uitgeleverd. Zonder nadere toelichting, die ontbreekt, valt dan niet in te zien dat het daarnaast nodig is om ook nog rectificatie, recall en opgaven te doen, zodat deze vorderingen zullen worden afgewezen. San-

doz zal als de hoofdzakelijk in het ongelijk gestelde partij in de proceskosten van Lundbeck worden veroordeeld, volgens afspraak tussen partijen te begroten op € 90.000,-. Ambtshalve zal de termijn in verband met 1019i Rv worden gesteld op 6 maanden na heden.

5. De beslissing

De voorzieningenrechter

5.1. verbiedt Sandoz (directe en/of indirecte) inbreuk op het Aanvullend Beschermingscertificaat met nummer 300155 (volgens conclusie 6 van EP 066);

5.2. beveelt Sandoz per overtreding van het onder 5.1. bedoelde verbod aan Lundbeck een dwangsom te betalen van Euro 10.000,-- dan wel, ter keuze van Lundbeck, aan Lundbeck een dwangsom te betalen van Euro 50.000,-- per dag, een gedeelte van een dag voor een gehele gerekend;

5.3. veroordeelt Sandoz in de kosten van deze procedure, begroot op € 90.000;

5.4. bepaalt ambtshalve de termijn voor het instellen van een eis in de hoofdzaak als bedoeld in artikel 1019i Rv op zes maanden na dagtekening van dit vonnis;

5.5. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

5.6. wijst het meer of anders gevorderde af.

Dit vonnis is gewezen door mr. E.F. Brinkman en in het openbaar uitgesproken op 14 augustus 2012 in aanwezigheid van de griffier.