

# arrest

---

## GERECHTSHOF 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

Zaaknummers: 200.044.332/01, 200.081.980/01 en 200.081.996/01

Zaak-/rolnummers rechtbank: 312468 / HA ZA 08-1827  
314574 / HA ZA 08-2142  
314783 / HA ZA 08-2172

**arrest d.d. 24 januari 2012**

in de zaak met zaaknummer 200.044.332/01 van

de vennootschap naar vreemd recht **H. LUNDBECK A/S**,  
gevestigd te Valby-Kopenhagen, Denemarken,  
appellante,  
hierna te noemen: Lundbeck,  
procesadvocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te 's-Gravenhage,  
behandelend advocaat: mr W.A. Hoyng te Amsterdam,

tegen

de vennootschap naar vreemd recht **ALFRED E. TIEFENBACHER GmbH**,  
gevestigd te Hamburg, Duitsland,  
geïntimeerde,  
hierna te noemen: Tiefenbacher  
advocaat: mr M.H.J. van den Horst te 's-Gravenhage;

in de zaak met zaaknummer 200.081.980/01 van

de vennootschap naar vreemd recht **H. LUNDBECK A/S**,  
gevestigd te Valby-Kopenhagen, Denemarken,  
appellante,  
hierna te noemen: Lundbeck,  
procesadvocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te 's-Gravenhage,  
behandelend advocaat: mr W.A. Hoyng te Amsterdam,

tegen

**CENTRAFARM SERVICES B.V.**,  
gevestigd te Etten-Leur,  
geïntimeerde,  
hierna te noemen: Centrafarm,  
advocaat: mr. M.H.J. van den Horst te 's-Gravenhage;

↳

en in de zaak met zaaknummer 200.081.996/01 van

de vennootschap naar vreemd recht **H. LUNDBECK A/S**,  
gevestigd te Valby-Kopenhagen, Denemarken,  
appellante,  
hierna te noemen: Lundbeck,  
procesadvocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te 's-Gravenhage,  
behandelend advocaat: mr W.A. Hoyng te Amsterdam,

tegen

de vennootschap naar vreemd recht **RATIOPHARM GmbH**,  
gevestigd te Ulm, Duitsland  
geïntimeerde,  
hierna te noemen: Ratiopharm,  
procesadvocaat: mr. E. Grabandt te 's-Gravenhage,  
behandelend advocaat: mrs R.E. Ebbink en M.G.R. van Gardingen, beiden te Amsterdam.

Geïntimeerden 1, 2 en 3 zullen tezamen ook worden genoemd: de Generieken.

### **De procedures**

Lundbeck is bij exploit van 22 april 2009 in hoger beroep gekomen van het vonnis van de rechtbank 's-Gravenhage van 8 april 2009, gewezen in de zaken tussen respectievelijk Tiefenbacher, Centrafarm en Ratiopharm als eiseres in conventie, tevens verweerster in (voorwaardelijke) reconventie en Lundbeck telkens als gedaagde in conventie, eiseres in (voorwaardelijke) reconventie voor zover betreft de beslissingen in conventie. Lundbeck heeft daartegen een drietal grieven (met een groot aantal subgrieven) aangevoerd (met producties).

De Generieken hebben bij memorie van antwoord, onder overlegging van producties, de grieven bestreden.

Vervolgens hebben partijen hun standpunten doen bepleiten aan de hand van pleitnotities (de Generieken bij gecombineerde pleitnotities), Lundbeck door mr Hoyng voornoemd, Tiefenbacher en Centrafarm door mr Van der Horst voornoemd en Ratiopharm door mr Ebbink en mr Van Gardingen voornoemd. Daarbij heeft Lundbeck de producties 57 t/m 64, waartegen van de zijde van de Generieken geen bezwaar bestaat, ten processe overgelegd. Door de Generieken zijn de producties 16 t/m 35, waartegen van de zijde van Lundbeck geen bezwaar bestaat, ten processe overgelegd. De Generieken hebben schriftelijk bezwaar gemaakt tegen de producties 55 en 56 ( zie bijlage 1 aan dit proces-verbaal). Namens het hof is meegedeeld dat de producties 55 en 56 voorwaardelijk worden toegelaten in dier voege dat indien mocht blijken dat deze van belang zijn voor de beslissing van de zaken, de Generieken alsnog in de gelegenheid zullen worden gesteld zich daaromtrent uit te laten.

### **Beoordeling van het hoger beroep in de zaken met zaaknummers 200.044.332/01, 200.081.980/01 en 200.081.996/01**

1. Grief I en de subgrieven daarvan zijn gericht tegen een aantal van de door de rechtbank vastgestelde feiten. Deze grief kan op zichzelf niet leiden tot vernietiging van het vonnis. De door de rechtbank als vaststaand aangemerkte feiten, weergegeven in het bestreden vonnis onder 4.2 tot en met 4.8, 4.15, 4.16, 4.23, 4.24, 4.25, 4.26, 4.39 - 4.41 en 4.42, zijn niet weersproken, zodat ook het hof van die feiten zal uitgaan.

2. In eerste aanleg heeft Tiefenbacher gevorderd - naast een provisionele eis strekkende tot het bevelen van Lundbeck om voor de duur van de procedure geen handhavingsmaatregelen in Nederland jegens haar (Tiefenbacher) en/of haar afnemers te nemen - het Nederlandse deel van octrooi EP 0.347.066 (hierna ook: EP '066 of het octrooi) te vernietigen en subsidiair, te verklaren voor recht dat het aanvullende beschermingscertificaat 300155 (hierna ook: ABC '155 of het ABC) nietig is.

Centrafarm heeft in eerste aanleg - naast een provisionele vordering strekkende tot het bevelen van Lundbeck om voor de duur van de procedure geen handhavingsmaatregelen in Nederland jegens haar (Centrafarm) en/of haar afnemers te nemen - het Nederlandse deel van EP 0.347.066 te vernietigen en subsidiair, te verklaren voor recht dat het ABC 300155 nietig is.

Ratiopharm heeft in eerste aanleg gevorderd - naast provisionele vorderingen strekkende tot het bevelen van Lundbeck om voor de duur van de procedure in Nederland geen handhavingsmaatregelen te nemen jegens haar (Ratiopharm) en haar afnemers, alsmede geen mededelingen aan derden te doen betreffende inbreuk door haar en/of haar afnemers - het Nederlandse deel van octrooi EP 0.347.066 te vernietigen en het ABC 300155 nietig te verklaren.

Tiefenbacher en Centrafarm hebben daartoe ieder gesteld dat de conclusies 1, 3, 5 en 7 van het basisoctrooi EP '66 niet nieuw zijn en dat alle conclusies van het basisoctrooi niet inventief zijn. Subsidiair hebben zij gesteld dat mocht het octrooi EP '066 geldig worden bevonden, het ABC nietig is op grond van artikel 15 lid 1 juncto artikel 3 sub a, c en d van Verordening nr. 1768/92 van de Raad van 18 juni 1992 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen (inmiddels vervangen door Verordening (EG) nr. 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen (hierna te noemen: Verordening 469/2009 of de Verordening, hof). Ratiopharm heeft gesteld dat de conclusies 1-5 en 7 niet nieuw zijn althans niet inventief en dat conclusie 7 niet inventief is. Zij heeft tevens gesteld dat het ABC '155 nietig dient te worden verklaard op grond van artikel 3 aanhef, onder a, c en d juncto artikel 15 lid 1 Verordening 1768/92 (thans: Verordening Nr.469/2009)

Verordening nr. 469/2009 is tot stand gebracht ter vervanging van de inmiddels meermalen gewijzigde Verordening nr. 1768/92 'ter wille van de duidelijkheid en een rationele ordening van de tekst' van die verordening. De desbetreffende bepalingen van Verordening nr. 469/2009 zijn ten opzichte van de overeenkomstige bepalingen van Verordening nr. 1768/92 waarop door partijen een beroep wordt gedaan, inhoudelijk niet gewijzigd.

3. De rechtbank heeft in de drie zaken in conventie het Nederlandse deel van EP 0 347 066 vernietigd en in de zaak 08-2172 het aanvullende beschermingscertificaat 300155 nietig verklaard en in de drie zaken in reconventie vastgesteld dat de voorwaarde waaronder de eis in reconventie is ingesteld niet is vervuld.

Lundbeck heeft tegen het vonnis drie grieven, met een groot aantal subgrieven, aangevoerd, die door de Generieken zijn bestreden. Lundbeck heeft gevorderd het vonnis van de rechtbank te vernietigen voor zover dat betrekking heeft op de conventionele vordering van de Generieken en de vorderingen van de Generieken alsnog af te wijzen.

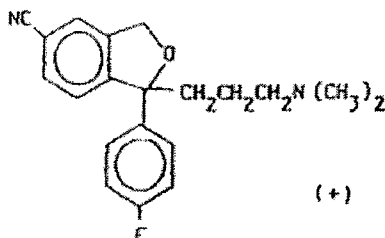
Derhalve is de voorwaardelijke reconventionele vordering in hoger beroep niet (meer) aan de orde.

4. Lundbeck is houdster van het Europese octrooi EP 0.347.066 B1 dat blijktens de korte aanduiding (in de authentieke Engelse taal) is verleend voor "New enantiomers and their isolation". De aanvraag voor het octrooi is ingediend op 1 juni 1989 met een beroep op voorrang van 14 juni 1988 berustend op de Britse octrooiaanvraag GB 8814057. De vermelding van de verlening van het octrooi is gepubliceerd op 15 maart 1995. Het octrooi is verleend voor een groot aantal landen, waaronder Nederland. Tegen het octrooi is geen oppositie ingesteld.

Het octrooi, dat op 1 juni 2009 is geëxpireerd, is als basisoctrooi ingeroepen bij de op 13 juli 2004 ingediende aanvraag 300155 voor een aanvullend beschermingscertificaat. Het op deze aanvraag afgegeven aanvullende beschermingscertificaat 300155 voor de werkzame stof 'Escitalopram, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, in het bijzonder escitalopramoxalaat' is van kracht tot 31 mei 2014. Bij de afgifte van het ABC '155 zijn de Nederlandse marktvergunningen van 27 april 2004 nrs. RVG 30490 tot en met 30493 voor het geneesmiddel 'Cipralex®' en RVG 30494 tot en met RVG 30497 voor het geneesmiddel "Lexapro" ingeroepen, alsmede als eerste vergunningen in de EG de Zweedse marktvergunningen SE 17084 tot en met 17087 van 7 december 2001. Tegen de afgifte van die vergunningen is geen bezwaar of beroep ingesteld.

5. De (onder meer voor Nederland geldende) conclusies van EP'066 luiden als volgt:

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



and non-toxic acid addition salts thereof.

2. The pamoic acid addition salt of the compound of claim 1.

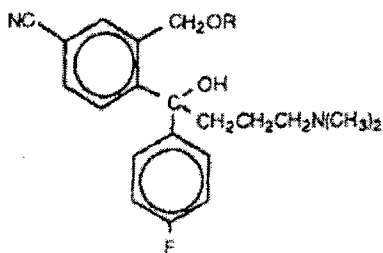
3. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising as an active ingredient, a compound as defined in claim 1.

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-(hydroxymethyl) 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.

6. Het hof overweegt het volgende.

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 zuuradditieozouten 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 nieuwheid 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 nawerkbaarheid 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 nawerkbaarheid.

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.

*Nieuwheid van de conclusies 1-5*

7. Voor zover de Generieken bedoeld hebben in appel hun beroep op gebrek aan nieuwheid van de conclusies 1-5 te handhaven (memorie van antwoord onder 5), wordt het volgende overwogen. De nieuwheid 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 nieuwheidschadelijk 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®' 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 einen 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 fysische 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 nieuwigheid 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 voorrangdatum 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, Verbindungen 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 voorrangsdatum 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 houden 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 uitlatingen 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 <sup>3</sup>H-5HT uptake in cortical synaptosomes and of <sup>3</sup>H-fluoxetine binding in cortical membranes, the (+)-isomer of fluoxetine was slightly more potent than the (-)-isomer. The potencies to inhibit <sup>3</sup>H-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<sup>2</sup>. 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 gerealiseerd 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 vóór 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

voorrangsdatum) 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 Wirkung 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 tafel 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 voorrangsdatum 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 vakkennis 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<sup>14</sup>. 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  $\alpha$ -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 (+)- $\alpha$ -phenylethylamine en (-)- $\alpha$ -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 beziggehouden 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 vermeldde 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 hydroxylgroep, 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 monoester daarvan, en
- dit (-)-enantiomeer of monoester 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  $\alpha$ -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 S<sub>N</sub>1-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 S<sub>N</sub>1- 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 S<sub>N</sub>2-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  $S_N2$ -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 bezien, 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 T435/91 (...)) 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 diol-base) 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.

#### *Geldigheid aanvullend beschermingscertificaat*

16.1 Lundbeck heeft op 13 juli 2004 bij het Bureau voor de Industriële Eigendom een aanvraag ingediend voor een aanvullend beschermingscertificaat (ABC) voor geneesmiddelen bij het onderhavige Europese octrooi EP 0.347.066 B1. Het Bureau heeft op 9 november 2004 op grond van Verordening nr. 1768/92 (welke verordening inmiddels is vervangen door Verordening nr. 469/2009) het gevraagde ABC met nummer 300155 verleend.

16.2 In Verordening nr. 460/2009 is in artikel 1, met als opschrift "Definities", onder meer bepaald:

*"In deze verordening wordt verstaan onder:*

*(...)*

- b) "product": de werkzame stof of de samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel;*
  - c) "basisoctrooi": een octrooi waardoor een product als zodanig dan wel een werkwijze voor de verkrijging van een product of een toepassing van een product beschermd wordt en dat door de houder ervan aangewezen wordt met het oog op de procedure voor de verkrijging van een certificaat;*
  - d) "certificaat": het aanvullende beschermingscertificaat;*
- (...)"*

16.3 Artikel 3 van Verordening nr. 469/2009, met als opschrift 'Voorwaarden voor de verkrijging van het certificaat', luidt:

*"Het certificaat wordt afgegeven indien in de lidstaat waar de in artikel 7 bedoelde aanvraag wordt ingediend en op de datum van die aanvraag:*

- a) het product wordt beschermd door een van kracht zijnde basisoctrooi;*
- b) voor het product als geneesmiddel een van kracht zijnde vergunning voor het in de handel brengen is verkregen overeenkomstig richtlijn 2001/83/EG of Richtlijn 2001/82/EG, naargelang van het geval;*
- c) voor het product niet eerder een certificaat is verkregen;*
- d) de onder b) genoemde vergunning de eerste vergunning is voor het in de handel brengen van het product als geneesmiddel."*

16.4 In artikel 15 van Verordening nr. 469/2009, met als opschrift 'Nietigheid van het certificaat' is bepaald:

*"1. Het certificaat is nietig:*

- a) indien het in strijd met artikel 3 is afgegeven;*
  - b) indien het basisoctrooi vóór de afloop van zijn wettige duur is vervallen;*
  - c) indien het basisoctrooi nietig is verklaard of zodanig beperkt wordt dat het product waarvoor het certificaat is afgegeven, niet meer onder de conclusies van het basisoctrooi valt, of indien er na verval van het basisoctrooi nietigheidsgronden bestaan die nietigverklaring of beperking gerechtvaardigd zouden hebben;*
- 2. Eenieder kan een verzoek of een vordering tot nietigverklaring van het certificaat instellen bij de instantie die krachtens de nationale wetgeving bevoegd is het overeenkomstige basisoctrooi nietig te verklaren."*

17.1 De Generieken zijn van mening dat ABC 300155 om een aantal redenen nietig is:

- 1. het ABC is nietig, omdat het basisoctrooi nietig is (artikel 15, lid 1, sub c Verordening).
- 2. het ABC is nietig, daar het in strijd met artikel 3 is afgegeven (artikel 15, lid 1, sub a Verordening),
  - (i) omdat voor het product al eerder een certificaat is verkregen (artikel 3 sub c Verordening),
  - (ii) omdat de omschrijving van het ABC te ruim is gezien de ingeroepen vergunning (artikel 3 sub a Verordening),
  - (iii) omdat de in artikel 3 sub b genoemde vergunning niet de eerste

vergunning is voor het in de handel brengen van het product als geneesmiddel (artikel 3 sub d Verordening).

17.2 Volgens Artikel 8, lid 1, sub b Verordening wordt het product geïdentificeerd in het afschrift van de vergunning, als genoemd in artikel 3, onder b).

Lundbeck heeft haar certificaataanvraag 300155 gebaseerd op de eerste vergunning voor het in de handel brengen van het product als geneesmiddel:

- in Nederland op 27 april 2004 onder nrs. RVG 30490 tot en met RVG 30493 (voor het geneesmiddel "Cipralext") en onder nrs. RVG 30494 tot en met RVG 30497 (voor het geneesmiddel "Lexapro");

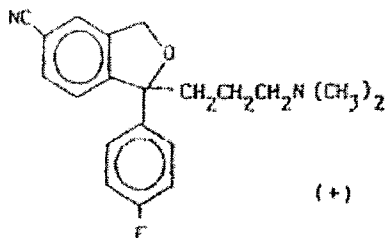
- voor de EG in Zweden op 7 december 2001 onder nrs. 17084 tot en met 17087 (voor het geneesmiddel "Cipralext").

In deze vergunningen is als werkzaam bestanddeel (werkzame stof) 'geïdentificeerd (aangemerkt) 'ESCITALOPRAMI HYDROGENO-OXALAS' overeenkomend met 'ESCITALOPRAMUM' of 'escitalopram (als oxalaat)'. Derhalve is het 'product' in de zin van artikel 1, sub b Verordening nr. 469/2009: escitalopramoxalaat. Hiermee is voldaan aan het bepaalde in artikel 3, sub b Verordening.

17.3 Lundbeck heeft als basisoctrooi aangewezen het octrooi EP'066. Zoals hierboven is uiteengezet is dit octrooi niet in zijn geheel nietig, zodat de stelling van de Generieken (zie hierboven onder 17.1) dat het ABC nietig is op grond van artikel 15, lid 1, sub c Verordening niet juist is.

Het octrooi blijft in beperkte vorm in stand, bijvoorbeeld met de als volgt gewijzigde conclusies 6 en 7 als nieuwe conclusies 1 en 2 (in het Nederlands):

1. *Werkwijze voor het bereiden van (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril volgens de algemene formule 1,*



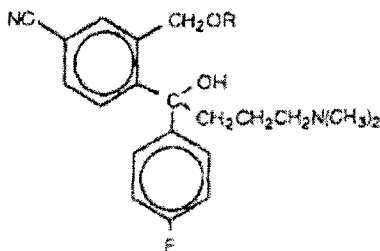
*of niet toxische zuuradditie-zouten daarvan, waarbij*

*- wordt uitgegaan van racemisch 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl) benzonitril volgens formule II (vgl. bladzijde 3 van het octrooi in de Engelse versie, hof),*

*- daaruit (-)-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl) benzonitril of een monoëster daarvan wordt gewonnen, en*

*- het op stereoselectieve wijze omzetten van het (-)-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl) benzonitril of de monoëster daarvan in (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril, dat als zodanig of als niet-toxisch zuuradditie-zout daarvan geïsoleerd wordt.*

2. *Het (-)-enantiomeer van de verbinding 4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorfenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitril of een ester van dat (-)-enantiomeer, welke ester de volgende algemene formule heeft*



waarin R een labiele ester-groep is.

17.4 Het ingeroepen basisoctrooi is dus beperkt: het octrooi is van een 'stofoctrooi getransformeerd in een 'werkwijze-octrooi'. Ook een werkwijze-octrooi kan als basisoctrooi worden ingeroepen, zoals blijkt uit artikel 1, sub c Verordening (zie hierboven):

17.5 De vraag die thans beantwoording behoeft, is of het basisoctrooi zodanig beperkt is dat het product waarvoor het certificaat is afgegeven, niet meer onder de conclusies van het basisoctrooi valt (vgl. artikel 15, lid 1, sub c Verordening) of, anders gezegd, niet meer wordt beschermd door het beperkte, van kracht zijnde basisoctrooi (vgl. artikel 3 sub a Verordening).

17.6 De in stand gebleven conclusie 6 is gericht op een werkwijze voor de bereiding van escitalopram of niet-toxische (farmaceutisch aanvaardbare) zuuradditie-zouten daarvan, waarvan het in de beschrijving genoemde oxaalzure additiezout (escitalopramoxalaat) - dat (met vermelding van fysische parameters) in 'Example 2' van het octrooi is vermeld (zie blz. 6, regels 28-29) - een uitvoeringsvorm is. Daarmee is niet alleen deze werkwijze nog steeds door het beperkte basisoctrooi beschermd, maar ook, als voortbrengselen die rechtstreeks door toepassing van die werkwijze zijn verkregen, (de basisverbinding) escitalopram en de niet-toxische zuuradditie-zouten daarvan, waaronder escitalopramoxalaat. De beperking van het stofoctrooi (dat gericht was op escitalopram als zodanig, de niet-toxische zuuradditie-zouten daarvan, waaronder escitalopramoxalaat) tot zulk een werkwijze-octrooi met de hierboven weergegeven nieuwe conclusies 1 en 2, heeft geen gevolgen voor het door het Bureau voor de Industriële Eigendom bij dit stofoctrooi afgegeven ABC voor het product: 'Escitalopram, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, in het bijzonder escitalopramoxalaat'.

17.7 De Generieken hebben nog aangevoerd (zie hiervoor onder 17.1 sub 2(ii)), dat de omschrijving van het 'product' in het ABC te ruim is gezien de ingeroepen vergunning (artikel 3 sub a Verordening).

Het is juist dat in de vergunningen 'escitalopramoxalaat' als 'product' is geïdentificeerd. Maar dat betekent nog niet, dat ook het verleende ABC tot 'escitalopramoxalaat' als product beperkt dient te zijn.

In zijn arrest C-392/97 van 16 september 1999 (Farmitalia Carlo Erba Srl) heeft het Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen (HvJ EG) (prod.18 in hoger beroep van de Generieken) immers voor recht verklaard:

*'1) Verordening (EEG) nr. 1768/92 van de Raad van 18 juni 1992 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen, inzonderheid artikel 3, sub b, ervan moet aldus worden uitgelegd, dat wanneer een product in de in de vergunning voor het in de handel brengen vermelde vorm wordt beschermd door een van kracht zijnd*



*basisoctrooi, het aanvullend beschermingscertificaat het product als geneesmiddel kan dekken in al zijn onder de bescherming van het basisoctrooi vallende vormen.'*

Zoals hiervoor is uiteengezet, worden naast de geclaimde werkwijze ook de basisverbinding escitalopram, de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten daarvan en escitalopramoxalaat door het in stand gebleven werkwijze-octrooi beschermd. Nu al deze 'vormen' van het 'product' worden beschermd door het basisoctrooi, is door het Bureau terecht een ABC verleend waarvan het 'product' al deze 'vormen' dekt. Hiermee is voldaan aan het bepaalde in artikel 3 sub a Verordening.

17.8 Volgens de Generieken dient het ABC nr. 300155 ook nietig te worden verklaard op grond van artikel 15, lid 1 sub a jo. artikel 3 sub c en 3 sub d Verordening (zie hiervoor onder 17.1, sub 2 (i) en 2 (iii)).

De Generieken hebben namelijk vastgesteld dat Lundbeck reeds een ABC nr. 970031 heeft verkregen voor het 'product' *'Citalopram, desgewenst in de vorm van een zuuradditiezout met een farmaceutisch aanvaardbaar zuur, in het bijzonder het hydrobromide.'* (zie prod.23 in hoger beroep van de Generieken).

Dat ABC is gebaseerd op het Nederlands octrooi nr 192451. Als eerste vergunning voor het in de handel brengen van het product als geneesmiddel ('Cipramil') waren ingeroepen:

- in Nederland op 16 april 1997 onder nrs RVG 19592, 19593 en 19594 en
- voor de EG in Denemarken op 30 januari 1989 onder nrs 13248, 13249 en 13250.

De werkzame stof van de geneesmiddelen 'Cipralex' en 'Lexapro', welke bestaat uit escitalopram-oxalaat is, naar de Generieken betogen, dezelfde als de werkzame stof van het geneesmiddel Cipramil, dat bestaat uit citalopram-hydrobromide; anders gezegd: de (feitelijk werkzame) basisverbindingen escitalopram en citalopram zijn hetzelfde 'product' in de zin van de verordening (zie hierna onder 18.3).

Het onderhavige ABC nr. 300155 is dan verkregen met verwijzing naar een vergunning voor het in de handel brengen die niet de eerste was voor het betrokken 'product', terwijl voor het 'product' ook al eerder een ABC was verkregen en wel ABC nr. 970031, aldus de Generieken.

18.1 In deze zaak is daarmee in feite aan de orde de uitleg van het begrip 'product' als bedoeld in artikel 1, sub b Verordening.

18.2 Ter verkrijging van het ABC nr. 970031 ten name van Lundbeck is als basisoctrooi ingeroepen het Nederlandse octrooi 192 451 (prod. 3 in prima van de Generieken), dat zoals hierboven reeds aan de orde is geweest, betrekking heeft op racemisch citalopram, derhalve een mengsel van het S(+)-enantiomeer (escitalopram) en het R(-)-enantiomeer in een verhouding van 1:1, waarbij volgens het onderhavige octrooi EP'066 (blz. 3, regels 14-15) *'almost the entire 5-HT uptake inhibition resided in the (+)- citalopram-enantiomer.'*

18.3 Volgens de Generieken staat daarmee vast dat de werkzame stof in beide geneesmiddelen escitalopram is en er dus sprake is van hetzelfde 'product'. Ter ondersteuning van deze stelling hebben de Generieken erop gewezen dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) - binnen het regime van het stelsel van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen - inhoudelijk heeft geoordeeld dat ten opzichte van citalopram escitalopram geen 'NAS' ('New Active Substance' of 'New Chemical Entity', hof) is (pleitnotities in hoger beroep van de Generieken).

Met betrekking tot het voorgaande hebben de Generieken voorts opgemerkt (pleitnotities in

hoger beroep, onder 99) *'dat het begrip NAS (...) een andere betekenis heeft dan een nieuwe stof in het octrooirecht. Een stof kan octrooirechtelijk nieuw zijn, maar niet als NAS worden beschouwd in het kader van de geneesmiddelenwetgeving.'*

18.4 Dit doet dan de vraag rijzen bij welke betekenis in het ABC-recht dient te worden aangeknoopt bij de uitleg van het begrip 'product' volgens artikel 1, sub b) Verordening, wanneer dit staat voor "werkzame stof" (van een geneesmiddel).

Naar het oordeel van het hof is een aanvullend beschermingscertificaat weliswaar een beschermingstitel sui generis, maar feitelijk is een ABC een verlenging van het basisoctrooi doch slechts voor die werkzame stof waarvoor als geneesmiddel een marktvergunning is verkregen. Het ligt dan ook voor de hand om bij de uitleg van het begrip 'product' uit te gaan van het begrip 'werkzame stof' zoals dat in het octrooirecht wordt gebruikt. Dat dit juist is wordt bevestigd in de Toelichting van de Europese Commissie bij de Verordening nr.1768/92) onder 28, document COM(90) 101 def.-SYN 255 (Brussel, 11 april 1990, waarnaar wordt verwezen in de hierna te noemen beschikking van het Hof van Justitie EU van 25 november 2011): *'Daarom past de term 'produkt' niet bij de betekenis van farmaceutische specialiteit of geneesmiddel in ruime zin, maar slechts bij de enge betekenis van produkt, van het octrooirecht, dat, op chemisch en farmaceutisch gebied toegepast, overeenkomt met het werkzaam beginsel.'*

Daarvoor pleit ook dat de afgifte van een certificaat is opgedragen aan de in artikel 9 lid 1 Verordening bevoegde autoriteit, zijnde de dienst voor de industriële eigendom en niet de autoriteit die de markttoelatingen afgeeft.

In beginsel zijn de oordelen van de vergunningverlenende autoriteiten met betrekking tot het begrip werkzame stof genomen in het kader van de geneesmiddelenwetgeving dus niet bepalend.

Het hof merkt op dat, voor zover de Generieken hebben aangevoerd dat de Zweedse autoriteit (mogelijk) op het verkeerde been is gezet door de inkleding van Lundbeck's vergunningaanvraag voor escitalopram als een vergunningaanvraag voor een 'NAS', dat evenwel geen inhoudelijke beoordeling daarvan door de Zweedse autoriteit heeft plaatsgevonden en dat het CBG in zijn beslissing van 25 februari 2010 (in een andere zaak, hof) heeft geoordeeld dat escitalopram geen 'NAS' is maar een zgn.'line-extension', dat oordeel van het CBG in die (andere) zaak voor de betekenis van 'product' in de onderhavige zaak niet bepalend is en daarom buiten beschouwing moet blijven. Het door de Generieken genoemde arrest C-127/00 van 11 december 2003 heeft slechts betrekking op de uitleg van artikel 19 - de overgangsbepaling - van Verordening nr. 1768/92 en is hier evenmin van belang.

18.5 Zoals hierboven uiteengezet, is in de uitspraak T 296/87 van de TKvB beslist dat een enantiomeer (in casu escitalopram) ten opzichte van het racemaat (citalopram) nieuw is in de zin van artikel 54(!) EOV, waarbij de nieuwigheid gelegen is in de specifieke ruimtelijke configuratie ('Raumform') van escitalopram. Hiervan uitgaande zijn escitalopram en citalopram 'andere' werkzame stoffen, zodat er naar het oordeel van het hof sprake is van andere 'producten' in de zin van de definitie van artikel 1 Verordening. ABC nr. 300155 betreft dan ook een 'ander' product dan ABC nr. 970031.

18.6 Hetgeen hierboven onder 18.1-18.4 is overwogen brengt mee, dat Lundbeck voor het (huidige) ABC nr. 300155 een beroep heeft gedaan op de juiste (eerste) marktvergunningen (die welke zijn afgegeven voor de geneesmiddelen Cipralex/ Lexapro) en dat voor escitalopram niet eerder een ABC is verkregen. Hiermee is tevens voldaan aan de vereisten van artikel 3 sub c en sub d Verordening.

ABC nr. 300155, verleend voor het 'product' *'Escitalopram, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, in het bijzonder escitalopramoxalaat'*, is geldig (binnen de grenzen van de door het (beperkte) basisoctrooi verleende bescherming (vgl. artikel 4 Verordening nr. 269/2009 met als opschrift 'Voorwerp van de bescherming').

18.7 Ten slotte hebben de Generieken een beroep gedaan op het arrest C-258/99 van het HvJ EG van 10 mei 2001 (BASF AG tegen Bureau voor de Industriële Eigendom (BIE)) (prod.19 in hoger beroep van de Generieken) waarin volgens de Generieken in een analoog geval als het onderhavige is geoordeeld dat sprake was van dezelfde 'producten'.

Het BASF-arrest betreft Verordening (EG) nr. 1610/96 van het Europees Parlement en de Raad van 23 juli 1996 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor gewasbeschermingsmiddelen. In artikel 1 van die Verordening zijn onder 'Definities' enige specifieke omschrijvingen gegeven die in de onderhavige Verordening 469/2009 niet voorkomen, waaronder de definitie sub 2: *'stoffen': chemische elementen of verbindingen daarvan, zoals die in de natuur voorkomen, of zoals die industrieel worden vervaardigd, met inbegrip van alle verontreinigingen die onvermijdelijk bij het fabricage proces ontstaan.'*

Uit het arrest blijkt dat op 27 februari 1967 aan BASF een Nederlandse marktvergunning werd verleend voor het gewasbestrijdingsmiddel 'Pyramin' met als werkzame stof chloridazon, dat bestaat uit twee verbindingen, te weten (ten hoogste) 80% 4-amino-5-chloor-1-fenyl-pyridazon-6 en (ten minste) 20% 5-amino-4-chloor-1-fenyl-pyridazon-6. De eerste verbinding is de werkzame verbinding, de tweede verbinding, die een isomeer is van de eerste, is niet of nauwelijks werkzaam en moet dan ook als een verontreiniging worden beschouwd.

Hieruit is af te leiden dat de structuur van de beide verbindingen was opgehelderd; het gaat dus om twee bekende verbindingen; met andere woorden, chloridazon is een bekende werkzame stof.

Voorts volgt uit het arrest dat BASF een nieuwe en inventieve werkwijze heeft geïmplementeerd (in het door de Generieken geraadpleegde, doch niet ten processe overgelegde octrooi EP 0.026. 847), waarmee het bekende chloridazon in een meer zuiver vorm wordt bereid (90 % werkzame verbinding en 10% verontreiniging).

Het 'nieuwe' chloridazon (90/10) onderscheidt zich dus van het 'oude' chloridazon (80/20) slechts in zuiverheid, waarvan de TKvB in T 990/96 heeft bepaald (zie hierboven 14.4): *'Purity of chemical compound no new element'*, hetgeen in de hierboven weergegeven definitie van 'stoffen' in Verordening nr. 1610/96 nog eens in andere bewoordingen is neergelegd.

De gelijkenis met het geneesmiddel 'Citalopram' dringt zich op.

Ook voor citalopram is een marktvergunning afgegeven, terwijl ook citalopram bestaat uit twee verbindingen, te weten 50% S-citalopram en 50% R-citalopram, van welke verbindingen de vakman de ruimtelijke structuur eenvoudig kan 'tekenen' (zie hierboven het artikel van D.F. Smith van 1985).

Lundbeck heeft eveneens een nieuwe en inventieve werkwijze gevonden waarmee de S-enantiomeer (of de R-enantiomeer) in een meer zuivere vorm wordt bereid (optische zuiverheid 99.6%, resp. 99.9%, zie octrooi blz. 6, regels 1-8). Met de Generieken zou men kunnen menen dat de uitspraak T 990/96 ook hier geldt: *'Purity of chemical compound no new element'*. Derhalve de zuiverheid maakt de S-enantiomeer nog niet tot een nieuw 'product'.

Daarmee houdt de gelijkenis tussen de BASF- en de onderhavige zaak evenwel op. Immers,

de nieuwheid van de S-enantiomeer is in het onderhavige geval niet (alleen maar) gelegen in de hogere zuiverheid, maar volgens de uitspraak van de TKvB in T 296/87 (ook of juist) in de ruimtelijke vorm van het S-enantiomeer.

Weliswaar kan de vakman de ruimtelijke vorm van de S- en R-enantiomeer wel weergeven, maar daarmee is niet bekend of de S- of R-enantiomeer de (+)- of (-) enantiomeer is en evenmin welke van de twee de werkzame verbinding is en, of er een niet of nauwelijks werkzame verbinding is die als een verontreiniging dient te worden beschouwd (vgl. hierboven onder, Prof Ariëns (1986): *'isomeric ballast'*). Met andere woorden, het bekende citalopram bestaat - in tegenstelling tot chloridazon - uit twee niet bekende verbindingen (met een niet opgehelderde ruimtelijke structuur). De gevonden werkwijze maakt het nu mogelijk de ruimtelijke structuur van de S-enantiomeer (expliciet) vast te stellen. In die 'nieuwe' (nog niet eerder opgehelderde) ruimtelijke structuur wordt de nieuwheid van het escitalopram gezien, waarmee de (werkzame) S-enantiomeer een ander 'product' is dan het racemaat.

Kortom, ook het arrest C-258/99 tast de geldigheid van het ABC 300155 niet aan.

19.1 Onlangs heeft het Hof van Justitie EU een aantal uitspraken gedaan, waarin het, kort gezegd, ging om de vraag of een marktvergunning, afgegeven voor een geneesmiddel met tenminste twee werkzame stoffen, een geldige marktvergunning is bij een basisoctrooi dat slechts één werkzame stof dekt, waaronder de beschikking C-630/10 van 25 november 2011 (University of Queensland CSL Ltd tegen Comptroller General of Patents, Designs and Trade Marks) en het arrest C-322/10 van 24 november 2011 (Medeva BV tegen Comptroller General of Patents, Designs and Trade Marks) (procestaal in beide gevallen: Engels).

In de genoemde beschikking heeft het HvJ EU voor recht verklaard, voorzover hier van belang (in verband met het tot een werkwijze-octrooi beperkte basisoctrooi EP'066):

1. (...)

2. (...).

3. *In the case of a basic patent relating to a process by which a product is obtained, Article 3(a) of Regulation No 469/2009 precludes a supplementary protection certificate being granted for a product other than that identified in the wording of the claims of that patent as the product deriving from the process in question. Whether it is possible to obtain the product directly as a result of that process is irrelevant in that regard.'*

19.2 In de in stand gebleven, op een werkwijze gerichte conclusie 6 (zie hiervoor onder 17.3) zijn de basisverbinding escitalopram en de niet toxische zuuradditie-zouten daarvan vermeld. Niet (letterlijk) in de in stand gebleven conclusies is vermeld escitalopramoxalaat dat (met vermelding van smeltpunt en optische activiteit) in de beschrijving van het octrooi is genoemd als een uitvoeringsvorm van de niet toxische zuur-additiezouten, welke zo begrijpt de vakman de voorkeur heeft. Derhalve behoort (in octrooirechtelijke zin) naar het oordeel van het hof escitalopramoxalaat tot de materie van het basisoctrooi en is dus beschermd. De vraag rijst of escitalopramoxalaat daarmee 'a product' is dat is 'identified in the wording of the claims'.

In rechtsoverweging 30 van de beschikking C-630/10 wordt verwezen naar rechtsoverweging 25 van het arrest C-322/10 van 24 november 2011, waarin is te lezen (zie ook rechtsoverweging 28): 'It follows that Article 3(a) of the regulation precludes the grant of a SPC relating to active ingredients which are not *specified in the wording of the claims of the basic patent.*' Het lijkt aannemelijk dat de termen 'identified' en 'specified' dezelfde

betekenis hebben bij ontbreken van een uitleg daaromtrent.

Rechtsoverweging 27 maakt duidelijk waar het Hof van Justitie voor de betekenis van deze termen aanhaakt:

*'That approach is also borne out by the second subparagraph 20 of the explanatory memorandum to the proposal for Council Regulation (EEC) of 11 April 1990 concerning the creation of a supplementary protection certificate for medicinal products (COM(90) 101 final) ('the explanatory memorandum'), which, in so far as concerns what is 'protected by the basic patent', refers expressly and solely to the wording of the claims of the basic patent. That information also accords with that given in recital 14 in the preamble to Regulation (EC) No 1610/96 of the European Parliament and of the Council of 23 July 1996 concerning the creation of a supplementary protection certificate for plant protection products (OJ 1996 L198, p.30) which refers to the need for 'products' to be 'the subject of patents specifically covering them'.*

Het is duidelijk dat in het licht van de beschrijving van EP'066 escitalopramoxalaat (hoewel niet letterlijk in een conclusie vermeld) tot de materie van het in stand gebleven basisoctrooi behoort en als specifiek uitvoeringsvoorbeeld van de (wel letterlijk in de conclusies vermelde) niet-toxische zuuradditie-zouten door het basisoctrooi is gedekt. Mede gezien het vermeldde in rechtsoverweging 27 van het arrest C-322/10 heeft ook escitalopramoxalaat te gelden als 'product' *"that is identified (of specified) in the wording of the claims"* (in de Nederlandse vertaling: 'dat in de conclusies van het octrooi is vermeld') in de zin van beschikking C-630/10 en artikel 15, lid 1, sub c Verordening, althans 'wordt beschermd door een van kracht zijnd basisoctrooi' in de zin van art. 3, sub a Verordening.

Bovendien is niet gebleken dat het Hof van Justitie is terug gekomen van hetgeen het voor recht heeft verklaard in zijn arrest C-392/97 ('Farmitalia Carlo Erba Srl') (zie hierboven onder 17.7).

Nu het Hof van Justitie EU in de genoemde beschikking van 25 november 2011 (University of Queensland) en het arrest van 24 november 2011 (Medeva) ook overigens niet is teruggekomen op eerdere beslissingen, acht het hof het niet nodig partijen alsnog in de gelegenheid te stellen zich omtrent deze uitspraken uit te laten.

19.3 Voorts hebben de Generieken nog aangevoerd (pleitnotities in hoger beroep, onder 124-127): de *'Ratio van de ABC Verordening staat haaks op vergunningbeleid van Lundbeck'*: het octrooi voor escitalopram is aangevraagd op 1 juni 1989 en verleend op 15 mei 1995. Lundbeck had toen al een vergunning kunnen aanvragen. Zij heeft daarmee gewacht tot februari 2001 en verkreeg, extreem snel, binnen 10 maanden van de Zweedse autoriteit een marktvergunning op 7 december 2001. Er is dus geen moeizaam en kostbaar vergunningverleningsproces geweest, waarbinnen Lundbeck haar investeringen niet kon terugverdienen. De ratio van de ABC verordening gaat in dit geval dan ook niet op, aldus de Generieken.

19.4 Het hof merkt op dat Verordening nr. 469/2009 geen termijnen stelt (evenmin als Verordening nr. 1768/92) waarbinnen een aanvrager een vergunning dient aan te vragen bij de autoriteiten die zich bezig houden met het verstrekken van markttoelatingen. Met het verkrijgen van een juiste marktvergunning is voldaan aan het bepaalde van artikel 3, sub b Verordening; de wijze van verkrijgen speelt bij het toepassen van de verordening geen rol.

20. Aan het bewijsaanbod van Lundbeck gaat het hof voorbij, nu dit gelet op het voorgaande niet ter zake dienende is dan wel niet voldoende gespecificeerd of gesubstantieerd.

21. Uit het vorenstaande vloeit voort dat de grieven 2 en 3 deels slagen en dat het vonnis in de drie zaken niet in stand kan blijven. Nu partij Lundbeck enerzijds en anderzijds partijen Tiefenbacher, Centrafarm en Ratiopharm alle deels in het ongelijk worden gesteld, zullen de kosten in de drie zaken in beide instanties worden gecompenseerd als na te melden.

### **Beslissing**

Het hof:

#### **in de zaak met zaaknummer 200.044.332/01:**

- vernietigt het vonnis van de rechtbank 's-Gravenhage van 8 april 2009 voor zover  
gewezen tussen Lundbeck en Tiefenbacher in conventie;

*opnieuw rechtdoende:*

*in conventie*

- vernietigt het Nederlandse deel van het octrooi EP 0.347.066 voor zover de conclusies 1-5  
betreft  
- wijst af het meer of anders gevorderde;

#### **in de zaak met zaaknummer 200.081.980/01:**

- vernietigt het vonnis van de rechtbank 's-Gravenhage van 8 april 2009 voor zover  
gewezen tussen Lundbeck en Centrafarm in conventie;

*opnieuw rechtdoende:*

*in conventie*

- vernietigt het Nederlandse deel van het octrooi EP 0.347.066 voor zover de conclusies 1-5  
betreft;  
- wijst af het meer of anders gevorderde;

#### **in de zaak met zaaknummer 200.081.996/01**

- vernietigt het vonnis van de rechtbank 's-Gravenhage van 8 april 2009 voor zover  
gewezen tussen Lundbeck en Ratiopharm in conventie;

*opnieuw rechtdoende*

*in conventie*

- vernietigt het Nederlandse deel van het octrooi EP 0.347.066 voor zover de conclusies 1-5  
betreft;

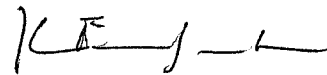
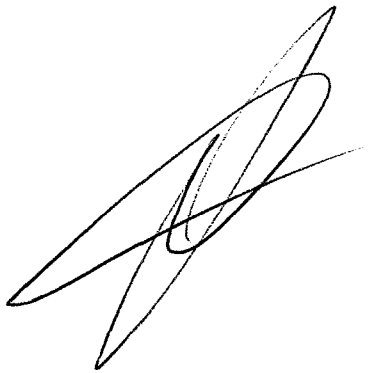
- verklaart nietig het aanvullende beschermingscertificaat nr. 300155 voor zover dit is  
gebaseerd op de conclusies 1-5 van het octrooi EP 0.347.066;

- wijst af het meer of anders gevorderde;

**in de zaken met zaaknummers 200.044.332/01, 200.081.980/01 en 200.081.996/01 en in eerste aanleg in conventie:**

- compenseert de kosten van de procedures in beide instanties in die mate dat partijen elk de eigen kosten daarvan dragen.
- verklaart dit vonnis uitvoerbaar bij voorraad.

Dit arrest is gewezen door mrs J.C. Fasseur-van Santen, M.Y. Bonneur en ir R.A. Grootoink; het is uitgesproken ter openbare zitting van 24 januari 2012, in aanwezigheid van de griffier.



Voor grosse aan:  
Uitgegeven aan mr. *M H J vanden Horst*  
Advocaat van: *de geint.*  
De griffier van het Gerechtshof  
te s-Gravenhage