

Rb Den Haag, 13 september 2006, Ranbaxy v Warner-Lambert



OCTROOIRECHT

Ontbreken nieuwheid

[De in EP 281 geclaimde hemicalcium zoutvorm is dan ook niet nieuw Ook als selectieuitvinding is EP 281 niet nieuw omdat de in WO 598 genoemde metaalionen gangbaar zijn bij de vervaardiging van farmaceutisch aanvaardbare zouten](#)

De in [EP 281](#) neergelegde uitvinding is uitsluitend gelegen in de keuze voor het calciumzout als farmaceutisch aanvaardbare zoutvorm. Dit calciumzout is naar oordeel van de rechtbank direct en ondubbelzinnig toegankelijk gemaakt met de beschrijving in WO 598. Dat [WO 598](#) ook andere stoffen noemt die als een farmaceutisch aanvaardbaar zout kunnen worden aangemerkt doet daar niet aan af. De in EP 281 geclaimde hemicalcium zoutvorm is dan ook niet nieuw. Ook als selectieuitvinding is EP 281 niet nieuw omdat de in WO 598 genoemde metaalionen gangbaar zijn bij de vervaardiging van farmaceutisch aanvaardbare zouten.

Ontbreken inventiviteit

[Nu US 283, als meest nabije stand van de techniek, een pointer richting het calciumzout bevat, is de oplossing die conclusies 1 tot en met 3 van EP 281 bieden voor het probleem een farmaceutisch acceptabele zoutvorm voor het best werkzame transenantiomeer te vinden, zo voor de hand liggend dat het octrooi, als het aan de nieuwheidsis zou voldoen, niet inventief](#)

[US 893](#) openbaart, kort gezegd, het natriumzout van het zuur waarvan de structuurformule, als zuurrest, is weergegeven hierboven onder 1.4. De rechtbank merkt dit document aan als de meest nabije stand van de techniek. Beoordeeld moet dus worden of gegeven het natriumzout, de stap naar het calciumzout als inventief is aan te merken. Bij de beoordeling is uit te gaan van de algemene vak kennis die de gemiddelde vakman eigen is. Dit begrip is te verstaan in continentaal Europese zin. Daar is kennis uit algemene handboeken toe te rekenen, alsmede kennis uit overzichtsartikelen uit vooraanstaande tijdschriften op het vakgebied. Ranbaxy heeft overgelegd het Review Article (...). Aan dit artikel ontleent de rechtbank het volgende: (...). Gegevens uit 1974 leren dat de drie meest gehanteerde kationen zijn natrium (61,97 %), kalium (10,82 %) en calcium (10,49 %). Calcium heeft nadien kalium ingehaald, zo leidt de rechtbank af uit het overgelegde Handbook of Pharmaceutical Salts uit 2002. Dit handboek dateert van na de prioriteitsdatum, maar bevestigt wat in 1974 al trend was. De rechtbank concludeert dat het onderzoek naar het meeste geschikte kation om tot

een farmaceutisch aanvaardbare zoutvorm te komen, een vast onderdeel is bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. Het onderzoek is routinematig. Tot de eerst te onderzoeken kationen behoren in elk geval natrium, kalium en calcium. In dit geval komt daar nog bij dat de meest nabije stand van de techniek, US 893, ook een pointer richting het calciumzout bevat (kol. 7, r. 7 e.v.), waar wordt gesteld dat “*pharmaceutically acceptable metal salts*” *contemplates salts formed with the sodium, potassium, calcium, magnesium, aluminium, iron and zinc ions*. Aldus is de oplossing die conclusies 1 tot en met 3 van EP 281 bieden voor het probleem een farmaceutisch acceptabele zoutvorm voor het best werkzame transenantiomeer te vinden, zo voor de hand liggend dat het octrooi, als het aan de nieuwheidsis zou voldoen, niet inventief is.

Vindplaatsen:

Rb Den Haag, 13 september 2006

(Chr.A.J.F.M. Hensen, G.R.B. van Peurseem en L. Beijen)

vonnis

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 249785 / HA ZA 05-2842

Vonnis van 13 september 2006

in de zaak van

1. de vennootschap naar vreemd recht

RANBAXY U.K. LTD.,

gevestigd te Londen, Verenigd Koninkrijk,

2. de vennootschap naar vreemd recht

RANBAXY LABORATORIES LTD.,

gevestigd te Ropar-Punjab, India,

eiseressen in conventie,

verweersters in reconventie,

procureur mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

advocaten mrs R.E. Ebbink en M.G.R. van Gardingen te Amsterdam,

tegen

de vennootschap naar vreemd recht

WARNER-LAMBERT COMPANY,

gevestigd te Morris Plains, New Jersey 07950, Verenigde Staten,

gedaagde in conventie,

eiseres in reconventie,

procureur mr. C.J.J.C. van Nispen,

advocaten mr. C.J.J.C. van Nispen en S.C. Dack, barriester, ingeschreven op grond van artikel 16h Advocatenwet, beiden te Den Haag.

Partijen zullen hierna Ranbaxy en Warner-Lambert genoemd worden.

De rechtbank heeft kennisgenomen van de volgende stukken:

- De beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 28 juli 2005;
- het exploit van dagvaarding van 22 augustus 2005;
- de akte overlegging producties 1 tot en met 6 van Ranbaxy;

- de conclusie van antwoord in conventie en van eis in reconventie, met producties 1 tot en met 9;
- de conclusie van antwoord in reconventie;
- de akte houdende nog enkele producties behorende bij de dagvaarding (producties 7 tot en met 9), alsmede productie 10 van Ranbaxy;
- de conclusie van antwoord in reconventie, met producties 13 tot en met 20;
- de akte houdende overlegging producties 10 tot en met 15 van Warner-Lambert;
- de akte houdende overlegging producties 21 tot en met 37 van Ranbaxy;

Ter zitting van 7 juli 2006 hebben partijen hun standpunten aan de hand van pleitnotities doen bepleiten door enerzijds mrs. Ebbink en Van Gardingen, bijgestaan door de octrooigemachtigde drs. K.M.L. Bijvank en anderzijds mr. Van Nispen en de heer Dack, bijgestaan door de octrooigemachtigde dr. R. Jorritsma. De pleitnotities bevinden zich bij de stukken.

RECHTSOVERWEGINGEN

In conventie en in reconventie:

Van de volgende feiten kan worden uitgegaan

1.1. Warner-Lambert is houdster van een aantal octrooien die betrekking hebben op de stof atorvastatine. Een van deze octrooien betreft het [Europees octrooi 0409 281, hierna EP 281](#). EP 281 beroept zich op een recht van voorrang ontleend aan de Amerikaanse aanvraag US 384187 van 21 juli 1989. De Europese aanvraag is ingediend op 20 juli 1990 en gepubliceerd op 23 januari 1991. De verlening is gepubliceerd op 31 oktober 2001. EP 281 loopt af per 20 juli 2010.

1.2. EP 281 telt vier conclusies, de eerste drie luiden, in de authentieke Engelse taal, als volgt:

1. *The hemicalcium salt of [R-(R*R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4[(phenylamino)-carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid.*

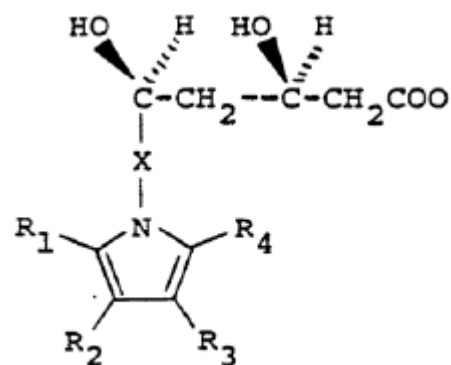
2. *A pharmaceutical composition comprising the compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.*

3. *Use of the compound of claim 1 for the preparation of a pharmaceutical composition useful for treating hypercholesteremia or hyperlipidemia.*

Conclusie 4 betreft een procesconclusie om de stof bedoeld in conclusie 1 te bereiken.

1.3. De in de eerste conclusie genoemde stof, kort gezegd calcium atorvastatine, is de werkzame stof in het geneesmiddel met de merknaam Lipitor dat door Pfizer (een aan Warner-Lambert verbonden onderneming) wereldwijd op de markt wordt gebracht. Atorvastatine is, zoals ook andere statines, een cholesterolremmende stof.

1.4. De bij het zout calcium atorvastatine behorende zuurrest heeft de volgende structuurformule.



waarin X is -CH₂CH₂- ;

R1 is 4-fluorophenyl ;

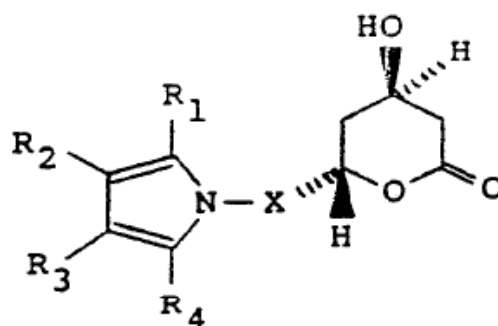
R2 is fenyl;

R3 is -CONHPh en

R4 is -CH(CH₃)₂.

1.5. Warner-Lambert is met betrekking tot de stof atorvastatine ook houdster van het [Europees octrooi EP 0247 633, hierna EP 633](#). EP 633 heeft de titel, in het Engels: *Trans-6-[2-(3- or 4-carboxamido-substituted pyrrol-1-yl)-alkyl]-4- hydroxypyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis*. De prioriteitsdatum van EP 633 is 30 mei 1986.

1.6. De hoofdconclusie van EP 633 ziet op stoffen volgens de volgende algemene structuurformule (Formule I):



1.7. Ranbaxy is voornemens een geneesmiddel op de markt te brengen met atorvastatine als werkzame stof.

1.8. Dit voornemen was voor Ranbaxy de aanleiding om in enkele landen procedures met betrekking tot de beschermingsomvang van EP 633 en de geldigheid van EP 281 te beginnen. [In Nederland zal bij vonnis van heden door deze rechtbank beslist worden met betrekking tot beide octrooien.](#)

2. Het geschil in conventie

2.1. Ranbaxy vorderde aanvankelijk – provisioneel en onder de voorwaarde dat dit vonnis geen eindvonnis is – Warner-Lambert te verbieden haar rechten uit EP 281 (de conclusies 1 tot en met 3) te handhaven. Ten pleidooie heeft Ranbaxy deze vordering ingetrokken.

2.2. In de hoofdzaak vordert Ranbaxy de vernietiging van de conclusies 1, 2 en 3 van EP 281, en Warner-Lambert te veroordelen in de kosten van de procedure.

2.3. Warner-Lambert voert verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

in reconventie

2.4. Warner-Lambert vordert in reconventie, kort gezegd, Ranbaxy te verbieden inbreuk te maken op EP 281, met bepaling van een dwangsom en veroordeling van Ranbaxy in de kosten van de procedure.

2.5. Ranbaxy voert verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

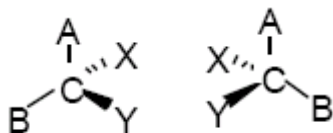
3. De beoordeling, inleiding in conventie en in reconventie

3.1. Ranbaxy stelt zich op het standpunt dat de materie zoals geclaimd in de conclusies 1, 2 en 3 van EP 281 op de prioriteitsdatum (21 juli 1989) niet nieuw is ten opzichte van de internationale octrooiaanvraag WO 89/07598 (behorend tot de fictieve stand van de techniek in de zin van art 54 lid 3 EOV) en dat de materie zoals geclaimd in de conclusies 1, 2 en 3 van EP 281 niet inventief is ten opzichte van het [Amerikaanse octrooi US 4,681,893](#), in combinatie met algemene vakkennis. In dit inleidende deel worden enkele voor de beoordeling relevante onderwerpen besproken en nader toegelicht.

stereochemie

3.2. Het molecuul waar de in EP 281 belichaamde uitvinding op ziet kan in beginsel in vier verschillende configuraties, zogenoemde stereoisomeren voorkomen. Dit aspect is met name in de verleningsprocedure van EP 281 aan de orde gekomen. In het navolgende worden de in dat verband gehanteerde begrippen toegelicht.

3.3. Het koolstofatoom (C-atoom) is in staat vier bindingen aan te gaan. Ruimtelijk zijn deze bindingen georiënteerd naar de vier hoekpunten van een tetraëder met het C-atoom in het zwaartepunt daarvan. De bindingen kunnen worden aangegaan met vier verschillende groepen. In dat geval doet zich het verschijnsel stereochemie voor. Dat wil zeggen dat het molecuul twee configuraties kan aannemen die qua chemische structuurformule gelijk zijn maar niet in ruimtelijke zin. De onderstaande figuur toont beide configuraties.



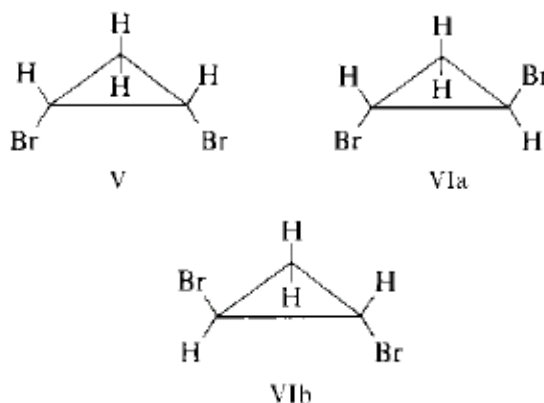
3.4. De getoonde moleculen bevatten een centraal C-atoom waaraan gebonden de groepen A, B, X en Y. Het C-atoom is dan het asymmetrische centrum. De moleculen zijn qua chemische structuur gelijk maar zij zijn stereometrisch verschillend geconfigureerd. In de tekening is dit duidelijk gemaakt door een gesloten wigvormige verbindingsslijn die aangeeft dat de aan het C-atoom gebonden groep uit het vlak van de tekening naar de waarnemer toekomt en een gestreepte wigvormige verbindingsslijn die aangeeft dat de groep onder het vlak van de tekening ligt. Beide getekende moleculen zijn elkaars spiegelbeeld maar zij zijn niet identiek.

Het is niet mogelijk door draaiing en verschuiving het linker molecuul met het rechter te doen samenvallen. Vergelijk de linker en de rechterhand; zij zijn elkaars spiegelbeeld maar niet identiek.

3.5. Een asymmetrisch C-atoom waaraan vier verschillende groepen zijn gebonden wordt aangeduid als een chiraal centrum. De beide configuraties die elkaars spiegelbeeld zijn worden enantiomeren genoemd. Enantiomeren hebben hoofdzakelijk dezelfde chemische en fysische eigenschappen. Fysisch zijn zij wel te onderscheiden door hun optische activiteit. Gepolariseerd licht wordt door de beide enantiomeren in tegengestelde richting gedraaid. Ter onderscheiding worden daarom wel de tekens + en – gebruikt, of de letters d en l (voor dexter en laevus) of R en S (voor Rectus en Sinister). 3.6. De biochemische eigenschappen van enantiomeren zijn veelal verschillend. Dit gegeven is relevant voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. In het lichaam blijkt de gewenste werking veelal gekoppeld te zijn aan een van de enantiomeren. Het andere enantiomeer heeft die werking niet of in minder mate of heeft zelfs een ongewenst effect.

3.7. Bij de synthese van chirale stoffen (stoffen met een chiraal centrum in het molecuul) wordt indien wordt uitgegaan van niet-chirale grondstoffen altijd een mengsel gevormd van de enantiomeren in gelijke verhouding. Een dergelijk mengsel wordt een racemisch mengsel of een racemaat genoemd. Er zijn technieken bekend om racematen te splitsen dan wel om te zetten in een van de enantiomeren. Het zuivere enantiomeer wordt ook wel omschreven als optisch zuiver.

3.8. Indien de stereoisomeren niet het spiegelbeeld van elkaar zijn dan worden ze aangeduid als diastereomeren. Diastereomeren komen voor indien sprake is van meer dan een chiraal centrum. Dit kan worden geïllustreerd aan de hand van drie mogelijke ruimtelijke configuraties van 1,2-dibroomcyclopropan:



3.9. De moleculen VIa en VIb zijn elkaars spiegelbeeld en daarmee enantiomeren. Tussen de moleculen V en VIa en b bestaat geen spiegelbeeldrelatie. V is diastereomeer ten opzichte van de moleculen VIa en b. Diastereomeren verschillen wel in chemische en fysische activiteit.

3.10. De figuur illustreert ook de begrippen cis en trans. Bij het molecuul V staan de significante substituenten aan de zelfde zijde van het vlak van de ring gevormd door de drie C-atomen. Dit molecuul heeft de zoge-

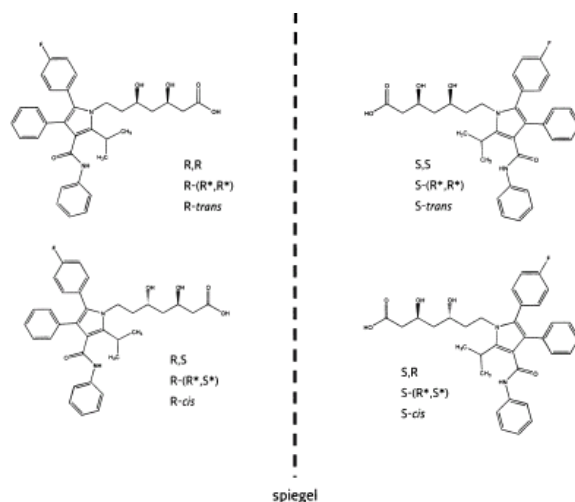
noemde cisconfiguratie. De moleculen VI a en VI b hebben de trans-configuratie met de substituenten kruislings gebonden. Indien er geen sprake is van een ring of een dubbele binding die als referentiepunt kan dienen voor de cis/trans nomenclatuur is het eigenlijk niet juist om deze begrippen te gebruiken. Indien echter een afgeleide verbinding wordt beschreven die via een eenvoudige stap uit een verbinding die wel bijvoorbeeld een ringstructuur omvat is te verkrijgen, zoals het geval is bij het omzetten van atorvastatine vanuit de lactonvorm in de zuurvorm, wordt de cis/trans nomenclatuur wel gehandhaafd. Deze aanduidingen verwijzen dan naar de situatie zoals deze is in het molecuul waarin het referentievlak (i.c. de ring) nog aanwezig is.

3.11. Een molecuul kan meer dan een chiraal centrum bevatten. In geval van twee chirale centra zijn vier stereoisomeren mogelijk. Voor de identificatie is de zogenoemde absolute configuratie bepalend. Hiermee wordt bedoeld op de configuratie (R of S) van het tweede asymmetrische centrum ten opzichte van de configuratie (R of S) van het eerste asymmetrische centrum. Er zijn bij twee chirale centra dus de volgende absolute configuraties mogelijk R,R S,S R,S en S,R. In de nomenclatuur wordt hierbij ook wel gebruik gemaakt van de hierboven besproken begrippen cis en trans. Het R-trans enantiomeer is dan de absolute configuratie overeenkomend met de R,R-vorm.

De stereochemie van atorvastatine

3.12. De algemene chemische structuurformule waarmee onder meer atorvastatine wordt geduid heeft twee chirale centra. Binnen de algemene structuur zijn bijgevolg vier stereoisomeren mogelijk in de vorm van twee paren enantiomeren. De paren enantiomeren zijn elkaars diastereomeren. Onderstaand schema toont de mogelijke absolute configuraties (van het zuur). De R,R-configuratie is het enantiomeer van de S,S-configuratie, daar zij elkaars spiegelbeeld zijn. Hetzelfde geldt voor de R,S- en S,R-configuraties. Beide transconfiguraties zijn diastereomeren van de cisconfiguraties daar zij niet door translatie of rotatie tot dekking zijn te brengen en geen spiegelbeelden zijn.

3.13. Atorvastatine, voluit en in het Engels: *R-(R*,R*)-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)-carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt*, is het molecuul in trans configuratie dat in de figuur opgenomen onder 3.12 linksboven is afgebeeld. Hierna zal dit molecuul worden omschreven als het R,R molecuul of kortweg R,R. Het enantiomeer daarvan zal worden aangeduid als S,S. In alle gevallen bedoelt de rechtbank de absolute configuratie.



de werking van atorvastatine

3.14. Cholesterol wordt in het menselijk lichaam aangemaakt in de lever uit acetyl-co-enzym A (acetyl-CoA) in een reeks van ongeveer twintig afzonderlijke enzymatische reacties. In één van die reacties, die zich relatief vooraan in de reeks bevindt, wordt de stof 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzym A (HMGCoA) omgezet in mevalonzuur met behulp van het enzym HMG-CoA reductase. Van deze reactie is bekend dat het de snelheidsbepalende stap is van de gehele synthese van cholesterol. Statines (moleculen met een dihydroxyheptaanzuurketen) zijn stoffen die concurreren met HMG-CoA als substraat voor het enzym HMG-CoA reductase. Ze binden aan de actieve plaats van het enzym, waardoor dat enzym zijn werk niet kan doen en de omzetting van HMG-CoA in mevalonzuur, en dus de aanmaak van cholesterol, wordt geremd. Aldus staan statines bekend als inhibitoren van HMG-CoA reductase.

De verleningsgeschiedenis van EP 281

3.15. In de oorspronkelijke aanvraag die heeft geleid tot EP 281 luidde conclusie 1 als volgt: *1. [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-((1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)-carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid or (2R-trans)5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl-N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2Hpyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide; and pharmaceutically acceptable salts thereof.*

De oorspronkelijke aanvraag ziet dus op atorvastatine ongeacht welke vorm: als lacton, als zuur en als zout. Voor de zoutvorm is het farmaceutisch aanvaardbare kation niet gespecificeerd.

3.16. In het nieuwheidsrapport van 9 oktober 1990, werd als "achtergrond bij de stand van de techniek" (kwalificatie "A") onder meer vermeld de octrooipublicatie US 4,681.893 (D1 in het verleningsdossier, hierna US 893). US 893 is de Amerikaanse pendant van EP 633.

3.17. US 893 heeft als onderwerp een groep van verbindingen die in de titel van dat document wordt aangeduid als trans-6-[2-(3- or 4-carboxamidsubstituted pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxypyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis.

Van de verbindingen die tot deze groep behoren wordt in US 893 beschreven dat ze de aanmaak van cholesterol remmen door inhibition of HMGCoA reductase.

3.18. In zijn rapport van 23 november 1993 wees de Examiner van het EOB erop dat zowel de zuurvorm als de lactonvorm van atorvastatine leken te zijn geopenbaard in US 893. De in conclusie 1 van US 893 voorkomende structuurformule leek de Examiner identiek aan de stof die werd geclaimd in EP 281. De conclusies waarin de zouten van atorvastatine werden geclaimd, werden door de Examiner niet inventief geacht. Volgens de Examiner lag het voor de vakman voor de hand om te verwachten dat de zouten van atorvastatine dezelfde activiteit als hypocholesteremisch en hypolipidemisch middel zouden vertonen als atorvastatine zelf.

3.19. Warner-Lambert stelt vervolgens bij brief van 25 mei 1994 dat US 893 slechts een racemaat openbaart en dat niet uit het oog moest worden verloren dat de R-trans-enantiomeer een tien maal grotere activiteit heeft dan het racemaat. De Examiner handhaafde zijn bezwaren in zijn bericht van 15 december 1994 en wees erop dat de structuurformules in US 893 leken te duiden op de in EP A 281 geclaimde R-trans-enantiomeer. De Examiner nodigde Warner-Lambert voorts uit aan te tonen dat de methoden die zijn beschreven in US 893 daadwerkelijk geen van alle leiden tot de zuivere R-trans-enantiomeer. Over het verschil in activiteit merkte de Examiner op dat het volgens vaste rechtspraak van de Technische Kamer van Beroep niet inventief is ernaar te zoeken en uit te vinden welke enantiomeer uit een racemaat de meest actieve is, aangezien altijd geldt dat de éne enantiomeer actiever is dan de andere.

3.20. In haar reactie van 20 juni 1995 zette Warner-Lambert uiteen, dat de in US 893 beschreven methoden alle daadwerkelijk slechts het racemaat kunnen opleveren. Terzake van de in US 893 voorkomende structuurformules stelde Warner-Lambert dat de in die structuurformules weergegeven wigvormig en gestreept getekende bindingen alleen zijn gebruikt om relatieve stereochemie weer te geven en geen absolute. Met andere woorden, de configuratie op beide asymmetrische koolstofatomen is dezelfde, ofwel beide S ofwel beide R. Wat betreft de inventiviteit stelde Warner-Lambert dat US 893 vier verschillende isomeren openbaart, zodat de keuze in EP A 281 voor slechts één van die vier als inventief gezien moet worden.

3.21. Het EOB heeft vervolgens een zitting uitgeschreven. Als zijn preliminary opinion (9 mei 1996) gaf de Examiner aan dat hij de nieuwe bezwaren niet handhaafde, maar de inventiviteitsbezwaren wel. De Examiner accepteerde dat in US 893 slechts een racemaat werd geopenbaard, maar de Examiner accepteerde niet dat de keuze van één van de twee enantiomeren uit dat racemaat, als een inventieve stap kan worden beschouwd. De Examiner stelt daartoe dat *the skilled person would be aware from general knowledge that one of the isomers in a racemic mixture would have a quantitatively superior effect to the other isomer or the racemate. Therefore, the solution to the problem of finding one enantiomer with an improved activity*

compared with another enantiomer or compared to the original racemate is not considered to be inventive, since the testing of two enantiomers to see if one or the other is more active than the racemate is considered to be routine. An enhanced effect can not be adduced as evidence of inventive step, if it emerges from obvious tests (...). The above arguments hold also in the case of a large difference in activity of the enantiomers and are equally applicable to the results achieved in the present case.

3.22. Ter zitting herhaalde Warner-Lambert haar zienswijze. De Examiner bleef bij zijn inventiviteitsbezwaaar en wees de octrooiaanvraag af (5 september 1996).

3.23. Warner-Lambert is tegen die beslissing in beroep gegaan. Bij de uitnodiging van 13 januari 2000 voor de zitting voegde de Technische Kamer van Beroep als preliminary opinion bij, dat zij met de Examiner van mening was dat het octrooi inventiviteit mist ten opzichte van US 893. Het standpunt van de TKB was, dat het voor de vakman geen inventieve arbeid vereist om een racemaat te splitsen in enantiomeren, en vervolgens te identificeren welke enantiomeer het meest actief is. Een eventueel groot verschil in activiteit tussen de enantiomeren, doet aan de "obviousness" niets af: *The Board concurs with the Appellant that the man skilled in the art would have expected that one of both enantiomers, resulting from splitting the racemic mixtures of D1 exhibit a higher hypocholesterolemic activity than the racemic mixture. Nevertheless, in the Board's preliminary opinion, it seems difficult to regard the extent of that expected increase in activity as an indication of inventive step when following the approach in T296/87 cited above. Therefore, in the Board's preliminary view it appears doubtful that the claimed subject-matter involves an inventive step.*

3.24. Daarop heeft Warner-Lambert haar conclusies gewijzigd. In de begeleidende brief (20 juni 2000) betoogde Warner-Lambert dat het natriumzout van het racemaat dat is beschreven in Example 2 van US 893 als dichtstbijzijnde stand der techniek beschouwd moest worden. Warner-Lambert stelde dat specifiek de hemicalciumzoutvorm van het enantiomeer een aantal voordelen heeft boven de natriumzoutvorm van het racemaat. De voordelen waarop werd gewezen, waren een verminderde hygroscopiciteit en een verbeterde oplosbaarheid. Deze werden geïllustreerd aan de hand van enkele vergelijkingsexperimenten waarvan de resultaten aan de TKB werden overgelegd. Volgens Warner-Lambert waren de verbeterde eigenschappen van het hemicalciumzout van het enantiomeer ten opzichte van het natriumzout van het racemaat verrassend, en is daarom sprake van een inventieve stap ten opzichte van US 893.

3.25. De TKB accepteerde deze redenering van Warner-Lambert in zijn beslissing van 20 juli 2000 (T229/97). De TKB zag het probleem dat werd opgelost door de keuze van het hemicalciumzout van het R-trans-enantiomeer, ten opzichte van het natriumzout van het racemaat, als *providing a hypocholesterolemic compound having improved handling properties, in*

particular improved hygroscopicity and solubility. Naar oordeel van de TKB wordt dit probleem niet besproken in US 893 en geeft dat document de vakman ook geen incentive om het natriumzout te vervangen door het calciumzout.

4. De verdere beoordeling

Nieuwheid

4.1. Ranbaxy onderbouwt haar nieuwheidsbezwaren met een verwijzing naar [WO 89/07598 van Warner-Lambert](#). Dit octrooi, hierna WO 598, heeft als prioriteitsdatum 22 februari 1988 en is getiteld *Improved process for trans-6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis*. WO 598 behoort tot de fictieve stand van de techniek. Het octrooi is door de TKB niet in de beoordeling betrokken.

4.2. Bij de beoordeling gaat de rechtbank uit van EP 281 zoals dat is verleend na de verleningsprocedure welke hierboven is samengevat. Dit brengt met zich mee dat de nieuwheid van EP 281, wat betreft de conclusies 1 tot en met 3, is gelegen in de keuze voor specifiek het hemicalcium zout als farmaceutisch aanvaardbare zoutvorm van de therapeutisch werkzame stof. De werkzame stof is, beschreven als heptaanzuur en in het Engels, [R-(R*R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4[(phenylamino)-carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid. Het beschreven zuur is optisch zuiver maar gelet op de verleningsgeschiedenis is de uitvinding geclaimd in de conclusies 1 t/m 3 niet (meer) gelegen in dit aspect. De rechtbank laat hierbij in het midden of een geherformuleerd probleem zoals door de TKB geaccepteerd rechtens wel toelaatbaar is in verband met de ratio van artikel 123 lid 2 EOV.

4.3. WO 598 gaat uit van een algemene structuurformule I welke overeenkomt met Formula I beschreven in EP 633 en hierboven weergegeven onder 1.6. Formula I betreft de lacton vorm. Deze kan worden omgezet in de zuurvorm, getoond in de figuur bij 1.4, door opening van de ring ter rechterzijde. Bij de stof waarbij de variabele X gelijk is aan -CH₂CH₂-, zoals bij atorvastatine, ontstaat een keten van zeven koolstof-atomen. Dit zuur wordt daarom aangeduid als heptaan zuur. Het zuur kan worden omgezet in zouten daarvan. WO 598 openbaart dan ook – en zelfs als particularly preferred compounds – (p. 21 doorgelezen op p.22) van Formula I (de lactonvorm) afgeleide stoffen, waaronder ook de optisch zuivere stof genoemd op p. 21, r.28, het door ring opening ontstane dihydroxyzuur van deze stoffen en de farmaceutisch aanvaardbare zouten van het dihydroxyzuur. Dit alles tegen de achtergrond dat de voorkeursuitvoering is het (optische zuivere) 4R,6R-isomeer (p.44, r. 33-35). De rechtbank merkt op dat het dihydroxyzuur afgeleid van Formula I overeenkomt met de hierboven onder 1.4 weergegeven zuurrest van atorvastatine. Hetzelfde zuur wordt ook weergegeven op bladzijde 43 van WO 598. Op bladzijde 43 worden vervolgens geopenbaard dat als pharmaceutically acceptable salts van dit zuur worden aangemerkt de zouten gevormd met onder meer de ionen van natrium, kalium en calcium. Aldus is geen sprake van combina-

tie van separate items uit different embodiments binnen één en hetzelfde document zoals Warner-Lambert stelt, omdat atorvastatine en haar aanvaardbare zouten geen separate items zijn maar juist bij elkaar horen.

4.4. De in EP 281 neergelegde uitvinding is uitsluitend gelegen in de keuze voor het calciumzout als farmaceutisch aanvaardbare zoutvorm. Dit calciumzout is naar oordeel van de rechtbank direct en ondubbelzinnig toegankelijk gemaakt met de beschrijving in [WO 598](#). Dat WO 598 ook andere stoffen noemt die als een farmaceutisch aanvaardbaar zout kunnen worden aangemerkt doet daar niet aan af. De in EP 281 geclaimde hemicalcium zoutvorm is dan ook niet nieuw. Ook als selectieuitvinding is EP 281 niet nieuw omdat de in WO 598 genoemde metaalionen gangbaar zijn bij de vervaardiging van farmaceutisch aanvaardbare zouten.

Inventiviteit

4.5. Zo de conclusie dat de in EP 281, conclusies 1 t/m 3 geopenbaarde uitvinding niet nieuw is, onjuist zou zijn, dan is deze uitvinding in elk geval niet inventief in het licht van US 893.

4.6. Ook bij de beoordeling van de inventiviteit is in aanmerking te nemen dat de uitvindingshoogte van EP 281 is gelegen in de geclaimde zoutvorm, het hemicalciumzout.

4.7. [US 893](#) openbaart, kort gezegd, het natriumzout van het zuur waarvan de structuurformule, als zuurrest, is weergegeven hierboven onder 1.4. De rechtbank merkt dit document aan als de meest nabije stand van de techniek.

4.8. Beoordeeld moet dus worden of gegeven het natriumzout, de stap naar het calciumzout als inventief is aan te merken. Bij de beoordeling is uit te gaan van de algemene vakkennis die de gemiddelde vakman eigen is. Dit begrip is te verstaan in continentaal Europese zin. Daar is kennis uit algemene handboeken toe te rekenen, alsmede kennis uit overzichtartikelen uit vooraanstaande tijdschriften op het vakgebied.

4.9. Ranbaxy heeft overgelegd het Review Article, "Pharmaceutical Salts", van Berge e.a., verschenen in Journal of Pharmaceutical Sciences (1977), p. 1 t/m p. 19 (Productie 5 van Ranbaxy, bijlage 8). Aan dit artikel ontleent de rechtbank het volgende: *p.1 Saltforming agents are often chosen empirically. Of the many salts synthesized, the preferred form is selected by pharmaceutical chemists primarily on a practical basis: cost of raw materials, ease of crystallization, and percent yield. Other basic considerations include stability, hygroscopicity, and flowability of the resulting bulk drug. p. 5 The salt form is known to influence a number of physicochemical properties of the parent compound including dissolution rate, solubility, stability and hygroscopicity. These properties, in turn, affect the availability and formulation characteristics of the drug. Consequently, the pharmaceutical industry has systematically engaged in extensive preformulation studies of the physicochemical properties of each new drug entity to determine the most suitable form for drug formulation.* In dit artikel (p. 2, Table I) is voorts een overzicht opgenomen van de relatieve toepassing van door de FDA voor toepassing in geneesmiddelen goed-

gekeurde commercieel verhandelde zouten. Gegevens uit 1974 leren dat de drie meest gehanteerde kationen zijn natrium (61,97 %), kalium (10,82 %) en calcium (10,49 %). Calcium heeft nadien kalium ingehaald, zo leidt de rechtbank af uit het overgelegde Handbook of Pharmaceutical Salts uit 2002. Dit handboek dateert van na de prioriteitsdatum, maar bevestigt wat in 1974 al trend was.

4.10. De rechtbank concludeert dat het onderzoek naar het meeste geschikte kation om tot een farmaceutisch aanvaardbare zoutvorm te komen, een vast onderdeel is bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. Het onderzoek is routinematig. Tot de eerst te onderzoeken kationen behoren in elk geval natrium, kalium en calcium.

4.11. In dit geval komt daar nog bij dat de meest nabije stand van de techniek, US 893, ook een pointer richting het calciumzout bevat (kol. 7, r. 7 e.v.), waar wordt gesteld dat “*pharmaceutically acceptable metal salts*” *contemplates salts formed with the sodium, potassium, calcium, magnesium, aluminium, iron and zinc ions.*

4.12. Aldus is de oplossing die conclusies 1 tot en met 3 van EP 281 bieden voor het probleem een farmaceutisch acceptabele zoutvorm voor het best werkzame transenantiomeer te vinden, zo voor de hand liggend dat het octrooi, als het aan de nieuwheidsis zou voldoen, niet inventief is.

Slotsom in conventie

4.13. Conclusies 1 tot en met 3 van het octrooi moeten voor ongeldig worden gehouden omdat de daarin besloten uitvinding niet nieuw is, althans ontberen deze conclusie uitvindingshoogte. De vordering in conventie zal daarom worden toegewezen des de rechtbank de conclusies 1 tot en met 3 van EP 281 voor Nederland zal vernietigen.

4.14. Als in het ongelijk gesteld zal Warner-Lambert worden veroordeeld in de kosten van de procedure.

Slotsom in reconventie

4.15. Gelet op de vernietiging, voor Nederland, van de conclusies 1 tot en met 3 van het octrooi dient de vordering in reconventie van Warner-Lambert te worden afgewezen.

4.16. Als in het ongelijk gesteld zal Warner-Lambert worden veroordeeld in de kosten van de procedure.

BESLISSING

De rechtbank,

in conventie:

vernietigt, voor Nederland, de conclusies 1 tot en met 3 van Europees Octrooi EP 0.409.281;

veroordeelt Warner-Lambert in de kosten van de procedure, aan de zijde van Ranbaxy, tot op deze uitspraak begroot op €244 voor verschotten en €2.712 aan salaris procureur;

verklaart dit vonnis in conventie, wat de proceskostenveroordeling betreft, uitvoerbaar bij voorraad,

in reconventie:

wijst de vorderingen af;

veroordeelt Warner-Lambert in de kosten van de procedure, aan de zijde van Ranbaxy, tot op deze uitspraak begroot op €1.356 aan salaris procureur;

verklaart dit vonnis in reconventie uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. Chr.A.J.F.M. Hensen, mr. G.R.B. van Peurseem en mr. drs. L. Beijen en in het openbaar uitgesproken op 13 september 2006, in het bijzijn van de griffier.
