

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



OCTROOIRECHT

Wezen uitvinding

Naar oordeel van de rechtbank is de uitvindingsgedachte van EP 633 de invulling van 7 variabelen aan een gegeven basisstructuur.

Uit conclusie 1, een stofconclusie, blijkt welke waarden deze variabelen (X en R1 tot en met R6) dienen te hebben om het doel – een verbeterd anti-cholesterolmiddel – te bereiken. De ontdekking dat deze substituenten in de gegeven basisstructuur leiden tot een werkzaam geneesmiddel is het wezen van de in EP 633 neergelegde uitvinding.

Inbreuk

In beginsel is er dan ook sprake van inbreuk bij toepassing van een stof met de gegeven basisstructuur met variabelen zoals geclaimd.

De inbreuk doet zich voor zowel bij toepassing van een racemaat als bij toepassing van een optisch zuivere enantiomeer. De stereochemische aspecten van de basisstructuur betreffen niet de achter de bewoordingen van de hoofdconclusie liggende uitvindingsgedachte. De vraag of een enantiomeer als een afzonderlijke stof ten opzichte van zijn andere enantiomeer (zijn spiegelbeeld), of zijn diastereomeren, of ten opzichte van het racemaat is aan te merken, is in dat verband niet relevant. Het gaat er immers om of in de stof, racemaat of enantiomeer, de uitvindingsgedachte wordt toegepast.

Disclaimer cis-vorm

Dit wordt anders zodra zekere uitvoeringsvarianten worden gediscussieerd, bijvoorbeeld in de vorm van afstand van recht. Bij EP 633 doet zich dat naar oordeel van de rechtbank voor met betrekking tot alle configuraties in cis-vorm.

Geen disclaimer R,R-vorm

• De rechtbank dient derhalve te beoordelen of er ook nog sprake is van een disclaimer met betrekking tot de R,R- en S,S-enantiomeren (de transenantiomeren).

Als een disclaimer is niet aan te merken de mededelingen zijdens Warner-Lambert gedaan in haar brieven (prod. 10 van Ranbaxy) van 25 mei 1994 en 20 juni 1995 aan het Europees Octrooi Bureau.

• Uit EP 281 blijkt echter wel dat het therapeutisch actieve enantiomeer de R,R vorm is.

Het racemaat is aanzienlijk minder actief en het S,S enantiomeer geheel niet. Deze kennis uit een jonger octrooi (prioriteitsdatum 21 juli 1989) is niet noodzakelijk

een weergave van de stand van de wetenschap ten tijde de prioriteitsdatum (30 mei 1986) van EP 633. Ten tijde van EP 633 was al wel bekend dat enantiomeren onderling weliswaar dezelfde chemische en fysische eigenschappen hebben maar dat zij niettemin biologisch en dus ook als werkzaam bestanddeel in een geneesmiddel in verschillende mate en in verschillende richting actief kunnen zijn. Hierop is uitvoerig ingegaan door de (partij-)deskundige dr. R.F. Newton in zijn rapportage ten behoeve van de procedure die in Engeland met betrekking tot EP 633 en EP 281 is gevoerd (overgelegd door Ranbaxy als productie 12).

• De (deskundige) derde die van het octrooi kennis neemt zou ook de kennis hebben zoals die onder 3.26 is samengevat. Reeds daarom zou deze gemiddelde vakman niet aannemen dat er sprake is van een disclaimer voor de R,R-vorm en dat ook niet in het octrooi, de beschrijving en de conclusies, lezen.

Zodoende wist de vakman uit het in de beschrijving genoemde US 475 al dat de stereochemische vorm van de actieve stof in een geneesmiddel de werkzaamheid daarvan beïnvloedt en voorts dat bij de actieve stof van het onderhavige type met name de R,R-vorm actief was. Dit wordt verder geïllustreerd in de hiervoor weergegeven verklaring van dr. Newton. Voor het onderhavige geneesmiddel was er dan ook een serieuze aanwijzing dat het meest werkzame enantiomeer de R,R-configuratie zou hebben. De ontwikkeling betrof immers een geneesmiddel waarvan bekend was dat het zou moeten aangrijpen op receptoren van HMG-CoA reductase. Andere stoffen met die werking waren reeds bekend. Van die stoffen was voorts bekend dat het steeds ging om de R,R-configuratie. Dat bracht met zich mee dat het zeer waarschijnlijk was dat ook van de nieuw te ontwikkelen stof de R,R-vorm de meest effectieve zou zijn. Voorgaande vaststelling maakt al heel onwaarschijnlijk dat Warner-Lambert de R,R-vorm zou hebben gediscussieerd. Zo Warner-Lambert op het moment van de prioriteit al niet de wetenschap had dat het R,R-molecuul feitelijk de enige belichaming van de uitvindingsgedachte met het beoogde therapeutische effect zou zijn, in elk geval veronderstelt de rechtbank Warner-Lambert op dat moment bekend met het gegeven dat de R,R-vormen van de door haar ontwikkelde stoffen de meeste potentie zouden hebben.

PROCESRECHT

Geen belang bij bevel

Gelet op de voor Ranbaxy negatieve uitkomst van de procedure in conventie begrijpt de rechtbank dat Ranbaxy haar voornemen niet zal uitvoeren.

Ten pleidooi heeft Ranbaxy desgevraagd uitdrukkelijk toegezegd dat zij van de uitkomst van deze procedure in conventie zal laten afhangen of zij haar voornemen om met atorvastatine op de markt te komen zal effectueren. Onder die omstandigheid is er onvoldoende rechtens te respecteren belang bij het gevorderde inbreukverbod. De vordering in reconventie zal worden afgewezen. Warner-Lambert zal in de kosten worden veroordeeld.

Vindplaatsen:

Rb Den Haag, 13 september 2006

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

vonnis

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 249911 / HA ZA 05-2877

Vonnis van 13 september 2006

in de zaak van

1. de vennootschap naar vreemd recht

RANBAXY UK. 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, bar-

riste, 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;

- de akte overlegging producties 1 tot en met 12 van Ranbaxy;

- de conclusie van antwoord in conventie en van eis in reconventie, met producties 1 tot en met 5;

- de conclusie van antwoord in reconventie, met producties 13 tot en met 20;

- de akte houdende overlegging producties 6 tot en met 11 van Warner-Lambert;

- de akte houdende overlegging producties 21 tot en met 37 van Ranbaxy;

Ter zitting van 23 juni 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:**

1. Van de volgende feiten kan worden uitgegaan:

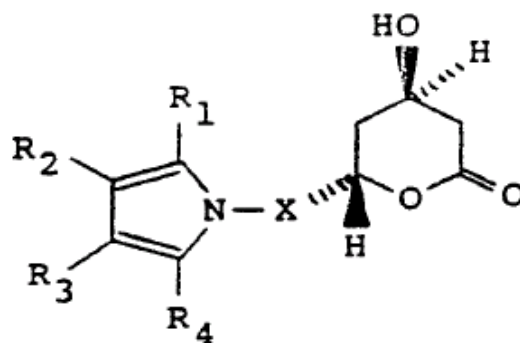
1.1. Warner-Lambert is houdster van een aantal octrooien die betrekking hebben op de stof atorvastatine. Een van deze octrooien betreft het [Europees octrooi 0 247 633, hierna EP 633](#). EP 633 loopt af per 28 mei 2007. De prioriteitsdatum van EP 633 is 30 mei 1986. Op basis van EP 633 is een aanvullend beschermingscertificaat afgegeven met registratienummer 970034 voor het geneesmiddel atorvastatine, hierna het ABC. 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. Het ABC loopt af per 5 november 2011.

1.2. EP 633 is getiteld *Trans-6-[2-(3- or 4-carboxamido-substituted pyrrol-1-yl)-alkyl]-4-hydroxypyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis*.

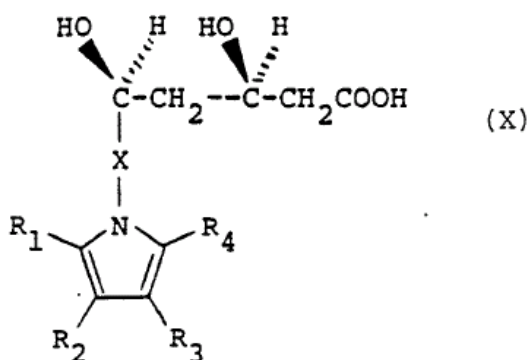
1.3. Conclusie 1 van EP 633 luidt als volgt:

A compound of structural formula I,



(I)

wherein X is -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- or -CH₂CH(CH₃)-; R₁ is 1-naphthyl; 2-naphthyl; cyclohexyl; norbornenyl; 2-, 3-, or 4-pyridinyl; phenyl, phenyl substituted with fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl; trifluoromethyl; alkyl of from one to four carbon atoms, alkoxy of from one to four carbon atoms, or alkanoyloxy of from two to eight carbon atoms; either of R₂ or R₃ is -CONR₅R₆ where R₅ and R₆ are independently hydrogen; alkyl of from one to six carbon atoms; 2-, 3-, or 4-pyridinyl; phenyl; phenyl substituted with fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, or carboalkoxy of from three to eight carbon atoms; and the other of R₂ or R₃ is hydrogen; alkyl of from one to six carbon atoms; cyclopropyl; cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl; phenyl; or phenyl substituted with fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl; trifluoromethyl; alkyl of from one to four carbon atoms, alkoxy of from one to four carbon atoms, or alkanoyloxy of from two to eight carbon atoms; R₄ is alkyl of from one to six carbon atoms; cyclopropyl; cyclobutyl; cyclopentyl; cyclohexyl; or trifluoromethyl; or a hydroxy acid or pharmaceutically acceptable salts thereof, derived from the opening of the lactone ring of the compounds of structural formula I above, and having the formula



where X, R1, R2, R3 and R4 are as defined above.

Alle volconclusies zijn afhankelijk van conclusie 1 en voor de beoordeling niet relevant.

1.4. Warner-Lambert is met betrekking tot de stof atorvastatine ook houdster van het Europees octrooi EP 0 409 281, hierna EP 281. EP 281 heeft de titel, 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, its lactone form and salts thereof. De prioriteitsdatum van EP 281 is 21 juli 1989.

1.5. In de verleningsprocedure voor EP 281 heeft Warner-Lambert zich in brieven van 25 mei 1994 en 20 juni 1995, op vragen van de Examiner, uitgelaten omtrent de betekenis van EP 633 (in de verleningsprocedure omschreven als D1, het Amerikaanse equivalent van EP 633). Warner-Lambert heeft op 25 mei 1994 onder meer het volgende geschreven:

As pointed out by the Examining Division and as acknowledged by the applicant, document (D1) discloses certain trans-6-[(3- or 4-carboxamido)-substituted pyrrol-1-yl] alkyl]-4-hydroxypyran-2-ones and the ringopened hydroxy acids derived therefrom. It is also acknowledged that (D1) teaches that these transcompounds, because of the asymmetric carbon centers, give rise to both the Rtrans and the S-trans isomers (note column 3, lines 49 to 54, column 6, lines 56 to 58 and example 2). However, (D1) at best only describes the trans-racemate containing the R-trans and the S-trans isomers in admixture. Nothing is stated in (D1) about any possible difference of the optical isomers with respect to their activity or which isomer would be preferred, and there is no teaching whatsoever, how a person skilled in the art could make the pure optical isomers separately. en in haar brief van 20 juni 1995: Basically the structures drawn in (D1) do not establish that the compound represented is a stereochemically pure enantiomer. The teaching of (D1) just says that the two chiral centers have the same configuration, i.e. they could be (R,R*) as well as (S*,S*). (...) In other words, what is described in (D1) is the racemate of compounds, wherein both chiral centers have the same configuration. (...) In none of these formulae the R-form is described. (...) Applicants, therefore, again emphasize that nothing is stated in (D1) about any possible difference of the optical isomers with respect to their activity or which isomer would be preferred, (...).*

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

1.7. 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 633 en het ABC te handhaven. Ten pleidooie heeft Ranbaxy deze vordering ingetrokken.

2.2. In de hoofdzaak vordert Ranbaxy de verklaring voor recht dat geen inbreuk wordt gemaakt op EP 633 door een geneesmiddel met atorvastatine als werkzaam bestanddeel te vervaardigen, te gebruiken, in het verkeer te brengen of verder te verkopen, te verhuren, af te leveren of anderszins te verhandelen, dan wel voor een ander aan te bieden, in te voeren of in voorraad te hebben; het ABC nietig te verklaren, 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 633, 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

3.1. Het octrooi betreft onder meer stoffen die beantwoorden aan de algemene structuurformule X (hierboven weergegeven onder 1.3). Binnen die algemene structuur worden 7 variabelen onderscheiden (de groep R2 of R3 kent nog de variabelen R5 en R6). In de stof atorvastatine is X -CH2CH2-, R1 is fenyl gesubstitueerd met fluor, R2 is fenyl, R3 is -CONR5R6, waarin R5 is waterstof en R6 is fenyl en R4 is alkyl met drie koolstofatomen.

3.2. Atorvastatine, dus ook de werkzame stof die Ranbaxy in haar geneesmiddel wil gaan toepassen, voldoet aldus – de hierna te bespreken stereochemische aspecten weggedacht – volledig aan conclusie 1 van het octrooi.

3.3. Ranbaxy betreft evenwel de stelling dat de stereochemie van atorvastatine met zich meebrengt dat deze stof geen inbreuk maakt op het octrooi. Het is dit aspect dat in deze zaak moet worden beoordeeld.

Stereochemie

3.4. 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.

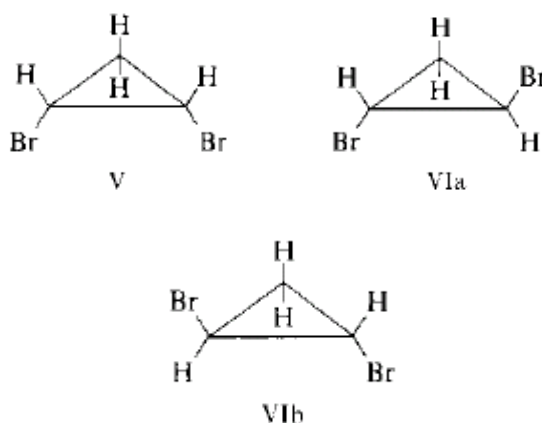


3.5. De getoonde moleculen bevatten een centraal C-atom waaraan gebonden de groepen A, B, X en Y. Het C-atom is dan het asymmetrische centrum. De moleculen zijn qua chemische structuur gelijk maar zij zijn stereometrisch verschillend geconfigureerd. In de tekening is dit duidelijk gemaakt door een gesloten wigvormige verbindingslijn die aangeeft dat de aan het C-atom gebonden groep uit het vlak van de tekening naar de waarnemer toekomt en een gestreepte wigvormige verbindingslijn 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.

3.6. Een asymmetrisch C-atom 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). 3.7. 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.

3.8. 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.

3.9. 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:



3.10. 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.

3.11. De figuur illustreert ook de begrippen cis en trans. Bij het molecuul V staan de significante substituenten aan dezelfde zijde van het vlak van de ring gevormd door de drie C-atomen. Dit molecuul heeft de zogenoemde 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. De aanduidingen verwijzen dan naar de situatie zoals deze is in het molecuul waarin het referentievlak (i.c. de ring) nog aanwezig is.

3.12. 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.

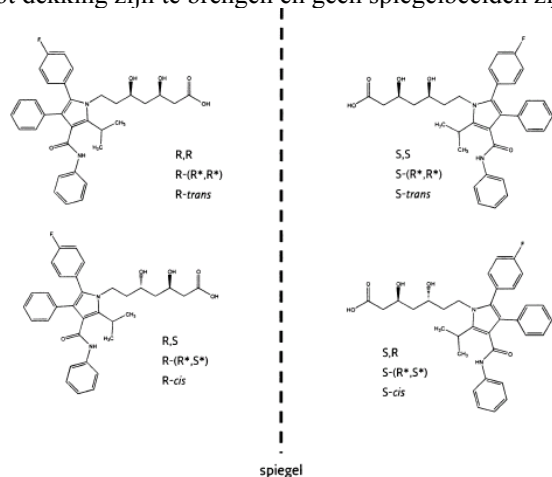
De werking van atorvastatine

3.13. 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 synthe-

se 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 stereochemie van atorvastatine

3.14. 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 elkaanders spiegelbeeld zijn. Hetzelfde geldt voor de R,S- en S,R-configuraties. Beide transconfiguraties zijn diastereomeren van de cis-configuraties daar zij niet door rotatie en/of translatie tot dekking zijn te brengen en geen spiegelbeelden zijn.



3.15. 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 het hiervoor weergegeven schema 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.

Inbreuk

3.16. Naar de kern betoogt Ranbaxy dat het octrooi slechts het racemaat van R,R en S,S beschrijft en beschermt en daarmee niet beschermt het optisch zuivere R,R of S,S.

3.17. Bij de beoordeling dient onder ogen te worden gezien wat volgens de gemiddelde vakman die van het octrooi kennis neemt, voor de uitvinding waarvan de bescherming wordt ingeroepen, wezenlijk is of, anders gezegd, wat de achter de woorden van die conclusies liggende uitvindingsgedachte is. Bepalend is artikel 69 EOV en het daarbij horende uitlegprotocol. Beoordeeld moet worden wat in het licht van de beschrijving onder

de hoofdconclusie valt, op een wijze die de octrooihouder een redelijke beschermingsomvang garandeert en tevens een redelijke rechtszekerheid voor derden waarborgt.

3.18. Naar oordeel van de rechtbank is de uitvindingsgedachte van EP 633 de invulling van 7 variabelen aan een gegeven basisstructuur. Uit conclusie 1, een stofconclusie, blijkt welke waarden deze variabelen (X en R1 tot en met R6) dienen te hebben om het doel – een verbeterd anti-cholesterolmiddel – te bereiken. De ontdekking dat deze substituenten in de gegeven basisstructuur leiden tot een werkzaam geneesmiddel is het wezen van de in EP 633 neergelegde uitvinding.

3.19. In beginsel is er dan ook sprake van inbreuk bij toepassing van een stof met de gegeven basisstructuur met variabelen zoals geclaimd. De inbreuk doet zich voor zowel bij toepassing van een racemaat als bij toepassing van een optisch zuivere enantiomeer. De stereochemische aspecten van de basisstructuur betreffen niet de achter de bewoordingen van de hoofdconclusie liggende uitvindingsgedachte. De vraag of een enantiomeer als een afzonderlijke stof ten opzichte van zijn andere enantiomeer (zijn spiegelbeeld), of zijn diastereomeren, of ten opzichte van het racemaat is aan te merken, is in dat verband niet relevant. Het gaat er immers om of in de stof, racemaat of enantiomeer, de uitvindingsgedachte wordt toegepast.

3.20. Dit wordt anders zodra zekere uitvoeringsvarianten worden gediscclaimd, bijvoorbeeld in de vorm van afstand van recht. Bij EP 633 doet zich dat naar oordeel van de rechtbank voor met betrekking tot alle configuraties in cis-vorm. De beschrijving zegt weinig omtrent de stereochemie van het molecuul maar vermeldt wel dat *the compounds of structural formula I above possess two asymmetric carbon centers, one at the 4-hydroxy position of the pyran-2-one ring, and the other at the 6-position of the pyran-2-one ring where the alkylpyrrole group is attached. This asymmetry gives rise to four possible isomers, two of which are the R-cis- and S-cis-isomers and the other two of which are the R-trans- and S-trans-isomers. This invention contemplates only the trans- form of the compounds of formula I above.* (p. 4, r. 8-12). De disclaimer opgenomen in de laatste zin van het geciteerde gedeelte van de beschrijving is ook begrijpelijk, omdat deze samenstellingen – als diastereomeer ten opzichte van de transconfiguraties – andere chemische en fysische eigenschappen hebben. Dat de cis configuraties als geneesmiddel vergelijkbare anticholesterol werking hebben ligt dan niet in de rede. Tussen partijen is dan ook in confesso dat het octrooi niet de cisconfiguraties betreft. Een bevestiging daarvan is te lezen in de titel van het octrooi.

3.21. De rechtbank dient derhalve te beoordelen of er ook nog sprake is van een disclaimer met betrekking tot de R,R- en S,S-enantiomeren (de transenantiomeren).

3.22. Als een disclaimer is niet aan te merken de mededelingen tijdens Warner-Lambert gedaan in haar brieven (prod. 10 van Ranbaxy) van 25 mei 1994 en 20 juni 1995 aan het Europees Octrooi Bureau. Deze zijn geschreven in de verleningsprocedure voor EP 281. EP

281 betreft, vergelijk de titel, het R,R enantiomeer van atorvastatine. In deze brieven gaf Warner-Lambert een uitleg van het document D1 overeenkomende met US 4,681.893. Dit Amerikaanse octrooi is de pendant van EP 633. In de desbetreffende brieven – daargelaten nog de vraag of deze überhaupt al kunnen worden gehanteerd bij de bepaling van de beschermingsomvang van een ander octrooi – zien op het informatiegehalte van EP 633. Aan de orde was materieel of de gemiddelde vakman uit dat octrooi (al) zou afleiden dat alleen het R trans-enantiomeer werkzaam was. In beginsel of hooguit (“Basically” of “At best”), is het antwoord, wordt in EP 633 alleen **beschreven** (“disclosed” of “described”) een racemaat. Dat is in de context van de door de Examiner gestelde vragen begrijpelijk. Daarmee is naar oordeel van de rechtbank geen uitspraak gedaan over een geheel andere kwestie: de vraag van de **beschermingsomvang** van de hoofdconclusie van EP 633. Afstand van recht is een rechtshandeling, zodat naar Nederlands recht een op de wil tot het doen van afstand gerichte verklaring is vereist, eventueel te construeren aan de hand van criteria van artikel 3:35 BW. Daarvan is mede gelet op de geschetste te onderscheiden contexten (informatie voor de vakman vs. beschermingsomvang) geen sprake. Aan de vereisten voor afstand van recht dient, gelet op de verstrekkende gevolgen daarvan, strikt de hand te worden gehouden.

3.23. Uit EP 281 blijkt echter wel dat het therapeutisch actieve enantiomeer de R,R vorm is. Het racemaat is aanzienlijk minder actief en het S,S enantiomeer geheel niet. Deze kennis uit een jonger octrooi (prioriteitsdatum 21 juli 1989) is niet noodzakelijk een weergave van de stand van de wetenschap ten tijde de prioriteitsdatum (30 mei 1986) van EP 633.

3.24. Ten tijde van EP 633 was al wel bekend dat enantiomeren onderling weliswaar dezelfde chemische en fysische eigenschappen hebben maar dat zij niettemin biologisch en dus ook als werkzaam bestanddeel in een geneesmiddel in verschillende mate en in verschillende richting actief kunnen zijn. Hierop is uitvoerig ingegaan door de (partij-)deskundige dr. R.F. Newton in zijn rapportage ten behoeve van de procedure die in Engeland met betrekking tot EP 633 en EP 281 is gevoerd (overgelegd door Ranbaxy als productie 12).

3.25. Aan het rapport van Newton ontleent de rechtbank het volgende:

17. One of the most unfortunate and best known examples of this was the mild sedative and anti-emetic Thalidomide. The drug has an asymmetric centre but was marketed as the racemate. The R-isomer is a non-mutagenic sedative, whilst the S-isomer is mutagenic and caused widespread deformities amongst those children whose mothers took the drug during pregnancy (...). Although this is a specific example, the principle was well understood by the skilled person at the 30 May 1986 priority date of the '633 Patent. (...)

18. It is to be noted that even today, over 50% of useful drugs have a chiral centre but only about 10% of these are marketed as single enantiomers. For many of the older drugs, the stereo-specificity of the metabolic and

pharmacophoric effects has not been studied and are unknown. (...).

19. A typical drug might be approved as, for instance, 98.7% pure with no more than 0.7% of any single impurity. However, when a drug has a chiral centre and only one of the enantiomers is responsible for the required biological activity, the inactive or less active enantiomer could be considered to be an impurity since it confers no biological benefit. In consequence, during the mid 1980s I was aware that the FDA was beginning to require information, not only in relation to racemates, but also on the constituent enantiomers, in order to evaluate the relative benefits (and practicability) of developing single enantiomers. At the time I was at Glaxo and became aware of these issues because they were relevant to my involvement in the development of ZOFRAN and SEREVENT, which was going on during 1985 and 1986. I am sure that medicinal chemists at other pharmaceutical companies would also have been aware of these issues.

(...)

22. It was also generally accepted that within a series of structurally related biologically active molecules having the same mechanism of action, the absolute configuration of the more active enantiomer would be expected to be the same throughout the series. (...)

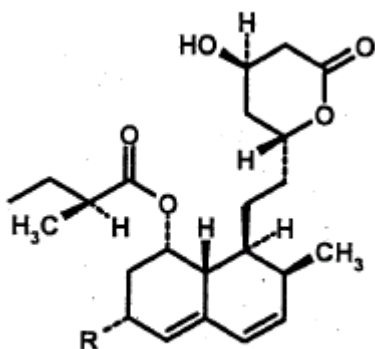
23. These general principles also apply to the 6-substituted 4-hydroxy pyran-2-ones that are the focus of this case.

24. As indicated above, the skilled person wishing to start a programme of work to discover or develop drugs for the treatment of, for instance, atherosclerosis and hypercholesterolemia, would first carry out a survey of the literature, or have one carried out on their behalf (which would certainly include in the context of the '633 Patent the documents referred to in it). (...) This kind of knowledge would be important to someone seeking to put the '633 Patent into practice.

25. From such a search, the skilled person would learn (if they did not know it already) that the importance of plasma levels of low-density lipoprotein ("LDL") in the epidemiology of atherosclerosis had been recognised well before 1986. Cholesterol in plasma is packaged in lipoprotein particles, most of it in LDL particles. The search would also reveal that the natural products compactin and mevinolin were known to inhibit HMG-CoA reductase, an enzyme on the biosynthetic path to cholesterol, and were being successfully used in the clinic to treat familial hypercholesterolemia.

26. These molecules are optically active and their absolute configuration had been determined. For example EP 0 022 478, filed 12 June 1980 (see Annex 6) and cited in the '633 Patent, gives the absolute configuration of mevinolin and says on page 10, "The absolute configuration of the centres of asymmetry in these molecules has been determined from xray diffraction patterns." The depiction in Figure 3 below shows the absolute configuration of mevinolin and compactin. From this the skilled person would know that the 4-(R)-trans- isomers of these compounds exhibit potent biological activity. They would expect the other isomers to

have different biological activities and because compactin and mevinolin are very potent, they would consider it likely that the other isomers would be less active.



Compactin R = H; Mevinolin R = CH₃
Figure 3

27. The literature search would also reveal that simpler synthetic analogues that retained biological activity had been made. For example see US 4,375,475 ("the '475 Patent"), filed 11 February 1981 (see Annex 7) and cited and discussed in the '633 Patent. The '475 Patent is significant because it identifies the 4-(R)-trans-enantiomers of this series of synthetic analogues as being highly active. (...) Some of the compounds of the '475 Patent are single enantiomers of trans racemates of compounds which are the subject of a previous Belgian patent. In column 3 at line 65 the '475 Patent says: "While the compounds of Formula I in which A is methyl are 4-R enantiomers of the trans-racemates of the compounds of the cited Belgian patent, the latter prior art shows no recognition of the stereochemistry of these compounds, let alone the fact that an unexpectedly large improvement in the activity would result from the separation of the cis- and trans-racemates and the latter's resolution ... it has been found that the 4-R enantiomers of the trans-racemates corresponding to formula I specifically inhibit with high potency the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase), which is known to be the enzyme involved in the rate limiting step in the process of cholesterol biosynthesis." (Emphasis added).

28. The text that I have highlighted indicates that of the four isomers of the 6-substituted 4-hydroxy pyran-2-one ring system, it is the 4-(R)-trans-enantiomer which displays enhanced activity.

(...)

29. Thus at the time of the '633 Patent the skilled person who wanted to find a medicine to treat hypercholesterolemia would know that inhibition of HMG-CoA reductase was a viable biological mechanism. They would also know that compounds containing the 6-substituted 4-hydroxytetrahydropyran-2-one moiety exhibited this activity, and that of the four possible isomers, the 4-(R)-trans-compounds would be expected to be the most active.

30. Having learnt that the 4-(R)-trans-isomer of the 6-substituted 4-hydroxy pyranone moiety is the most active at inhibiting HMG-CoA reductase in several such molecules, the skilled person would expect this to be the most active isomer in any structurally related 6-substituted 4-hydroxy pyranonemolecules that they synthesised and which inhibited HMG-CoA reductase.

3.26. Zodoende wist de vakman uit het in de beschrijving genoemde US 475 al dat de stereochemische vorm van de actieve stof in een geneesmiddel de werkzaamheid daarvan beïnvloedt en voorts dat bij de actieve stof van het onderhavige type met name de R,R-vorm actief was. Dit wordt verder geïllustreerd in de hiervoor weergegeven verklaring van dr. Newton. Voor het onderhavige geneesmiddel was er dan ook een serieuze aanwijzing dat het meest werkzame enantiomeer de R,R-configuratie zou hebben. De ontwikkeling betrof immers een geneesmiddel waarvan bekend was dat het zou moeten aangrijpen op receptoren van HMG-CoA reductase. Andere stoffen met die werking waren reeds bekend. Van die stoffen was voorts bekend dat het steeds ging om de R,R-configuratie. Dat bracht met zich mee dat het zeer waarschijnlijk was dat ook van de nieuw te ontwikkelen stof de R,R-vorm de meest effectieve zou zijn.

3.27. Voorgaande vaststelling maakt al heel onwaarschijnlijk dat Warner-Lambert de R,R-vorm zou hebben gediscussieerd. Zo Warner-Lambert op het moment van de prioriteit al niet de wetenschap had dat het R,R-molecuul feitelijk de enige belichaming van de uitvindingsgedachte met het beoogde therapeutische effect zou zijn, in elk geval veronderstelt de rechtbank Warner-Lambert op dat moment bekend met het gegeven dat de R,R-vormen van de door haar ontwikkelde stoffen de meeste potentie zouden hebben.

3.28. De (deskundige) derde die van het octrooi kennis neemt zou ook de kennis hebben zoals die onder 3.26 is samengevat. Reeds daarom zou deze gemiddelde vakman niet aannemen dat er sprake is van een disclaimer voor de R,R-vorm en dat ook niet in het octrooi, de beschrijving en de conclusies, lezen.

3.29. Ten slotte is er naar oordeel van de rechtbank op geen enkele plaats in de beschrijving, de conclusies of de verleningsgeschiedenis van EP 633 een impliciete of expliciete disclaimer te lezen.

In conventie

3.30. Voorgaande beoordeling leidt in conventie tot de slotsom dat de vordering van Ranbaxy zal worden afgewezen. Als in het ongelijk gesteld zal Ranbaxy worden veroordeeld in de kosten van de procedure.

In reconventie

3.31. Ten pleidooi heeft Ranbaxy desgevraagd uitdrukkelijk toegezegd dat zij van de uitkomst van deze procedure in conventie zal laten afhangen of zij haar voornemen om met atorvastatine op de markt te komen zal effectueren. Gelet op de voor Ranbaxy negatieve uitkomst van de procedure in conventie begrijpt de rechtbank dat Ranbaxy haar voornemen niet zal uitvoeren. Onder die omstandigheid is er onvoldoende rechtens te respecteren belang bij het gevorderde inbreukverbod. De vordering in reconventie zal worden

afgewezen. Warner- Lambert zal in de kosten worden veroordeeld.

4. De beslissing

De rechtbank,

in conventie:

wijst de vorderingen af;

veroordeelt Ranbaxy in de proceskosten, aan de zijde van Warner-Lambert tot op heden begroot op € 244 voor verschotten en € 2.712 voor salaris;

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

in reconventie:

wijst de vorderingen af;

veroordeelt Warner-Lambert in de proceskosten, aan de zijde van Ranbaxy tot op heden begroot op € 1.356 voor salaris;

verklaart dit vonnis in reconventie wat betreft de kostenveroordeling 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.
