

Rb Den Haag, 22 augustus 2007, Ajinomoto v Global

Bekrachtigd: [IEPT20110329, Hof Den Haag, GBT v Ajinomoto](#)



OCTROOIRECHT

Nawerkbaarheid

[Global e.a. hebben onvoldoende inzichtelijk gemaakt dat de gemiddelde vakman meer nodig zou hebben dan routinematig handelen om de leer van EP 710 toe te passen bij ook andere bacteriën die behoren tot het geslacht Escherichia.](#)

In confesso is namelijk dat het octrooi wel nawerkbaar is voor een bacterie van dat geslacht, te weten E. coli. Global e.a. hebben niet voldoende onderbouwd uiteengezet waarom de extrapolatie naar andere bacteriën van Escherichia niet op zou gaan of specifieke moeilijkheden zou opleveren

Partiële nietigheid

[Gerechtigde belangen van derden verzetten zich er niet tegen dat het octrooi volgens de gewijzigde conclusie 1 in stand blijft nu dit neerkomt op een terugtrekking op een beperkte volconclusie 8, mede omdat het opstellen van afhankelijke volconclusies als doel hebben te anticiperen op mogelijke nietigheid](#)

De rechtbank beantwoordt die vraag ontkennend. Het was voor de gemiddelde vakman zonder meer duidelijk dat de beschermingsomvang van het octrooi zich in elk geval uitstrekte tot de gewijzigde conclusie 1 nu dit een beperking is in de vorm van een combinatie van conclusies uit het oorspronkelijk verleende octrooi (naar Ajinomoto onbestreden heeft gesteld: oorspronkelijke conclusie 1, gecombineerd met conclusies 2, 3, 7 en 8). Dit komt derhalve neer op terugtrekking op een beperkte volconclusie 8. Het opstellen van afhankelijke volconclusies heeft immers als voornaamste, zoniet enige, doel te anticiperen op een mogelijke nietigheid van de (onverhoopt te ruim bevonden) hoofdconclusie en zo te voorkomen dat de octrooihouder zijn gehele monopolie verliest indien zijn conclusie – bijvoorbeeld als gevolg van nadien aangetroffen voorpublicaties – te ruim zou zijn. Dit is de gemiddelde vakman zonder meer bekend en hij zal dan ook weten dat instandhouding volgens een afhankelijke volconclusie, mits deze voldoet aan de wettelijke vereisten en bij ongeldigheid van de daaraan voorafgaande conclusies, aangewezen

is. Onder die omstandigheden valt niet in te zien dat de rechtszekerheid of enig ander gerechtvaardigd belang van derden eraan in de weg zou kunnen staan dat het octrooi gedeeltelijk in stand zou worden gelaten volgens de thans door Ajinomoto verdedigde conclusies. Een ander oordeel zou bovendien tot een onevenredige benadeling van de octrooihouder leiden, die zijn positie ernstig bemoeilijkt ziet gelet voorts op het [Boogaard-arrest \(Hof 's-Gravenhage 1 maart 2001,](#) te kennen uit HR 21 februari 2003, BIE 2004, 29) en daarbij juist rechtsonzekerheid scheppen. Derden zullen volgens het hiervoor geschetste systeem aan de hand van de afhankelijke volconclusies relatief eenvoudig de eventuele nieuwe omvang van het octrooi kunnen voorspellen, indachtig dat de octrooihouder weet dat door terugtrekking op zo een volconclusie de discussie over de vraag of zijn voorstel voldoet aan de hierboven genoemde [Spiro/Flamco-criteria](#) verregaand wordt vereenvoudigd. Die zekerheid is verdwenen indien zou worden aangenomen dat ook van volconclusies die niettemin voldoen aan de wettelijke criteria, onzeker zou zijn of zij aan de Spiro/Flamco-criteria voldoen.

Inventiviteit

[Uitvindingshoogte aangenomen omdat gemiddelde vakman nog nodige keuzes zal moeten maken om tot de uitvinding te geraken en mede gelet op tijdsverloop van meer dan 20-jaar tussen publicatie en prioriteitsdatum](#)

De gemiddelde vakman die de productie van een aminozuur zoals L-lysine wil verhogen zal zodoende nog steeds diverse keuzes moeten maken, wil hij tot de uitvinding geraken. Ten eerste moet hij zijn aandacht richten op niet één van de 11 direct betrokken enzymen maar op een co-enzym, NADPH. Ten tweede moet hij dan kiezen om de hoeveelheid van dat co-enzym te verhogen in plaats van naar een andere methode te zoeken om de activiteit van het door hem gekozen (co-)enzym te verhogen door bijvoorbeeld, zoals in EP 710, op zoek te gaan naar een feedback mechanisme en dat uit te schakelen. Ten derde moet de gemiddelde vakman de keuze maken om de hoeveelheid NADPH te verhogen door de hoeveelheid transhydrogenase en niet door bijvoorbeeld de citroenzuurcyclus op dit punt te beïnvloeden. Tot slot dient hij te kiezen om dit te bewerkstelligen door extra kopieën van het voor transhydrogenase verantwoordelijke gen op plasmiden in het microorganisme te brengen. Niet gebleken is dat dit een en ander door routinematige werkzaamheden kan worden opgehelderd, nog daargelaten dat het – zonder de informatie welk (co)-enzym rate limiting is – om een aanzienlijk aantal mogelijke oplossingen voor verhoging van L-lysine productie gaat. Het gaat te ver om op grond van de enkele informatie dat NADPH betrokken is bij de biosynthese, uitvindingshoogte te ontzeggen aan de vinding van EP 712. Hierbij dient voorts bedacht te worden dat de keuze voor vermenigvuldiging van NADPH door middel van een verhoogd gehalte transhydrogenase voordelig is omdat het niet ten koste gaat van glucose, hetgeen tevens nodig is als grondstof voor de productie van het aminozuur, meer

specifiek Llysine. Indicatief is verder dat er een aanzienlijk tijdsverloop (van meer dan twintig jaar) ligt tussen publicatie van Bragg (1972) en de prioriteitsdatum van EP 712 (28 oktober 1993).

Inbreuk

- **[Inbreuk op octrooi 710](#)**

Zodoende staat in deze procedure vast dat het in de lysine van Global e.a. aangetroffen DNA voldoet aan de kenmerken van conclusie 1. Daarmee is van inbreuk op conclusie 1 van EP 710 sprake.

- **[Inbreuk op octrooi 712](#)**

Zoals hierna is te overwegen, wordt reeds inbreuk volgens conclusie 1 aangenomen, zodat niet aan deze volgcconclusie wordt toegekomen. De rechtbank laat dan nog daar dat, zoals hiervoor in het kader van EP 710 reeds is aangenomen, wel degelijk sprake is van toepassing van E. coli door Global e.a..

Winstafdracht: Netto-winst

[De vordering tot afgifte van de brutowinst dient volgens vaste rechtspraak te worden beperkt tot afgifte van de nettowinst.](#)

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

PROCESRECHT

Schorsing

[Schorsing inzake EP 912 hangende oppositie bij EOB](#)

In de onderhavige procedure en in de oppositieprocedure bij het EOB zijn (nagenoeg) dezelfde nietigheidsargumenten aan de orde terwijl die niet reeds op voorhand kansloos lijken. Global e.a. verwijzen ook naar de tijdens de oppositie door hen en de oorspronkelijke opposant ingediende documenten onder gebruikmaking van dezelfde argumentatie. Indien bovendien het EOB het octrooi in gewijzigde vorm in stand zou laten, is het a fortiori zinnig eerst de uitkomst van de oppositieprocedure af te wachten, opdat niet de onwenselijke situatie kan ontstaan dat verschillende sets conclusies door enerzijds de rechtbank (of in eventueel appel door het hof) en anderzijds het EOB (door de oppositie- en eventueel nadien nog de beroepsafdeling) zouden worden vastgesteld en moeten worden beoordeeld op geldigheid en inbreuk (door de nationale rechter). Na afloop van de procedure bij het EOB kan

door de rechtbank worden getoetst of het octrooi, indien en voor zover gehandhaafd en inclusief de eventueel gewijzigde conclusies, geldig is (voor Nederland) en of sprake is van inbreuk. Het feit dat de oppositieprocedure nog geruime tijd in beslag kan nemen en Ajinomoto bij schorsing al die tijd de facto verstoken zal blijven van octrooibe-scherming, weegt tegen het bovenstaande onvoldoende op. Ter verlichting van dit nadeel en indachtig artikel 20 Rv, zal het EOB bericht worden gedaan terzake versnelde behandeling van de ingestelde oppositieprocedure (inclusief de beroepsprocedure), zoals bedoeld in de Notices van 19 mei 1998, OJ EPO 1998, 360 en 361, betreffende respectievelijk artikelen 99 en 106 EO.V.

Grensoverschrijdende jurisdictie

[Geen grensoverschrijdende bevoegdheid wegens nietigheidsverweren](#)

Ingevolge het arrest van het **HvJ EG in de zaak tussen GAT en LuK (C-4/03)**, gewezen op 13 juli 2006 komt de rechtbank geen grensoverschrijdende bevoegdheid toe in conventie, gelet op het in artikel 22 lid 4 EEX-verordening (Vo. 44/2001) bepaalde. Vast staat immers dat in deze zaak (ook in conventie) een rechtens relevant beroep wordt gedaan op de ongeldigheid van de octrooien, waarover de desbetreffende buitenlandse rechter bij uitsluiting bevoegd is te oordelen voor zover het dat land betreft.

Belang bij bevel

[Belang bij bevel omdat sprake is van dreigend onrechtmatig handelen bij gebreke van ondubbelzinnige en onvoorwaardelijke onthoudingsverklaring](#)

De rechtbank stelt voorop dat indien komt vast te staan dat Helm inbreuk heeft gemaakt op de rechten van Ajinomoto, in beginsel moet worden aangenomen dat er nog immer sprake is van dreigend onrechtmatig handelen, zodat Ajinomoto geacht moet worden voldoende belang te hebben bij een verbod daarvan. Dit zou anders kunnen zijn indien een ondubbelzinnige en onvoorwaardelijke onthoudingsverklaring zou zijn afgegeven. Hiervan is evenwel geen sprake. Ten eerste is aan een door Helm te verschaffen onthoudingsverklaring door haar de voorwaarde verbonden dat deze slechts wordt afgegeven voor het geval de rechtbank zou vinden dat sprake is van inbreuk op enige geldige rechten van Ajinomoto. Voorts is Helm niet bereid gebleken een boetebepaling te verbinden aan overtreding van haar verklaring. Evenmin wordt van belang geacht dat Ajinomoto de levering zou hebben uitgelokt.

Vindplaatsen:

Rb Den Haag, 22 augustus 2007

(G.R.B. van Peurseem, E.F. Brinkman en L. Beijen)
(...)

zaaknummer / rolnummer: 268116 / HA ZA 06-2131
Vonnis van 22 augustus 2007

in de zaak van

1. de rechtspersoon naar vreemd recht
AJINOMOTO CO. INC.,
gevestigd te Tokyo, Japan,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht
AJINOMOTO EUROLYSINE S.A.S.,
gevestigd te Parijs, Frankrijk,
eiseressen in conventie,
verweersters in reconventie,
procureur mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,
advocaten mrs. P.A.M. Hendrick en R.M. Kleemans te
Amsterdam,

1. de rechtspersoon naar vreemd recht
GLOBAL BIO-CHEM TECHNOLOGY GROUP
COMPANY LIMITED,

gevestigd te George Town, Kaaiman Eilanden,

2. de rechtspersoon naar vreemd recht
BIO-CHEM TECHNOLOGY LIMITED,
gevestigd te Hong Kong, Volksrepubliek China,

3. de rechtspersoon naar vreemd recht
HELM AG,

gevestigd te Hamburg, Duitsland,

4. de rechtspersoon naar vreemd recht
HELM BENELUX N.V.,

gevestigd te Brussel, België,

5. de rechtspersoon naar vreemd recht
CHANGCHUN DACHENG BIO-CHEM ENGINEE-
RING DEVELOPMENT,

gevestigd te Changchun City, Volksrepubliek China,

6. de rechtspersoon naar vreemd recht
CHANGCHUN DAHE BIO TECHNOLOGY DEVE-
LOPMENT COMPANY
LIMITED,

gevestigd te Changchun City, Volksrepubliek China,
gedaagden in conventie, gedaagden sub 1, 2, 5 en 6 te-
vens eiseressen in reconventie,
voor gedaagden 1, 2, 5 en 6, tevens eiseressen in re-
conventie:

procureur mr. H.J.A. Knijff,
advocaten mr. Ch. Gielen en mr. drs. A.M. Verschuur
te Amsterdam,

voor gedaagden 3 en 4:

procureur mr. C.J.J.C. van Nispen,
advocaat S.C. Dack, barrister te 's-Gravenhage.
Partijen zullen hierna enerzijds Ajinomoto en ander-
zijds Global (voor gedaagden 1, 2, 5 en 6, tevens
eiseressen in reconventie) respectievelijk Helm (voor
gedaagden 3 en 4), of alle gedaagden tezamen Global
e.a. genoemd worden.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking voor toepassing van een versneld re-
gime in octrooizaken,
- de dagvaarding,
- de akte houdende overlegging producties (1-27),
- de conclusie van antwoord in conventie tevens hou-
dende eis in reconventie, met producties zijdens Global
(1-38),
- de conclusie van antwoord in conventie zijdens Helm
(producties 1-5),

- de conclusie van antwoord in reconventie tevens hou-
dende akte overlegging van producties tevens houdende
vermindering van eis (producties 28-54),
- de akte houdende overlegging producties zijdens Glo-
bal (producties 39-41),
- de akte houdende overlegging van producties namens
Helm (producties 2-3),
- de akte houdende wijziging van eis namens Helm,¹
- de akte houdende overlegging producties zijdens Glo-
bal (producties 42-57),
- de akte houdende vermeerdering grondslag eis tevens
houdende verduidelijking eis tevens houdende overleg-
ging productie zijdens Global (productie 58),
- de akte houdende overlegging productie zijdens Aji-
nomoto (productie 55)
- de akte houdende overlegging producties zijdens Aji-
nomoto (producties 56-59),
- de pleidooien en de ter gelegenheid daarvan overge-
legde pleitnotities.

1.2. Ten slotte is vonnis bepaald.

2. De feiten

2.1. Ajinomoto is houdster van [Europees octrooi 733 710 \(hierna: EP 710\)](#), aangevraagd op 28 november 1994 onder inroeping van prioriteit vanaf 8 december 1993, waarvan de verlening is gepubliceerd op 26 januari 2005, voor een "process for producing L-lysine by fermentation" ("werkwijze voor het vervaardigen van L-lysine door fermentatie"). De conclusies van EP 710 luiden in de (originele) Engelse taal als volgt:

1. A DNA coding for a dihydrodipicolinate synthase originating from a bacterium belonging to the genus *Escherichia* having a mutation selected from the group consisting of a mutation to replace a 81st alanine residue with a valine residue, a mutation to replace a 118th histidine residue with a tyrosine residue, and a mutation to replace the 81st alanine residue with the valine residue and replace the 118th histidine residue with the tyrosine residue, as counted from the N-terminal in an amino acid sequence of dihydrodipicolinate synthase defined in SEQ ID NO:3 in Sequence Listing.

2. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* which is transformed by introducing, into its cells, a DNA according to claim 1, and harboring an aspartokinase in which feedback inhibition by L-lysine is desensitized.

3. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* according to claim 2, harboring the aspartokinase in which feedback inhibition by L-lysine is desensitized, as obtained by introducing, into its cells, a DNA coding for an aspartokinase III originating from a bacterium belonging to the genus *Escherichia* in which feedback inhibition by L-lysine is desensitized.

4. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* according to claim 3, wherein feedback inhibition of the aspartokinase III by L-lysine is desensitized by a mutation selected from the group consisting of a mutation to replace a 323rd glycine residue with an aspartic acid

¹ Helm beoogde hiermee duidelijk te maken dat zij een eventuele proceskostenveroordeling in haar voordeel uitvoerbaar bij voorraad verklaard wenste te zien.

residue, a mutation to replace the 323rd glycine residue with the aspartic acid residue and replace a 408th glycine residue with an aspartic acid residue, a mutation to replace a 34th arginine residue with a cysteine residue and replace the 323rd glycine residue with the aspartic acid residue, a mutation to replace a 325th leucine residue with a phenylalanine residue, a mutation to replace a 318th methionine residue with an isoleucine residue, a mutation to replace the 318th methionine residue with the isoleucine residue and replace a 349th valine residue with a methionine residue, a mutation to replace a 345th serine residue with a leucine residue, a mutation to replace a 347th valine residue with a methionine residue, a mutation to replace a 352nd threonine residue with an isoleucine residue, a mutation to replace the 352nd threonine residue with the isoleucine residue and replace a 369th serine residue with a phenylalanine residue, a mutation to replace a 164th glutamic acid residue with a lysine residue, and a mutation to replace a 417th methionine residue with an isoleucine residue and replace a 419th cysteine residue with a tyrosine residue, as counted from the N-terminal in an amino acid sequence of aspartokinase III defined in SEQ ID NO:8 in Sequence Listing.

5. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* according to claim 2, 3 or 4, wherein the activity of dihydrodipicolinate reductase per cell is enhanced by enhancement in the copy number of the gene in a cell, or enhancement in the expression amount per gene by using a promotor having a high expression efficiency.

6. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* according to claim 5, transformed with a recombinant DNA constructed by ligating a dihydrodipicolinate reductase gene with a vector autonomously replicable in cells of bacteria belonging to the genus *Escherichia*.

7. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* according to claim 5, wherein the activity of diaminopimelate dehydrogenase per cell is enhanced by enhancement in the copy number of the gene in a cell, or enhancement in the expression amount per gene by using a promotor having a high expression efficiency.

8. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* according to claim 7, transformed with a recombinant DNA constructed by ligating a diaminopimelate dehydrogenase gene originating from a coryneform bacterium with a vector autonomously replicable in cells of bacteria belonging to the genus *Escherichia*.

9. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* according to claim 5, wherein the activity of an enzyme encoded by *dapD* per cell and the activity of an enzyme encoded by *dapE* per cell are enhanced by enhancement in the copy number of the gene in a cell, or enhancement in the expression amount per gene by using a promotor having a high expression efficiency.

10. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* according to claim 9, transformed with a single recombinant DNA or two recombinant DNA's constructed by ligating *dapD* and *dapE* with an identical vector or dif-

ferent vectors autonomously replicable in cells of bacteria belonging to the genus *Escherichia*.

11. A bacterium belonging to the genus *Escherichia* and containing the DNA according to claim 1.

12. A method of producing L-lysine comprising culturing a bacterium belonging to the genus *Escherichia* according to any one of claims 2 to 11 in an appropriate medium.

13. A protein encoded by the DNA according to claim 1. Deze conclusies zijn als volgt in het Nederlands vertaald:

1. DNA coderend voor een dihydrodipicolinaatsynthase afkomstig uit een bacterie behorende tot het genus *Escherichia* met een mutatie gekozen uit de groep bestaande uit een mutatie ter vervanging van een 81e alaninerest door een valinerest, een mutatie ter vervanging van een 118e histidinerest door een tyrosinerest, en een mutatie ter vervanging van de 81e alaninerest door de valinerest en ter vervanging van de 118e histidinerest door de tyrosinerest, zoals gerekend vanaf de N-terminus in een aminozuursequentie van dihydrodipicolinaatsynthase zoals gedefinieerd in SEQ ID nr. 3 van de sequence listing.

2. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* die is getransformeerd door in zijn cellen een DNA volgens conclusie 1 in te brengen, en die een aspartokinase herbergt waarvan de remming door L-lysine via terugkoppeling ongevoelig is gemaakt.

3. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* volgens conclusie 2, die het aspartokinase herbergt waarvan remming door L-lysine via terugkoppeling ongevoelig is gemaakt zoals verkregen door inbrenging in zijn cellen van een DNA coderend voor een aspartokinase III afkomstig van een bacterie behorende tot het genus *Escherichia* waarbij remming door L-lysine via terugkoppeling ongevoelig is gemaakt.

4. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* volgens conclusie 3, waarbij remming van het aspartokinase III door L-lysine via terugkoppeling ongevoelig is gemaakt door een mutatie gekozen uit de groep bestaande uit een mutatie ter vervanging van een 323e glycinerest door een asparaginezuurrest, een mutatie ter vervanging van de 323e glycinerest door de asparaginezuurrest en vervanging van een 408e glycinerest door een asparaginezuurrest, een mutatie ter vervanging van een 34e argininerest door een cysteïnerest en vervanging van de 323e glycinerest door de asparaginezuurrest, een mutatie ter vervanging van een 325e leucinerest door een fenylalaninerest, een mutatie ter vervanging van een 318e methioninerest door een isoleucinerest, een mutatie ter vervanging van de 318e methioninerest door de isoleucinerest en vervanging van een 349e valinerest door een methioninerest, een mutatie ter vervanging van een 345e serinerest door een leucinerest, een mutatie ter vervanging van een 347e valinerest door een methioninerest, een mutatie ter vervanging van een 352e treoninerest door een isoleucinerest, een mutatie ter vervanging van de 352e treoninerest door de isoleucinerest en vervanging van een 369e serinerest door een fenylalaninerest, een mutatie ter vervanging van een 164e glutaminezuurrest

door een lysinerest, en een mutatie ter vervanging van een 417e methioninerest door een isoleucinerest en vervanging van een 419e cysteïnerest door een tyrosinerest, zoals gerekend vanaf de N-terminus in een aminozuursequentie van aspartokinase III zoals gedefinieerd in SEQ ID nr. 8 in de sequence listing.

5. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* volgens conclusie 2, 3 of 4, waarbij de activiteit van dihydrodipicolinaatreductase per cel is verhoogd door verhoging van het aantal kopieën van het gen in een cel of verhoging van de hoeveelheid expressie per gen door gebruik te maken van een promotor met een hoge expressieefficiëntie.

6. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* volgens conclusie 5, getransformeerd² met een recombinant DNA geconstrueerd door ligatie van een dihydrodipicolinaatreductasegen met een vector die autonoom repliceerbaar is in cellen van bacteriën behorende tot het genus *Escherichia*.

7. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* volgens conclusie 5, waarbij de activiteit van diaminopimelaatdehydrogenase per cel is versterkt door verhoging van het aantal kopieën van het gen in een cel, of verhoging van de hoeveelheid expressie per gen door gebruik te maken van een promotor met een hoge expressie-efficiëntie.

8. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* volgens conclusie 7, getransformeerd met een recombinant DNA geconstrueerd door ligatie van een diaminopimelaatdehydrogenasegen afkomstig uit een coryneforme bacterie met een vector die autonoom repliceerbaar is in cellen van bacteriën behorende tot het genus *Escherichia*.

9. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* volgens conclusie 5, waarbij de activiteit van een enzym waarvoor wordt gecodeerd door *dapD* per cel en de activiteit van een enzym waarvoor wordt gecodeerd door *dapE* per cel zijn verhoogd door verhoging van het aantal kopieën van het gen in een cel of verhoging van de hoeveelheid expressie per gen door gebruik te maken van een promotor met een hoge expressie-efficiëntie. 10. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* volgens conclusie 9, getransformeerd met een enkelvoudig recombinant DNA of twee recombinante DNA's geconstrueerd door ligatie van *dapD* en *dapE* met een identieke vector of verschillende vectoren die autonoom repliceerbaar zijn in cellen van bacteriën behorende tot het genus *Escherichia*.

11. Bacterie behorende tot het genus *Escherichia* die het DNA volgens conclusie 1 bevat.

12. Werkwijze voor het produceren van L-lysine, omvattende het kweken van een bacterie behorende tot het genus *Escherichia* volgens één van de conclusies 2 tot 11 in een geschikt medium.

13. Eiwit waarvoor wordt gecodeerd door het DNA volgens conclusie 1.

2.2. Ajinomoto is voorts houdster van [Europees octrooi 733 712 \(hierna: EP 712\)](#), aangevraagd op 26 oktober 1994 onder inroeping van prioriteit vanaf 28

oktober 1993, waarvan de verlening is gepubliceerd op 12 december 2001, voor een "process for producing a substance" ("werkwijze voor het produceren van een stof"). De conclusies van EP 712 luiden in de (originele) Engelse taal als volgt:

1. A method for the production of a target substance by a microorganism, comprising the steps, of: cultivating a microorganism in a culture medium to allow the target substance to be produced and accumulated in said culture medium; and collecting the target substance from said culture medium, wherein said microorganism has been modified so that the ability of said microorganism to produce reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate from reduced nicotinamide adenine dinucleotide is increased, whereby the productivity of said microorganism for reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate is enhanced. 2. A method according to claim 1, wherein said target substance is a substance of which biosynthesis requires reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

3. A method according to claim 2, wherein said target substance is an L-amino acid.

4. A method according to claim 3, wherein said L-amino acid is selected from the group consisting of L-threonine, L-lysine, L-glutamic acid, L-leucine, L-isoleucine, L-valine and L-phenylalanine.

5. A method according to any one of claims 1 to 4, wherein said microorganism is a microorganism belonging to the genus *Escherichia*.

6. A method according to any one of claims 1 to 4, wherein said microorganism is a coryneform bacterium.

7. A method according to any one of claims 1 to 6, wherein the ability of said microorganism to produce reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate from reduced nicotinamide adenine dinucleotide is increased by increasing an enzyme activity of nicotinamide nucleotide transhydrogenase in a cell of said microorganism. 8. A method according to claim 7, wherein the ability of said microorganism to produce reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate from reduced nicotinamide adenine dinucleotide is increased by increasing the expression amount of a gene coding for nicotinamide nucleotide transhydrogenase in the cell of said microorganism.

9. A method according to claim 8, wherein the ability of said microorganism to produce reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate from reduced nicotinamide adenine dinucleotide is increased by increasing the number of copies of said gene coding for nicotinamide nucleotide transhydrogenase in the cell of said microorganism.

10. A modified microorganism having increased ability to produce reduced, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate and having enhanced productivity for reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Deze conclusies zijn als volgt in het Nederlands vertaald:

1. Werkwijze voor de productie van een doelstof door een micro-organisme, omvattende de volgende stappen: het kweken van een micro-organisme in een kweekme-

² Bedoeld is getransformeerd.

dium om de doelstof te laten produceren en in het kweekmedium te laten accumuleren; en het verzamelen van de doelstof uit het kweekmedium, waarbij het micro-organisme zo is gemodificeerd dat het vermogen van het micro-organisme om gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidefosfaat te produceren uit gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotide is verhoogd, waardoor de productiviteit van het micro-organisme voor gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidefosfaat is verhoogd.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de doelstof een stof is waarvan de biosynthese gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidefosfaat vereist.

3. Werkwijze volgens conclusie 2, waarbij de doelstof een L-aminozuur is.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, waarbij het L-aminozuur wordt gekozen uit de groep bestaande uit L-treonine, L-lysine, L-glutaminezuur, L-leucine, L-isoleucine, L-valine en L-fenylalanine.

5. Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 4, waarbij het micro-organisme een micro-organisme is dat behoort tot het geslacht *Escherichia*.

6. Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 4, waarbij het micro-organisme een coryneforme bacterie is.

7. Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 6, waarbij het vermogen van het micro-organisme om gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidefosfaat te produceren uit gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotide is verhoogd door het verhogen van de enzymactiviteit van nicotinamidenucleotidetranshydrogenase in een cel van het micro-organisme.

8. Werkwijze volgens conclusie 7, waarbij het vermogen van het micro-organisme om gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidefosfaat te produceren uit gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotide is verhoogd door het verhogen van de mate van expressie van een gen dat codeert voor nicotinamidenucleotidetranshydrogenase in de cel van het micro-organisme.

9. Werkwijze volgens conclusie 8, waarbij het vermogen van het micro-organisme om gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidefosfaat te produceren uit gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotide is verhoogd door het verhogen van het aantal kopieën van het gen dat codeert voor nicotinamidenucleotidetranshydrogenase in de cel van het micro-organisme.

10. Gemodificeerd micro-organisme met verhoogd vermogen om gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidefosfaat te produceren en met verhoogde productiviteit voor gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidefosfaat.

2.3. Ajinomoto is voorts houdster van [Europees octrooi 796 912 \(hierna: EP 912\)](#), aangevraagd op 5 december 1995 onder inroeping van prioriteit vanaf 9 december 1994, waarvan de verlening is gepubliceerd op 22 februari 2006, voor een "novel lysine decarboxylase gene and process for producing L-lysine" ("nieuw lysine decarboxylase gen en werkwijze voor het vervaardigen van L-lysine"). De conclusies van EP 912 luiden in de (originele) Engelse taal als volgt:

1. A gene which codes for lysine decarboxylase having an amino acid sequence defined in the following (A) or (B): (A) an amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4, (B) an amino acid sequence having substitution, deletion or insertion of 3 amino acid residues or less in the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:4 and having lysine decarboxylase activity.

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

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

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

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

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

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

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

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

Deze conclusies zijn als volgt in het Nederlands vertaald:

1. Gen dat codeert voor lysinedecarboxylase met een aminozuursequentie gedefinieerd volgens (A) of (B): (A) de in SEQ ID NO: 4 weergegeven aminozuursequentie, (B) een aminozuursequentie met substitutie, deletie of insertie van 3 aminozuurresten of minder in de in SEQ ID NO: 4 weergegeven aminozuursequentie, met lysinedecarboxylaseactiviteit.

2. Gen volgens conclusie 1, waarbij het gen de nucleotidesequentie van het 1005de tot 3143ste nucleotide weergegeven in SEQ ID NO: 3³.

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

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

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

6. Micro-organisme vaste stof⁴ conclusie 5, waarbij het micro-organisme *Escherichia coli* is.

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

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

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

2.4. De genoemde octrooien hebben onder meer gelding in Nederland.

2.5. Zowel Ajinomoto als Global vervaardigen en verkopen *L*-lysine. Global vervaardigt haar *L*-lysine naar eigen zeggen door gebruikmaking van fermentatietechnieken met micro-organismen. Helm en Global werken sedert eind 2004 samen, waarbij Helm zich op de distributie concentreert.

2.6. Tegen de verlening van EP 912 is oppositie bij het Europees Octrooibureau (EOB) ingesteld door gedaagden sub 3 en 5.

3. Het geschil

³ Hier is kennelijk het woord "bevat" weggelaten.

⁴ De woorden "vaste stof" moeten kennelijk worden gelezen als: "volgens".

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

3.2. Global vordert – samengevat en na vermeerdere- ring/verduidelijking van eis, waartegen geen bezwaar is gemaakt – in reconventie vernietiging van de Nederlandse delen van de Europese octrooien uit deze procedure, subsidiair gedeeltelijke vernietiging daarvan, alsmede een verklaring voor recht van geen inbreuk op de Nederlandse delen van die octrooien.

3.3. Partijen voeren over en weer in conventie en in reconventie verweer. In conventie hebben Global e.a. voorts zich bij wege van incident beroepen op de onbevoegdheid van de Nederlandse rechter voor zover de vorderingen een grensoverschrijdend karakter dragen. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling in het bevoegdheidsincident (in conventie)

4.1. Ingevolge het arrest van het [HvJ EG in de zaak tussen GAT en LuK \(C-4/03\)](#), gewezen op 13 juli 2006 komt de rechtbank geen grensoverschrijdende bevoegdheid toe in conventie, gelet op het in artikel 22 lid 4 EEX-verordening (Vo. 44/2001) bepaalde. Vast staat immers dat in deze zaak (ook in conventie) een rechtens relevant beroep wordt gedaan op de ongeldigheid van de octrooien, waarover de desbetreffende buitenlandse rechter bij uitsluiting bevoegd is te oordelen voor zover het dat land betreft.

5. De beoordeling in de hoofdzaak in conventie en in reconventie

Belang bij een verbod (met nevenvorderingen)

5.1. Helm heeft (in conventie) betoogd dat Ajinomoto geen belang zou hebben bij een verbod. Zij voert daartoe - kort gezegd - aan (i) dat Ajinomoto de levering van (slechts) 15 ton lysine aan Aristeed/Chemical Traders in Vlaardingen op 9 februari 2006 in feite heeft "uitgelokt", (ii) dat Helm sedertdien geen lysine meer in Nederland heeft verkocht of geleverd en (iii) dat zij (schriftelijk) heeft toegezegd niet meer in het gewraakte product te zullen handelen indien de rechtbank van oordeel is dat daarmee inbreuk zou worden gepleegd op enige geldige rechten van Ajinomoto. Aan dit betoog wordt voorbij gegaan.

5.2. De rechtbank stelt voorop dat indien komt vast te staan dat Helm inbreuk heeft gemaakt op de rechten van Ajinomoto, in beginsel moet worden aangenomen dat er nog immer sprake is van dreigend onrechtmatig handelen, zodat Ajinomoto geacht moet worden voldoende belang te hebben bij een verbod daarvan. Dit zou anders kunnen zijn indien een ondubbelzinnige en onvoorwaardelijke onthoudingsverklaring zou zijn afgegeven. Hiervan is evenwel geen sprake. Ten eerste is aan een door Helm te verschaffen onthoudingsverkla-

ring door haar de voorwaarde verbonden dat deze slechts wordt afgegeven voor het geval de rechtbank zou vinden dat sprake is van inbreuk op enige geldige rechten van Ajinomoto. Voorts is Helm niet bereid gebleken een boetebepaling te verbinden aan overtreding van haar verklaring. Evenmin wordt van belang geacht dat Ajinomoto de levering zou hebben uitgelokt. Van enige dwang is geen sprake geweest; Helm heeft de lysine geheel vrijwillig geleverd. Dat Ajinomoto, althans de door haar ingeschakelde Chemical Traders, bereid was een hogere prijs te betalen dan in feite gebruikelijk zou zijn maakt niet dat niet in ieder geval vast staat dat Helm (niet bestreden is de stelling van Ajinomoto dat Helm Benelux N.V. en Helm A.G. elkaar ondersteunen en hebben ondersteund) in het verleden bereid was de lysine afkomstig van Global in Nederland te leveren en zulks ook daadwerkelijk in elk geval één keer in Nederland heeft gedaan. Indien derhalve hierna wordt geoordeeld dat de levering van die lysine op 10 februari 2006 inbreuk heeft gemaakt op één van de octrooien uit deze procedure op naam van Ajinomoto, is haar belang bij een verbod jegens Helm gegeven. Evenmin is de stelling van Ajinomoto door Global bestreden dat zij (gezamenlijk) de lysine in Europa (waaronder derhalve Nederland) te koop aanbieden, verkopen en afleveren, al dan niet via hun website www.globalbiochem.com, zodat Ajinomoto geacht moet worden jegens alle gedaagden belang te hebben bij een verbod met bijbehorende nevenvorderingen (waarover hierna).

Inleiding techniek

5.3. De rechtbank zal een korte inleiding geven op de hier aan de orde zijnde techniek, welke is ontleend aan de toelichting door partijen.

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

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

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

5.7. In het meeste veevoer is lysine het limiting aminozuur. Lysine wordt bedrijfsmatig geproduceerd door

gebruik te maken van micro-organismen, zoals bacteriën, in een fermentatieproces. In het fermentatieproces worden - samengevat - grondstoffen zoals glucosestroop in een fermentatietank gestopt waarin bacteriën deze grondstoffen in lysine omzetten door middel van een tamelijk ingewikkelde biosynthetische route, die hierna nader besproken zal worden.

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

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

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

aangrenzende nucleotide. Elke DNA-streng bezit aldus een 3'-uiteinde en een 5'-uiteinde, die chemisch gezien van elkaar onderscheiden kunnen worden.

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

5.12. Hoewel er maar vier verschillende nucleotiden/basen zijn, is het aantal mogelijke nucleotidencombinaties van een stukje DNA van slechts honderd baseparen al astronomisch groot. Een basepaarvolgorde in een stukje dubbelstrengs DNA zou bijvoorbeeld kunnen zijn:

```
3'---TACGGCAATCTGGAATCGC.....GTAACAATCGCCTGGACTG--5'  
5'---ATGCCGTTAGACCTAGCG.....CATTGTTAGCGGACCTGAC--3'
```

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

EP 710

5.13. Aan het eind van 1993, toen de prioriteitsaanvragen van zowel EP 710 als EP 712 werden ingediend, werden aminozuren reeds voornamelijk door microorganismen geproduceerd. Lysine werd voornamelijk geproduceerd door stammen die behoorden tot het genus *Corynebacterium*. Bacteriën die tot het genus *Corynebacterium* behoorden, waren populair voor de bedrijfsmatige productie van lysine omdat mutanten van de bacteriën waren verkregen die verminderde "feedback inhibition" of "terugkoppelingsremming" door lysine hadden. Er is sprake van feedback inhibition wanneer het eindproduct van een biochemische route, in dit geval lysine, de activiteiten van een enzym (een proteïne), dat een rol vervult binnen die biochemische route, afremt. Deze feedback inhibition remt de activiteit van de volledige route af en voorkomt de (onder natuurlijke omstandigheden onnodige maar bij de productie van lysine juist gewenste) opbouw van het eindproduct (de overproductie van de lysine door bacteriën). Bacteriën die last hebben van feedback inhibition zijn dus niet geschikt voor bedrijfsmatige productie, omdat deze remming de hoeveelheid product vermindert die uit de fermentaties gehaald kan worden.

5.14. Hoewel de gemuteerde stammen van het genus *Corynebacterium* een voorkeur genoten vanwege hun verminderde feedback inhibition, kleven er toch enkele nadelen aan het gebruik daarvan. *Corynebacterium* stammen groeien bij lagere temperaturen, hebben een

lagere groeisnelheid en een beperkte lysine productiesnelheid. Bacteriën van het genus *Escherichia*, en met name van het type *Escherichia coli* (hierna: "E. coli"), groeien bij hogere temperaturen en sneller. Echter, de lysine productie wordt in deze bacteriën gereguleerd door feedback inhibition.

5.15. De biosynthetische lysine productieroute in *E. coli* kan als volgt worden weergegeven:

[Bijlage A, Red. IEPT]

De eerste stap in de synthese die begint met de omzetting van aspartaat in aspartylfosfaat wordt door drie enzymen gekatalyseerd. Één van deze enzymen, aspartokinase III, wordt door de aanwezigheid van het eindproduct lysine geremd (feedback inhibition). In *E. coli*, een bekende vertegenwoordiger van het geslacht *Escherichia*, wordt het gen dat codeert voor het enzym aspartokinase III lysC genoemd. Het enzym dat stap 3 katalyseert, dihydrodipicolinaatsynthase, wordt eveneens door feedback inhibition gereguleerd. Het enzym dihydrodipicolinaatsynthase wordt ook wel aangeduid als DHDP-synthase of als DDPS (hierna: "DDPS"). In *E. coli* wordt het DDPS-gen *dapA* genoemd.

5.16. Het *dapA* gen is te vinden in SEQ ID NO:3 van EP 710. In conclusie 1 van EP 710 wordt vervolgens een gemodificeerd *dapA* gen onder bescherming gesteld, waarmee DDPS wordt verkregen dat ongevoelig is voor feedback inhibition. Dit geschiedt door ofwel de 81ste alanine aminozuurrest te vervangen door een valine aminozuurrest ofwel de 118e histidine aminozuurrest door een tyrosine aminozuurrest ofwel een combinatie van beide. In conclusie 3 van EP 710 wordt een bacterie van het geslacht *Escherichia* onder bescherming gesteld, waarbij niet alleen het DDPS maar ook het aspartokinase III ongevoelig is gemaakt voor de feedback inhibition door lysine.

Geldigheid EP 710

Toegevoegde materie

5.17. Bij akte van 6 april 2007 hebben Global e.a. aan de grondslagen voor hun eis in reconventie (en - zo begrijpt de rechtbank - tevens hun verweer in conventie) toegevoegd dat aan conclusies 3 en 7 van EP 710 materie ten opzichte van de oorspronkelijke aanvraag zou zijn toegevoegd. Deze stelling wordt gepasseerd waartoe als volgt wordt overwogen.

5.18. Aan conclusie 3 zou zijn toegevoegd dat thans in het midden wordt gelaten hoe precies de desensibilisering wordt verkregen terwijl conclusie 6 van de oorspronkelijke aanvraag nog aangeeft dat dit door mutatie dient te gebeuren. Global e.a. gaan er echter aan voorbij dat in die aanvraag op p. 6, r. 8-11 en p. 8, r. 2-5 niet wordt genoemd dat er dient te worden gemuteerd om desensibilisering te verkrijgen. Dit geldt te meer nu op p. 33, r. 2-7 van de aanvraag zelfs de suggestie wordt gedaan om wildtype DNA voor aspartokinase III te gebruiken, hetgeen impliceert dat het hier om *E. coli* DNA gaat dat niet gemuteerd is maar waarbij op andere wijze de feedback inhibitie is uitgeschakeld.

5.19. Conclusie 7 van het octrooi als verleend expliciteert niet dat het diaminopimelaatdehydrogenase gen van Corynoforme bacteriën afkomstig moet zijn. Volgens Global e.a. stelt de oorspronkelijke aanvraag

echter wel die eis en zij wijzen daarbij op conclusie 10 daarvan. Zij gaan daarbij echter ten onrechte voorbij aan de opsomming van mogelijke andere bacteriën waaruit het gen afkomstig kan zijn op p. 10, r. 6-24 van de aanvraag.

Nawerkbaarheid

5.20. Global e.a. voeren aan dat het octrooi slechts nawerkbaar zou zijn voor toepassing bij specifiek *E. coli* en dat een generalisatie naar het hele genus *Escherichia* ongeoorloofd zou zijn. De rechtbank merkt op dat dit in feite een argument is voor gebrek aan inventiviteit voor zover in de conclusies niet een specifiek effect beoogd is. Wat hier echter verder van zij, Global e.a. hebben onvoldoende inzichtelijk gemaakt dat de gemiddelde vakman meer nodig zou hebben dan routinematig handelen om de leer van EP 710 toe te passen bij ook andere bacteriën die behoren tot het geslacht *Escherichia*. In confesso is namelijk dat het octrooi wel nawerkbaar is voor een bacterie van dat geslacht, te weten *E. coli*. Global e.a. hebben niet voldoende onderbouwd uiteengezet waarom de extrapolatie naar andere bacteriën van *Escherichia* niet op zou gaan of specifieke moeilijkheden zou opleveren. Onvoldoende is de stelling van Global e.a. dat mogelijk de enzymatische pathway voor L-lysine er bij andere species van *Escherichia* anders uit ziet. Zij hebben niet gesteld waarom de gemiddelde vakman dit, indien al juist, niet zonder “undue burden” zou onderkennen of in elk geval relatief eenvoudig kan uitvinden dat de uitvinding kennelijk bij de betreffende *Escherichia*-soort niet zou werken. Om dezelfde reden gaat het betoog van prof. Valla (prod. 39 Global e.a.) mank dat bacteriesoorten hoewel behorend tot hetzelfde geslacht niettemin onderling vele verschillen vertonen (hij noemt als voorbeeld bacteriën behorend tot het geslacht *Pseudomonas*). Er is bovendien door Global e.a. zelfs niet op ook maar één andere *Escherichia* soort gewezen, waar de uitvinding niet werkt. Integendeel zelfs, zij geven aan dat daarover niets bekend is (pleitnota Global, nr. 39). Zodoende is geen sprake van een “reasonable doubt supported by verifiable facts” (vgl. T 19/90) aangaande niet-nawerkbaarheid. De betreffende stelling wordt daarom verworpen.

Inventiviteit

5.21. Ajinomoto heeft gewezen op een drietal inventieve stappen die de gemiddelde vakman zou moeten zetten, uitgaande van de stand van de techniek (volgens Global e.a. is dat de publicatie van Hermann uit 1972, prod. 2 Global e.a.), voordat hij tot de uitvinding kan komen. Ten eerste dient hij ervoor te kiezen om de door Hermann bestudeerde *Pseudomonas* bacteriën te vervangen door bacteriën van een heel ander geslacht, te weten *Escherichia*, ten tweede dient de gemiddelde vakman in te gaan tegen de heersende leer dat selectie door middel van AEC⁵ bij *E. coli* niet tot een gedese-

sibiliseerd DDPS leidt en tot slot dient hij de mutagenese van het *dapA*-gen buiten de cel (op een plasmide) uit te voeren. Global e.a. hebben niet voldoende gemotiveerd bestreden dat inderdaad die drie stappen noodzakelijk zijn om tot de uitvinding van EP 710 te komen, uitgaande van de stand van de techniek (met name Hermann). Hiervan uitgaande, hebben zij onvoldoende inzichtelijk gemaakt dat en waarom die stappen elk afzonderlijk, laat staan in combinatie, niet inventief zouden zijn.

5.22. Hierbij is van belang dat Ajinomoto duidelijk heeft gemaakt dat er voor de prioriteitsdatum in ieder geval reeds tweemaal was geprobeerd door Patte (beschreven door Cohen in 1987, prod. 45 Global e.a.) en Halsall (1975, prod. 56 Ajinomoto) om gedesensibiliseerd DDPS met behulp van selectie door AEC te verkrijgen, evenwel zonder succes. Ook in het artikel van Dauce-Le Reverend uit 1982 (prod. 17 Ajinomoto) wordt ervan melding gemaakt dat tot dat moment geen gedesensibiliseerde DDPS mutanten verkregen waren (p. 230, midden rechterkolom). Evenzeer is duidelijk geworden dat de keuze voor *E. coli* geenszins een logische was omdat bekend was dat deze bacterie slechts een zeer lage lysine productie had, terwijl alle andere door Tosaka (prod. 37 Ajinomoto) in 1987 genoemde bacteriën (niet behorend tot het *Escherichia* geslacht) een substantieel hogere productie van L-lysine kennen. Hoewel voorts aan Global e.a. kan worden toegegeven dat op zich genomen het uitvoeren van mutagenese buiten de cel een bekende methode voor de gemiddelde vakman was op de prioriteitsdatum, hebben zij onvoldoende gesteld om aan te kunnen nemen dat dit enkele feit de selectiemethode van EP 710 (bij *Escherichia* bacteriën, meer specifiek *E. coli*) voor de hand liggend zou maken. Onderdeel van de methode van selectie in het octrooi is dat niet zozeer wordt gezocht naar AEC resistente bacteriën, zoals tot dan toe gebruikelijk, maar juist naar bacteriën die voor die stof het gevoeligste zijn. Vervolgens wordt in de methode van het octrooi het DDPS-gen van die bacteriën op een plasmide geplaatst en buiten de bacterie blootgesteld aan een mutagens. Na toevoeging van de plasmiden aan de bacterie werd juist weer wel gezocht naar AEC-resistente bacteriën. Global e.a. hebben onvoldoende inzichtelijk gemaakt dat die methode voor de hand zou liggen. Een verdere, additionele indicatie voor de inventiviteit van de uitvinding is voorts het zeer aanzienlijke tijdsverloop sedert de publicatie van Hermann (1972), welke publicatie door Global e.a. als meest nabije stand van de techniek wordt gekenschetst.

5.23. Evenmin maakt de Britse octrooiaanvraag GB-A-2055849 (ten name van Ajinomoto, prod. 3 Global e.a.) de uitvinding van het octrooi voor de hand liggend. Niet gebleken is dat in die publicatie mutanten zijn openbaar die een mutatie in het DDPS-gen bevatten, nu ook daar op de gebruikelijke wijze werd geselecteerd met AEC. Integendeel, aannemelijk is dat de mutatie bekend uit die aanvraag in het Aspartokinase III gen gelegen was. In ieder geval hebben Global e.a. niet aangetoond dat de mutatie in het DDPS-gen zat. Zo

⁵ S-(-2-aminoethyl)-cysteïne (“AEC”) is een stof waarvan bekend was dat deze hetzelfde feedback mechanisme kan stimuleren als lysine, waardoor een bacterie in aanwezigheid van AEC slechts moeilijk lysine kan produceren en derhalve niet zal overleven. Het AEC remt immers de DDPS en zo de aanmaak van lysine, waardoor de bacterie de benodigde eiwitten niet langer kan produceren.

ontneemt ook de combinatie van dit document met Hermann niet de uitvindingshoogte aan EP 710.

5.24. Ook Bittel (1992, prod. 10 Global e.a.) leert de klonering van een DDPSgen van maïs in *E. coli* en vervolgens om deze (op de gebruikelijke wijze) te selecteren op AEC resistentie. Daarmee verschaft Bittel geen informatie hoe het DDPS-gen van *E. coli* zelf zodanig te manipuleren is, dat deze niet langer gevoelig is voor feedback inhibition. Ook de combinatie van Hermann met Bittel brengt de gemiddelde vakman niet verder.

5.25. Global e.a. verwijzen tot slot nog naar de verleningsgeschiedenis van het octrooi. Ajinomoto verdedigde daarin een brede conclusie voor bacteriën met een gedesensibiliseerd DDPS en AKIII-gen, zonder beperking tot specifieke mutaties in die genen. Ajinomoto heeft daarbij aangegeven dat de selectie en het testen van mutanten voor de gemiddelde vakman voor de hand lag en dat daarom een beperking tot specifieke mutaties niet gerechtvaardigd zou zijn. Global e.a. verliezen hierbij uit het oog dat deze opmerking uiteraard moet worden gelezen in het licht dat de gemiddelde vakman, wetende hoe de mutanten in de voorbeelden van het octrooi waren verkregen, de gewenste mutaties in een andere *Escherichia* soort wel weer zelf zonder undue burden kan bereiken. Anders gezegd, Ajinomoto zegt hier niet meer dan dat de gemiddelde vakman, die in het octrooi heeft gelezen hoe het moet, ook bij andere soorten de gewenste desensibilisering kan bewerkstelligen. Dat is nadrukkelijk wat anders dan te zeggen dat de gemiddelde vakman dat ook zou kunnen als hij geen voorbeeld (in het octrooi) had gehad. Ook dit betoog faalt derhalve.

Inbreuk EP 710

5.26. Aanvankelijk hebben Global e.a. gesteld dat Ajinomoto niet heeft bewezen dat de door haar gebruikte bacterie behoort tot het genus *Escherichia* omdat niet uit te sluiten is dat de bacterie van het geslacht *Shigella* is. Overigens hebben Global e.a. bij antwoord sub 4 eerst zelf aangegeven dat zij in de loop van 2005 zijn overgestapt op een stam van *E. coli* (sic). Wat daar ook verder van zij, het door Ajinomoto overgelegde bewijs levert een zeer sterke aanwijzing op dat wel degelijk sprake is van een *Escherichia* bacterie, te weten *E. coli*. Verwezen wordt naar de experimenten 1A en 1B van TNO (prod. 12 Ajinomoto), waaruit blijkt dat het gevonden DNA op twee punten dezelfde specifieke band geeft als het genomische DNA van wild type *E. coli*. Dat deze primers specifiek zijn voor *E. coli* is af te leiden uit de resultaten van de DNA blast analyse van de door TNO gebruikte primerparen cysG9115S/cysG9230AS en yhfZ1060S/yhfZ1160 (prod. 13 Ajinomoto). Aldus had het op de weg van Global e.a. gelegen om hun stelling nader te onderbouwen, bijvoorbeeld door aan te geven welke bacterie zij dan wel gebruiken of een tegenrapport over te leggen. Nu zij dit hebben nagelaten, moet het verweer als onvoldoende onderbouwd worden gepasseerd.

5.27. Overigens is Global e.a. bij pleidooi gevraagd welke bacterie zij gebruiken bij de productie van L-lysine. Namens Global e.a. is toen verklaard dat zij dat

niet weten. Of het dezelfde stam is als de Ajinomoto-stam kunnen zij niet zeggen. Zij weten wel dat zij een *E. coli* stam gebruiken die zij hebben gekocht van een militair laboratorium in China. Dat laboratorium is wel gevraagd welk micro-organisme het nu precies is, maar daar is op geantwoord dat daarop niet geantwoord kan worden, omdat dat geheim zou zijn, aldus Global e.a.. Verder hebben Global e.a. aangegeven dat uit testen zou blijken (waarvan de resultaten evenwel niet in het geding zijn gebracht) dat het niet om 100% dezelfde stam gaat als de stam die Ajinomoto gebruikt en dat er verschillen zijn op punten die in deze procedure relevant zijn. Zonder die resultaten en zonder een meer concrete invulling op welke punten er dan afwijkingen zouden zijn die in het kader van de inbreuk op de octrooien relevant zouden zijn, moet het betoog alleen al hierom worden gepasseerd.

5.28. Er is zodoende van uit te gaan dat het in de lysine aangetroffen DNA afkomstig is van een *Escherichia*-bacterie, meer specifiek *E. coli*, zodat aan dit kenmerk van conclusie 1 is voldaan. Ook het verwijt dat Global e.a. aan Ajinomoto maken dat het bewijs niet sluitend zou zijn dat de *dapA* sequentie (coderend voor DDPS volgens SEQ ID NO:3, waarbij de histidine op plaats 118 is gesubstitueerd door een tyrosine) zich op het aangetroffen DNA zou bevinden, gaat niet op. De door Ajinomoto overgelegde experimenten van TNO (experiment 2) en Hitachi (prod. 14 Ajinomoto, experimenten 1-4) maken zulks zeer aannemelijk, terwijl Global e.a. onvoldoende hebben toegelicht dat en waarom die resultaten met bijbehorende conclusies onjuist zouden zijn en evenmin een tegenrapport hebben overgelegd. Dit verweer is zodoende onvoldoende gemotiveerd.

5.29. Voor de inbreuk is niet van belang dat er wellicht ook DNA in de lysine aanwezig is dat codeert voor DDPS dat niet gedesensibiliseerd is (in feite dus wild type *dapA*-gen, kennelijk van het chromosoom). Waar het immers om gaat is of er in relevante mate DNA is aangetroffen dat voldoet aan de DNA sequentie voor gedensibiliseerd DDPS met de mutatie(s) als omschreven in conclusie 1. Dat is in de door Ajinomoto overgelegde rapporten van TNO en Hitachi met zeer grote waarschijnlijkheid aangetoond, terwijl Global e.a. ook niet (onderbouwd) hebben ontkend dat dergelijk DNA zich in hun lysine bevindt. Het feit dat dit gemuteerde DNA op een plasmide ligt leidt niet tot een ander oordeel, omdat conclusie 1 zulks niet uitsluit. Integendeel, in het octrooi is op p. 4, r. 11-16, expliciet de mogelijkheid aangegeven dat het *dapA*-gen voor de gedensibiliseerde DDPS op een plasmide kan zijn gelegen.

5.30. Zodoende staat in deze procedure vast dat het in de lysine van Global e.a. aangetroffen DNA voldoet aan de kenmerken van conclusie 1. Daarmee is van inbreuk op conclusie 1 van EP 710 sprake. Nu voor het overige niet bestreden is dat de L-lysine is gemaakt volgens de werkwijze van conclusie 12 (met gebruikmaking van een bacterie volgens conclusie 11) en deze L-lysine het rechtstreeks verkregen voortbrengsel is van die werkwijze, is eveneens van inbreuk op conclu-

sie 12 van EP 710 sprake. De vraag of tevens sprake is van een gemuteerd Aspartokinase III (LysC)-gen volgens conclusie 4 behoeft onder deze omstandigheden geen beoordeling.

EP 712

5.31. Bij conclusie van antwoord in reconventie heeft Ajinomoto aangegeven EP 712 slechts te verdedigen met de volgende (ten opzichte van de verleende conclusies: beperkte) conclusies:

1. *A method for the production of a target substance by a microorganism, comprising the steps of*

- *cultivating a microorganism in a culture medium to allow the target substance to be produced and accumulated in said culture medium; and*

- *collecting the target substance from said culture medium, wherein said microorganism has been modified so that the ability of said microorganism to produce reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate from reduced nicotinamide adenine dinucleotide is increased by increasing the expression amount of a gene coding for nicotinamide nucleotide transhydrogenase in the cell of said microorganism, whereby the productivity of said microorganism for reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate is enhanced, and wherein said target substance is an L-amino acid of which biosynthesis requires reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.*

2. *A method according to claim 1, wherein said L-amino acid is selected from the group consisting of L-threonine, L-lysine, L-glutamic acid, L-leucine, L-isoleucine, L-valine, and L-phenylalanine.*

3. *A method according to claim 1 or 2, wherein said microorganism is a microorganism belonging to the genus Escherichia.*

4. *A method according to claim 1 or 2, wherein said microorganism is a coryneform bacterium.*

5. *A method according to any one of claims 1 to 4, wherein the ability of said microorganism to produce reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate from reduced nicotinamide adenine dinucleotide is increased by increasing the number of copies of said gene coding for nicotinamide nucleotide transhydrogenase in the cell of said microorganism.*

In vertaling:

1. *Werkwijze voor de productie van een doelstof door een microorganisme, omvattende de volgende stappen:*

- *het kweken van een micro-organisme in een kweekmedium om de doelstof te laten produceren en in het kweekmedium te laten accumuleren; en*

- *het verzamelen van de doelstof uit het kweekmedium, waarbij het micro-organisme zo is gemodificeerd dat het vermogen van het microorganisme om gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidesfosfaat te produceren uit gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotide is verhoogd door het verhogen van de mate van expressie van een gen dat codeert voor nicotinamideadeninedinucleotidetranshydrogenase in de cel van het microorganisme, waardoor de productiviteit van het micro-organisme voor gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidesfosfaat is verhoogd, en waarbij de doelstof een L-aminozuur is waarvan de biosynthese*

gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidesfosfaat vereist.

2. *Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij het L-aminozuur wordt gekozen uit de groep bestaande uit L-threonine, L-lysine, L-glutaminezuur, L-leucine, L-isoleucine, L-valine en L-fenylalanine.*

3. *Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, waarbij het micro-organisme een micro-organisme is dat behoort tot het geslacht Escherichia.*

4. *Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, waarbij het micro-organisme een coryneform bacterie is.*

5. *Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 4, waarbij het vermogen van het microorganisme om gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidesfosfaat te produceren uit gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotide is verhoogd door het verhogen van het aantal kopieën van het gen dat codeert voor nicotinamideadeninedinucleotidetranshydrogenase in de cel van het micro-organisme.*

5.32. EP 712 betreft werkwijzen voor de productie van een doelstof (na voormelde beperking: een L-aminozuur) door een micro-organisme met de stappen als omschreven in conclusie 1. Het micro-organisme is zodanig gemodificeerd dat het vermogen van het betreffende micro-organisme om gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotidesfosfaat (hierna: "NADPH") te produceren uit gereduceerd nicotinamideadeninedinucleotide (hierna: "NADH") verhoogd is.

5.33. NADPH is een co-enzym dat een rol speelt in veel biosynthetische routes, inclusief routes waarin aminozuren zoals lysine geproduceerd worden. De term coenzym geeft aan dat het een stof is, die de functie van enzymen ondersteunt die één of meer stappen in zulke routes katalyseren. NADPH wordt in vivo vooral gevormd uit geoxideerd nicotinamideadeninedinucleotidesfosfaat ("NADP") door middel van metabolisme van glucose in een pentosefosfaatcyclus.

5.34. NADH is een molecuul dat erg lijkt op NADPH, maar in de meeste gevallen niet als een co-enzym voor aminozuurbiosynthese functioneert. NADH wordt in vivo gevormd uit geoxideerd nicotinamideadeninedinucleotide ("NAD") door middel van een ander mechanisme dan NADPH, namelijk de TCA cyclus ('citroenzuurcyclus'). Het is in grote hoeveelheden in de meeste cellen aanwezig.

5.35. Bij het fermentatieproces van lysine wordt glucose enerzijds door de bacteriën als grondstof gebruikt om de doelstof te produceren en anderzijds wordt glucose gebruikt om voldoende NADPH te verkrijgen (hetgeen de lysine productie katalyseert). De uitvinders van EP 712 hebben gepostuleerd dat als er meer katalyserend co-enzym NADPH wordt gevormd er minder glucose beschikbaar is als grondstof voor de productie van de doelstof (zie alinea's 17 en 19 van EP 712). Bijgevolg kan de productiviteit van een micro-organisme dat gebruikt wordt voor de productie van een doelstof (L-aminozuur) vergroot worden als een grotere hoeveelheid NADPH beschikbaar komt zonder dat daarvoor glucose opgebruikt wordt. Volgens EP 712 komt NADPH beschikbaar door conversie van NADH

in plaats van NADP en wordt op die manier de beschikbare glucose gespaard voor omzetting tot lysine in het fermentatieproces.

5.36. Een manier waarop de conversie van NADH naar NADPH vergroot kan worden, is door de activiteit van het enzym nicotinamidedinucleotidetranshydrogenase te verhogen (hierna en in EP 712 aangeduid als: "transhydrogenase") in het micro-organisme. Één van de voorkeursmanieren waarop dit gedaan wordt is door het micro-organisme op zodanige wijze te modificeren dat het aanvullende kopieën van de genen bevat die voor de transhydrogenase coderen (zie conclusies 7-9 van EP 712, dit een en ander is te vinden in de thans verdedigde conclusie 1).

5.37. Het chromosomale DNA van het micro-organisme bevat reeds de genetische code die voor transhydrogenase codeert. Het micro-organisme kan echter aangezet worden om meer hoeveelheden transhydrogenase te produceren door extra DNA in het micro-organisme te brengen, dat óók voor het betreffende enzym codeert. Dergelijk aanvullend DNA kan gemakkelijk in de vorm van een plasmide ingebracht worden, d.w.z. een rond stuk DNA dat een betrekkelijk korte lengte heeft (zie hiervoor in r.o. 5.9). De voorbeelden van EP 712 beschrijven het kloneren van de transhydrogenase genen van E. coli. Deze genen zijn normaal gesproken aanwezig in het chromosomale DNA van de bacterie en staan bekend als pntA en pntB. Voorbeeld 1 van EP 712 beschrijft hoe de pntA en pntB genen op een plasmide gekloneerd werden (p. 6 en 7 van de octrooiomschrijving).

Geldigheid EP 712

Wijziging conclusies/Spiro Flamco

5.38. Indien de gewijzigde conclusies voldoen aan de criteria voor octrooieerbaarheid (waarover hierna), is terugtrekking door Ajinomoto op haar beperkte, gewijzigde conclusies gerechtvaardigd te achten. Hiertoe wordt als volgt overwogen.

5.39. Partiële nietigverklaring en gewijzigde instandhouding van een octrooi is volgens de Hoge Raad *alleen toelaatbaar wanneer voor de gemiddelde vakman die kennis neemt zowel van het octrooischrift als van de stand van de techniek op de voorrangsdatum, voldoende duidelijk is waar de grenzen van de bescherming liggen die door het octrooi, voor zover geldig, wordt geboden. Daartoe is niet alleen vereist dat achteraf een aanvulling op het octrooischrift kan worden geformuleerd, waardoor deze grenzen met voldoende duidelijkheid worden getrokken, maar tevens dat het gaat om een aanvulling die voor de gemiddelde vakman reeds tevoren voldoende voor de hand lag om, aan de hand van de inhoud van het octrooischrift in samenhang met de stand van de techniek op de voorrangsdatum, zelfstandig tot de slotsom te komen dat het octrooi slechts verleend had behoren te worden met de in die aanvulling gelegen beperking en dat het derhalve binnen de daaruit af te leiden engere grenzen geldig was.*

5.40. Deze door de Hoge Raad in het [Spiro/Flamco-arrest](#) (NJ 1998, 2) geformuleerde criteria zijn enerzijds ontleend aan de wettelijke vereisten (vergelijk

artikel 75 lid 1 onder a-d ROW 1995) en anderzijds aan de gerechtvaardigde belangen van derden, mede in verband met de terugwerkende kracht van de vernietiging. Zoals volgt uit hetgeen hierna is te overwegen, is aan de criteria die zijn gebaseerd op de wettelijke vereisten voor wat betreft de gewijzigde conclusie 1 (en daarmee ook de volgconclusies) voldaan. De te beantwoorden vraag is of de gerechtvaardigde belangen van derden, in het bijzonder vanuit het oogpunt van de rechtszekerheid, zich ertegen zouden verzetten dat de rechtbank zou aannemen dat het octrooi volgens de gewijzigde conclusie 1 in stand zou blijven. De rechtbank beantwoordt die vraag ontkennend. Het was voor de beschermingsomvang van het octrooi zich in elk geval uitstrekte tot de gewijzigde conclusie 1 nu dit een beperking is in de vorm van een combinatie van conclusies uit het oorspronkelijk verleende octrooi (naar Ajinomoto onbestreden heeft gesteld: oorspronkelijke conclusie 1, gecombineerd met conclusies 2, 3, 7 en 8). Dit komt derhalve neer op terugtrekking op een beperkte volgconclusie 8. Het opstellen van afhankelijke volgconclusies heeft immers als voornaamste, zonet enige, doel te anticiperen op een mogelijke nietigheid van de (onverhoopt te ruim bevonden) hoofdconclusie en zo te voorkomen dat de octrooihouder zijn gehele monopolie verliest indien zijn conclusie – bijvoorbeeld als gevolg van nadien aangetroffen voorpublicaties – te ruim zou zijn. Dit is de gemiddelde vakman zonder meer bekend en hij zal dan ook weten dat instandhouding volgens een afhankelijke volgconclusie, mits deze voldoet aan de wettelijke vereisten en bij ongeldigheid van de daaraan voorafgaande conclusies, aangewezen is. Onder die omstandigheden valt niet in te zien dat de rechtszekerheid of enig ander gerechtvaardigd belang van derden eraan in de weg zou kunnen staan dat het octrooi gedeeltelijk in stand zou worden gelaten volgens de thans door Ajinomoto verdedigde conclusies.

5.41. Een ander oordeel zou bovendien tot een onevenredige benadeling van de octrooihouder leiden, die zijn positie ernstig bemoeilijkt ziet gelet voorts op het [Boogaard-arrest \(Hof 's-Gravenhage 1 maart 2001](#), te kennen uit HR 21 februari 2003, BIE 2004, 29) en daarbij juist rechtsonzekerheid scheppen. Derden zullen volgens het hiervoor geschetste systeem aan de hand van de afhankelijke volgconclusies relatief eenvoudig de eventuele nieuwe omvang van het octrooi kunnen voorspellen, indachtig dat de octrooihouder weet dat door terugtrekking op zo een volgconclusie de discussie over de vraag of zijn voorstel voldoet aan de hierboven genoemde Spiro/Flamco-criteria verregaand wordt vereenvoudigd. Die zekerheid is verdwenen indien zou worden aangenomen dat ook van volgconclusies die niettemin voldoen aan de wettelijke criteria, onzeker zou zijn of zij aan de Spiro/Flamco-criteria voldoen.

5.42. De rechtbank komt thans toe aan beoordeling van de wettelijke criteria voor octrooieerbaarheid, voor zover de voldoening daarvan door Global e.a. is betwist.

Toegevoegde materie/Nawerkbaarheid

5.43. Global e.a. stellen dat het octrooi toegevoegde materie bevat, althans - na de akte van 6 april 2007 - dat het octrooi niet nawerkbaar zou zijn omdat daarin weliswaar de verhoging van de hoeveelheid transhydrogenase en van de doelstof, een L-aminozuur, is beschreven, maar niet de tussenliggende stap, namelijk verhoging van de hoeveelheid NADPH. Deze stelling wordt gepasseerd waartoe als volgt wordt overwogen.

5.44. In de beschrijving van EP 712 valt te lezen dat reeds bekend was dat transhydrogenase één van de enzymen is die verantwoordelijk zijn voor de productie van NADPH (alinea 8). Vervolgens is in het slot van alinea 9 (p. 3, r. 11-13) te lezen dat geen van de voorpublicaties openbaart dat dit enzym kan worden gebruikt voor de productie van een "target substance" of dat een verhoogde productie van NADPH kan worden gebruikt voor de productie van een target substance. Als dan daarna duidelijk wordt gemaakt dat het zoeken is naar een verhoogd niveau van NADPH (zie onder meer alinea's 17-19), is voldoende duidelijk dat het streven van de uitvinding van EP 712 erop is gericht de hoeveelheid NADPH te vergroten om zo de productie van (onder meer) lysine te vergroten. De hoeveelheid NADPH wordt volgens de uitvinding van EP 712 verhoogd door de hoeveelheid transhydrogenase toe te laten nemen, waarvoor plasmiden met het gen voor dat enzym worden geïntroduceerd.

5.45. Na de precisering van de conclusies tot de productie van aminozuren, gaat de rechtbank ervan uit dat Global e.a. hun bezwaar omtrent onduidelijkheid respectievelijk het te brede karakter van de term "doelstof" niet langer handhaven. Zij zijn daarop ook niet teruggekomen. Dit geldt evenzeer voor het bezwaar dat in de oorspronkelijk verleende conclusie 1 niet stond opgenomen dat de verhoogde productie wordt bereikt door verhoging van het transhydrogenase gehalte. Dit is in de gewijzigde conclusie inmiddels opgenomen.

5.46. Voor zover Global e.a. nog hun stelling handhaven dat niet duidelijk was uit de oorspronkelijke aanvraag dat het zou moeten gaan om een verhoogde productie van die doelstof (L-aminozuur), overweegt de rechtbank dat uit de oorspronkelijke aanvraag in zijn geheel genomen, meer specifiek de bespreking van het "Technical Field" en de "Background Art", overduidelijk naar voren komt dat het gaat om de industriële productie door middel van fermentatie van een doelstof, meer in het bijzonder om de productie van L-aminozuren. Anders dan Global e.a. kennelijk menen, zal de gemiddelde vakman dan ook niet uit de woorden "improving the productivity of a target substance" opmaken dat de uitvinding ziet op verbetering van de stof zelf (zodat deze stof productiever wordt), maar op verbetering van de productie van de stof zodat hogere opbrengsten van die stof worden gegenereerd. Evenmin juist is de stelling van Global e.a. dat uit de oorspronkelijke aanvraag niet zou zijn af te leiden dat deze verbeterde productie van de doelstof zou zijn te bereiken door verhoging van het gehalte NADPH. Dit volgt immers uit p. 7, r. 11-19 van de aanvraag, waarin die hypothese is geformuleerd. Indien vervolgens wel uit

de uitvoeringsvoorbeelden is af te leiden dat verhoging van de transhydrogenase een verhoogde productie aminozuur oplevert, terwijl in confesso is dat transhydrogenase de omzetting van NADH in NADPH katalyseert, is empirisch bewijs van de hypothese dat de verhoogde productie aan een verhoogd gehalte NADPH is toe te schrijven op zich genomen niet nodig. Dit wordt eerst anders indien er aanwijzingen zijn dat die hypothese onjuist zou zijn, maar enig bewijs op dit punt is door Global e.a. niet overgelegd noch aangeboden. De bezwaren worden derhalve gepasseerd. Hetzelfde heeft te gelden voor het bezwaar dat het verhoogde niveau transhydrogenase in de uitvoeringsvoorbeelden is aangetoond aan de hand van de omgekeerde reactie, de omzetting van NADPH in NADH. De omzettingsreactie is immers reversibel en Global e.a. hebben niet de stelling van Ajinomoto betwist dat het niet ongebruikelijk is om een verhoogde activiteit/hoeveelheid van een enzym aan te tonen door de omzetting in de terugreactie te meten.

5.47. In nrs. 86-92 pleitnota Global, lijken Global e.a. zich op het standpunt te stellen dat de beperkingen als voorgesteld door Ajinomoto toegevoegde materie opleveren. Voor zover zij dit inderdaad bedoeld hebben te stellen, gaat dit betoog niet op. De bewuste beperkingen zijn immers in de volconclusies van de oorspronkelijke aanvraag terug te vinden.

Inventiviteit

5.48. Aan de uitvinding van EP 712, zoals thans nog verdedigd, ligt de gedachte ten grondslag dat NADPH rate limiting zou zijn in de biosynthese van een L-aminozuur en dat de hoeveelheid NADPH voordelig kan worden verhoogd door de hoeveelheid transhydrogenase te vergroten. Géén van de door Global e.a. genoemde documenten wijst in de richting vandie gedachte, noch maakt deze voor de hand liggend.

5.49. Bragg (1972, prod. 14 Global e.a.) leert weliswaar dat transhydrogenase een rol heeft bij de verschaffing van NADPH voor de biosynthese van aminozuren, maar de informatie dat NADPH de beperkende factor is valt uit die publicatie niet af te leiden. Global e.a. hebben nog een deskundigenverklaring van prof. Rydström overgelegd (prod. 41), maar zijn redenering waarom het "obvious" zou zijn dat NADPH snelheidsbepalend is, heeft de rechtbank niet weten te overtuigen.

5.50. Ten eerste is opvallend dat in géén van de publicaties waar Rydström op wijst met zoveel woorden is opgenomen dat NADPH snelheidsbepalend zou zijn. Het is telkens een conclusie die de gemiddelde vakman kennelijk op basis van zijn algemene vakkennis zelf uit de betreffende publicatie zou moeten trekken. Global e.a. hebben echter niet duidelijk gemaakt welke kennis daarvoor nodig is, noch dat die kennis algemeen bekend moet worden verondersteld. De vakkennis van Rydström, die als hoogleraar biochemie werkzaam is bij de Universiteit van Göteborg, meer specifiek op het gebied van transhydrogenase, is in dit opzicht niet gelijk te stellen met die van de gemiddelde vakman op zoek naar een verhoging van de productie van L-aminozuren. Dat Rydström derhalve een bepaalde gevolgtrekking uit een publicatie kan maken betekent

zodoende niet noodzakelijkerwijs dat de gemiddelde vakman hetzelfde zal doen en dat het voor die laatste, net als voor Rydström, “obvious” zou zijn.

5.51. Dit een en ander klemt te meer in verband met het volgende. Rydström legt zijn conclusie uit aan de hand van het feit dat als een cel de vorming van transhydrogenase onderdrukt bij aanwezigheid van een aminozuur, dit een sterke indicatie is dat NADPH, gevormd door transhydrogenase, snelheidsbepalend is voor de aanmaak van het aminozuur. Terecht echter plaatst prof. Bott in zijn verklaring (prod. 58 Ajinomoto) bij deze gevolgtrekking de nodige vraagtekens. Zo is nog niet duidelijk dat de normaal in de cel aanwezige hoeveelheid NADPH niet voldoende is om als co-enzym op te treden, ook bij overproductie. Hoogstens kan uit Bragg worden afgeleid dat de aanwezigheid van een (overmaat) aminozuur kennelijk de aanmaak van transhydrogenase (en daarmee van NADPH) vermindert. Maar daarmee staat nog niet vast dat het creëren van een overmaat NADPH door transhydrogenase ook tot de gewenste overmatige productie van het aminozuur zal leiden. In dit kader is relevant dat een latere publicatie van Geromilatos (prod. 41 Ajinomoto) Bragg's conclusie in twijfel trekt dat de vorming van transhydrogenase zou worden onderdrukt door de aanwezigheid van aminozuren, terwijl Csonka c.s. (prod. 42 Ajinomoto) juist schrijven dat omzetting vanuit NADH door transhydrogenase slechts “a minor source of NADPH” vormt. Prof. Bott wijst voorts op het onderscheid dat NADPH ook op andere wijze beschikbaar wordt gemaakt in de cel en geenszins duidelijk is dat de cel niet, bij verhoogde vraag naar NADPH, de hoeveelheid NADPH op die andere wijze zelf al aanvult. Verwezen wordt ook naar tabel 3 van Bragg, waar blijkt dat er wel celgroei mogelijk is indien een aminozuurmix aanwezig is, wat niet zou kunnen als NADPH niet ook op andere wijze wordt verschaft voor aanmaak van andere aminozuren. Bedacht dient te worden dat NADPH bovendien voor vele andere cellulaire processen benodigd is, en Rydström zelf al verklaart dat een cel erg gevoelig is voor een te laag gehalte NADPH.

5.52. In feite levert Bragg daarom niet meer of andere informatie dan dat NADPH bij de biosynthese van aminozuren als co-enzym functioneert, naast de overige enzymen die bij de biosynthese betrokken zijn (bijvoorbeeld 11 enzymen bij de biosynthese van L-lysine, zie het schema hiervoor in r.o. 5.16 opgenomen). Een voldoende duidelijke ‘pointer’ om nu juist voor verhoging van het NADPH gehalte te kiezen, laat staan dit te doen door de hoeveelheid transhydrogenase te verhogen, valt in Bragg niet te vinden, althans is onvoldoende onderbouwd gesteld. De gemiddelde vakman die de productie van een aminozuur zoals L-lysine wil verhogen zal zodoende nog steeds diverse keuzes moeten maken, wil hij tot de uitvinding geraken. Ten eerste moet hij zijn aandacht richten op niet één van de 11 direct betrokken enzymen maar op een co-enzym, NADPH. Ten tweede moet hij dan kiezen om de hoeveelheid van dat co-enzym te verhogen in plaats van naar een andere methode te zoeken om de activiteit van het door hem gekozen (co-)enzym te ver-

hogen door bijvoorbeeld, zoals in EP 710, op zoek te gaan naar een feedback mechanisme en dat uit te schakelen. Ten derde moet de gemiddelde vakman de keuze maken om de hoeveelheid NADPH te verhogen door de hoeveelheid transhydrogenase en niet door bijvoorbeeld de citroenzuurcyclus op dit punt te beïnvloeden. Tot slot dient hij te kiezen om dit te bewerkstelligen door extra kopieën van het voor transhydrogenase verantwoordelijke gen op plasmiden in het microorganisme te brengen. Niet gebleken is dat dit een en ander door routinematige werkzaamheden kan worden opgehelderd, nog daargelaten dat het - zonder de informatie welk (co)-enzym rate limiting is - om een aanzienlijk aantal mogelijke oplossingen voor verhoging van L-lysine productie gaat. Het gaat te ver om op grond van de enkele informatie dat NADPH betrokken is bij de biosynthese, uitvindingshoogte te ontzeggen aan de vinding van EP 712. Hierbij dient voorts bedacht te worden dat de keuze voor vermenigvuldiging van NADPH door middel van een verhoogd gehalte transhydrogenase voordelig is omdat het niet ten koste gaat van glucose, hetgeen tevens nodig is als grondstof voor de productie van het aminozuur, meer specifiek Lysine. Indicatief is verder dat er een aanzienlijk tijdsverloop (van meer dan twintig jaar) ligt tussen publicatie van Bragg (1972) en de prioriteitsdatum van EP 712 (28 oktober 1993).

5.53. Global e.a. hebben bij pleidooi de stelling betrokken dat Liang (1981, prod. 17 Global e.a.) de meest nabije stand van de techniek zou zijn. Daarin valt te lezen dat NADPH betrokken is bij de synthese van glutamaat, net als L-lysine een aminozuur, en dat transhydrogenase bij de verschaffing van NADPH betrokken is. Ook hier ontbreekt echter de informatie dat NADPH rate limiting zou zijn en voegt dit artikel op dit punt geen nadere informatie toe, zodat hetgeen hiervoor aangaande het artikel van Bragg is overwogen mutatis mutandis ook hier heeft te gelden. Global e.a. hebben onvoldoende onderbouwd gesteld dat de gemiddelde vakman zonder inventieve denkbaarheid tot de uitvinding zou komen, uitgaande van Liang.

5.54. Clarke (1985, prod. 16 Global e.a.) is in eerste instantie door Global e.a. als nieuweheidsbezwarend naar voren gebracht, maar zij hebben dit argument niet nader uitgewerkt nadat de conclusies gewijzigd zijn in voormelde zin. Zij hebben ten pleidooie slechts verwezen naar het gestelde in de conclusie van antwoord, zie nr. 95 pleitnota Global, zodat aan die stelling voorbij is te gaan. Hoe dan ook is in Clarke geen sprake van productie van een L-aminozuur maar hoogstens van (over)productie van een eiwit, transhydrogenase.

5.55. Met betrekking tot de inventiviteit overweegt de rechtbank dat deze publicatie de gemiddelde vakman evenmin verder helpt op het punt van informatie over de vraag of NADPH, en niet één van de andere (co-)enzymen bij de biosynthese van aminozuren, meer specifiek L-lysine, snelheidsbepalend zou zijn. Ook Houghton (prod. 15 Global e.a.) levert die informatie niet. In die publicatie wordt slechts gemeld dat “a relationship exists between the biosynthetic capacity of the

E. coli cell and the levels of transhydrogenase enzyme” (p. 751, linkerkolom).

Inbreuk EP 712

5.56. Ajinomoto stelt dat de lysine van Global e.a. het rechtstreeks verkregen voortbrengsel vormt van de werkwijzen volgens conclusies 1-5 en 7-9 van EP 712 (zoals gewijzigd). Net als bij de gestelde inbreuk op EP 710 voeren Global e.a. het argument dat de primers die in het door Ajinomoto overgelegde rapport van TNO zijn gebruikt naast voor E. coli evenzeer specifiek zijn voor een aantal bacteriën van het geslacht Shigella. De rechtbank overweegt dat het feit dat deze primers tevens met het DNA van andere bacteriën kunnen hybridiseren mogelijk eerst relevant kan worden bij conclusie 3, waar het micro-organisme uit de werkwijze van conclusie 1 wordt toegesneden op een Escherichia bacterie. Zoals hierna is te overwegen, wordt reeds inbreuk volgens conclusie 1 aangenomen, zodat niet aan deze volconclusie wordt toegekomen. De rechtbank laat dan nog daar dat, zoals hiervoor in het kader van EP 710 reeds is aangenomen, wel degelijk sprake is van toepassing van E. coli door Global e.a..

5.57. Tevens hebben Global e.a. aangevoerd dat niet bewezen zou zijn dat hun micro-organisme een verhoogde productie heeft van NADPH. Op zich is juist dat dit niet op directe wijze door Ajinomoto is aangetoond. Ajinomoto heeft echter wel aangetoond dat er verhoogde expressie is van transhydrogenase. Dit is immers het logische gevolg van de verhoging van het aantal kopieën van het pntAB-gen dat voor transhydrogenase codeert in het micro-organisme van Global e.a., welke verhoging Ajinomoto wel voldoende heeft aangetoond. Uit het TNO-rapport (prod. 12 Ajinomoto, experiment 3) en het Hitachi-rapport (prod. 14 Ajinomoto, experiment 5) blijkt immers dat er in de lysine afkomstig van Global e.a. DNAfragmenten zijn gevonden, waarvan het ene fragment vlak naast het pntA en pntB gen op het chromosoom is gelegen, maar een ander fragment vlak naast het pntA en pntB gen ligt op een bepaald plasmide, te weten plasmide 2 (zie p. 19 TNO rapport). TNO gebruikte daarbij een tweetal primersets, waarvan de ene hybridiseerde met een DNA fragment dat bovenstrooms van het chromosomale pntAB-gen is gelegen en de andere met een DNA fragment dat eveneens upstream van het pntAB-gen is gelegen, echter op plasmide 2, welk plasmide Ajinomoto ook voor haar eigen stam gebruikt. Hoewel deze experimenten niet rechtstreeks de aanwezigheid van het pntAB-gen op het chromosoom en op plasmide 2 aantonen (zij tonen slechts een specifiek DNA fragment dat naast het pntAB-gen gelegen is), is andermaal niet door Global e.a. toegelicht hoe de aanwezigheid van die DNA-fragmenten is te verklaren indien er geen sprake zou zijn van chromosomaal pntAB-DNA én van pntAB-DNA gelegen op plasmide 2. In de rapporten valt aldus zelfs een sterke aanwijzing te vinden dat hetzelfde plasmide in de door Global e.a. gebruikte E. coli-stam is geïntroduceerd als hetwelk Ajinomoto heeft gebruikt voor haar stam (plasmide 2). Daarmee staat vast dat het pntAB gen in meer kopieën voorkomt

in het door Global e.a. gebruikte micro-organisme en zo tot verhoogde expressie van transhydrogenase leidt.

5.58. Indien vervolgens in aanmerking wordt genomen dat (zoals hier voor reeds is overwogen in het kader van de toegevoegde materie in r.o. 5.43 e.v.) in confesso is dat transhydrogenase de omzetting van NADH in NADPH katalyseert, kunnen Global e.a. op dit punt niet volstaan met de enkele betwisting dat de verhoogde productie van NADPH niet zou zijn aangetoond.

EP 912

5.59. De rechtbank ziet aanleiding de onderhavige procedure zowel in conventie als in reconventie te schorsen op de voet van artikel 83, vierde lid, Row 1995, hangende de oppositieprocedure bij het EOB voor wat betreft de beoordeling van de geldigheid van en in breuk op EP 912. Tot die beslissing is het volgende redengevend.

5.60. In de onderhavige procedure en in de oppositieprocedure bij het EOB zijn (nagenoeg) dezelfde nietigheidsargumenten aan de orde terwijl die niet reeds op voorhand kansloos lijken. Global e.a. verwijzen ook naar de tijdens de oppositie door hen en de oorspronkelijke opposant ingediende documenten onder gebruikmaking van dezelfde argumentatie. Indien bovendien het EOB het octrooi in gewijzigde vorm in stand zou laten, is het a fortiori zinnig eerst de uitkomst van de oppositieprocedure af te wachten, opdat niet de onwenselijke situatie kan ontstaan dat verschillende sets conclusies door enerzijds de rechtbank (of in eventueel appel door het hof) en anderzijds het EOB (door de oppositie- en eventueel nadien nog de beroepsafdeling) zouden worden vastgesteld en moeten worden beoordeeld op geldigheid en inbreuk (door de nationale rechter). Na afloop van de procedure bij het EOB kan door de rechtbank worden getoetst of het octrooi, indien en voor zover zover gehandhaafd en inclusief de eventueel gewijzigde conclusies, geldig is (voor Nederland) en of sprake is van inbreuk.

5.61. Het feit dat de oppositieprocedure nog geruime tijd in beslag kan nemen en Ajinomoto bij schorsing al die tijd de facto verstoken zal blijven van octrooibescherming, weegt tegen het bovenstaande onvoldoende op. Ter verlichting van dit nadeel en indachtig artikel 20 Rv, zal het EOB bericht worden gedaan terzake versnelde behandeling van de ingestelde oppositieprocedure (inclusief de beroepsprocedure), zoals bedoeld in de Notices van 19 mei 1998, OJ EPO 1998, 360 en 361, betreffende respectievelijk artikelen 99 en 106 EOv.

De slotsom in conventie en in reconventie

5.62. EP 710 en EP 712 (zoals verdedigd) zijn geldig en er is sprake van dreigende inbreuk door Global e.a. daarop. De in conventie gevorderde verklaring voor recht en de verbodsvorderingen, voor zover beperkt tot Nederland, zijn daarom toewijsbaar voor die octrooien. Waarin indirect inbreukmakend handelen door Global e.a. zou zijn gelegen, is door Ajinomoto niet toegelicht, zodat dit dient te worden afgewezen. Evenmin heeft Ajinomoto duidelijk gemaakt waaruit de sub 5 te verbieden betrokkenheid bij inbreuk zou moeten bestaan, zodat het aldus gevorderde als onvoldoende bepaald

wordt afgewezen. Hetzelfde geldt voor het sub 6 gevorderde verbod tot gebruik van de Ajinomoto-bacteriestam. Ajinomoto heeft niet toegelicht welk belang zij daarbij zou hebben, naast het op te leggen octrooibrekverbod, noch vermag de rechtbank zulks anderszins in te zien.

5.63. Tevens zal de gevorderde afgifte van de voorraad voor wat betreft Nederland worden bevolen. De rechtbank vermag niet in te zien waarom hiervoor twee weken te kort zou zijn, zoals Global e.a. nog hebben betoogd. Naast opgave van de behaalde winst, is eveneens gerechtvaardigd een bevel tot verzending van een recall-brief aan de afnemers (in Nederland). Anderzijds acht de rechtbank de belangen van Ajinomoto onvoldoende toegelicht voor zover het een gebod tot plaatsing van een tekst op de website betreft, zeker nu niet is komen vast te staan dat in Nederland op meer dan tamelijk incidentele basis inbreuk is gemaakt door Global e.a.. Dit onderdeel van de vordering zal daarom worden afgewezen.

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

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

5.66. Het provisioneel gevorderde dient te worden afgewezen. Voor zover dit ziet op Nederland is het voor wat betreft EP 710 en EP 712, gelet op het ten principale uit te spreken verbod, overbodig. De rechtbank ziet verder geen aanleiding in de tussentijd in Nederland een provisionele voorziening te treffen voor wat betreft EP 912 zoals door Ajinomoto gevorderd. Niet valt in te zien welk spoedeisend belang zij daarbij heeft, nu reeds verboden worden uitgesproken op basis van EP 710 en EP 712.

5.67. Voor zover de provisie ziet op het buitenland overweegt de rechtbank dat met art. 223 Rv niet te verenigen is dat bij wege van provisie een grensoverschrijdende voorziening zou worden getroffen waartoe evenwel de rechtbank in de hoofdzaak niet bevoegd is. Althans is de rechtbank van oordeel dat de provisie voor zover deze een grensoverschrijdend karakter draagt onvoldoende samenhang vertoont met de hoofdvordering als bedoeld in art. 223 lid 2 Rv, waar-

voor immers slechts bevoegdheid met betrekking tot Nederland bestaat.

5.68. De reconventie zal voor wat betreft EP 710 worden afgewezen en wat betreft EP 912 (zo ook in conventie) worden aangehouden. Wat betreft EP 712 heeft Ajinomoto ervoor gekozen haar octrooi slechts te verdedigen in de beperkte zin als hiervoor opgenomen. Ofschoon zij stelt haar rechten voor te behouden, kan aldus de conclusie geen andere zijn dan dat EP 712 beperkt dient te worden conform de nieuw opgestelde conclusies. In zoverre slaagt dan ook de reconventionele vordering. Dit een en ander zal evenwel om proceseconomische redenen nog niet in het dictum tot uitdrukking worden gebracht.

5.69. Iedere verdere beslissing in conventie en in reconventie wordt aangehouden. Om redenen van proceseconomische aard zal de rechtbank (voor zover nodig) tussentijds beroep van dit vonnis toestaan.

6. De beslissing

De rechtbank

in het incident in conventie

6.1. verklaart zich onbevoegd van de vorderingen in de hoofdzaak in conventie kennis te nemen voor zover deze geen betrekking hebben op Nederland;

in conventie

in de provisie

6.2. wijst het provisioneel gevorderde af;

in de hoofdzaak

6.3. verklaart voor recht dat gedaagden directe inbreuk hebben gemaakt op EP 0.733.710 en EP 0.733.712 in Nederland;

6.4. verbiedt gedaagden om met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis directe inbreuk te maken op EP 0.733.710 in Nederland;

6.5. verbiedt gedaagden om met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis directe inbreuk te maken op EP 0.733.712 in Nederland;

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

6.7. gebiedt gedaagden om aan de raadslieden van eiseressen binnen 30 werkdagen na betekening van dit vonnis opgave te doen van de met de inbreukmakende L-lysine producten in Nederland gerealiseerde omzetten en netto winsten, gecertificeerd door een onafhankelijk registeraccountant en onder overlegging van kopieën van relevante in- en verkoopfacturen, alsmede opgave te doen van alle offertes uitgebracht in Nederland met betrekking tot de inbreukmakende L-lysine producten onder overlegging van kopieën van deze offertes, in ieder geval met vermelding van adressen en prijzen, alsmede opgave te doen van alle overige voor de berekening van de winst en/of schadevergoeding van belang zijnde informatie;

6.8. gebiedt gedaagden om binnen een periode van 14 dagen na betekening van dit vonnis al hun afnemers, voor zover deze afnemers gevestigd zijn in Nederland, schriftelijk te verzoeken de inbreukmakende L-lysine producten binnen twee weken te retourneren met het aanbod de factuurprijs en transportkosten te vergoeden, met gebruikmaking van uitsluitend de volgende tekst (d.w.z. zonder een aanbiedingsbrief of andere toegevoegde tekst) en opgemaakt naar goed drukkersgebruik: "Geachte [naam koper], Enige tijd geleden hebben wij u L-lysine geleverd die in China geproduceerd is. Bij vonnis van 22 augustus 2007 heeft de Rechtbank te 's-Gravenhage , geoordeeld dat het verkopen van de betreffende L-lysine inbreuk maakt op de octrooirechten in Nederland van de Japanse vennootschap Ajinomoto Co. Inc. en die van haar exclusieve Europese licentiehouders Ajinomoto Eurolysine S.A.S. Wij verzoeken u de aan u geleverde L-lysine, voor zover u deze nog in voorraad heeft, binnen 14 dagen na dagtekening van deze brief aan ons te retourneren. Uiteraard zullen wij u de door u betaalde prijs evenals de transportkosten vergoeden. Voor de goede orde maken wij melding van het feit dat u, door het in Nederland in voorraad houden en/of het gebruik van bovengenoemde L-lysine, inbreuk maakt op de octrooi- en licentierechten van Ajinomoto Co. Inc. en Ajinomoto Eurolysine S.A.S. in Nederland. Hoogachtend, [ondertekening betreffende gedaagde(n)]";

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

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

6.11. veroordeelt gedaagden naar keuze van eiseressen: (i) om tegen behoorlijk bewijs van kwijting aan eiseressen te betalen de met de ten processe bedoelde octrooi-inbreuk genoten netto winst, overeenkomstig de gecertificeerde opgave zoals vermeld onder 6.7, vermeerderd met de wettelijke rente vanaf de dag der dagvaarding tot en met de dag der algehele voldoening, één en ander voor zover eiseressen binnen twee weken na ontvangst van de onder 6.7 bedoelde gecertificeerde opgave daarop schriftelijk aanspraak maken, of

(ii) (alleen voor zover eiseressen niet binnen twee weken te kennen geven de hierboven onder (i) bedoelde aanspraak te maken) tot afdracht van de door gedaagden genoten bruto winst of - naar keuze van eiseressen - tot vergoeding van de schade, één en ander nader op te maken bij staat;

6.12. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

in conventie en in reconventie

6.13. schorst het geding op de voet van artikel 83, vierde lid, Row 1995, voor het overige, zulks totdat in de ten processe bedoelde, bij het EOB aanhangige, oppositieprocedure ten aanzien van EP 912 een eindoordeel (zo van toepassing: in beroep) is geveld over de vraag of dat octrooi in stand kan blijven en zo ja, in welke vorm, dan wel totdat deze oppositieprocedure zal zijn ingetrokken, en totdat de meest gereede partij de zaak nadien weer op de rol heeft doen plaatsen;

6.14. bepaalt dat de zaak op de parkeerrol zal komen van 1 april 2009 ,

6.15. bepaalt dat tegen dit vonnis beroep kan worden ingesteld voordat het eindvonnis is gewezen;

6.16. houdt iedere verdere beslissing aan. Dit vonnis is gewezen door mr. G.R.B. van Peurse, mr. E.F. Brinkman en mr. L. Beijen en in het openbaar uitgesproken op 22 augustus 2007.

Bijlage A, Redactie IEPT

