

Vzgr Rb Den Haag, 30 januari 2008, Servier v Katwijk Farma



OCTROOIRECHT

Inbreuk niet voldoende onderbouwd

Servier kan niet volstaan met enkele stelling dat het Nederlandse generieke product hetzelfde is als het geteste Engelse en dat daaruit in combinatie met de overweging van de Engelse rechter dat bij gebreke van nietigheid sprake zou zijn geweest van inbreuk, ook thans inbreuk door Katwijk Farma vaststaat

Daartoe is, voorshands oordelend, door Servier onvoldoende aangevoerd, omdat daarmee niet wordt aangetoond dat de specifiek geclaimde XRPD-pieken uit conclusie 1 van het octrooi ook voorkomen in het product van Katwijk Farma. Dat geldt te meer nu de tabel van conclusie 1 25 meetwaarden bevat met een ongebruikelijke nauwkeurigheid van 3 decimalen achter de komma (de 2 theta Bragg hoeken). Ook voert Katwijk Farma in dat verband terecht aan dat de deskundigen in de Engelse procedure concludeerden dat de pieken van Experiment 3 (C in de spectogrammen hiervoor weergegeven in 2.7.) niet overeenkomen met conclusie 1 (vgl. prod. 30 Katwijk Farma, de eerste verklaring van Serviers Engelse deskundige Tarling, par. 50: Six peaks in the patent are not matched with the Apotex API data set). Dit betreft derhalve zes Bragg hoeken 2 theta.

Nietigheid

sprake van een serieuze, niet te verwaarlozen (oftewel gereede) kans dat in de bodemzaak zal worden geoordeeld dat het octrooi nietig is, mede gelet op oordeel Engelse rechter

Maar zelfs als dat anders moet worden gezien en/of in de bodemprocedure wel aangetoond wordt dat het hypothetische obiter inbreukoordeel van de Engelse rechter juist zou zijn, dan is naar voorlopig oordeel sprake van een serieuze, niet te verwaarlozen (oftewel gereede) kans dat in de bodemzaak zal worden geoordeeld dat het octrooi nietig is, zoals Katwijk Farma terecht betoogt. Dat dit inbreukoordeel anders moet worden gezien en/of in de bodemprocedure anders blijkt te liggen is niet op voorhand als geheel onwaarschijnlijk te taxeren, gegeven meerbedoeld inbreukoordeel van de Engelse rechter, waaruit mogelijk is af te leiden dat de Engelse rechter heeft

geoordeeld dat Apotex inbreuk in de Engelse procedure heeft erkend, gecombineerd met het feit dat het Engelse en Nederlandse generieke product hetzelfde is. Omtrent de geldigheid wordt als volgt overwogen

Nieuwheid

Strikte nieuwheidstest: dat bij nawerking van de stand van de techniek het inevitable result moet worden verkregen van hetgeen in het aangevallen octrooi wordt geclaimd.

Mogelijk wordt de in Nederland in het voetspoor van de TBA-rechtspraak toegepaste strikte nieuwheidstest, dat bij nawerking van de stand van de techniek het inevitable result moet worden verkregen van hetgeen in het aangevallen octrooi wordt geclaimd, nog wel gehaald in het licht van de aangevoerde argumentatie. Nawerking van het voorbeeld uit EP 341 met mogelijk acceptabele, want tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman te rekenen koelregimes, kan wellicht ook tot niet- α -polymorfen leiden, zoals Servier heeft getracht aan te tonen (met essai 1, overigens een in het kader van de oppositieprocedure aangevoerd experiment, dat derhalve dateert van vóór de Experimenten uit de Engelse procedure, en Lupin, productie 12, bijlage 13 van Servier), maar Katwijk Farma bestrijdt. Dat kan thans vanwege het hierna volgende voorlopig oordeel omtrent de inventiviteit en nawerkbaarheid in het midden blijven.

Ontbreken Inventiviteit

• Naar voorlopig oordeel wordt om de navolgende redenen gereede kans aanwezig geacht dat tenminste de hier ingeroepen conclusie van het octrooi niet inventief wordt bevonden door de bodemrechter, zoals Katwijk Farma eveneens aanvoert.

De meest nabije stand van de techniek wordt gevormd door EP 341, omdat dit het most promising springboard vormt om tot de specifieke polymorf van het perindopril erbuminezout te komen. De vakman wil de daar (wellicht en zo men wil: rudimentair) verschaft methode verbeteren om beter hanteerbare kristallen te krijgen. De droogtijd was immers te lang en te onvoorspelbaar en de kristallen verstopten de filters te snel. Het is hem bekend dat om grotere kristallen te krijgen, er langzamer moet worden gekoeld (Handboek Roberts (1985), p. 70, prod. 20 Katwijk Farma, Handboek Villarrassa (1975), pp. 63-64, prod. 32 Katwijk Farma). Dat de vakman toen nog niet bekend was met polymorfie van perindopril erbuminezoutkristallen, zoals Servier aanvoert, is daarbij niet concludent.

• Katwijk Farma heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat bij de bereiding van farmaceutica door de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum minstgenomen oog zal bestaan voor de mogelijkheid dat dit verschijnsel optreedt, alleen al omdat de Amerikaanse FDA daar standaardonderzoek naar verlangt.

PROCESKOSTEN

Uitvoerbaarheid bij voorraad

Uitvoerbaarverklaring bij voorraad proceskosten niet ambtshalve mogelijk

Aangezien Katwijk Farma noch bij de mondelinge behandeling, noch anderszins im- of expliciet aanspraak heeft gemaakt op uitvoerbaarverklaring bij voorraad van een eventuele proceskostenveroordeling te haren voordele, kan deze kostenveroordeling niet ambtshalve uitvoerbaar bij voorraad worden verklaard (vgl. HR 14 mei 2004, NJ 2005/247).

Proceskosten**€ 80.000 overeengekomen tussen partijen**

Vindplaatsen: BIE 2009, nr. 21, p. 81

Vzgr Rb Den Haag, 30 januari 2008

(G.R.B. van Peurseem)

vonnis

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 299953 / KG ZA 07-1450

Vonnis in kort geding van 30 januari 2008 (bij vroeging)

in de zaak van

de rechtspersoon naar vreemd recht

LES LABORATOIRES SERVIER S.A.,

gevestigd te Courbevoie Cedex, Frankrijk,

eiseres,

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

advocaat mr. L. Oosting te Amsterdam,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

KATWIJK FARMA B.V.,

gevestigd te Leiden,

gedaagde,

procureur mr. W. Heemskerk,

advocaten mrs. P.J.M. Steinhauser en A.E. Heezius te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Servier en Katwijk Farma genoemd worden.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 7 december 2007;
- de mondelinge behandeling van 11 januari 2008;
- de daarvoor zijdens Servier ingebrachte producties 1 t/m 12;
- de daarvoor zijdens Katwijk Farma ingebrachte producties 1 t/ 33, waaronder als productie 6 een CD-rom met het verleningsdossier (3450 pagina's);
- de brief van 10 januari 2008 van een kantoorgenoot van mr. Oosting, waarin wordt bericht dat partijen overeenstemming hebben bereikt over de over en weer te vorderen kosten op de voet van art. 1019h Rv ter grootte van € 80.000,-;
- de pleitnota van mr. Oosting voor voornoemde mondelinge behandeling;
- de pleitnota's van mrs. Steinhauser en Heezius voor deze mondelinge behandeling;
- de met instemming van de voorzieningenrechter en partijen zijdens Katwijk Farma na de mondelinge be-

handeling ingezonden overdrukken van producties 23 en 24 van Katwijk Farma in respectievelijk nader van legenda voorzien en beter leesbare vorm. Daarop is geen nadere reactie gekomen zijdens Servier.

1.2. Katwijk Farma heeft ter zitting uitdrukkelijk haar argumenten gebaseerd op openbaar voorgebruik in de vorm van het op de markt brengen van Coversyl door Servier en op beweerdelijk toegevoegde materie voor de kort geding fase ingetrokken. Daar heeft zij ten overvloede aan toegevoegd dat zij zich wat dat betreft haar rechten voor de bodemprocedure uitdrukkelijk voorbehoudt.

1.3. Vonnis is nader bepaald op heden.

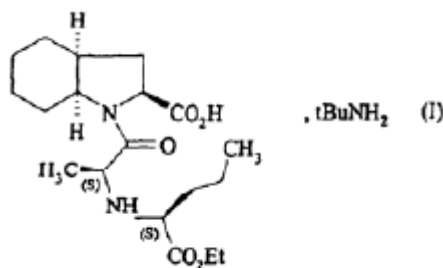
2. Uitgangspunten

2.1. In kort geding kan van het navolgende worden uitgegaan.

2.2. Servier is houdster van **Europees octrooi EP 1 296 947 (hierna: EP 947 of het (α - polymorfe) octrooi)**, haar op 4 februari 2004 verleend op een aanvraag van 6 juli 2001 onder inroeping van prioriteit sinds 6 juli 2000 voor: *Forme cristalline alpha du sel de tertbutylamine du perindopril*, in de niet bestreden Nederlandse vertaling luidend: "Alfakristallijne vorm van het tert-butylaminezout van perindopril". Een dergelijke stof is een voorbeeld van een polymorf. Met polymorfie wordt geduid op het verschijnsel dat van een vaste stof verscheidene kristalvormen kunnen voorkomen door een andere rangschikking van de moleculen in het rooster. Dat kan resulteren in heel verschillende fysische eigenschappen (zoals in het geval van grafiet en diamant), waaruit duidelijk wordt dat dit verschijnsel belangrijk is bij de bereiding van farmaceutica. De vrije base perindopril en haar toepassingen waren al eerder bekend, bijvoorbeeld uit het **basisoctrooi EP 0 049 658 (hierna EP 658)** van 13 juni 1984 (het ABC voor Nederland is verlopen op 21 juni 2003). Ook is uit het **anterieure EP 0 308 341 (hierna: EP 341)** een industriële methode bekend voor de vervaardiging van het tert-butylamine zout van perindopril (ook wel genoemd: erbuminezout). De vrije base perindopril wordt volgens EP 341 omgezet door in ethylacetaat op te lossen, vervolgens tert-butylamine toe te voegen en te herkristalliseren¹.

2.3. De conclusies van het α -polymorfe octrooi zoals oorspronkelijk verleend, luiden aldus:

1. *Forme cristalline α du compose de formule (I):*



caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractometre (antica-

¹ Voor een analyse van het voor de onderhavige procedure relevante deel van het voorbeeld uit EP 341 zie hierna in 2.10.

thode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires d , d'angle de Bragg 2 θ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense):

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

2. Procédé de préparation de la forme cristalline α du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tertbutylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est comprise entre 70 et 90 g/l.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, puis jusqu'à température ambiante.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que la solution du composé de formule I dans l'acétate d'éthyle estensemencée pendant l'étape de refroidissement à une température comprise entre 76 et 65 °C.

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 6 et 8°C/h, puis jusqu'à température ambiante.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisé en ce que le sel de tert-butylamine du

perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous forme de bâtonnets individualisés facilement filtrables.

9. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le composé selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9 utile pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

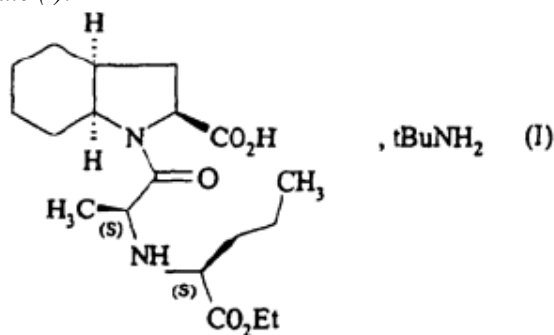
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.

In de niet bestreden Nederlandse vertaling luiden deze conclusies aldus:

1. α -kristallijne vorm van de verbinding met de formule (I):



gekaracteriseerd door het volgende röntgendiffractiepatroon van het poeder gemeten met een diffractometer (koperen anti-kathode) en uitgedrukt in termen van de interroosterafstanden d , de 2 θ Bragg-hoek, intensiteit en relatieve intensiteit (uitgedrukt als percentage ten opzichte van de meest intense straal): Hoek 2 θ , % Inter-rooster afstand d (Å) Intensiteit Relatieve Intensiteit (%)

Hoek 2 θ , %	Inter-rooster afstand d (Å)	Intensiteit	Relatieve Intensiteit (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,48	83	1,9
14,827	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	308	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8

23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
28,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,988	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

2. *Werkwijze voor de bereiding van de α -kristallijne vorm van de verbinding met de formule (I) volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een oplossing van het tertbutylaminezout van perindopril in ethylacetaat onder terugvloeiing verwarmt, en deze vervolgens geleidelijk afkoelt tot volledige kristallisatie.*

3. *Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat men de verbinding met de formule (I) gebruikt verkregen met behulp van de bereidingswijze beschreven in het octrooischrift EP 0 308 341.*

4. *Werkwijze volgens één van de conclusies 2 of 3, met het kenmerk, dat de concentratie van de verbinding met de formule (I) in ethylacetaat is gelegen tussen 70 en 90 g/l.*

5. *Werkwijze volgens één van de conclusies 2 tot 4, met het kenmerk, dat de oplossing van de verbinding met de formule (I) in ethylacetaat onder terugvloeiing eerst wordt afgekoeld tot een temperatuur gelegen (tussen, VZR.) 55 en 65 °C met een snelheid gelegen tussen 5 en 10 °C/u, en vervolgens tot omgevingstemperatuur.*

6. *werkwijze volgens één der conclusies 2 tot 4, met het kenmerk, dat de oplossing van de verbinding met de formule (I) in ethylacetaat gedurende de afkoelstap tot een temperatuur gelegen tussen 76 en 65 °C wordt beent (bedoeld zal zijn: bereikt, VZR.)*

7. *Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat de oplossing van de verbinding met de formule (I) in ethylacetaat onder terugvloeiing eerst wordt afgekoeld tot een temperatuur gelegen tussen 55 en 65 °C met een snelheid gelegen tussen 6 en 8 °C/u, en vervolgens tot omgevingstemperatuur.*

8. *Werkwijze volgens één van de conclusies 2 tot 7, met het kenmerk, dat het tert-butylaminezout van perindopril dat aldus wordt verkregen de vorm heeft van afzonderlijke gemakkelijk te filtreren staafjes.*

9. *Farmaceutisch preparaat dat als actief bestanddeel de verbinding volgens conclusie 1 bevat, in combinatie met één of meer inerte, niet-toxische en farmaceutisch aanvaardbare dragers.*

10. *Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 9 bruikbaar voor de bereiding van geneesmiddelen bruikbaar als remmers van het enzym voor de omzetting van angiotensine I.*

11. *Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 10 bruikbaar voor de bereiding voor de bereiding (dubbel zal moeten worden geschrapt, VZR.) van geneesmiddelen bruikbaar voor de behandeling van cardiovasculaire ziekten.*

12. *Farmaceutisch preparaat volgens één van de conclusies 9 tot 11, met het kenmerk, dat het eveneens een diureticum bevat.*

13. *Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat het diureticum indapamide is.*

2.4. Tegen het octrooi is oppositie ingesteld door tien generieke marktpartijen. De Oppositie Afdeling heeft het octrooi op 21 september 2006 met inachtneming van wijziging in de vorm van samenvoeging van de oorspronkelijk verleende conclusies 2 en 5 in stand gelaten. De oppositie speelt thans in hoger beroep voor de Technische Kamer van Beroep. Het octrooi heeft onder meer gelding voor Nederland. In de versie zoals door de Oppositie Afdeling in stand gelaten luidt conclusie 2 thans als volgt: *Procédé de préparation de la forme cristalline a du composé de formule (I) séléon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution dusel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit jusqu' à une température comprise entre 55 et 65°C à une rythme compris entre 5 et 10 °C p/h, puis jusqu' à température ambiante jusqu' à cristallisation complète* Dit luidt in Nederlandse vertaling volgens Servier (niet bestreden door Katwijk Farma): *Werkwijze voor de bereiding van de α -kristallijne vorm van de verbinding met de formule (I) volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een oplossing van het tertbutylaminezout van perindopril in ethylacetaat onder terugvloeiing verwarmt, en deze vervolgens afkoelt tot een temperatuur gelegen tussen de 55 en 65 ° met een snelheid gelegen tussen 5 en 10°C/u en vervolgens tot omgevingstemperatuur (tot volledige kristallisatie, toevoeging VZR). Oorspronkelijke conclusie 5 is geschrapt en oorspronkelijke conclusies 6 t/m 13 zijn vernummerd in 5 t/m 12.*

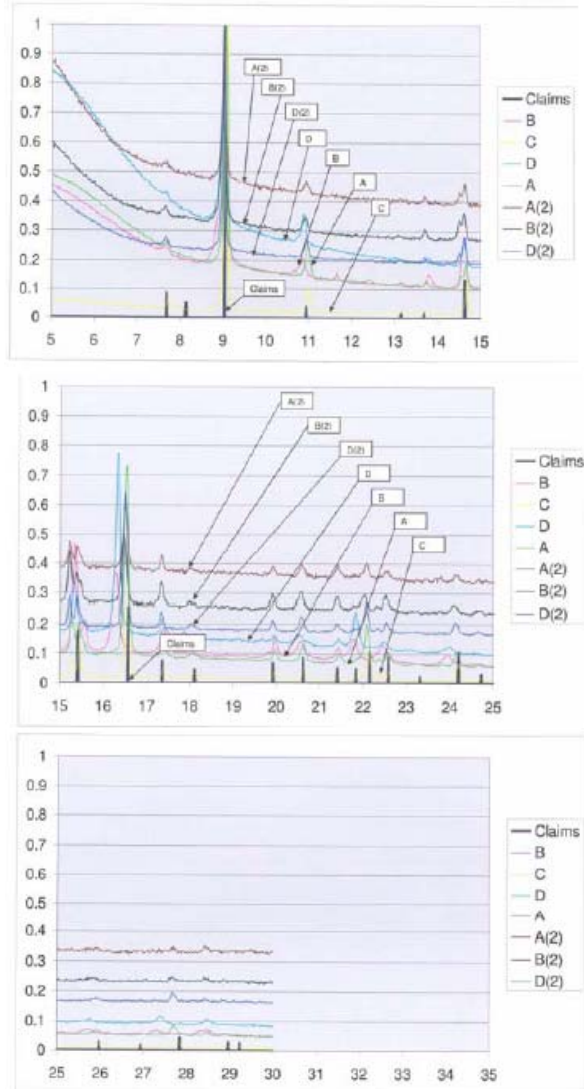
2.5. Al vanaf eind jaren tachtig brengt Servier in Nederland en elders het geneesmiddel Coversyl op de markt, een zogenoemde ACE-remmer. ACE is een enzym dat een rol speelt bij de groei van het hartventrikel en gladde spiercellen en werkt bloedvatverwijdend. Coversyl bevat als werkzame stof perindopril tertbutylamine, onder meer geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie (hoge bloeddruk), symptomatisch hartfalen en stabiele aandoening van de kransslagaders.

2.6. Katwijk Farma behoort tot de Apotex groep en is onder meer houdster van registraties in Nederland voor generieke geneesmiddelen met als werkzame stof perindopril tertbutylamine. Zij brengt sinds 12 december 2007 haar generieke perindopril ACE-remmende geneesmiddelen op de Nederlandse markt.

2.7. In zowel de oppositieprocedure in München als in de procedure voor de High Court in Engeland zijn experimenten gedaan door onder meer partijen (althans Apotex) ter onderbouwing van hun stellingen. In de Engelse procedure zijn 4 categorieën experimenten opgevoerd door Apotex:

Experiment 1 is een naderking van Stage 3 van het (enige) voorbeeld uit EP 341 (waarover nader hierna in 2.10.) op laboratoriumschaal (in de bijbehorende grafiek aangeduid met A, herhaald in het bijzijn van Servier met als resultaat A(2)), Experiment 2 is een geschaalde industriële naderking van dit voorbeeld (pilot plant scale reproduction, in de bijbehorende grafiek aangeduid met B, herhaald in het bijzijn van Servier met als resultaat B(2)), Experiment 3 betreft een XRPD-analyse van het werkzame bestanddeel uit Apotex' generieke product (C in de grafiek) en Experiment

4 betreft een nawerking van het voorbeeld uit EP 947 (D in de grafiek, D(2) volgens de nawerking bijgevoerd door Servier). Dit levert het volgende grafische XRPD patroon op (naast röntgendiffractie analyse is tevens infraroodspectrometrie toegepast in de experimenten):



2.8. EP 947 is voor Engeland nietig verklaard door Pumfrey J in diens vonnis van 6 juli 2007 (volgens prod. 11 Servier en prod. 10 van Katwijk Farma op 6 juli 2007 gedateerd, maar op de BAILLI-website staat het vonnis vermeld als van 11 juli 2007, vgl. <http://www.bailii.org/ew/cases/EWHC/Patents/2007/1538.html>) wegens gebrek aan nieuwheid en inventiviteit. De experimenten gedaan in het kader van de Engelse procedure dateren van na de in het kader van oppositieprocedure uitgevoerde experimenten. Ook in de Engelse procedure is geappelleerd. De zitting voor de Court of Appeal is voorzien voor eind april van dit jaar. Een verzoek van Servier tot handhaving van een voorlopig inbreukverbod hangende de appelinstantie is afgewezen door de Engelse appelrechter.

2.9. Servier is tevens houdster van Europese octrooien voor twee andere, thermodynamisch minder stabiele, polymorfen, de β - en de γ -polymorf, respectievelijk [EP 1 294 689](#) en [EP 1 296 948](#), waarin beroep wordt ge-

daan op dezelfde prioriteitsdatum als in het α -polymorfe octrooi.

2.10. In het in 2.2. genoemde EP 341 wordt één voorbeeld gegeven van een herkristallisatie op industriële schaal in 3 hoofdstappen. Met name relevant is stap 3D van het voorbeeld, de omzetting in het erbuminezout, hetgeen in EP 341 als volgt is omschreven: *STADE 3D: Sel de tert.butylamine de l'acide {[éthoxycarbonyl]-1 butylamino è (S)]-2 propionyl (S)}-1 octahydroindole carboxylique-2 (2S, 3aS, 7aS) Dans un réacteur placer 140 litres environ d'acétate d'éthyle et 10 kg d'acide {[éthoxycarbonyl]-1 butylamino-(S)]-2 propionyl (S)-1 de l'acide octahydroindole carboxylique-2 (2S, 3aS, 7aS) obtenu précédemment. Additionner progressivement 2,20 kg environ de tert.butylamine, porter à reflux jusqu'à dissolution totale; filtrer. Refroidir, filtrer en sécher. Rendement: 95% In de beschrijving staat daar het volgende over op p. 6, rgl's 56-57: (...) le sel ainsi obtenu étan cristallisé par chauffage du milieu réactionnel, filtration à chaud refroidissement et essorage final.*

2.11. Katwijk Farma heeft een versnelde bodemzaak tegen Servier aanhangig gemaakt met als inzet vernietiging van EP 947 voor Nederland. De mondelinge behandeling voor die zaak is bepaald op 27 juni 2008.

3. Het geschil

3.1. Stellende dat Katwijk Farma met haar generieke perindopril geneesmiddelen bedoeld in 2.6. inbreuk maakt op EP 947, vordert Servier – samengevat – een octrooiinbreukverbod met diverse nevenvorderingen, te weten een accountantsgecertificeerde opgave van afnemers, aantallen inbreukmakende producten, winstopgave, alles met onderbouwing, alsook een recall, alles op straffe van dwangsommen en kosten rechtsen (hetgeen blijktens de kostenverantwoording en het verhandelde ter zitting moet worden begrepen als: een kostenveroordeling op de voet van art. 1019h Rv).

3.2. Katwijk Farma voert verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling

4.1. De gevorderde voorzieningen zullen worden geweigerd op grond van het navolgende.

Inbreuk?

4.2. In de eerste plaats is naar voorlopig oordeel inbreuk door Katwijk Farma op conclusie 1 (de enige uitgewerkte inbreukvordering van Servier) thans lastig vast te stellen.

4.3. In feite het enige dat Servier daarvoor in de onderhavige procedure aanvoert, is dat het generieke product van Katwijk Farma hetzelfde is als dat van Apotex in Engeland en dat dat laatste is onderzocht in het kader van de Engelse procedure, onderworpen is aan Experiment 3 (vgl. hiervoor in 2.7.), waaruit volgens de Engelse rechter beide op dit punt relevante partijdeskundigen aan weerszijden in de Engelse procedure (respectievelijk Dr. Tarling voor Servier en prof. Cima

voor Apotex) de conclusie hebben getrokken dat sprake is van toepassing door Apotex van de α -polymorf².

4.4. Dat betekent volgens Katwijk Farma evenwel nog niet dat daarmee vaststaat dat voldaan is aan de technische kenmerken van conclusie 1 en met name de daar geclaimde pieken uit het röntgendiffractogram weergegeven in de tabel – ook niet nu zij desgevraagd in de onderhavige procedure erkent dat het Nederlandse generieke product hetzelfde is als het in voornoemd Experiment 3 onderzochte product. In het röntgendiffractogram uit Experiment 3 duiken immers onverklaarde pieken op volgens Katwijk Farma, er zijn volgens Katwijk Farma allerlei manieren om het voorbeeld uit EP 341, behorend tot de stand van de techniek, na te werken en daar komt allemaal de α -polymorf uit tevoorschijn volgens haar, maar met het aantonen dat deze polymorf in het generieke product zit, wil nog helemaal niet gezegd zijn dat dat de polymorf is die voldoet aan de specifieke pieken genoemd in de tabel van conclusie 1. Daar wreekt zich volgens Katwijk Farma dat geen volledig XRPD diagram wordt verschaft in conclusie 1, maar slechts een onvolledige piekentabel.

4.5. Servier brengt daar onder meer tegen in dat Pumfrey J in zijn vonnis expliciet overweegt dat zonder de in die procedure door hem geconstateerde nietigheid, sprake zou zijn geweest van inbreuk³. Katwijk Farma geeft daaromtrent evenwel te kennen dat dat oordeel van de Engelse rechter is gebaseerd op een onderzoek dat deels met gesloten deuren heeft plaatsgevonden en dat de relevante elementen die tot het inbreukoordeel hebben geleid verder niet in de onderhavige procedure uit de doeken zijn gedaan. Evenmin valt uit het vonnis van Pumfrey J af te leiden waarom en op grond waarvan hij tot zijn obiter hypothetische inbreukoordeel is gekomen, aldus Katwijk Farma.

4.6. Ook wijst Servier op prod. 28 van Katwijk Farma, een patroon van infrarood spectogrammen na analyse door Servier van een monster uit het generieke Engelse Apotex perindoprilproduct en een referentiemonster van beweerdelijk de α -polymorf van Coversyl bereid volgens het octrooi (welk laatste verondersteld gegeven overigens door Katwijk Farma wordt betwist). Deze IR

spectra "matchen" in hoge mate. Daarvan zegt Katwijk Farma evenwel dat dit geen inbreukbewijs kan leveren, omdat uit de IR-spectra niet de specifieke in conclusie 1 van het octrooi geclaimde XRPD-pieken volgen.

4.7. De voorzieningenrechter constateert dat Servier zelf erkent dat de tabel op p. 14 van haar prod. 12 – een overzicht van door de verscheidene opposanten toegepaste (verschillende) koelingsregimes – allemaal methoden betreft van de generieke marktpartijen om (beweerdelijk) EP 341 na te werken, maar dat – wat daar verder van zij – hoe dan ook juist is dat al deze methoden de α -polymorf opleveren.

4.8. Aldus heeft Servier, voorshands oordelend en gelet op het gevoerde hiervoor uiteengezette verweer van Katwijk Farma dat langs velerlei weg de α -polymorf van kristallijn perindopril erbuminezout kan worden verkregen, niet kunnen volstaan in de onderhavige procedure met de enkele stelling dat het Nederlandse generieke product hetzelfde is als het geteste Engelse en dat daaruit in combinatie met de overweging van de Engelse rechter dat bij gebreke van nietigheid sprake zou zijn geweest van inbreuk, ook thans inbreuk door Katwijk Farma vaststaat. Daartoe is, voorshands oordelend, door Servier onvoldoende aangevoerd, omdat daarmee niet wordt aangetoond dat de specifiek geclaimde XRPD-pieken uit conclusie 1 van het octrooi ook voorkomen in het product van Katwijk Farma. Dat geldt te meer nu de tabel van conclusie 1 25 meetwaarden bevat met een ongebruikelijke nauwkeurigheid van 3 decimalen achter de komma (de 2 theta Bragg hoeken). Ook voert Katwijk Farma in dat verband terecht aan dat de deskundigen in de Engelse procedure concludeerden dat de pieken van Experiment 3 (C in de spectogrammen hiervoor weergegeven in 2.7.) niet overeenkomen met conclusie 1 (vgl. prod. 30 Katwijk Farma, de eerste verklaring van Serviers Engelse deskundige Tarling, par. 50: Six peaks in the patent are not matched with the Apotex API data set). Dit betreft derhalve zes Bragg hoeken 2 theta.

4.9. Naar voorlopig oordeel is derhalve thans alleen al om de hiervoor aangegeven redenen niet voldoende waarschijnlijk dat in de bodemprocedure zal worden geoordeeld dat Katwijk Farma inbreuk maakt op conclusie 1. Dat is in kort geding al een zelfstandig dragende grond voor afwijzing van de vorderingen.

Geldigheid?

4.10. Maar zelfs als dat anders moet worden gezien en/of in de bodemprocedure wel aangetoond wordt dat het hypothetische obiter inbreukoordeel van de Engelse rechter juist zou zijn, dan is naar voorlopig oordeel sprake van een serieuze, niet te verwaarlozen (oftewel gereede) kans dat in de bodemzaak zal worden geoordeeld dat het octrooi nietig is, zoals Katwijk Farma terecht betoogt. Dat dit inbreukoordeel anders moet worden gezien en/of in de bodemprocedure anders blijkt te liggen is niet op voorhand als geheel onwaarschijnlijk te taxeren, gegeven meerbedoeld inbreukoordeel van de Engelse rechter, waaruit mogelijk is af te leiden dat de Engelse rechter heeft geoordeeld dat Apotex inbreuk in de Engelse procedure heeft erkend, gecombineerd met het feit dat het Engelse

² Vgl. ro. 22 van het Engelse vonnis onder het kopje Infringement: 22. The Apotex material was described in a Process and Product Description. Three powder X-ray diffraction analyses of three separate batches of product were performed and are shown in the product description. To a degree, this is overtaken by the results of experiment 3 of Apotex's experiments, in which a PXRD analysis (together with an infrared spectrum) was performed. This experiment was not repeated, and Dr Tarling and Professor Cima both say that there is no difference, as a matter of substance, between the results of experiment 3 and the claimed pattern. It follows that the claim is infringed. Notwithstanding this agreement, it is important that there are differences between the various spectra of the allegedly infringing material and that called for by the claim. Dr Cima, supported by Dr Spargo, says that all the spectra, both those relating to infringement and those relating to validity, would be recognised by the skilled man as the same. Dr Tarling draws a distinction between the differences in the infringement spectra and some of those relied on for invalidity. It is on this topic that the difficulty in the case turns. (Eigen onderstreping, Vzr.)

³ Vgl. R.o. 42: (...) The application to amend fails and the patent must be revoked. The claim for infringement would otherwise have succeeded.

en Nederlandse generieke product hetzelfde is. Omtrent de geldigheid wordt als volgt overwogen.

Nieuwheid

4.11. Katwijk Farma voert onder meer aan dat EP 947 niet nieuw is, omdat bij nawerking van het voorbeeld uit EP 341 de geclaimde α -polymorf wordt verkregen. Zij beroept zich daarbij op na oppositie uitgevoerde experimenten in het kader van de Engelse procedure en de in die procedure bijgebrachte partijdeskundigenverklaringen en cross-examination van de partijdeskundigen.

4.12. Mogelijk wordt de in Nederland in het voetspoor van de TBA-rechtspraak toegepaste strikte nieuwheidstest, dat bij nawerking van de stand van de techniek het inevitable result moet worden verkregen van hetgeen in het aangevallen octrooi wordt geclaimd, nog wel gehaald in het licht van de aangevoerde argumentatie. Nawerking van het voorbeeld uit EP 341 met mogelijk acceptabele, want tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman te rekenen koelregimes, kan wellicht ook tot niet- α -polymorfen leiden, zoals Servier heeft getracht aan te tonen (met essai 1, overigens een in het kader van de oppositieprocedure aangevoerd experiment, dat derhalve dateert van vóór de Experimenten uit de Engelse procedure, en Lupin, productie 12, bijlage 13 van Servier), maar Katwijk Farma bestrijdt. Dat kan thans vanwege het hierna volgende voorlopig oordeel omtrent de inventiviteit en nawerkbaarheid in het midden blijven.

4.13. Alvorens daar aan toe te komen past evenwel in het kader van de voorlopige beoordeling van de nieuwheid van de hoofdconclusie nog een overweging ten overvloede.

4.14. Servier heeft geen zinnige verklaring kunnen verschaffen – hoewel daartoe ter zitting uitgenodigd door de voorzieningenrechter, is de beloofde reactie van haar gemachtigde daarop vervolgens uitgebleven – voor haar stellingname dat alleen de pre-productie Coversyl de α -polymorf zou hebben bevat (geproduceerd vóór afgaand aan de prioriteitsdatum), maar dat in de productiefase vervolgens een ander koelingsregime is toegepast, waarmee niet de α -polymorf zou zijn verkregen in het uiteindelijke commerciële Coversyl (tot aan productie volgens EP 947 wel te verstaan; het huidige Coversyl bevat de α -polymorf). Dit heeft in de Engelse procedure geleid tot intrekking van Serviers aanvankelijke erkenning dat het op de Engelse markt verkrijgbare Coversyl van meet af aan de α -polymorf zou hebben bevat. Servier heeft niet voldoende steekhoudend bestreden dat de α -polymorf thermodynamisch de meest stabiele vorm betreft. In het licht van de universal seeding hypothese en de theorie van de verdwijnende polymorf (is eenmaal de meest stabiele polymorf gesynthetiseerd, dan kan het verschijnsel optreden dat het zelfs niet eens meer mogelijk is om de thermodynamisch minder stabiele polymorfen te synthetiseren) is voorshands onwaarschijnlijk te achten dat niet alle perindopril erbuminezoutkristallen deze stabielste polymorf zijn geweest.

Inventiviteit

4.15. Naar voorlopig oordeel wordt om de navolgende redenen gereede kans aanwezig geacht dat tenminste de hier ingeroepen conclusie van het octrooi niet inventief wordt bevonden door de bodemrechter, zoals Katwijk Farma eveneens aanvoert.

4.16. De meest nabije stand van de techniek wordt gevormd door EP 341, omdat dit het most promising springboard vormt om tot de specifieke polymorf van het perindopril erbuminezout te komen. De vakman wil de daar (wellicht en zo men wil: rudimentair) verschaft methode verbeteren om beter hanteerbare kristallen te krijgen. De droogtijd was immers te lang en te onvoorspelbaar en de kristallen verstopten de filters te snel. Het is hem bekend dat om grotere kristallen te krijgen, er langzamer moet worden gekoeld (Handboek Roberts (1985), p. 70, prod. 20 Katwijk Farma, Handboek Vilarrassa (1975), pp. 63-64, prod. 32 Katwijk Farma). Dat de vakman toen nog niet bekend was met polymorfie van perindopril erbuminezoutkristallen, zoals Servier aanvoert, is daarbij niet concludent. Katwijk Farma heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat bij de bereiding van farmaceutica door de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum minstgenomen oog zal bestaan voor de mogelijkheid dat dit verschijnsel optreedt, alleen al omdat de Amerikaanse FDA daar standaardonderzoek naar verlangt.

4.17. In het voorbeeld van EP 341 wordt zonder nadere specificatie aangegeven dat na herkristallisatie van het zout in ethylacetaat moet worden gekoeld, gefilterd en gedroogd. Voorshands is voldoende aannemelijk gemaakt door Katwijk Farma dat variatie van koelregimes met toepassing van algemene vakkennis en trial and error bij nawerking van het voorbeeld uit EP 341 de α -polymorf kan (en doorgaans zal) opleveren, de thermodynamisch meest stabiele vorm. Ook de partijdeskundige van Servier in de Engelse procedure, prof. Motherwell, heeft onder cross-examination erkend dat de uitgevoerde koelregimes uit de Experimenten in de Engelse procedure allemaal voor de hand lagen op de prioriteitsdatum. Het zijn met andere woorden niet-inventieve varianten op de stand van de techniek. Ook alle in de tabel op p. 14 van prod. 12 van Servier genoemde koelregimes leveren deze polymorf op, zo erkent ook Servier zelf. Het behelst zo bezien niet meer dan een eenvoudige optimalisering van het al bekende herkristallisatieproces. Dat is niet inventief in octrooirechtelijke zin in dit geval.

4.18. Prof. Motherwell heeft onder cross-examination (prod. 24 Katwijk Farma, Transcripts Day 2, p. 210) ook nog eens toegegeven dat er geen reden is om aan te nemen dat de gevonden "fines" of kleine naaldvormige kristallen uit de stand van de techniek niet ook gewoon de α -polymorf zouden betreffen. Een andere aanwijzing daarvoor bevat bijlage 14 bij productie 12 van Servier, zoals Katwijk Farma onweersproken aangeeft: deze "fines" werden verkregen met een koelsnelheid van 7.8 – 8.1 °C/u, hetgeen midden in de geclaimde koelrange zit van conclusie 2 nieuw uit EP 947.

4.19. Waarom de α -polymorf volgens conclusie 1, met dat specifieke piekenpatroon, juist de in het octrooi geclaimde voordelen zou hebben, leert het octrooi verder

niet; dezelfde voordelen worden nota bene ook geclaimd in de octrooien voor de thermodynamisch minder stabiele β - en γ -polymorf in de betreffende daarop ziende octrooien van Servier.

4.20. De voorzieningenrechter acht voorshands aannemelijk hetgeen Apotex' deskundige Spargo in de Engelse procedure naar voren heeft gebracht (Spargo I, prod. 14 Katwijk Farma, par. 32 en Spargo III, prod. 16 Katwijk Farma, par. 4): alles wat geleidelijk koelt vanaf reflux tot 55/65 °C levert de α -polymorf op.

4.21. Dat geldt ook voor Experiment 2 volgens de pilot plant opzet uitgevoerd in het kader van de Engelse procedure, waarin de koelsnelheid 19 °C per uur was. De tegenwerping van Serviers deskundige Tarling dat Experiment 2 op drie punten geen match met de piekentabel uit conclusie 1 van het octrooi zou geven, is naar voorlopig oordeel onvoldoende steekhoudend weersproken weerlegd middels fundamentele kritiek op Tarlings methode van de kant van de partijdeskundigen van Apotex in die procedure (en die deskundigen heeft Servier vervolgens niet in cross-examination willen horen).

4.22. De hierbesproken koelregimes worden voorshands gebruikelijker geacht dan de weliswaar niet als crash cooling te kwalificeren (wat een factor 10 sneller is en waarbij men andere polymorfen verkrijgt), maar toch fors hogere koelsnelheid van 85 °C/u uit de door Servier in het kader van de oppositie-experimenten uitgevoerde proef (essai 1), die geen α -polymorf zou hebben opgeleverd en volgens Servier goed zou passen in het rijtje koelregimes uit meergenoemde tabel op p. 14 van prod. 12 van Servier. Dit is opmerkelijk in het licht van de door de deskundigen van Servier in de Engelse procedure als correct aanvaarde onderzoeksopzet en doorvoering van Experiment 1, de nawerking van het voorbeeld uit EP 341 op laboratoriumschaal. Opvalt dat in essai 1 wordt doorgekoeld tot -10 °C, waar Katwijk Farma ook de vinger op legt, maar waar door Servier verder niet op is gereageerd. Daarbij is ook onweersproken gebleven dat in de versuchte gegevens over essai 1 voor een goede beoordeling essentiële data ontbreken en onbekend is hoe de monsterbereiding is verlopen, wat "ruis" kan opleveren en het in het licht van het overige aangedragen bewijs "verdacht" maakt dat volgens essai 1 opeens geen α -polymorf zou worden verkregen.

Nawerkbaarheid

4.23. Voorshands wordt tevens een niet-nawerkbaarheidsprobleem gezien. Nergens in het bijgebrachte materiaal lijkt het piekenpatroon van conclusie 1 van EP 947 te worden verkregen. Katwijk Farma heeft onweersproken gesteld dat bij correcte nawerking van EP 947 piekwaarden 14.4 en 15.2 2 theta worden gemeten, die niet in conclusie 1 voorkomen, terwijl de piek bij 8.144 bij 2 theta wordt gemist bij nawerking.

Slotsom geldigheid

4.24. Het argument van Servier dat de Engelse rechter ten onrechte is uitgegaan van het bestaan van slechts 3 polymorfen (α , β en γ) en op deze hypothese bij wijze van deductie heeft geoordeeld dat nu niet was aange-

toond dat nawerkingen β of γ opleverden, het wel de α -polymorf moest betreffen (zij het in "distorted form"), terwijl er veel meer polymorfen bekend zouden zijn, maakt het vorenoverwogene naar voorlopig oordeel niet anders. Onvoldoende steekhoudend bestreden heeft Katwijk Farma aangegeven dat polymorfen wetenschappelijk aangetoond moeten worden met behulp van minstens twee verschillende technieken (bijvoorbeeld röntgendiffractiepatronen en infraroodspectrometrie; vgl. Byrn (1995), prod. 18 Katwijk Farma). Of de door Servier geproduceerde lijst met beweerdelijke polymorfen (prod. 12 bijlage 10) aan deze criteria voldoet, is op één uitzondering na onvoldoende aannemelijk geworden. Voor zover dit overzicht solvaten betreft, kunnen deze meteen al niet voor polymorfen doorgaan en geen van de documenten betreffende de niet-solvaten uit de lijst zijn in de procedure overgelegd, met uitzondering van Lupin (prod. 12, bijlage 13 Servier), een PCT-aanvraag gepubliceerd op 28 april 2005. Juist is dat uit deze publicatie volgt dat de daar voorgestelde herkristallisatie van het perindopril erbuminezout volgens p. 19 van de beschrijving geen polymorf α , β , of γ opleverde, maar iets anders. Ook kan Servier voorshands worden gevolgd – bij gebreke van steekhoudende betwisting zijdens Katwijk Farma – dat uit fig. 1/7 van Lupin lijkt te volgen dat dit geen amorf product is en derhalve een andere polymorf moet betreffen. Nu Servier heeft volstaan met het enkele diskwalificeren van de Engelse deductie en niet aannemelijk heeft gemaakt dat bijvoorbeeld (voor zover thans relevant geoordeeld) de beweerdelijke polymorf volgens Lupin werd verkregen bij (volgens Servier: beweerdelijke) nawerking van het voorbeeld uit EP 341, wordt dit in dit kort geding niet voldoende geacht voor een oordeel in andere richting.

4.25. Ook de uit het vorenoverwogene volgende gereede kans dat de bodemrechter conclusie 1 voor Nederland zal vernietigen, maakt dat de vorderingen niet kunnen worden toegewezen.

Kosten

4.26. Als in het ongelijk gestelde partij zal Servier worden veroordeeld in de werkelijke proceskosten op de voet van art. 1019h Rv, qua hoogte zoals partijen die voor deze procedure zijn overeengekomen over en weer op te voeren. **Aangezien Katwijk Farma noch bij de mondelinge behandeling, noch anderszins im- of expliciet aanspraak heeft gemaakt op uitvoerbaarverklaring bij voorraad van een eventuele proceskostenveroordeling te haren voordele, kan deze kostenveroordeling niet ambtshalve uitvoerbaar bij voorraad worden verklaard (vgl. HR 14 mei 2004, NJ 2005/247).**

5. De beslissing

De voorzieningenrechter:

5.1. Wijst de gevorderde voorzieningen af;

5.2. Veroordeelt Servier in de kosten van deze procedure gevallen aan de zijde van Katwijk Farma, tot aan deze uitspraak begroot op € 251,- aan verschotten en € 80.000,- aan salaris procureur.

Dit vonnis is gewezen door mr. G.R.B. van Peurseem en in het openbaar uitgesproken op 30 januari 2008.

