

Rb Den Haag, 11 juni 2008, Pharmachemie v Servier



OCTROOIRECHT

Gebrek aan inventiviteit

De gemiddelde vakman begrijpt op grond van zijn algemene vakkennis dat het objectieve probleem waarvoor het octrooi een oplossing biedt - hoe kan worden bereikt dat het filter niet althans minder verstopt raakt door de kristallen - wordt tegengegaan indien grotere kristallen zouden worden verkregen.

De *most promising springboard* wordt volgens Servier gevormd door EP 341. Ten aanzien daarvan heeft Servier gewezen op de aan die werkwijze verbonden nadelen, zoals deze ook door de deskundige van Servier, dr. Renaud, worden genoemd (productie 10 Servier): As the quantities of perindopril manufactured (...) gradually increased over the years and Les Laboratoires Servier took more of the market share for ACE inhibitors, it became apparent that the process applied as it was at the beginning and described in the 341 patent suffered from some drawbacks not compatible with the quantities to be produced. In particular, the final filtration and drying stages after crystallisation took a long time. As an example the filtration time was recorded for 20 batches produced in 1988. The filtration time varied from 18h to 51h. This long filtration was caused by clogging of the filter by perindopril.

Wanneer de uitvinding volgens het octrooi wordt vergeleken met EP 341 als meest nabije stand van de techniek, geldt dat het octrooi zich onderscheidt door de maatregel dat het een bijzonder snelle en doelmatige filtratie en droging mogelijk maakt als gevolg van het tegengaan van verstopping van het filter. Het objectieve probleem waarvoor het octrooi een oplossing biedt is dan als volgt te omschrijven: hoe kan worden bereikt dat het filter niet althans minder verstopt raakt door de kristallen? De rechtbank is van oordeel dat de gemiddelde vakman, geconfronteerd met dit probleem, zou begrijpen dat verstopping van het filter zou worden tegengegaan indien grotere kristallen zouden worden verkregen. De vakman zou in dat verband reeds op grond van zijn algemene vakkennis inzien dat hij het in ethylacetaat opgeloste erbuminezout, na die oplossing met terugvloeiing, ook wel reflux genoemd, te hebben gekookt tot het kookpunt, zijnde 77°C, langzamer zou moeten afkoelen dan volgens de niet nader gespecificeerde methode ('refroidir') in EP 341. Dat de vakman

over die elementaire kennis zou beschikken, blijkt uit het door Pharmachemie overgelegde 'Vogel's textbook of practical organic chemistry' uit 1989 (productie 38 Pharmachemie). Het textbook beschrijft op bladzijde 139: *If large crystals are desired, any solid which may have separated from the filtered solution should be re-dissolved by warming (a reflux condenser must be used for a flammable solvent), the flask wrapped in a towel or cloth, and allowed to cool slowly. If small crystals are required, the hot saturated solution should be stirred vigorously and cooled rapidly in a bath of cold water or of ice.*

Vindplaatsen: BIE 2009, nr. 68, p. 314

Rb Den Haag, 11 juni 2008

(Chr.A.J.F.M. Hensen, J.Th. van Walderveen en L. Beijen)

vonnis

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 296571 / HA ZA 07-3179

Vonnis van 11 juni 2008

in de zaak van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid PHARMACHEMIE B.V.,
gevestigd te Haarlem,

eiseres,

procureur: mr. M.A.A. van Wijngaarden,

advocaten: mrs. M.A.A. van Wijngaarden en L.L. Huisman te 's-Gravenhage,

tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht

LES LABORATOIRES SERVIER,

gevestigd te Courbevoie Cedex, Frankrijk,
gedaagde,

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

advocaten: mrs. L. Oosting en A. Kwaspens te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Pharmachemie en Servier genoemd worden.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van deze rechtbank van 31 augustus 2007 waarbij verlof is verleend aan Pharmachemie om Servier volgens het regime voor een versnelde bodemprocedure in octrooizaken te dagvaarden

- de dagvaarding van 4 september 2007

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Pharmachemie van 10 oktober 2007 met de producties 1 t/m 30

- de conclusie van antwoord van 19 december 2007 met de producties 1 t/m 11

- de akte houdende vermeerdering grondslag van eis tevens akte houdende rectificatie kennelijke verschrijving, althans wijziging van eis tevens akte houdende overlegging van additionele producties zijdens Pharmachemie van 4 april 2008 met de producties 31 t/m 43

- de akte houdende overlegging vervangende productie 9 zijdens Pharmachemie van 4 april 2008 met een productie

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Servier van 4 april 2008 met de producties 12 t/m 22
- de e-mail van mr. L.L. Huisman van 3 april 2008 aan de voorzitter van de rechtbank (opgave tussen partijen overeengekomen redelijke en evenredige gerechts- en andere kosten)

- de pleitnota van mrs. M.A.A. van Wijngaarden en L.L. Huisman en de pleitnota van mrs. L. Oosting en A. Kwaspen, met in deze laatste doorgehaald paragraaf 57 (vanaf "Daarnaast..." op p.25 t/m "...het niet doen") en paragrafen 58 t/m 62, welke niet zijn gepleit; tevens waren ter zitting aanwezig de octrooigemachtigden van Pharmachemie, dr. M. van Kooy en dr. ir. H. Prins, alsmede de octrooigemachtigde van Servier, drs. K. Bijvank.

1.2. Ten slotte is vonnis nader bepaald op heden.

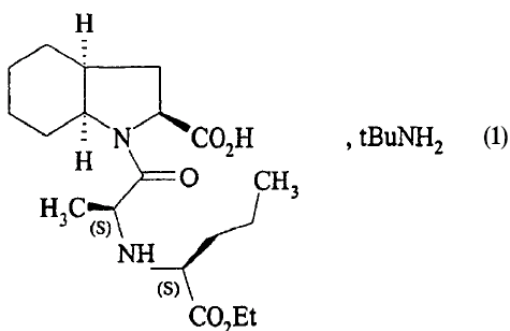
2. De feiten

2.1. Servier is houdster van Europees octrooi [EP 1 296 947](#) (hierna: [EP 947 of het \(\$\alpha\$ - polymorfe\) octrooi](#)), dat betrekking heeft op een 'Forme cristalline alpha du sel de tert-butylamine du perindopril' in de niet bestreden Nederlandse vertaling luidend 'Alfa-kristallijne vorm van het tert-butylaminezout van perindopril'. Het octrooi is verleend op 4 februari 2004 op een aanvraag daartoe van 6 juli 2001, onder inroeping van prioriteit van een Franse aanvraag (FR 0008793) van 6 juli 2000 en heeft onder meer gelding voor Nederland.

2.2. De conclusies van het octrooi luiden in de oorspronkelijke Franse tekst als volgt:

Revendications

1. Forme cristalline ex du composé de formule (1) :



caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (antithode 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	6,8
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	562	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	366	8,6
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
27,636	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 et du composé de formule (1) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine 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 (1) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0308341.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (1) 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 (1) 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 1 dans l'acétate d'éthyle estensemencée pendant l'étape de refroidissement à une température comprise entre 76 et 65 oC

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la solution du composé de formule (1) 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 1.

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

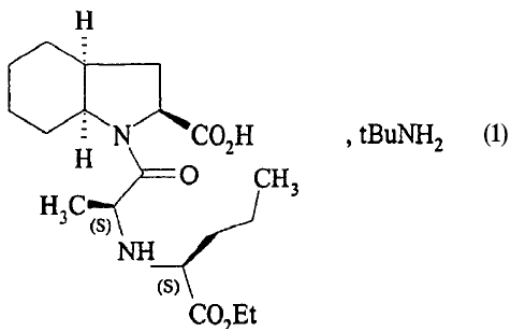
12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.

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

2.3. In de officiële Nederlandse vertaling luiden de conclusies als volgt:

CONCLUSIES

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 inter-roosterafstanden d , de 2 theta Bragg-hoek, intensiteit en relatieve intensiteit (uitgedrukt als percentage ten opzichte van de meest intense straal):

Hoek 2 theta $^{\circ}$	Inter-roosterafstand d (Å)	Intensiteit	Relatieve intensiteit (%)
7,680	11,60	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
14,827	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,957	5,10	340	7,7
18,109	4,89	185	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,509	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	463	11
22,588	3,93	388	8,8

Hoek 2 theta $^{\circ}$	Inter-roosterafstand d (Å)	Intensiteit	Relatieve intensiteit (%)
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,87	448	10,2
24,727	3,80	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	2,8
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 tert-butylaminezout 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 octrooi-schrift 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 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 beëindigd.

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 filteren 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 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 de verlening van het octrooi is oppositie ingesteld door Niche Generics (opposant 1), Quimica Sintetica (opposant 2), Norton Healthcare (opposant 3), Glenmark (opposant 4), Polpharma (opposant 5), Mieszowska (opposant 6), Lupin (opposant 7), Hetero Drugs (opposant 8), Krka (opposant 9) en Ratiopharm (opposant 10). De mondelinge behandeling van de oppositie vond plaats op 27 juli 2006. Tijdens de mondelinge behandeling werd door de octrooihouder als hoofdverzoek een nieuwe set conclusies ingediend ter vervanging van de verleende set conclusies. De Oppositie Afdeling van het EOB 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.

2.5. In de versie zoals door de Oppositie Afdeling in stand gelaten luidt conclusie 2 thans als volgt:

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 tert butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit jusqu' à une température

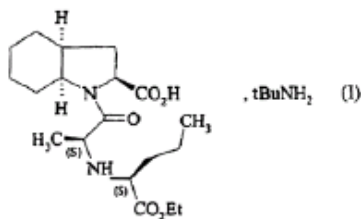
comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, puis jusqu'à température ambiante jusqu'à cristallisation complète. In de niet bestreden Nederlandse vertaling luidt de gewijzigde conclusie 2 aldus: *Werkwijze voor de bereiding van de α -kristallijne vorm van de verbinding met de formule (I) volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een oplossing van het tert-butylaminezout van perindopril in ethylacetaat onder terugvloeiing verwarmt, en deze vervolgens afkoelt tot een temperatuur gelegen tussen de 55 en 65°C met een snelheid gelegen tussen 5 en 10°C/u en vervolgens tot omgevingstemperatuur (tot volledige kristallisatie, toevoeging Rb).*

2.6. Als gevolg van het combineren van de oorspronkelijke conclusies 2 en 5 tot een gewijzigde conclusie 2 zijn de oorspronkelijke conclusies 6 t/m 13 opnieuw genummerd als conclusies 5 t/m 12. Conclusie 1 is ongewijzigd gebleven.

2.7. Tegen de beslissing van de Oppositie Afdeling hebben opposant 2, opposant 3, opposant 4, opposant 5, opposant 8 en opposant 10 beroep ingesteld bij de Technische Kamer van Beroep (T1753/06).

2.8. Servier heeft in deze procedure een hulpverzoek ingediend. De daarbij voorgestelde gewijzigde conclusies luiden als volgt (de wijzigingen zijn onderstreept):

1. Forme cristalline alpha du composé de formule (I):



caractérisée par la forme de bâtonnets individualisés et par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (anode 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 plus intense):

Angle 2 theta (°)	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	6,48	83	1,9

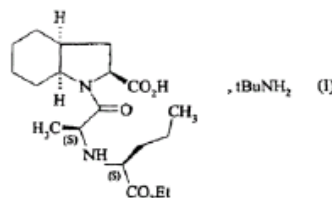
14,827	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3

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	197	4,5
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,965	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

- Procédé de préparation de la forme cristalline alpha du composé de formule (I) selon revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit jusqu'à une température comprise entre 55 et 65 °C à un rythme compris 5 et 10 °C p/h, puis jusqu'à température ambiante jusqu'à cristallisation complète, et en ce que le sel de tert-butylamine du perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous forme de bâtonnets individualisés facilement filtrables.
- 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 0308 341.
- 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.
- 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 est ensemencée pendant l'étape de refroidissement à une température comprise entre 76 et 65 °C.
- 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.
- 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.
- 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.
- Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.
- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.
- Composition pharmaceutique selon la revendication 12 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.

In de Nederlandse vertaling luiden de gewijzigde conclusies als volgt:

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



gekarakteriseerd door de vorm van afzonderlijke staafjes en door het volgende röntgendiffractiepatroon van het poeder gemeten met een diffractometer (koperen kathode) en uitgedrukt in termen van de interoosterafstanden d, de 2 theta Bragg-hoek, intensiteit en relatieve intensiteit (uitgedrukt als percentage ten opzichte van de meest intense straal):

Hoek 2 theta, %	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
10,547	8,08	162	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
20,809	4,31	375	8,5
21,412	4,15	228	5,1

21,412	4,15	228	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
28,965	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

- 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 tert-butylaminezout van perindopril in ethylacetaat onder terugvloeiing verwarmt, en deze afkoelt tot een temperatuur gelegen tussen 55 en 65°C met een snelheid gelegen tussen 5 en 10°C/u, en vervolgens tot omgevingstemperatuur, tot volledige kristallisatie, an dat het tert-butylaminezout van perindopril dat aldus wordt verkregen de vorm heeft van afzonderlijke gemakkelijk te filteren staaitjes.
- 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.
- 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.
- 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 beëind.
- Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat de oplossing van de verbinding met de formule (I) in ethylacetaat onder terugvloeiing eerst wordt gekoeld tot een temperatuur gelegen tussen 55 en 65°C met een snelheid gelegen tussen 5 en 8°C/u, en vervolgens tot omgevingstemperatuur.
- 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.
- Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 9 bruikbaar voor de bereiding van geneesmiddelen bruikbaar als remmers van het enzym voor de omzetting van angiotensine I.
- Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 10 bruikbaar voor de bereiding van geneesmiddelen bruikbaar voor de behandeling van cardiovasculaire ziekten.
- Farmaceutisch preparaat volgens één van de conclusies 9 tot 11, met het kenmerk, dat het eveneens een diureticum bevat.
- Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat het diureticum indapamide is.

De rechtbank merkt hierbij op dat bij de vernummering van de conclusies geen acht is geslagen op de noodzaak om de verwijzingen naar eerdere conclusies in overeenstemming te brengen met deze vernummering.

2.9. Het Engelse deel van EP 947 is voor Engeland en Wales nietig verklaard door Pumfrey J in diens vonnis van 11 juli 2007, daartoe oordelend dat er sprake is van gebrek aan nieuwheid en gebrek aan inventiviteit. Dit oordeel is in hoger beroep bekrachtigd door Jacob J in diens vonnis van 9 mei 2008.

2.10. Pharmachemie maakt onderdeel uit van het wereldwijde Teva-concern dat zich bezighoudt met de ontwikkeling, productie en verkoop van onder andere generieke geneesmiddelen.

3. Het geschil

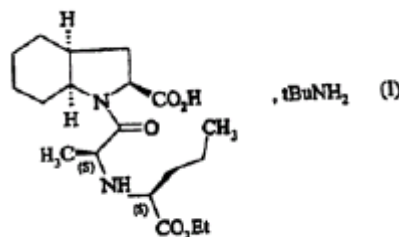
3.1. Na wijziging van eis vordert Pharmachemie, bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad, het Nederlandse deel van Europees octrooi EP 1 296 947 te vernietigen, met veroordeling van Servier in de redelijke en evenredige kosten van de procedure ex artikel 1019h Rv, door partijen in onderling overleg begroot op € 150.000,--. Aan haar vordering legt Pharmachemie ten grondslag dat het octrooi nietig is wegens gebrek aan nieuwheid, gebrek aan inventiviteit en wegens niet-nawerkbaarheid.

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

4. De beoordeling

Het octrooi

4.1. Het octrooischrift beschrijft op de eerste bladzijde dat de uitvinding betrekking heeft op een nieuwe α -kristallijne vorm van het zout van tert-butylamine van perindopril met de formule (I):



de werkwijze voor de bereiding ervan alsmede farmaceutische preparaten die het bevatten.

4.2. Vervolgens wordt uitgelegd dat perindopril, alsmede de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan, meer in het bijzonder het tert-butylaminezout, dat ook wel erbuminezout wordt genoemd, interessante farmacologische eigenschappen bezitten die – kort gezegd – bijdragen aan de gunstige effecten van perindopril bij cardiovasculaire ziekten, in het bijzonder arteriële hypertensie en hartinsufficiëntie. Het octrooischrift vermeldt dat de vrije base perindopril, de bereiding ervan en haar toepassingen al zijn beschreven in het (basis)octrooi EP 0 049 658 van 13 juni 1984 – het ABC is voor Nederland verlopen op 21 juni 2003.

4.3. Dan volgt een relevante passage¹:

Rekeninghoudend met het farmaceutisch belang van deze verbinding, was het essentieel het met een uitstekende zuiverheid te verkrijgen. Het was eveneens belangrijk het te kunnen bereiden met behulp van een gemakkelijk op industriële schaal over te zetten werkwijze, en in het bijzonder in een vorm die een snelle filtratie en een snelle droging mogelijk maakt. Tenslotte moet deze vorm perfect reproduceerbaar zijn, gemakkelijk samen te stellen en voldoende stabiel om de langdurige opslag ervan zonder speciale temperatuur,

¹ De rechtbank zal gebruik maken van de onbestreden Nederlandse vertaling van het octrooi.

licht-, vochtigheids- of zuurstofgehaltevoorwaarden mogelijk te maken.

Het octrooi EP 0 308 341 beschrijft een werkwijze voor de industriële bereiding van perindopril. Echter, dit document preciseert niet de condities voor het verkrijgen van perindopril in een vorm die deze karakteristieken op reproduceerbare wijze vertoont. Aanvraagster heeft thans een speciaal zout van perindopril gevonden, het tertbutylaminezout dat kon worden verkregen in een goed gedefinieerde kristallijne vorm, perfect reproduceerbaar en met in het bijzonder interessante karakteristieken voor wat betreft de filtratie, het drogen en het gemak van het samenstellen.

4.4. Het in deze beschrijving genoemde EP 0 308 341 (hierna: EP 341) is eveneens een octrooi van Servier. Het ziet op een werkwijze voor de industriële bereiding van het tert-butylamine zout van perindopril uitgaande van 2-carboxyindole. Waar de beschrijving spreekt over het niet preciseren van de condities voor het verkrijgen van perindopril in een reproduceerbare vorm met de in de beschrijving van EP 947 genoemde karakteristieken, doelt het op het in EP 341 beschreven voorbeeld, met name de laatste stap ('stade') 3D waarin de kristallijne vorm van perindopril wordt verkregen. Deze stap luidt – in de oorspronkelijke Franse tekst – als volgt:

STADE 3D: Sel de tert.butylamine de l'acide {[éthoxycarbonyl] – 1 butylamino – (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 et sécher. Rendement : 95%.

4.5. In de beschrijving van EP 947 wordt ten aanzien van de industriële bereiding het volgende geopenbaard (p.3, r.18-23):

De uitvinding strekt zich eveneens uit tot de werkwijze voor het bereiden van de α -kristallijne vorm van de verbinding met de formule (I), hierdoor gekenmerkt dat men een oplossing van het tert-butylaminezout van perindopril in ethylacetaat onder terugvloeiing verwarmt, vervolgens men deze geleidelijk afkoelt tot volledige kristallisatie.

Daaronder worden in bulletpoints additionele aanwijzingen gegeven met betrekking tot concentraties, snelheid en koeling. Gezegd wordt dat de concentratie van het tert-butylaminezout in ethylacetaat bij voorkeur ligt tussen de 70-90 gram per liter. Daarnaast wordt gezegd dat het gunstig is om de koeling in twee stappen te laten plaatsvinden, eerst van reflux (verwarming tot het kookpunt onder terugvloeiing), naar een temperatuur gelegen tussen 55 en 65 °C met een snelheid gelegen tussen 5 en 10 °C/u, bij voorkeur tussen 6 en 8 °C/u, en vervolgens tot omgevingstemperatuur. De beschrijving zegt over het aldus verkregen product (p.4, r.1-13):

Het tert-butylaminezout van perindopril dat aldus wordt verkregen heeft de vorm van afzonderlijke staaf-

jes met een lengte van ca. 0,2 mm. Deze homogene verdeling heeft als voordeel dat deze een bijzonder snelle en doelmatige filtratie en droging mogelijk maakt, alsmede de bereiding van farmaceutische preparaten met een constante en reproduceerbare samenstelling, hetgeen bijzonder gunstig is wanneer deze samenstelling bedoeld zijn voor orale toediening.

De aldus verkregen vorm is voldoende stabiel om de langdurige opslag ervan mogelijk te maken zonder speciale voorwaarden ten aanzien van temperatuur, licht, vochtigheid en zuurstofgehalte.

4.6. Op dezelfde dag als die waarop onderhavig octrooi werd aangevraagd, heeft Servier nog twee andere aanvragen ingediend, te weten EP 1 294 689 (hierna: EP 689) met betrekking tot de β -kristallijne vorm van het tert-butylaminezout en EP 1 296 948 (hierna: EP 948) met betrekking tot de γ -kristallijne vorm van genoemd zout. Deze beide kristallijne vormen zijn thermodynamisch minder stabiel dan de α -kristallijne vorm. Ook in de beschrijving van EP 689 en EP 948 komt de hiervoor in r.o. 4.3. aangehaalde passage voor.

Gebrek aan inventiviteit

4.7. Bij dagvaarding en later bij vermeerdering van eis heeft Pharmachemie gevorderd dat het octrooi wordt vernietigd primair wegens niet-nieuwheid, subsidiair wegens gebrek aan inventiviteit en meer subsidiair wegens niet-nawerkbaarheid. Desgevraagd heeft Pharmachemie ten pleidooie evenwel aangegeven dat zij niet per se een behandeling van de zaak in die volgorde wenst. Bij die stand van zaken ziet de rechtbank aanleiding eerst het gestelde gebrek aan inventiviteit te bespreken. Daarbij wordt opgemerkt dat voor aanhouding van de procedure in afwachting van de uitkomst van het bij de Technische Kamer van Beroep aanhangige beroep tegen de beslissing van de Oppositie Afdeling van het EOB (zie r.o. 2.7.) geen aanleiding bestaat. In dat verband is mede van belang dat beide partijen ter zitting desgevraagd hebben verklaard niet te weten op welke termijn de behandeling bij de Technische Kamer van Beroep kan worden verwacht, terwijl zij uitdrukkelijk hebben verzocht om een (inhoudelijke) beslissing van de rechtbank op korte termijn.

4.8. *De most promising springboard* wordt volgens Servier gevormd door EP 341. Ten aanzien daarvan heeft Servier gewezen op de aan die werkwijze verbonden nadelen, zoals deze ook door de deskundige van Servier, dr. Renaud, worden genoemd (productie 10 Servier):

As the quantities of perindopril manufactured (...) gradually increased over the years and Les Laboratoires Servier took more of the market share for ACE inhibitors, it became apparent that the process applied as it was at the beginning and described in the 341 patent suffered from some drawbacks not compatible with the quantities to be produced. In particular, the final filtration and drying stages after crystallisation took a long time. As an example the filtration time was recorded for 20 batches produced in 1988. The filtration time varied from 18h to 51h. This long filtration was caused by clogging of the filter by perindopril.

4.9. Wanneer de uitvinding volgens het octrooi wordt vergeleken met EP 341 als meest nabije stand van de techniek, geldt dat het octrooi zich onderscheidt door de maatregel dat het een bijzonder snelle en doelmatige filtratie en droging mogelijk maakt als gevolg van het tegengaan van verstopping van het filter. Het objectieve probleem waarvoor het octrooi een oplossing biedt is dan als volgt te omschrijven: hoe kan worden bereikt dat het filter niet althans minder verstopt raakt door de kristallen?

4.10. De rechtbank is van oordeel dat de gemiddelde vakman, geconfronteerd met dit probleem, zou begrijpen dat verstopping van het filter zou worden tegengegaan indien grotere kristallen zouden worden verkregen. De vakman zou in dat verband reeds op grond van zijn algemene vakkennis inzien dat hij het in ethylacetaat opgeloste erbuminezout, na die oplossing met terugvloeiing, ook wel reflux genoemd, te hebben gekookt tot het kookpunt, zijnde 77°C, langzamer zou moeten afkoelen dan volgens de niet nader gespecificeerde methode ('refroidir') in EP 341. Dat de vakman over die elementaire kennis zou beschikken, blijkt uit het door Pharmachemie overgelegde 'Vogel's textbook of practical organic chemistry' uit 1989 (productie 38 Pharmachemie). Het textbook beschrijft op bladzijde 139:

If large crystals are desired, any solid which may have separated from the filtered solution should be redissolved by warming (a reflux condenser must be used for a flammable solvent), the flask wrapped in a towel or cloth, and allowed to cool slowly. If small crystals are required, the hot saturated solution should be stirred vigorously and cooled rapidly in a bath of cold water or of ice.

4.11. Ook in het door Pharmachemie overlegde handboek van Vilarrasa (productie 37 Pharmachemie), getiteld 'Introducción al análisis orgánico', daterend uit 1975, wordt zulks beschreven. Het handboek in de oorspronkelijk Spaanse tekst luidt voor zover relevant:

Velocidad de enfriamiento

Para que la cristalización tenga lugar en condiciones lo más cercanas posibles a las de equilibrio es necesaria una velocidad de enfriamiento muy lenta. Esto asegura la obtención de cristales gruesos, bien formados, normalmente de gran pureza, ya que los gérmenes cristalinos que se originan inicialmente son escasos y las moléculas de soluto se van depositando con preferencia sobre ellos, en vez de dar lugar a nuevos gérmenes. Si el enfriamiento es rápido, en cambio, aparecen enseguida multitud de gérmenes que engendran una infinidad de cristales minúsculos. En estas condiciones es fácil que precipiten también cantidades variables de productos no deseados. El enfriar bruscamente, pues, aunque sirve para precipitar una sustancia de una soln eliminando a veces cierto porcentaje de impurezas, no se ciñe a lo que aquí se entiende por recristalización ni presenta ninguna o casi ninguna de sus ventajas y/o peculiaridades.

In de niet bestreden Engelse vertaling luidend:

Cooling rate

For crystallizing in conditions as close as possible to those of equilibrium it is necessary a very slow cooling rate. This ensures obtaining big crystals, well shaped, usually with a high purity, due to that the crystalline nucleus initially formed are few and the molecules of solute preferably deposit on them instead of forming new nucleus. On the contrary, if the cooling rate is fast, a big quantity of nucleus are rapidly formed, which leads to the formation of miniscule crystals. In those conditions it is easy that variable quantities of undesired compounds also precipitate. Thus, a fast cooling rate, even though it serves for precipitating a substance from a solution removing sometimes a certain percentage of impurities, it is not bound to that in this writ is understood as recrystallization and does not present any, of almost any, of its advantages and/or peculiarities.

4.12. Ten aanzien van beide handboeken is door Servier niet bestreden dat die kennis tot de standaard bagage van de gemiddelde vakman zou behoren. In stap 3D van het in EP 341 geopenbaarde voorbeeld (zie r.o. 4.4.) is aangegeven dat er na herkristallisatie van het zout in ethylacetaat moet worden gekoeld, gefiltreerd en gedroogd. Gecombineerd met zijn algemene vakkennis als hiervoor genoemd, zou de vakman om tot beter hanteerbare kristallen te komen de in EP 341 beschreven methode aanhouden, doch de koeling langzamer laten verlopen. Hoewel in EP 341 niet specifiek wordt aangegeven met welke snelheid de koeling dient te geschieden – het spreekt slechts in algemene termen van 'refroidir' (afkoelen), zou ('would') de vakman bij nawerking van voorbeeld 3D van EP 341 variaties in koelregimes toepassen, en zodoende – met behulp van zijn algemene vakkennis en trial and error – komen tot het voor het verkrijgen van beter hanteerbare kristallen gewenste koelregime. De in de diverse experimenten gehanteerde regimes zijn heel gebruikelijk en lagen ook op de prioriteitsdatum voor de hand. Servier's eigen deskundige, professor Motherwell, heeft dit ook moeten erkennen ten aanzien van de in de UK uitgevoerde experimenten (productie 34 Pharmachemie):

Q. But taking in all the regimes, both pre 2000 and post 2000, they are all obvious ways of implementing the instruction, cool, filter and dry?

A. In most general terms, yes. It is not as sophisticated as 947 but...

4.13. Gelet hierop wordt voorbij gegaan aan de in deze procedure overgelegde verklaring van dr. Renaud (productie 11 Servier), waarin deze – kort gezegd – verklaart dat er niet gewoon langzaam gekoeld moet worden maar dat, om verschillende kristallijne vormen te verkrijgen

the crystallisation has to be controlled at a temperature very near from the reflux point of ethyl acetate by applying a very slow cooling regime to the reaction mixture (...)

4.14. Al deze voor de hand liggende variatie van koelregimes met toepassing van algemene vakkennis en trial and error leiden bij het nawerken van voorbeeld 3D tot de α -kristallijne polymorf, zijnde de meest sta-

biele vorm, zo tonen de door Pharmachemie in het geding gebrachte experimentele resultaten aan. De rechtbank volgt dan ook haar stelling dat het koelproces van EP 947 niet meer is dan een eenvoudige optimalisering van het reeds bekende kristallisatieproces uit de stand van de techniek, en om die reden niet als het resultaat van uitvinderswerkzaamheid kan worden aangemerkt. Dat nawerking van EP 341 niet op de in dat document beschreven industriële wijze maar op laboratoriumschaal heeft plaatsgevonden, doet aan de uitkomsten van de onderzoeken niet af. Daartoe geldt dat Pharmachemie ten pleidooie onvoldoende weersproken heeft gesteld dat de koelsnelheid van een reactorvat op industriële schaal bekend is, welke vervolgens op laboratoriumschaal, bijvoorbeeld door toepassing van een warmtewisselaar, kan worden nagebootst. Gelet daarop kan niet worden ingezien waarom de op laboratoriumschaal uitgevoerde nawerking van de werkwijze van EP 341 en de daarmee verkregen kristalstructuur niet als representatief kan worden beschouwd voor het resultaat verkregen bij nawerking op industriële schaal.

4.15. Dat de vakman toen nog niet bekend zou zijn geweest met de polymorfe aard van de perindopril zoutkristallen is daarbij niet concludent. Pharmachemie heeft onvoldoende weersproken gesteld dat bij de bereiding van farmaceutica door de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum minst genomen oog zal bestaan voor de mogelijkheid dat dit verschijnsel optreedt, alleen al omdat de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) daar standaardonderzoek naar verlangt. In de door haar overgelegde 'Guideline for submitting supporting documentation in drug application for the manufacture of drug substances' uit februari 1987 is het volgende opgenomen:

The applicant should provide information describing how and why it has been concluded that (a) a change in solid-state form does not occur when the drug substance is manufactured and stored according to the NDA directions; or (b) different forms occur but do not result in bioavailability problem; or (c) polymorphism, solvation, or particle size has an important effect on bioavailability. The test methods used should be briefly described and be shown to be suitable. In cases (a) and (b), suitability means that the procedure(s) can, with reasonable certainty, detect and distinguish between polymorphs (or solvates) should they occur. For case (c), suitability means that the procedure(s) can detect and quantitate polymorphs and/or solvates in admixtures of such forms, or measure particle size.

(...)

1. Polymorphism

Some drug substances exist in several different crystalline forms ("polymorphs"), due to a different arrangement of molecules in the crystal lattice, which thus show distinct differences in their physical properties. The same drug substance may also exist in a noncrystalline (amorphous) form. These various forms differ in their thermodynamic energy content, but not in composition. One of the critical factors affecting polymorphism (or solvation) is the choice of the final

solvent and isolation conditions in the synthesis. As noted previously (...), when a change is made in the final crystallization solvent, evidence must be provided that no transformation in solid-state form has occurred. Routine storage conditions, as well as some conditions of product manufacture (e.g., tablet compression, or use of an organic solvent during granulation) may also cause transformations. The question is: Is the crystalline (or amorphous) form stable, or is it time and/or process dependent? Appropriate analytical procedures should be used to determine whether (or not) polymorphism occurs. Same examples of physico-chemical measurements and techniques are (1) melting point (including hot-stage microscopy); (2) infrared spectra (not in solution); (3) X-ray powder diffraction; (4) thermal analysis methods (e.g., differential scanning calorimetry (DSC), differential thermal analysis (DTA), thermogravimetric analysis (MA)); (5) Roman spectroscopy; (6) comparative intrinsic dissolution rate; (7) scanning electron microscopy (SEM). These methods are not ranked in order of their discriminating or quantitating ability. It is the applicant's responsibility to select the method(s) used to provide evidence concerning polymorphism, and if bioavailability is affected, to provide and demonstrate the suitability of the specifications and tests (including preparation and provision of reference standards) for the control of the solidstate form of the drug substance.

Servier heeft ten pleidooie nog gesteld dat de betreffende FDA-guideline slechts richtlijnen bevatte en dat er 'voor zover ons aangegeven door Servier geen noodzaak bestond tot het verrichten van onderzoek', doch aan die stelling wordt voorbijgegaan nu dat, indien al juist – de tekst van de richtlijn is bepaald dwingend van toon te noemen –, onverlet laat dat de gemiddelde vakman, als gezegd, op de prioriteitsdatum minst genomen oog zou hebben gehad voor het verschijnsel van polymorfie.

4.16. Daarbij moet bovendien niet uit het oog worden verloren dat de uitvinding niet ziet op het verkrijgen van een α -kristallijne vorm van het tert-butylamine zout van perindopril, doch op het verbeteren van de filtratiekarakteristieken, in het bijzonder filtratie- en droogtijd. Professor Motherwell heeft in dit verband tijdens cross-examination verklaard dat er geen reden is om aan te nemen dat de naaldvormige kristallen volgens EP 341 niet ook gewoon de α -polymorf betroffen:

Q. Can you tell me this; is there any reason why the fines themselves should not be form alpha?

A. There is no reason why not.

Q. If I was seeking to improve the filtration characteristics, it is not so much that I want form alpha but it is that I want big crystals. Is that right?

A. In the first instance that was my reading of solving a production problem, yes.

4.17. In het verlengde hiervan geldt ten slotte dat in deze procedure ook geenszins duidelijk is geworden waarom nu juist de α -kristallijne vorm de in het octrooi geclaimde voordelen zou behalen. Op dezelfde dag waarop de aanvraag voor de uitvinding volgens EP 947 werd gedaan, heeft Servier nog twee andere octrooi-

aanvragen ingediend, voor respectievelijk de β -kristallijne polymorf en de γ -kristallijne polymorf (zie r.o. 4.6.). Ook in deze aanvragen wordt de in r.o. 4.3. weergegeven passage ter zake van de volgens EP 947 te bereiken voordelen genoemd als het doel van de uitvinding.

4.18. Gelet op het vorenstaande behoeven de overige documenten waarop Pharmachemie zich in dit verband nog heeft beroepen geen verdere bespreking meer. Dat geldt evenzeer voor de overige nietigheidsargumenten. **De in de oorspronkelijke conclusie 2 geclaimde werkwijze is nietig wegens gebrek aan inventiviteit. Dat lot treft ook het in de oorspronkelijke conclusie 1 geclaimde rechtstreeks door toepassing van de werkwijze te verkrijgen product.**

Conclusies 3 t/m 13 als verleend

4.19. De conclusies 3 t/m 8 als verleend zijn afhankelijk van de werkwijze van conclusie 2 of daarvan afhankelijke conclusies. Deze volgconclusies bevatten niet meer dan triviale werkwijzecondities – de concentratie van het erbuminezout in ethylacetaat als geopenbaard in EP 341 (87 g/l) valt bijvoorbeeld binnen de in conclusie 4 als verleend geclaimde range van 70-90 g/l –, zodat ook deze conclusies nietig zijn wegens gebrek aan inventiviteit. Ten aanzien van conclusie 5 wordt daarbij nog opgemerkt dat de geclaimde koelsnelheid tussen 5 en 10 °C van reflux tot een temperatuur van 55-65 °C en vervolgens tot omgevingstemperatuur, anders dan Servier heeft betoogd, niet ‘heel specifiek’ kan worden genoemd, nu die koelsnelheid in hoofdzaak gelijk is aan de normale afkoeling van de betreffende oplossing. Ook conclusie 9 als verleend, inzake een farmaceutisch preparaat met als actief bestanddeel het product van conclusie 1, en de daarvan afhankelijke conclusies 10 t/m 13 zijn, gelet op het gebrek aan inventiviteit van conclusie 1 als verleend, terwijl deze conclusies ook overigens geen maatregelen bevatten die als inventief kunnen worden aangemerkt, nietig.

De gewijzigde conclusies als in stand gehouden door de Oppositie Afdeling

4.20. Aan een beoordeling van de conclusies in de vorm waarin deze door de Oppositie Afdeling in stand zijn gehouden wordt, anders dan Servier heeft betoogd, niet toegekomen nu van de beslissing van de Oppositie Afdeling beroep is ingesteld bij de Technische Kamer van Beroep en de rechtbank, gelet daarop, hangende dat beroep, dient uit te gaan van de conclusies in de vorm waarin deze zijn verleend. Ten overvloede wordt overwogen dat de enkele combinatie van de conclusies 2 en 5, indachtig het hetgeen hiervoor is overwogen, niet alsnog zou leiden tot een inventieve werkwijze.

Hulpverzoek

4.21. Het hulpverzoek kan Servier niet baten. Daartoe geldt dat, zoals Pharmachemie met juistheid heeft gesteld, de volgens het verzoek gewijzigde conclusies 1 en 2 ontoelaatbaar moeten worden geoordeeld in verband met toegevoegde materie. Met Pharmachemie is de rechtbank van oordeel dat voor de voorgestelde wijzigingen geen basis aanwezig is in de oorspronkelijke aanvraag WO 01/87835 (productie 43 Pharmachemie).

In dit document wordt vermeld (p.3, r.17-p.4, r.4) dat het verkregen zout de vorm heeft van individuele staafjes van ongeveer 0,2 mm lang, terwijl de gewijzigde conclusies volgens het hulpverzoek in het algemeen, d.w.z. zonder specifieke aanduiding van de lengte daarvan, spreken van “staafjes”. Zelfs als die conclusies in het licht van toegevoegde materie wel als toelaatbaar zouden moeten worden geoordeeld, maakt de maatregel dat het verkregen zout de vorm heeft van individuele staafjes nog niet dat die conclusies dan wel als het resultaat van uitvindingswerkzaamheid dienen te worden aangemerkt. Uit de verklaring van professor Motherwel (hierboven r.o. 4.16.) volgt dat aannemelijk is dat de volgens de werkwijze van EP 341 verkregen kristallen de vorm hebben van afzonderlijke staafjes van de vorm alfa.

Slotsom

4.22. De conclusie luidt dat het octrooi in zijn geheel voor nietig moet worden gehouden.

4.23. Servier zal als de in het ongelijk gestelde partij in de redelijke en evenredige proceskosten ex artikel 1019h Rv worden veroordeeld, in onderling overleg tussen partijen begroot op € 150.000,--.

5. De beslissing

De rechtbank

5.1. vernietigt het Nederlandse deel van Europees octrooi 1 296 947;

5.2. veroordeelt Servier in de redelijke en evenredige proceskosten, aan de zijde van Pharmachemie tot op heden begroot op € 150.000,--;

5.3. verklaart dit vonnis, wat de kostenveroordeling betreft, uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. Chr.A.J.F.M. Hensen, mr. J.Th. van Walderveen en mr. L. Beijen en in het openbaar uitgesproken op 11 juni 2008.