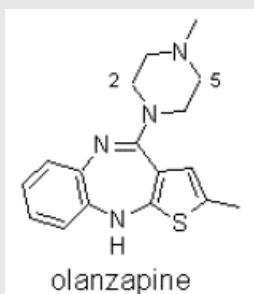


Rb Den Haag, 24 maart 2010, Ratiopharm v Eli Lilly

Vernietigd: [IEPT20110927, Hof Den Haag, Lilly v Ratiopharm](#)



OCTROOIRECHT

Nieuwheidsschadelijkheid van document dat fouten bevat?

- [Als prima facie sprake is van een fout, behoeft het document niet om die reden terzijde te worden gelegd. Indien de noodzakelijke correctie even kenbaar is en vanzelfsprekend is – directly and unambiguously – als de vaststelling van het bestaan van die fout, dan is er goede reden de gecorrigeerde disclosure te aanvaarden.](#)

Naar oordeel van de rechtbank is het in lijn met dit Case Law als uitgangspunt te nemen dat een disclosure de stand van de techniek weergeeft die de vakman daaruit afleidt. Niettemin kan een disclosure een fout bevatten waardoor de vakman wat betreft de stand van de techniek op het verkeerde been wordt gezet. Als prima facie sprake is van een fout, behoeft het document niet om die reden terzijde te worden gelegd. Indien de noodzakelijke correctie even kenbaar is en vanzelfsprekend is – directly and unambiguously – als de vaststelling van het bestaan van die fout, dan is er goede reden de gecorrigeerde disclosure te aanvaarden.

- [Merkt de vakman een fout in de disclosure niet onmiddellijk op dan zal hij in beginsel de publicatie opvatten als een oplossing voor een technisch probleem zoals het is geopenbaard.](#)
- [Dit beginsel gaat evenwel niet op indien de disclosure in zichzelf een verwijzing naar een ander document bevat, dat de vakman gelet op zijn drang de technical reality te achterhalen zonder meer zal raadplegen en waaruit hij could see at once that the information in question was not correct \(T 591/90, Case law p. 79\). In dat geval zal de vakman wederom de fout corrigeren aan de hand van het geraadpleegde document.](#)

Wel zal aannemelijk moeten zijn dat de vakman het document zal raadplegen, omdat hij bijvoorbeeld twijfelt aan de juistheid van de geopenbaarde informatie (T

412/91), omdat het document naar zijn aard slechts een samenvatting is van het achterliggende document (T 77/87) of omdat hij wordt geconfronteerd met een voor hem geheel onbekende techniek (T 591/90).

Bij Schauzu is sprake van een voor de vakman onmiddellijk in het oog springende fout.

- [De vakman zal op de eerste plaats signaleren dat er een inconsistentie is tussen de titel, die verwijst naar piperazinyl en de getekende structuur welke piperidinyl toont.](#)
- [Op de tweede plaats vertoont de getekende structuur een gedeeltelijke nummering aangebracht in de getekende piperidinyl groep.](#)

Nietigheid octrooi wegens nieuwheidsschadelijk document met onmiddellijk kenbare fout

- [Samengevat is het oordeel van deze rechtbank dat Schauzu een fout bevat, die voor de vakman onmiddellijk kenbaar is zonder dat hij daar een ander document voor nodig heeft. De manier waarop die fout kan worden rechtgezet is onmiddellijk kenbaar uit hetzelfde Schauzu document.](#)

Schauzu openbaart directly and unambiguously, in één document als stof 11 olanzapine. De vakman heeft daarom geen aanleiding Chakrabarti II te raadplegen. Zou de vakman dat toch doen, dan zou die publicatie hem bevestigen in zijn eerste aanname dat Schauzu niet gehalogeneerd olanzapine openbaart. Hij zal zeker niet directly and unambiguously (at once, ohne weiteres) concluderen dat Schauzu een tweede fout heeft gemaakt en feitelijk flumazapine openbaart.

8.2. Bij die stand van zaken dienen het octrooi EP 436 voorzover verleend voor Nederland en het daarop gebaseerde ABC te worden vernietigd respectievelijk nietig te worden verklaard. De vorderingen van Ratiopharm zullen worden toegewezen op de wijze als in het dictum verwoord.

Vindplaatsen: Internetrecht 2010, nr. 88, p. 101

Rb Den Haag, 24 maart 2010

(P.G.J. de Heij, Chr.A.J.F.M. Hensen en L. Beijen) vonnis

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 314398 / HA ZA 08-2126

Vonnis van 24 maart 2010

in de zaak van

1. de rechtspersoon naar buitenlands recht RATIOPHARM GmbH, gevestigd te Ulm, Duitsland,
 2. de besloten vennootschap RATIOPHARM NEDERLAND B.V., gevestigd te Zaandam,
 3. de besloten vennootschap RATIOPHARM B.V., gevestigd te Zaandam, eiseressen,
- advocaat mr. J.P. van Ginkel te Den Haag, tegen

de rechtspersoon naar buitenlands recht ELI LILLY AND Co. Ltd, gevestigd te Basingstoke, Hampshire, Verenigd Koninkrijk,

gedaagde,

advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te Den Haag.

Partijen zullen hierna Ratiopharm – in enkelvoud voor eiseressen tezamen - en Eli Lilly genoemd worden. Ter zitting is de zaak behandeld voor Ratiopharm door mr C. Morel, advocaat te Amsterdam, en aan de zijde van Eli Lilly door mr L. Oosting, eveneens advocaat te Amsterdam.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding
- de conclusie van antwoord
- de conclusie van repliek
- de conclusie van dupliek
- de akte aanvulling grondslag van eis van Ratiopharm
- de producties 1 t/m 53 van Ratiopharm
- de producties 1 t/m 22 van Eli Lilly
- de pleidooien en de ter gelegenheid daarvan overgelegde stukken.

1.2. Eli Lilly heeft ter zitting akte verzocht van haar bezwaar tegen de aanvulling van de grondslag van eis in een laat stadium van de procedure en tegen de overlegging van producties, gedeeltelijk in een nog later stadium van de procedure. Dit bezwaar is op voorhand ingezonden. De rechtbank heeft hierop in haar brief aan partijen van 7 januari 2010 beslist dat zowel de aanvulling van de grondslag als de nagekomen producties zullen worden toegelaten, doch dat de eisen van een behoorlijke procesvoering met zich brengen dat Eli Lilly zal worden toegelaten nader te reageren indien zal blijken dat Eli Lilly onvoldoende gelegenheid heeft gehad bij pleidooi adequaat te reageren. Er bestaat hoe dan ook geen reden om Eli Lilly daartoe thans toe te laten omdat de gewijzigde grondslag en de betreffende producties niet relevant zijn voor de onderstaande beslissing.

1.3. Ten slotte is vonnis bepaald.

2. De feiten

2.1. Eiseressen zijn onderdeel van de internationaal opererende groep van ondernemingen die zich presenteert onder de naam Ratiopharm. Deze groep van ondernemingen houdt zich onder meer bezig met de ontwikkeling, productie en verhandeling van zogenaamde generieke geneesmiddelen.

2.2. Eli Lilly is onderdeel van de wereldwijd opererende groep van ondernemingen die zich presenteert onder de naam 'Eli Lilly'. Deze groep van ondernemingen houdt zich onder meer bezig met de ontwikkeling, productie en verhandeling van geneesmiddelen. Eén van de geneesmiddelen die Eli Lilly op de markt brengt is Zyprexa, met als werkzaam bestanddeel olanzapine. Olanzapine is een zogenaamd a-typisch antipsychoticum dat gebruikt wordt voor aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, met name de behandeling van schizofrenie en schizofrenie-achtige aandoeningen, alsmede voor de behandeling van milde angststoornissen.

2.3. Eli Lilly is houdster van het [Europese octrooi met nummer EP 0 454 436, dat ziet op Pharmaceutical compounds. Dit octrooi wordt hierna aangeduid als EP 436 of het octrooi.](#)

2.4. EP 436 is aangevraagd op 24 april 1991 en is verleend op 13 september 1995. Het octrooi roept de prioriteit in van GB 9009229 van 25 april 1990. Tegen het octrooi is geen oppositie ingesteld. EP 436 is onder meer in Nederland van kracht. Als uitvinders worden o.a. J.K Chakrabarti en D.E. Tupper genoemd.

2.5. Eli Lilly is tevens houdster van het Nederlandse aanvullend beschermingscertificaat (ABC) voor geneesmiddelen met nummer 970015, verleend voor het product olanzapine, desgewenst in de vorm van zout-additieven. De aanvraag voor het ABC is ingediend op 21 maart 1997. Het ABC is verleend op 20 mei 1997 op basis van EP 436 en heeft rechtskracht tot en met 26 september 2011.

2.6. EP 436 heeft betrekking op de stof olanzapine (in het octrooi aangeduid als 2- methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-4H-thieno-[2,3-b][1,5]-benzodiazepine), farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieven daarvan, (Swisstype claims met betrekking tot) farmaceutische preparaten met olanzapine en een werkwijze voor vervaardiging van olanzapine.

2.7. Het octrooi telt 22 conclusies. De conclusies 1 tot en met 5 luiden in de authentieke Engelse taal als volgt:

1. *2-Methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-4H-thieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepine, or an acid addition salt thereof.*

2. *2-Methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-4H-thieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepine, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.*

3. *2-Methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-4H-thieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepine.*

4. *A compound according to claim 2 or 3 for use as a pharmaceutical.*

5. *The use of a compound according to claim 2 or 3 for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder of the central nervous system.*

2.8. Het voordeel van olanzapine is met name gelegen in een vermindering van de zeer ernstige bijwerkingen van de voorheen gehanteerde geneesmiddelen voor de behandeling van schizofrenie, de zogenaamde extrapyramidale symptomen (EPS), die Parkinson-achtige trillingen en/of onherstelbare tardieve dyskinesie (ongecontroleerde bewegingen van het gezicht, de tong, de armen en benen) veroorzaakten. Deze ernstige bijwerkingen zijn problematisch voor de therapietrouw. Een op de prioriteitsdatum bekend geneesmiddel dat deze bijwerkingen niet had, clozapine, ook werkzaam tegen schizofrenie, veroorzaakte dermate gevaarlijke agranulocytose (afbraak van witte bloedcellen) dat daaraan patiënten overleden, zodat het van de markt is gehaald.

3. Het geschil

3.1. Ratiopharm vordert de vernietiging van het Nederlandse deel van EP 436 en nietigverklaring van het Nederlandse ABC met nummer 970015, alsmede, uitvoerbaar bij voorraad, de veroordeling van Eli Lilly in de volledige kosten van de procedure.

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

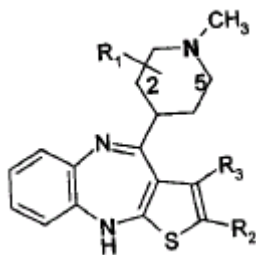
4. De grondslagen en de daartoe ingeroepen documenten.

4.1. De vorderingen van Ratiopharm zijn gestoeld op vijf grondslagen welke zien op in elk geval de navolgende documenten.

A. Schauzu: H.G. Schauzu en P.P. Mager, A Free-Wilson Study of 4-Piperazinyl-10H-thieno- benzodiazepine Analogues.

4.2. Dit artikel is gepubliceerd in Pharmazie 1983, 38 (8): 562. Dit document is niet beoordeeld in de verleningsprocedure van EP 436 bij het EOB. Hierna wordt naar dit document verwezen als Schauzu.

4.3. Zoals de titel leert heeft Schauzu betrekking op 4-piperazinyl-10H-thieno-benzodiazepine derivaten. Als basic molecule van deze derivaten is in Schauzu de hiernaast afgebeelde structuur weergegeven. Schauzu openbaart op basis van deze structuur een twaalfal stoffen waartoe parameters voor de substituenten R₁, R₂ en R₃ worden opgegeven.



B. Chakrabarti I: J. K. Chakrabarti e.a., 4-Piperazinyl-10H-thieno[2,3- b][1,5]benzodiazepines as Potential Neuroleptics.

4.4. Hierna zal naar dit document worden verwezen als Chakrabarti I. Dit document is gepubliceerd in J. Med. Chem. 1980, 23, 878-884. De rechtbank merkt op dat een van de coauteurs is D.E. Tupper. Chakrabarti en Tupper zijn met betrekking tot EP 436 vermeld als uitvinders. Beiden zijn verbonden aan Lilly Research Centre Limited. Chakrabarti I is in de verleningsprocedure indirect aan de orde geweest in de vorm van het abstract gepubliceerd in Chemical Abstracts 1980 nr 93:160947n.

C. GB 235: GB 1 533 235

4.5. Dit document betreft een Brits octrooi aangevraagd op 26 november 1974 door Lilly Industries ltd. De uitvinders zijn Chakrabarti en Tupper. Dit document is in de verlening aan de orde geweest als D1, hierna zal naar dit document worden verwezen als GB 235.

4.6. GB 235 heeft de titel Benzodiazepine Derivates. De uitvinding betreft a novel class of compounds having useful central nervous system activity. GB 235 openbaart een zeer groot aantal stoffen waaronder 2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno-[2,3-b][1,5]- benzodiazepine.

4.7. Op basis van deze en aanvullende documenten heeft Ratiopharm vijf grondslagen voor haar vordering ontwikkeld. Dit zijn de volgende

1. anticipatie van conclusies 1 - 9 door Schauzu;
2. anticipatie van conclusies 1 - 9 door Chakrabarti I;

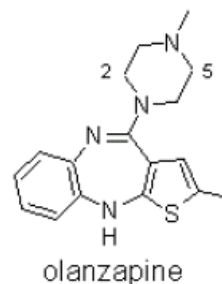
3. gebrek aan inventiviteit van conclusies 1-9 in het licht van Chakrabarti I;

4. gebrek aan inventiviteit van conclusies 10-22 in het licht van Chakrabarti I of GB 235 in combinatie met algemene vakkennis;

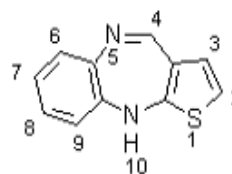
5. Olanzapine is een arbitraire en dus geen inventieve selectie ten opzichte van GB 235.

5. De structuur van olanzapine en de scheikundige achtergrond

5.1. De stof olanzapine heeft de structuur zoals hiernaast afgebeeld. De rechtbank merkt op dat (zoals in de organische chemie gebruikelijk) de koolstof- en waterstofatomen in deze en volgende weergaven van het molecuul als regel niet afzonderlijk zijn benoemd. In het octrooi wordt olanzapine veelal aangeduid met de systematische naam 2-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)- 4H-thieno-[2,3-b][1,5]-benzodiazepine. Volgens een ander nomenclatuursysteem (met nummering tegen de klok in en uitgaand van het zwavelatoom) wordt deze verbinding 2-methyl- 4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno-[2,3-b][1,5]- benzodiazepine genoemd. Dit systeem wordt ook door Schauzu en Chakrabarti I gebruikt, vergelijk de titels van de publicaties. De rechtbank zal hierna van die benaming en nummering uitgaan.



5.2. Van het molecuul is het onderste deel, de backbone, te onderscheiden. Dat deel omvat drie gekoppelde cyclische structuren. Deze cyclische structuren zijn van links naar rechts: de benzeenring met zes koolstofatomen; diazepine, een 7-ring met twee stikstofatomen (N) en de thieno-ring (thiofeen) met 1 zwavelatoom (S). Deze cyclische structuren tezamen vormen de tricyclische structuur van thienobenzodiazepine. Deze structuur is hiernaast afzonderlijk in beeld gebracht met daarin aangegeven de nummering van de plaatsen voor mogelijke substituenten.

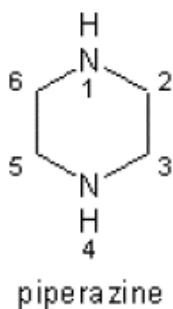


Thienobenzodiazepine

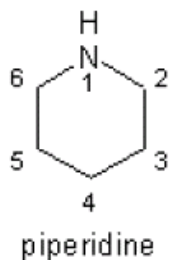
5.3. De rechtbank wijst erop dat bij olanzapine op positie (2) waterstof is gesubstitueerd door een methylgroep (-CH₃). In de systematische naam van olanzapine komt dat tot uitdrukking door deze te laten aanvangen met 2-methyl.

5.4. In olanzapine is op (4) waterstof gesubstitueerd door 4-methyl-1- piperazinyl. Deze substituent is afge-

leid van piperazine. De stof piperazine heeft een cyclische structuur van vier koolstofatomen en twee stikstofatomen. De structuur is hiernaast weergegeven met de nummering van de plaatsen voor mogelijke substituenten. Uit de systematische naam 4- methyl-1- piperazinyl blijkt dat op plaats (4) waterstof is gesubstitueerd door methyl. De uitgang -yl geeft aan dat piperazine hier een substituent is, het voorvoegsel 1- geeft aan dat de piperazinylgroep met het stikstofatoom (1) is gebonden aan de hoofdstructuur welke bij olanzapine bestaat uit thienobenzodiazepine.



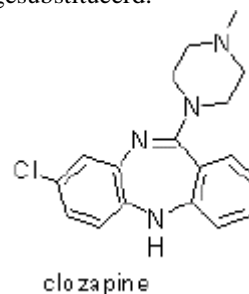
5.5. In deze procedure, met name in verband met de door Ratiopharm ontwikkelde stelling dat Schauzu olanzapine anticipeert, is van belang de stof piperidine. Piperidine heeft evenals piperazine een cyclische structuur, maar heeft slechts 1 stikstofatoom. De structuur van piperidine is hiernaast weergegeven.



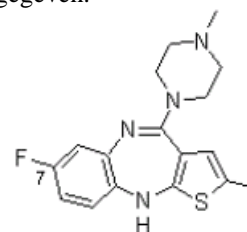
5.6. Indien piperidine functioneel via één binding een substituent is, wordt het aangeduid als piperidinyl, indien het wordt gebonden via het stikstofatoom op plaats 1 is sprake van 1-piperidinyl. Op de koolstofatomen van piperidinyl kan waterstof worden gesubstitueerd, indien dat gebeurt door methylering op positie (4) komt de systematische aanduiding van de volledige substituent te luiden 4-methyl-1-piperidinyl. Piperidinyl kan ook gebonden zijn aan de hoofdstructuur via het koolstofatoom (4) en tegelijk gemethyleerd op het stikstofatoom (1). De substituent wordt dan benoemd als 1-methyl-4-piperidinyl.

5.7. Olanzapine heeft structurele verwantschap met het oudere atypische antipsychoticum clozapine. Clozapine was ten tijde van de prioriteitsdatum op de markt als geneesmiddel voor de behandeling van onder meer schizofrenie. Het vertoonde niet de bijwerking van EPS maar bleek later wel aanleiding te geven tot agranulocytose. Het is daarop tijdelijk van de markt gehaald maar kan nu weer worden toegepast met strikte controle op bloedwaarden. Clozapine heeft ook de 4-methyl-1-piperazinyl groep gebonden aan een tricyclische backbone. De backbone is bij clozapine dibenzodiazepine. Aan deze structuur is op positie (8) (vergelijkbaar

met positie (7) bij een thienobenzodiazepine) een halogeen (chlor) gesubstitueerd.



5.8. In deze procedure is voorts aan de orde geweest de stof flumazapine welke door Eli Lilly ook is onderzocht op geschiktheid als atypisch antipsychoticum. Flumazapine is identiek aan olanzapine maar heeft op positie (7) van de thienobenzodiazepine structuur een halogeen in de vorm van fluor. De structuur van flumazapine is hiernaast weergegeven.



6. Beoordeling van de nieuwheid ten opzichte van Schauzu

6.1. De rechtbank zal de beoordeling beperken tot de gestelde anticipatie van olanzapine door Schauzu. Eli Lilly betwist niet dat het octrooi en ook het ABC dienen te vervallen, voor Nederland, indien olanzapine direct en ondubbelzinnig zou zijn geopenbaard door Schauzu. Meer in het bijzonder bestrijdt Eli Lilly niet de stelling van Ratiopharm dat in dat geval alle materie van de conclusies 1 – 9 door Schauzu al dan niet impliciet voor de vakman worden geopenbaard en dat de conclusies 10 – 22 in dat geval voor de vakman voor de hand liggend zijn. De rechtbank concludeert tot niet nieuwheid op de gronden die hieronder zijn vermeld.

6.2. Schauzu is een publicatie van beperkte omvang. De volledige tekst met weglating van het onder 4.3 weergegeven basic molecule en table 2 luidt als volgt:

A Free-Wilson Study of 4-Piperazidyl-10H-thienobenzodiazepine Analogues. H. G. SCHAUZU and P. P. MAGER

The antipsychotic activity as well as the extra pyramidal side effects of the majority of neuroleptics are correlated with their antidopaminergic ability. Among these series of compounds, our interest has been directed to benzodiazepines. One of the reasons was that some prominent benzodiazepines such as diazepam also improve considerably the prophylactic and therapeutic efficacy of oxime antidotes used against organophosphorus insecticide poisoning. The dopaminergic receptor binding assay ($[3H]$ -spiroperidol) was carried out in the striatum of the rat brain [1]. The bioassay data were expressed in log I50 terms (I50 in nmol/l). The substituents of the basic molecule are

listed in Table 1. The substituent contributions of the Free-Wilson analysis [2] are collected in Table 2.

Table 1 substituents, Experimentally Obtained and Theoretically Calculated log I₅₀ Values of Benzodiazepine Derivatives*

Compound	R1	R2	R3	log I ₅₀	
				obtd.	calcd.
1	H	H	Me	2.80	2.88
2	H	Me	Me	2.34	2.26
3	H	H	H	2.30	2.11
4	H	H	Pr ⁱ	2.26	2.38
5	H	Me	Et	2.24	2.24
6	2,5-diMe	Et	H	1.97	1.97
7	3,5-diMe	Et	H	1.96	1.96
8	H	-(CH ₂) ₂ -		1.89	1.89
9	H	Me	Pr ⁱ	1.88	1.76
10	3-Me	Et	H	1.49	1.49
11	H	Me	H	1.30	1.49
12	H	Et	H	1.04	1.04

* Reference compounds: clozapine (log I₅₀ = 2.40 and haloperidol (log I₅₀ = 1.04)

Table 2 substituent contributions (niet opgenomen)

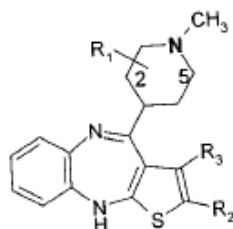
It can be seen that the activity cannot be improved because the most potent compound (12) has already been included into the training set. However, the probability can perhaps be reduced to the training set. However, the probability can perhaps be reduced to the training set. However, the probability can perhaps be reduced to the training set.

References

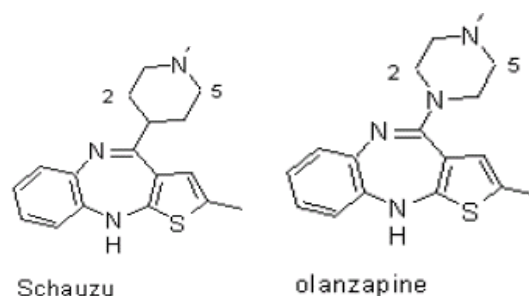
1 Chakrabarti, J.K., *J. med. Chem.* 25, 1138 (1982)

2 Free S.M., and J.W. Wilson, *ibid.* 7, 395 (1964) Received February 25, 1988

6.3. Schauzu geeft een basic molecule met drie variabelen met de systematische benaming 4-piperaziny-10H-thienobenzodiazepine. Dit basic molecule is hiernaast opnieuw weergegeven. Schauzu specificceert vervolgens 12 verschillende stoffen door parameters voor de substituenten R1, R2 en R3 op te geven. Als stof 11 specificceert Schauzu: R1 is H, R2 is Me (is methyl, CH₃) en R3 is H. Dit zijn dezelfde substituenten die olanzapine op die plaatsen heeft. Ratiopharm stelt dat aldus direct en ondubbelzinnig olanzapine is geopenbaard.



6.4. Eli Lilly betwist dat aldus olanzapine is geopenbaard. Zij wijst erop dat het basic molecule van Schauzu niet overeenkomt met het basic molecule van olanzapine. Bij Schauzu is immers een piperidine ring getekend en niet de piperazine ring welke olanzapine heeft. Naar de kern vertoont Schauzu volgens Eli Lilly een koolstof atoom waar olanzapine een stikstofatoom (N) heeft. Ter verduidelijking is hieronder links weergegeven Schauzu met invulling van de variabelen en rechts de juiste structuur van olanzapine.



6.5. Ratiopharm erkent dit verschil. Zij stelt dat er een fout is in de door Schauzu geopenbaarde structuur. Volgens Ratiopharm is deze fout voor de vakman evenwel onmiddellijk kenbaar, met name door een onbegrijpelijke nummering en de inconsistentie tussen getekende structuur en de in de titel van het document genoemde systematische naam, en zal de vakman ook direct en ondubbelzinnig begrijpen dat de fout hersteld kan worden door de getekende piperidiny- groep te begrijpen als een piperaziny- groep in overeenstemming met de titel.

6.6. Eli Lilly betwist dat er sprake is van een direct kenbare fout. Eli Lilly betwijfelt of de vakman zou onderkennen dat Schauzu een fout bevat. Indien wel zou worden begrepen dat de openbaarmaking een fout bevat dan is volgens Eli Lilly niet onmiddellijk kenbaar hoe deze hersteld zou moeten worden. Volgens Eli Lilly zou de vakman zeer wel kunnen veronderstellen dat de fout bestaat uit een verwisseling van de nummering van de koolstofatomen (2) en (5), dan wel dat in de getekende piperidiny- groep het stikstofatoom ten onrechte aan de distale zijde is getekend. Daarnaast zou de vakman kunnen veronderstellen dat er (ook) een fout zit in de systematische benaming van het basic molecule en dat de titel van Schauzu dan ook gelezen moet worden als verwijzend naar 4-piperidiny-10H-thienobenzodiazepine derivaten.

6.7. Tenslotte stelt Eli Lilly dat de vakman ook acht zou slaan op de verwijzingen bij Schauzu, met name de verwijzing in voetnoot 1 naar een andere publicatie van Chakrabarti uit 1982, welke hieronder zal worden besproken. Aan de hand van die publicatie zou de vakman leren dat Schauzu nog meer fouten bevat en in feite als stof 11 flumazapine openbaart. Schauzu heeft dus niet alleen verzuimd een stikstofatoom N weer te geven maar heeft ook het halogeen F op positie 7 niet vermeld.

6.8. De argumenten die partijen in het debat over de betekenis van Schauzu hebben uitgewisseld zullen hierna door de rechtbank worden beoordeeld. De rechtbank laat daaraan vooraf gaan een bespreking van het Case Law of the Boards of Appeal of the European Patent Office, hierna Case Law, omtrent gebreken en fouten in openbaarmakingen.

6.9. In dit Case Law is te onderscheiden enerzijds het geval dat het document prima facie een fout bevat en anderzijds het geval dat de skilled reader bij nadere bestudering van brondocumenten moeiteloos zal ontdekken dat de openbaarmaking een fout bevat.

6.10. Bijvoorbeeld T 89/87 (20 december 1989) betreft het eerste geval. De kennelijke verschrijving was ge-

legen in de zinsnede: d'au moins environ 0.005 mm et de préférence d'au moins environ 0.0025 à 0.050 mm. Dit is een kennelijke verschrijving omdat de laagste waarde van het voorkeursgebied kleiner is dan de minimumwaarde. Elders in het document was met betrekking tot de laagdikte vermeld: ... ait au moins 0.0005 mm d'épaisseur. Il peut même être encore plus désirable ..., que cette couche ait une épaisseur comprise entre environ 0.0025 et 0.05 mm. De Kamer van Beroep oordeelt dat de waarde 0.005 mm een misprint was in het document waarvoor gelezen diende te worden de waarde 0.0005 mm en overweegt daartoe: the correction is such that the skilled reader would be expected to make it as a matter of course.

6.11. T 412/91 (7 februari 1996) is een voorbeeld van het tweede geval. In deze uitspraak wordt aangenomen dat de vakman bij lezing zou gaan twijfelen aan de juistheid van de in het document genoemde ondergrens voor het percentage Cu en bij raadpleging van het parallelle Amerikaanse octrooi zou vaststellen dat het percentage inderdaad op een vergissing berust. De Kamer van Beroep bespreekt oudere uitspraken over fouten in openbaarmakingen en vat de uitgangspunten als volgt samen: In principle, what constitutes the disclosure of a prior art document is governed not merely by the words actually used in its disclosure, but also by what the publication reveals to the skilled reader as a matter of technical reality. If a statement is plainly wrong, whether because of its inherent improbability or because other material shows that it is wrong, then although published it does not form part of the state of the art. Conversely, if he would not recognise that the teaching is wrong, it does belong to the state of the art.

6.12. In T 77/87 (16 maart 1989) was het ingeroepen document een abstract gepubliceerd in Chemical Abstracts. De Kamer van Beroep stelt vast dat het document geen kennelijke vergissing bevat: the composition disclosed in document (7) would not strike the skilled reader as being unconceivable. De algemene regel is dan dat: the literal disclosure of a prior published document prima facie stands on its own when assessing novelty. Het ingeroepen document, de abstract, stond echter niet op zich zelf. De aard daarvan, een abstract, bracht met zich mee dat er ook een ouder origineel document zou zijn met de volledige informatie. De Kamer van Beroep overweegt: When determining the state of the art for the purpose of Article 54 EPC, what has to be considered is what has been made available to a skilled man. A skilled man is interested in technical reality. De wens de technische werkelijkheid te willen kennen brengt mee dat de vakman het brondocument zonder meer zal raadplegen en de tegenstrijdigheid tussen brondocument en abstract would lead the man skilled in the art to ignore the abstract as erroneous and to consider as relevant teaching only the (...) basic document.

6.13. In die lijn is ook de beslissing T 591/90 (12 november 1991, origineel in het Duits) waar ook een prior art document met fouten aan de orde was. In dit geval verwees het document met een voetnoot naar een extrusieproces voor de vervaardiging van 'einseitig lackierte

Aluminium-Folien', waarover in de aangehaalde literatuur echter niets te vinden was en waarvan aannemelijk was dat de vakman die niet zou kennen. Met betrekking tot de vakman wordt door de Kamer van Beroep verondersteld dat hij op zoek zal gaan naar de technical reality en: *Er kann aufgrund seines allgemeinen Fachwissens und auch durch Konsultation der Hinweisliteratur [48] im vorliegenden Fall ohne weiteres erkennen, daß die strittige Angabe in Dokument D17 so nicht zutreffen kann. Es muß nach aller Lebenserfahrung davon ausgegangen werden, daß der Fachmann auf eine solche fehlerhafte Offenbarung dadurch reagiert, daß er die erkennbaren Fehler richtigzustellen versucht, nicht aber dadurch, daß er die fehlerhafte Offenbarung als Anregung zur Lösung einer bestehenden technischen Aufgabe betrachtet.*¹

6.14. De onder 6.11, 6.12 en 6.13 genoemde beslissingen zien derhalve op gevallen waarin de ingeroepen documenten niet prima facie een fout bevatten, maar de fout wel kon worden vastgesteld na vergelijking met achterliggende documenten. In deze beslissingen liet de Kamer van Beroep toe dat het ingeroepen document terzijde werd gesteld en werd uitgegaan van de disclosure in of aan de hand van het achterliggende document. Dit andere document lag door de verwijzing in het primaire document direct binnen het bereik van de vakman en hij zou dat ook raadplegen omdat hij streeft naar technical reality.

6.15. Naar oordeel van de rechtbank is het in lijn met dit Case Law als uitgangspunt te nemen dat een disclosure de stand van de techniek weergeeft die de vakman daaruit afleidt. Niettemin kan een disclosure een fout bevatten waardoor de vakman wat betreft de stand van de techniek op het verkeerde been wordt gezet. Als prima facie sprake is van een fout, behoeft het document niet om die reden terzijde te worden gelegd. Indien de noodzakelijke correctie even kenbaar is en vanzelfsprekend is – directly and unambiguously – als de vaststelling van het bestaan van die fout, dan is er goede reden de gecorrigeerde disclosure te aanvaarden.

6.16. Merkt de vakman een fout in de disclosure niet onmiddellijk op dan zal hij in beginsel de publicatie opvatten als een oplossing voor een technisch probleem zoals het is geopenbaard. Dit beginsel gaat evenwel niet op indien de disclosure in zichzelf een verwijzing naar een ander document bevat, dat de vakman gelet op zijn drang de technical reality te achterhalen zonder meer zal raadplegen en waaruit hij could see at once that the information in question was not correct (T 591/90, Case law p. 79). In dat geval zal de vakman wederom de fout corrigeren aan de hand van het geraadpleegde document. Wel zal aannemelijk moeten

¹ In Case Law 2006, p. 79, in het Engels vertaald als: *Using his general technical knowledge and consulting the reference literature, he could see at once that the information in question was not correct, It could be assumed that a skilled person would try to correct recognisable errors, but not that he would take the deficient disclosure as pointing the way towards a solution to an existing technical problem.*

zijn dat de vakman het document zal raadplegen, omdat hij bijvoorbeeld twijfelt aan de juistheid van de openbaarde informatie (T 412/91), omdat het document naar zijn aard slechts een samenvatting is van het achterliggende document (T 77/87) of omdat hij wordt geconfronteerd met een voor hem geheel onbekende techniek (T 591/90).

7. Fouten in Schauzu?

7.1. Bij Schauzu is er naar oordeel van de rechtbank sprake van een voor de vakman onmiddellijk in het oog springende fout. Twee argumenten zijn daarvoor doorslaggevend. De vakman zal op de eerste plaats signaleren dat er een inconsistentie is tussen de titel, die verwijst naar piperazinylnyl en de getekende structuur welke piperidinylnyl toont. Van de vakman die voor deze zaak relevant is mag worden verondersteld dat hij vertrouwd is met de piperazinylnyl groep en hoe deze getekend zou moeten worden en op welke punt hij afwijkt van de hem evenzo vertrouwde piperidinylnyl groep. Clozapine (waarvan de structuur is weergegeven onder 5.7), welke stof Schauzu noemt ter vergelijking van de werkzaamheid, heeft bijvoorbeeld een piperazinylnyl groep. De vakman zal evenzo vertrouwd zijn met de piperidinylnyl groep omdat ook deze veel toepassing vindt in farmaceutisch bruikbare stoffen, ook in neuroleptica zoals het vergelijkingsmolecuul dat Schauzu als tweede noemt (haloperidol).

7.2. Op de tweede plaats vertoont de getekende structuur een gedeeltelijke nummering aangebracht in de getekende piperidinylnyl groep. Deze nummering is relevant om mogelijke posities van de variabele substituent R1 aan te geven. De vakman zal er mee bekend zijn dat bij nummering het cijfer 2 volgt op cijfer 1. Het zal de vakman in het oog springen dat het cijfer 1, indien wordt uitgegaan van de getekende ringstructuur, dan moet worden geplaatst bij een van de koolstofatomen ter weerszijde van het koolstofatoom (2). De vakman is echter ook bekend met de conventie dat in een heterocyclische ringstructuur, dat wil zeggen een ring van koolstof atomen onderbroken door ten minste één ander atoom (het heteroatoom) de nummering aanvangt bij het heteroatoom of een van de heteroatomen. De rechtbank verwijst naar de structuurformules voor piperazine en piperidine hierboven afgebeeld bij 5.4 respectievelijk 5.5. In het licht van deze conventie vertoont het bij Schauzu weergegeven basismolecuul een onbegrijpelijke nummering. Door Eli Lilly is aangevoerd dat ten tijde van Schauzu deze conventie niet algemeen gevolgd werd, maar zij heeft niet aannemelijk gemaakt dat enige andere conventie tot een voor de vakman begrijpelijk resultaat zou leiden.

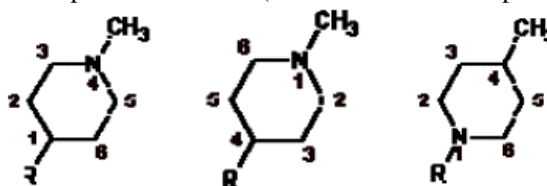
7.3. Ratiopharm heeft nog een derde argument aangevoerd om te onderbouwen dat de vakman direct zou onderkennen dat Schauzu een fout in het basismolecuul heeft getekend. Zij stelt dat indien als proximale atoom (1) werkelijk een koolstofatoom zou zijn bedoeld, de vakman hier een aanduiding van dit atoom als chiraal centrum verwacht zou hebben. Dit zou leiden tot stereoisomerie wat zich niet zou kunnen voordoen bij stikstof, met slechts drie bindingen op positie 1.

7.4. Naar oordeel van de rechtbank is dit argument van minder gewicht. Ratiopharm heeft onvoldoende aannemelijk gemaakt dat ten tijde van de publicatie van Schauzu (1980) het algemene usance was een eventueel chiraal centrum aan te geven, ook in een basic molecule presentatie welke naar zijn aard een vereenvoudiging van de werkelijkheid is. Daarnaast merkt de rechtbank op dat de gestelde isomerie zich alleen zal voordoen bij asymmetrische substitutie op het getekende piperidinylnyl. Bijvoorbeeld olanzapine vertoont geen isomerie.

7.5. De eerste twee door Ratiopharm aangevoerde argumenten slagen echter, zoals hiervoor overwogen, wel, zowel elk afzonderlijk en zeker tezamen genomen. Het eerste argument is eigenlijk het geval dat de vlag de lading niet dekt. In Schauzu is voor de vakman evident dat de afbeelding niet het in de titel genoemde piperazinylnyl toont. Daarmee staat vast dat er een fout is gemaakt, hoe die kan worden rechtgezet is pas daarna aan de orde. Het tweede argument berust op de conventie dat de nummering in een heteroring aanvangt bij het heteroatoom. Eli Lilly heeft het bestaan van die conventie niet deugdelijk betwist. Het eerste en het tweede argument zijn van het grootste gewicht omdat zij tezamen niet alleen het bestaan van een fout indiceren maar ook direct en ondubbelzinnig aanwijzen hoe de vastgestelde fout dient te worden rechtgezet.

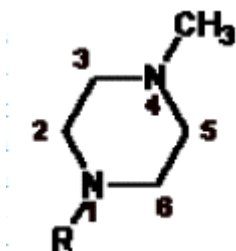
7.6. Eli Lilly betwist dat de vakman zonder meer in staat zal zijn de fout, indien al gevonden, recht te zetten. Zij voert aan dat er meerdere mogelijkheden zouden zijn de inconsistenties op te heffen. De vakman zou daardoor – als hij al zou zien dat er sprake was van een fout – niet in staat zijn een eenduidige rechtzetting van de fout te bepalen.

7.7. De fout zou volgens Eli Lilly bijvoorbeeld kunnen worden gecorrigeerd door te veronderstellen dat de nummers 2 en 5 per ongeluk zouden zijn omgewisseld. De vakman zou ook kunnen veronderstellen dat het distale stikstof atoom verwisseld is met het proximale koolstofatoom. De bedoelde oplossingen zijn hieronder weergegeven, links Schauzu met onlogische nummering, in het midden de nummering verwisseld en rechts stikstof van plaats verwisseld (R = thienobenzodiazepine).



7.8. De voorgestelde oplossingen zouden het probleem van de onjuiste nummering zonder meer oplossen. Niettemin zal de vakman naar oordeel van de rechtbank niet tot deze oplossingen besluiten. Het zal de vakman niet ontgaan dat in alle gevallen nog steeds sprake is van een piperidinylnyl groep wat niet consistent is met de directe en ondubbelzinnige openbaring in de titel dat het een piperazinylnyl groep betreft. Hij zou dan dus nog steeds een onmiddellijk kenbare fout overlaten. De vakman zal dan ook de door de titel geven aanwijzing volgen en dus besluiten om op plaats 1 koolstof te vervangen door stikstof. De piperazinylnyl groep die dan ontstaat, is hiernaast weergegeven. De fout in het door

Schauzu getekende basismolecuul beperkt zich tot het verzuim ook aan de proximale zijde stikstof aan te geven.



7.9. Ervan uitgaande dat de vakman naar aanleiding van de inconsistentie tussen titel en tekening onderkent dat er een fout in de publicatie van Schauzu is geslopen, heeft Eli Lilly gesteld dat de vakman die fout zou kunnen rechtzetten door te veronderstellen dat de titel onjuist is. De fout is volgens Eli Lilly dan hersteld door de titel te lezen als A Free-Wilson Study of 4-Piperidinyl-10H-thienobenzodiazepine Analogues. Met die lezing openbaart Schauzu niet als stof 11 olanzapine.

7.10. Naar oordeel van de rechtbank zou een vakman de inconsistentie niet op die wijze opheffen. De fout in de nummering die hem had getriggered een vergissing te veronderstellen zou dan nog ten volle blijven bestaan. Hij zou dus nog steeds een tweede fout moeten veronderstellen bestaande uit een verwisselde nummering of een plaatsverwisseling van het stikstofatoom. Met betrekking tot die fouten geldt hetgeen hierboven is overwogen.

7.11. Door Eli Lilly wordt voorts uitvoerig beroep gedaan op een tweede publicatie, welke weliswaar bevestigt dat Schauzu ziet op stoffen met een piperazine groep, waarbij verzuimd is het stikstof atoom aan de proximale zijde te tekenen, maar welke volgens Eli Lilly ook leert dat Schauzu heeft verzuimd in het basic molecule een halogeen, fluor, te tekenen op positie 7 van de thienobenzodiazepinestructuur. Eli Lilly concludeert dan ook dat Schauzu flumazapine (vergelijk de bij 5.8 weergegeven structuur) openbaart, in elk geval geen olanzapine. Met dit subsidiaire argument sluit Eli Lilly, zo begrijpt de rechtbank, aan bij de hierboven besproken Case Law met name T 412/91, T 77/87, en T 0591/90.

7.12. Vorenbedoelde tweede publicatie is Chakrabarti e.a., Effects of Conformationally Restricted 4-Piperazinyl-10H-thienobenzodiazepine Neuroleptics on Central Dopaminergic and Cholinergic Systems, J. Med. Chem., 1982, 25, p.p. 1133-1140. Schauzu verwijst naar die publicatie in een van zijn twee noten. Hierna zal deze publicatie worden aangehaald als Chakrabarti II.

7.13. Chakrabarti II ziet op 12 onderzochte stoffen. Deze worden beschreven aan de hand van een basic molecule, in de publicatie weergegeven boven Table I, en per stof gespecificeerd aan de hand van waarden voor R, R1 en R2. Schauzu gebruikt dezelfde parameters als Chakrabarti II. Het basic molecule is identiek aan dat van Schauzu met dit verschil dat Chakrabarti fluor (F) heeft gesubstitueerd op positie 7 van de

thienobenzodiazepine backbone (7-fluoro-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine).

7.14. De publicatie van Schauzu is een mathematische studie – de zogenoemde Free- Wilson Analyse – waarbij in een rekenkundig model de te verwachten neuroleptische eigenschappen van een reeks chemische stoffen met eenzelfde basisstructuur maar verschillende substituenten wordt berekend. De berekende waarden worden vergeleken met de resultaten van dierproeven die zijn uitgevoerd met dezelfde reeks. Aannemelijk is dat Schauzu, samen met zijn coauteur Mager, de Free-Wilson Analyse zelf heeft uitgevoerd. Voor de vergelijking met uitgevoerde dierproeven gebruikt hij volgens Eli Lilly de publicatie van Chakrabarti II. Nauwkeurige vergelijking tussen Chakrabarti II en Schauzu maakt aannemelijk dat Schauzu dezelfde reeks stoffen bedoelt te gebruiken als Chakrabarti II gebruikt. Stof 11 van Schauzu stemt overeen met stof 2 van Chakrabarti II, met dit verschil dat Chakrabarti een fluor atoom tekent op positie 7.

7.15. Chakrabarti II openbaart dan ook als stof 2 flumazapine. Schauzu heeft volgens Eli Lilly diezelfde stof als zijn stof 11 willen openbaren. In plaats daarvan heeft hij door in het uitgetekende basic molecule twee fouten te maken, geheel onwetend, olanzapine geopenbaard.

7.16. Eli Lilly verdedigt met verwijzing naar T 591/90, hierboven geciteerd onder 7.8. dat de vakman bij lezing van Schauzu bepaald zou willen weten wat de technical reality is van deze disclosure en dat de vakman daarom zonder meer de genoemde noten, waarvan met name de verwijzing naar Chakrabarti II, zou raadplegen.

7.17. Naar oordeel van de rechtbank is allereerst onaanneemelijk dat de vakman Chakrabarti II zou raadplegen om de technical reality van stof 11 van Schauzu te onderzoeken. De aanleiding daartoe is immers een gepasseerd station. Zoals hierboven uiteengezet zou de vakman directly and unambiguously vaststellen dat stof 11 olanzapine is en using his general technical knowledge zou hij geen grond hebben te twifelen over de technical reality daarvan. Eli Lilly heeft ook niet aannemelijk gemaakt dat de vakman in die tijd niet zou willen of kunnen aanvaarden dat een stof met een niet-gehalogeneerde thienobenzodiazepine backbone een werkzaam neurolepticum zou kunnen opleveren.

Ter zitting is door de deskundige van Ratiopharm aannemelijk gemaakt dat de vakman de wetenschap had dat clozapine een effectief neurolepticum is, zij het met een belangrijke bijwerking. Clozapine heeft een grotendeels symmetrische backbone bestaande uit dibenzodiazepine (zie 6.7). Door de substituering van halogeen – een zogenoemde elektronenzuigende groep – op positie 8 ontstaat een ladingsverschuiving. De symmetrische backbone wordt een dipool. Bij olanzapine is de backbone asymmetrisch, met een thiofeenring. De thieno structuur is een zogenoemde elektronenstuwende groep waardoor ook de backbone van olanzapine een dipool is, ook zonder halogenering.

Er is dan ook geen aanleiding dat de vakman olanzapine zou wantrouwen.

7.18. Daar komt bij dat er ook weinig aanleiding is om te vermoeden dat de technische realiteit achter noot 1, verwijzend naar Chakrabarti II kan worden gevonden. Noot 1 is immers te begrijpen als een verwijzing naar de plaats waar de dopaminergic receptor binding assay zou worden toegelicht. Op gelijke wijze verwijst noot 2 naar de plaats waar de Free Wilson Study wordt toegelicht. In het gehele stuk van Schauzu is geen verwijzing te vinden naar de bron van de experimentele waarden welke Schauzu vergelijkt met de door hem berekende waarden, en waar dus de technische realiteit van stof 11 zou kunnen worden gevonden.

7.19. Indien de vakman niettemin Chakrabarti II zou raadplegen zal hij zeker niet direct (in het Duits: ohne weiteres, in de Engelse vertaling: at once) opmerken dat de lijst van 12 stoffen die Schauzu hanteert overeenkomt met de lijst van 12 stoffen die Chakrabarti opgeeft, met dit verschil dat bij Chakrabarti deze stoffen zijn gefluorideerd en bij Schauzu niet.

7.20. Chakrabarti introduceert op de eerste bladzijde van zijn publicatie als figuur I een basismolecuul dat overeenkomt met het basismolecuul van Schauzu, maar met optioneel een halogeen substituent (X) op de benzenring op een niet gespecificeerde plaats. De vakman vindt hier dan ook geen aanwijzing dat Schauzu heeft verzuimd fluor te vermelden. Eerst uit de tabel I met een overzicht van de onderzochte stoffen blijkt dat Chakrabarti uitsluitend op positie 7 gefluorideerde stoffen heeft gebruikt. De rechtbank merkt op dat dit prima facie geen indicatie is dat de 12 stoffen die Chakrabarti onderzocht identiek zijn aan de door Schauzu onderzochte stoffen.

7.21. Bij verdere raadpleging van Chakrabarti II vindt de vakman zoals te verwachten is enige toelichting op de dopaminergic receptor binding assay. Deze test wordt toegepast op een twaalfstal stoffen. Daaraan voorafgaande gaat Chakrabarti kort in op de synthese van de onderzochte moleculen. De mogelijke halogenering krijgt daarbij summiere aandacht. Hij merkt hierover op dat the substitution of the phenyl ring with a halogen atom (Cl, F) at position 7 enhanced the activity.

7.22. Het belangrijkste onderzoeksdoel en resultaat van Chakrabarti is dat hij heeft onderzocht wat de gevolgen zijn van alkynyl (methyl, ethyl of isopropyl) substitutie op de posities 2 en 3 van de thienobenzodiazepine backbone (vergelijk voor de nummering de figuur bij 6.2.). Chakrabarti II formuleert de hypothese dat substitutie op positie 3 een sterisch effect heeft op de piperazinyln groep op positie 4. Dat wil zeggen dat door substitutie op positie 3 de ruimtelijke oriëntatie van de piperazinyln groep wordt beïnvloed. Chakrabarti verwacht daarvan een effect op de werkzaamheid van het molecuul als geheel. Om die hypothese te controleren synthetiseert Chakrabarti 12 stoffen die zich onderscheiden door de substitutie op posities 2 en 3. Deze stoffen worden onderworpen aan de dopaminergic receptor binding assay. In de uitkomsten vindt Chakrabarti een bevestiging van zijn hypothesen. Kort gezegd stelt hij vast dat het basismolecuul met substitu-

tie op positie 2 beter werkt dan met substitutie op positie 3. Hij heeft zijn test uitgevoerd met op positie 7 gehalogeneerde stoffen en openbaart dan ook onder meer flumazapine.

7.23. Chakrabarti II is daarom geen referentie die de vakman zonder meer zal doen veronderstellen dat Schauzu ten onrechte geen fluor op plaats 7 heeft ingetekend in het basismolecuul. Eerder dringt zich op dat Schauzu het onderzoek van Chakrabarti heeft willen herhalen zonder gehalogeneerde backbone.

7.24. Naar oordeel van de rechtbank is het ook niet zo eenvoudig als Eli Lilly suggereert om vast te stellen dat Schauzu dezelfde reeks stoffen heeft gebruikt als Chakrabarti. Beiden bespreken een reeks van 12 stoffen, bij verdere bestudering blijkt dat beiden dezelfde substituenten gebruiken. Dat springt niet snel in het oog omdat de stoffen in een geheel verschillende volgorde worden gepresenteerd. Zoals de rechtbank hierboven opmerkte zal het de vakman niet ontgaan dat Chakrabarti uitsluitend gefluorideerde stoffen heeft onderzocht. Omdat die fluoridering bij Schauzu ontbreekt zal de vakman nog verder worden afgehouden van de conclusie dat het om dezelfde stoffen gaat. Ten slotte zal de vakman opmerken dat de uitkomsten van de in vitro onderzoeken (de dopaminergic receptor binding assay) in beide publicaties prima facie verschillen. Volgens Eli Lilly, verwijzend naar de door haar geraadpleegde deskundige prof. dr. G.J.M. Martens, zijn de uitkomsten gelijk, zij het dat Schauzu de logaritmen weergeeft van de in Chakrabarti gerapporteerde resultaten van de dopaminergic receptor binding assay (onder de kop [3H]-spiroperidol). Echter, eerst door de uitkomsten om te rekenen naar hun logaritme zou de vakman de congruentie tussen de uitkomsten kunnen vaststellen en overtuigend kunnen concluderen dat Schauzu en Chakrabarti dezelfde reeks stoffen hebben gebruikt. Dat de vakman die conclusie zou trekken acht de rechtbank onaannemelijk.

8. Conclusie

8.1. Samengevat is het oordeel van deze rechtbank dat Schauzu een fout bevat, die voor de vakman onmiddellijk kenbaar is zonder dat hij daar een ander document voor nodig heeft. De manier waarop die fout kan worden rechtgezet is onmiddellijk kenbaar uit hetzelfde Schauzu document. Schauzu openbaart directly and unambiguously, in één document als stof 11 olanzapine. De vakman heeft daarom geen aanleiding Chakrabarti II te raadplegen. Zou de vakman dat toch doen, dan zou die publicatie hem bevestigen in zijn eerste aanname dat Schauzu niet gehalogeneerd olanzapine openbaart. Hij zal zeker niet directly and unambiguously (at once, ohne weiteres) concluderen dat Schauzu een tweede fout heeft gemaakt en feitelijk flumazapine openbaart.

8.2. Bij die stand van zaken dienen het octrooi EP 436 voorzover verleend voor Nederland en het daarop gebaseerde ABC te worden vernietigd respectievelijk nietig te worden verklaard. De vorderingen van Ratiopharm zullen worden toegewezen op de wijze als in het dictum verwoord.

8.3. Eli Lilly is als de in het ongelijk gestelde partij aan te merken en zal worden veroordeeld in de kosten van de procedure. Partijen hebben hierover een afspraak gemaakt en hebben de rechtbank verzocht deze te bepalen op het bedrag van €125.000 te betalen door de in het ongelijk gestelde partij. De rechtbank zal in overeenstemming met deze afspraak beslissen.

9. Procedures in andere jurisdicties

9.1. De geldigheid van EP 436 of parallelle octrooien is het onderwerp geweest van juridische procedures in de VS, China, Tsjechië, Slowakije, Roemenië, Oekraïne, Rusland, Canada, Duitsland en Spanje. In al de genoemde landen, met uitzondering van Canada, is naar de rechtbank begriipt (zij beschikt niet over alle uitspraken) het octrooi geldig bevonden. Deze rechtbank realiseert zich dat haar beslissing wezenlijk afwijkt van deze eerdere beslissingen. De rechtbank ziet hierin aanleiding enige van de andere beslissingen te noemen en kort te bespreken.

9.2. In Duitsland heeft het Bundespatentgericht op 4 juni 2007 geoordeeld dat EP 436 nietig is omdat het octrooi wordt geanticipeerd door Chakrabarti I. Niettegenstaande dat gegeven heeft het Oberlandsgericht (OLG) Düsseldorf op 29 mei 2008 in een procedure tot het treffen van een voorlopige voorziening uitspraak gedaan ten gunste van Eli Lilly. Het OLG Düsseldorf heeft overwogen dat de nietigverklaring van EP 436 in eerste instantie door het Bundespatentgericht duidelijk onjuist was omdat met zekerheid kon worden vastgesteld dat het octrooi zou worden hersteld door het Duitse Bundesgerichtshof (BGH) in hoger beroep. Op 16 december 2008 heeft het BGH de uitspraak van het Bundespatentgericht inderdaad vernietigd en geoordeeld dat olanzapine nieuw is in het licht van Chakrabarti I, GB 235 en Schauzu en ook inventief is. Wat Schauzu betreft constateert het BGH de tegenstrijdigheid tussen structuurformule en de titel van het document. Het BGH oordeelt dat de vakman daarin aanleiding zou zien de literatuurverwijzing te raadplegen en zou vaststellen dat Schauzu en Chakrabarti II dezelfde reeks van stoffen bespreken, zodat de vakman zou begrijpen dat Schauzu als stof 11 flumazapine en niet olanzapine openbaart.

9.3. In het Verenigd Koninkrijk is vonnis gewezen op 13 oktober 2008. Mr Justice Floyd oordeelde dat EP 436 geldig is. In appel, 18 december 2009, is deze beslissing bevestigd. In appel is de kwestie van anticipatie door Schauzu niet aan de order gekomen. In de High Court is dit wel onderzocht. Floyd J verwijst naar T 412/90. Deze rechtbank begrijpt dat bedoeld is T 412/91, hierboven genoemd onder 6.11. In het licht van die uitspraak accepteert Floyd J dat de vakman zou concluderen dat Schauzu piperazinederivaten openbaart maar naar zijn mening doet Schauzu dat niet clearly and unambiguously. In de eerste instantie is dan ook geoordeeld dat Schauzu EP 436 niet anticipeert.

9.4. In Oostenrijk is een nieuwheidsrapport uitgebracht door het Österreichisches Patentamt. In dit rapport is Schauzu beoordeeld en nieuwheidschadelijk bevonden. De rapporteur constateert een kennelijke fout welke hij rechtzet door de verwijzing naar piperazine in de titel

in combinatie met de nummering die alleen consistent is voor piperazine derivaten. Naar de kern hanteert de rapporteur dezelfde motivering als deze rechtbank. Dit nieuwheidsrapport is beoordeeld door het Handelsgericht Wien in een procedure tot het treffen van een voorlopige voorziening op 4 februari 2009. In die procedure is ook het Handelsgericht, met partijen, van oordeel dat Schauzu een structuurformule omvat welke kennelijk (offensichtlich) onjuist is en dat een stikstofatoom moet worden ingelezen. Het Handelsgericht Wien stelt vervolgens vast dat er nog een tweede fout is (het missende fluoratoom) en verwijst in dat verband naar T 77/87 (hierboven 6.12). Het Gericht overweegt dat mit naturwissenschaftlicher Sicherheit kan worden vastgesteld dat, wanneer Chakrabarti in aanmerking wordt genomen, terstond wordt onderkend dat het fluoratoom ontbreekt en dat Schauzu olanzapine derhalve niet onmiddellijk und eindeutig openbaart.

9.5. Op 5 oktober 2009 heeft de Canadese rechter in de bodemzaak in een uitvoerig vonnis geoordeeld dat het Canadese equivalent van EP 436 (CA 2,041,113) nietig is, omdat olanzapine geen geldige selectie is ten opzichte van het Canadese equivalent van GB 235 (CA 1,075,687). Dit brengt mee dat olanzapine wordt geanticipeerd door CA 1,075,687 zodat de Canadese rechter de kwestie van anticipatie door Schauzu onbesproken kon laten.

De beslissing

De rechtbank:

vernietigt het Nederlandse deel van het Europese octrooi met nummer EP 0 454 436;

verklaart nietig het Nederlandse aanvullend beschermingscertificaat met nummer 970015;

veroordeelt Eli Lilly in de kosten van de procedure, tot heden aan de zijde van Ratiopharm begroot op € 125.000;

verklaart de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. P.G.J. de Heij, mr. Chr.A.J.F.M. Hensen en mr. drs. L. Beijen en in het openbaar uitgesproken op 24 maart 2010, in het bijzijn van de griffier.