

# vonnis

---

## RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 369137 / HA ZA 10-2189

zaaknummer / rolnummer: 372087 / HA ZA 10-2658

### Vonnis van 6 juli 2011

in de zaak met zaaknummer / rolnummer: 369137 / HA ZA 10-2189 van

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

**SANDOZ B.V.**,

gevestigd te Almere,

2. de rechtspersoon naar vreemd recht

**HEXAL AG**,

gevestigd te Holzkirchen, Duitsland,

eiseressen,

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

tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht

**ASTRAZENECA AB**,

gevestigd te Södertälje, Zweden,

gedaagde,

advocaat mr. H.J.A. Knijff te Den Haag,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer: 372087 / HA ZA 10-2658 van

1. de rechtspersoon naar vreemd recht

**STADA ARZNEIMITTEL AG**,

gevestigd te Bad Vilbel, Duitsland,

2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

**CENTRAFARM SERVICES B.V.**,

gevestigd te Etten-Leur,

eiseressen,

advocaat mr. M.H.J. van den Horst te Den Haag,

tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht

**ASTRAZENECA AB**,

gevestigd te Södertälje, Zweden,

gedaagde,

advocaat mr. H.J.A. Knijff te Den Haag.

---

Eiseressen in de zaak met rolnummer 10/2189 zullen hierna tezamen worden aangeduid als Sandoz, in enkelvoud. Eiseressen afzonderlijk zullen worden aangeduid als Sandoz BV en Hexal AG.

Eiseressen in de zaak met rolnummer 10/2658 zullen hierna tezamen worden aangeduid als Stada, in enkelvoud. Eiseressen afzonderlijk zullen worden aangeduid als Stada AG en Centrafarm BV.

Sandoz en Stada tezamen zullen ook worden aangeduid als eiseressen.

In beide zaken zal gedaagde worden aangeduid als AstraZeneca.

De zaak is aan de zijde van Sandoz behandeld door mrs. M.G.R. van Gardingen en M.A.R. Vermunt van Brinkhof, advocaten te Amsterdam, aan de zijde van Stada door mrs. M.H.J. van den Horst en J.J.E. Bremer van Barenskrans, advocaten te Den Haag.

Voor AstraZeneca is de zaak behandeld door mrs. W.A. Hoyng, G. Theuws en C. Zeri van Hoyng Monegier, advocaten te Amsterdam, bijgestaan door de octrooigemachtigde dr. J.H.J. den Hartog.

## **1. De procedure**

1.1. In de zaak met rolnummer 10/2189 (Sandoz – AstraZeneca) was bij beschikking van 18 mei 2010 pleidooi bepaald op 14 januari 2011; in de zaak met rolnummer 10/2658 (Stada – AstraZeneca) was bij beschikking van 28 juni 2010 pleidooi bepaald op 4 maart 2011. Bij beschikking van 6 december 2010 heeft de rechtbank toestemming verleend voor een gezamenlijke behandeling van beide zaken op 14 januari 2011.

1.2. De rechtbank heeft kennisgenomen van de volgende stukken:

*in de zaak met rolnummer 10/2189 (Sandoz – AstraZeneca):*

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 18 mei 2010;
- het exploit van dagvaarding van 21 mei 2010;
- de correctie §§ 81/82 dagvaarding, en akte houdende overlegging producties, met de producties 1 tot en met 39;
- de conclusie van antwoord van AstraZeneca, met producties 1 tot en met 14;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties van Sandoz, met producties 40 tot en met 49 (met toestemming van de rechtbank zijn deze producties overgelegd in elektronische vorm (niet op papier));
- de akte houdende overlegging aanvullende producties van AstraZeneca, met producties 15 tot en met 17;

*in de zaak met rolnummer 10/2189 (Stada – AstraZeneca):*

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 24 juni 2010;
- het exploit van dagvaarding van 28 juni 2010;
- de akte houdende overlegging producties, tevens houdende additionele stellingen en argumenten, met de producties 1 tot en met 22;
- de conclusie van antwoord van AstraZeneca met producties 1 tot en met 8;
- de akte overlegging aanvullende producties van Stada met producties 23 tot en met 42;

*in beide zaken:*

- 
- de akte houdende overlegging producties van AstraZeneca, met producties 18 tot en met 20;
  - de akte overlegging producties ter gelegenheid van pleidooi van Sandoz en Stada, met producties A tot en met M.

1.3. Volgens afspraak tussen partijen gelden de door eiseressen gezamenlijk overgelegde producties als overgelegd in beide zaken. AstraZeneca heeft 20 producties overgelegd. Ook deze gelden als overgelegd in beide zaken.

1.4. Ter zitting hebben Sandoz en Stada hun zaak gezamenlijk doen bepleiten door mrs. Van Gardingen en Vermunt respectievelijk mr. Van den Horst aan de hand van pleitnotities en de producties. Zij zijn bijgestaan door de octrooigemachtigden mr. ir. Mari Korsten en Miew-Woen J.B. Sjauw En Wa, MSc. AstraZeneca heeft haar zaak doen bepleiten aan de hand van een pleitnotitie en de producties door mr. Hoyng, bijgestaan door de octrooigemachtigde dr. Den Hartog. De pleitnotities zijn overgelegd en bevinden zich bij de stukken. De nrs 197 tot en met 208, betreffende toegevoegde materie en niet-nawerkbaarheid, van de pleitnota zijdens eiseressen zijn niet uitgesproken en door de rechtbank doorgehaald. Partijen hebben de rechtbank geïnformeerd over hun afspraken met betrekking tot de proceskosten.

1.5. Door AstraZeneca is bezwaar gemaakt tegen met name de producties A, C, D, E, G, H, I, J, L en M, alsmede de bijlagen bij een deel van deze producties. Zij stelt dat Sandoz en Stada deze gezamenlijke producties te laat hebben ingediend. Indien de rechtbank deze producties relevant zou bevinden, dan wil zij in de gelegenheid worden gesteld daarop te kunnen reageren. De rechtbank heeft daarop beslist dat AstraZeneca die gelegenheid zal krijgen indien de betreffende producties relevant, ten nadele van AstraZeneca, dreigen te zijn.

1.6. De zitting is bijgewoond door prof. Braun als deskundige aan de zijde van Sandoz en Stada, en prof. dr. E.J. Kuipers en prof. Stephen G. Davies als deskundigen aan de zijde van AstraZeneca.

1.7. Het vonnis is nader bepaald op heden.

## **2. De feiten**

2.1. AstraZeneca maakt deel uit van het AstraZeneca concern.

2.2. AstraZeneca is rechthebbende op EP 1 020 461 B1 (hierna te noemen EP 461 of het Octrooi). De Europese octrooiaanvraag van EP 461 is op 27 mei 1994 ingediend en is getiteld *Magnesium salt of the (-)-enantiomer of omeprazole and its use*. De prioriteitsdatum is 28 mei 1993. Het octrooi is verleend op 22 juli 2009 en is van kracht in Nederland.

2.3. EP 461 is verleend op basis van de aanvraag EP 00 108 480.5 / EP-A 1 020 461. Deze aanvraag is een afsplitsing (*divisional*) van Europese octrooiaanvraag EP 94 917 244.9 / EP-A 0 652 872, gebaseerd op PCT/SE94/00509, gepubliceerd als WO 94/27988 (hierna WO 988) ingediend op 27 mei 1994. WO 988 doet een beroep op de prioriteit van de

---

Zweedse octrooiaanvraag SE 9301830 van 28 mei 1993. Het moederoctrooi van *divisional* EP 461 is EP 0 652 872 B1 (hierna EP 872) en is verleend op 8 november 2000.

2.4. Tegen de verlening van EP 461 zijn diverse opposities aanhangig gemaakt bij de Oppositie-Afdeling van het EOB, waaronder door Hexal AG en Stada AG.

2.5. EP 461 heeft betrekking op het optisch zuivere magnesiumzout van het (-)-enantiomeer van 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (ofwel (-)-omeprazol, hierna ook wel aangeduid als (magnesium) esomeprazol) met een optische zuiverheid van 99,8% enantiomere overmaat (*enantiomeric excess*, afgekort e.e.) en het gebruik van een dergelijk zout voor de productie van een geneesmiddel voor het remmen van maagzuurafscheiding.

2.6. Het magnesiumzout van esomeprazol is het actieve bestanddeel van het geneesmiddel Nexium, een protonpompremmer (*Proton Pump Inhibitor*, hierna PPI). Nexium is in 2000 voor het eerst op de markt geïntroduceerd.

2.7. Nexium is de opvolger van Losec. Losec was voorheen de standaard voor het behandelen van maagzuur gerelateerde aandoeningen. Losec bevatte het magnesiumzout van racemisch omeprazol.

2.8. Sandoz BV en Hexal AG maken deel uit van het Novartis concern. Sandoz is een producent van generieke producten.

2.9. AstraZeneca en Sandoz zijn verwickeld in een aantal procedures met betrekking tot EP 461, onder meer in Denemarken, Slovenië, Polen en het Verenigd Koninkrijk. Ook is een oppositieprocedure met betrekking tot EP 461 aanhangig bij het Europees Octrooibureau.

2.10. Stada AG en haar dochtermaatschappij Centrafarm BV zijn farmaceutische ondernemingen die zich bezighouden met de verkoop en distributie van generieke medicijnen.

2.11. Het Octrooi omvat 13 conclusies. Conclusie 1 van EP 461 (de eerste onafhankelijke conclusie) is een *Swiss type claim* met betrekking tot het gebruik van magnesium esomeprazol en luidt als volgt:

1. *The use of a magnesium salt of (-)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole ((-)-omeprazole) with an optical purity of  $\geq 99.8\%$  enantiomeric excess (e.e.) for the manufacture of a medicament for the inhibition of gastric acid secretion.*

2.12. Conclusie 2 betreft het gebruik van magnesium esomeprazol in kristallijne vorm. De conclusies 3 tot en met 8 zien op het gebruik van esomeprazol al dan niet kristallijn voor specifieke aandoeningen (waaronder maagzuurgerelateerde aandoeningen). Conclusies 2 tot en met 8 luiden als volgt:

2. *The use as claimed in Claim 1 wherein the salt is crystalline.*

3. *The use as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein medicament is for the treatment of a gastric acid-related disease and/or a gastrointestinal inflammatory disease.*

- 
4. *The use as claimed in Claim 3 wherein the disease is a gastric ulcer, a duodenal ulcer, reflux esophagitis or gastritis.*
  5. *The use as claimed in Claim 4 wherein the disease is reflux esophagitis.*
  6. *The use as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein the patient is on NSAID therapy, has a gastrinoma and/or has acute upper gastrointestinal bleeding.*
  7. *The use as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein the medicament is for the treatment of a patient in an intensive care situation and/or is to be used pre- and postoperatively to prevent acid aspiration and stress ulceration.*
  8. *The use as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein the medicament is used in the treatment of a Helicobacterinfection.*

2.13. De tweede onafhankelijke conclusie is de stofconclusie 9 en luidt als volgt:

9. *A magnesium salt of (-)-5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole((-)-omeprazole) with an optical purity of  $\geq$  99.8% enantiomeric excess (e.e.)*

2.14. Conclusie 10 betreft de therapeutische toepassing van deze stof; conclusie 11 het zout voor toepassing bij de behandeling of als profylaxe voor een aandoening volgens een van de conclusies 3 tot 8; conclusie 12 betreft het zout in kristallijne vorm en conclusie 13 ziet op een farmaceutische preparaat waarin het zout al dan niet kristallijn is opgenomen. De conclusies 10 tot en met 13 luiden als volgt:

10. *A salt as claimed in Claim 9 for use in therapy.*

11. *A salt as claimed in Claim 10 for use in the treatment or prophylaxis of a condition as defined in anyone of Claims 3 to 8.*

12. *A salt as claimed in anyone of Claims 9 to 11 which is crystalline.*

13. *A pharmaceutical composition of a salt as claimed in anyone of Claims 9 to 12 together with a pharmaceutically acceptable carrier.*

### **3. Het geschil**

3.1. Zowel Sandoz als Stada vorderen:

1. de vernietiging van het Nederlandse deel van EP 1 020 461 B1;
  2. de veroordeling van AstraZeneca in de redelijke en evenredige kosten van deze procedure ex artikel 1019h Rv; en
  3. het vonnis, voor zover het de proceskostenveroordeling betreft, uitvoerbaar bij voorraad te verklaren;
- alsmede voor het geval de hoofdzaak om welke reden ook vertraging zou oplopen, vorderen zij provisioneel, kort gezegd, een verbod het Octrooi jegens haar te handhaven.

3.2. AstraZeneca voert gemotiveerd verweer waarop hierna voor zover nodig zal worden ingegaan.

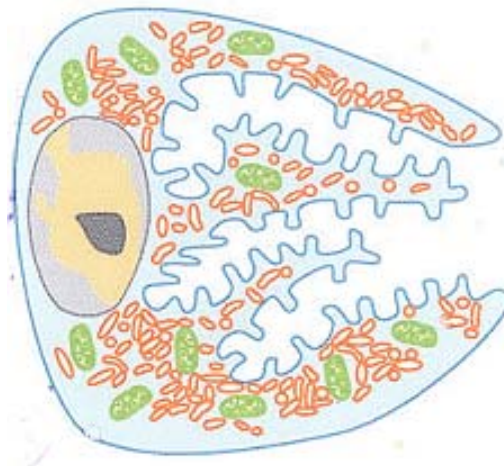
### **4. Technische achtergrond van het Octrooi.**

4.1. Het hierna volgende is hoofdzakelijk ontleend aan de uiteenzettingen van partijen bij dagvaarding respectievelijk conclusie van antwoord in beide zaken, welke voorzover hieronder opgenomen niet in geschil zijn.

I. *Protonpomp*

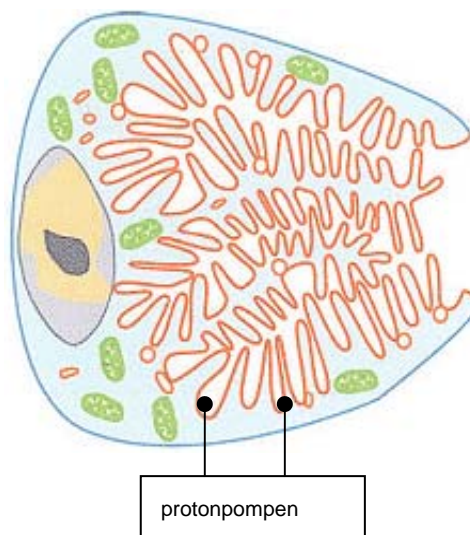
4.2. Een protonpomp is een moleculaire structuur die voorkomt in de celwand van bepaalde cellen (ook wel aangeduid als *pariëtale cellen*). Pariëtale cellen bevinden zich in de maagwand en zorgen daar voor de afgifte van zoutzuur (maagzuur) aan de maag. Een protonpomp vervult een essentiële rol bij de vorming van dat maagzuur. In het navolgende zal de vorming en werking van een protonpomp nader worden beschreven.

4.3. In de navolgende figuur is een pariëtale cel “in ruststand” weergegeven (dus wanneer deze nog geen zoutzuur produceert).

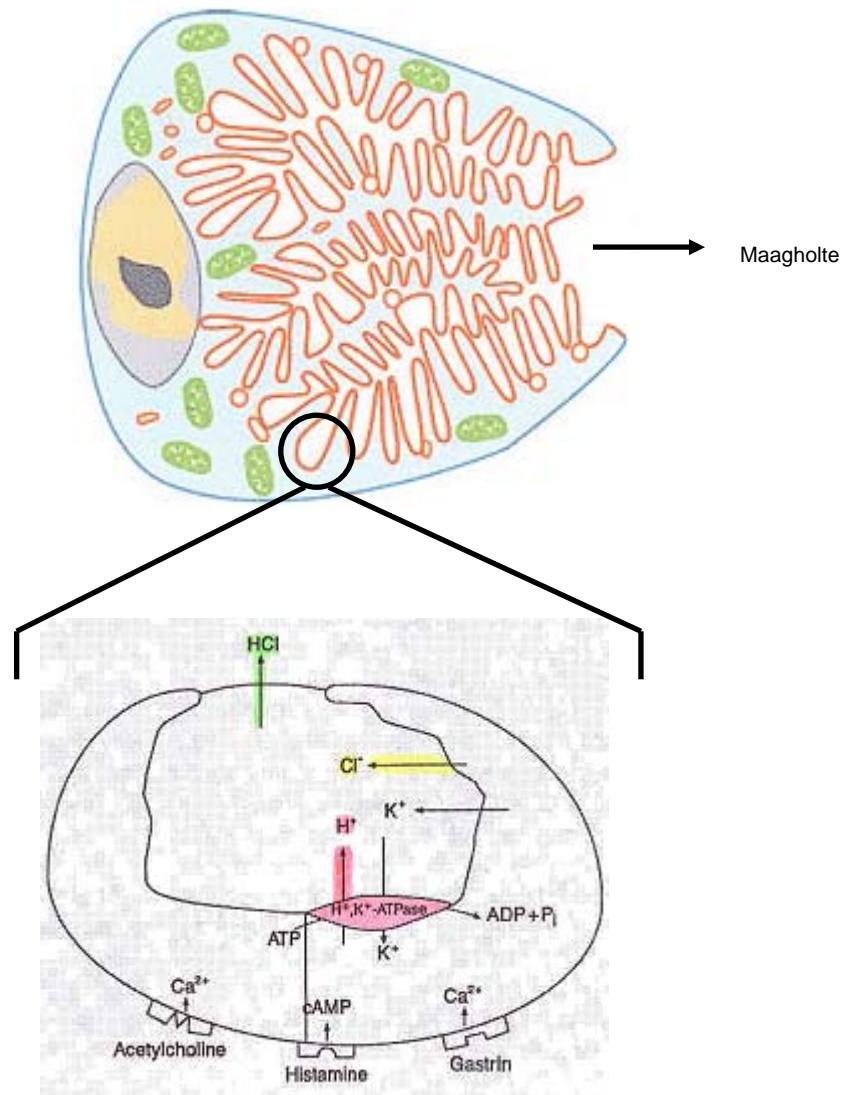


4.4. De hierboven getoonde cel bevat blaasjes in haar cytoplasma (getoond in rood). De blaasjes bevatten een bepaald enzym (i.e. “ $H^+,K^+$ -ATPase”).

4.5. Door binding van acetylcholine, histamine en/of gastrine aan hun respectievelijke receptoren op een pariëtale cel (de receptoren zijn in de hierboven opgenomen figuur niet getoond), wordt de cel geactiveerd. Activering van de cel leidt tot versmelting van de enzymen bevattende blaasjes met het membraan van de cel. Door versmelting van de enzymen bevattende blaasjes met het celmembraan worden de  $H^+,K^+$ -ATPases actief en worden actieve protonpompen gevormd. Vgl. de onderstaande figuur.



De werking van een protonpomp wordt getoond in de navolgende figuur.



4.6. In het onderste deel van de bovenstaande figuur is een protonpomp weergegeven in roze. Het binnenste van de cel bevat zogenoemde protonen. Onder invloed van het H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase enzym, worden deze protonen (aangegeven als H<sup>+</sup>) uit het binnenste van de cel gepompt.

4.7. Door de cel worden – naast protonen – bovendien ook onder meer chloride ionen afgescheiden (aangegeven in geel). De oplossing van de afgescheiden protonen en het afgescheiden chloride vormt zoutzuur (i.e. HCl ; getoond in groen).

4.8. De pariëtale cellen staan in een open verbinding met de maagholte, waardoor het geproduceerde zoutzuur gemakkelijk in de maag terecht komt. Aldaar vormt het als maagzuur deel van het maagsap.

## II. Protonpompremmers

4.9. Maagzuur heeft een nuttige functie. Het zorgt onder meer voor het afbreken van voedseldeeltjes in kleinere deeltjes, het doden van bacteriën en andere pathogenen en het activeren van pepsine (een eiwitafbrekend enzym). Echter kan een (overmatige) productie van maagzuur in sommige gevallen tot problemen leiden.

4.10. Bijvoorbeeld bij patiënten die leiden aan Gastro-oesofagale refluxziekte (“GORZ”), stroomt het zuur uit de maag terug de slokdarm in. De maagwand is beschermd tegen maagzuur dankzij een slijmlaag die het zuur neutraliseert, maar dat geldt niet voor de slokdarm. Indien het maagzuur in contact komt met de slokdarm, kan dat aanvankelijk ongemak geven in de zin van ‘brandend maagzuur’ en uiteindelijk leiden tot ontsteking van het slijmvlies in de slokdarm (ook wel aangeduid als *oesofagitis*).

4.11. Bovendien kan de productie van maagzuur een maagzweer helpen ontstaan of verergeren. Maagzweren ontstaan door beschadiging van de slijmlaag in de maag. Een dergelijke beschadiging kan bijvoorbeeld optreden door de inname van aspirine of andere pijnstillers. De productie van maagzuur kan er in een dergelijk geval toe leiden dat de slijmlaag verder wordt aangetast.

4.12. Hetzelfde kan gelden voor de 12-vingerige darm. In de 12-vingerige darm wordt de zure maaginhoud geneutraliseerd door een stof die wordt geproduceerd door de alvleesklier. Indien zulks – bijvoorbeeld als gevolg van een te hoge zuurgraad van de maaginhoud – niet in voldoende mate gebeurt, kunnen er ontstekingen ontstaan. De (overmatige) productie van maagzuur kan dan ook leiden tot maagzuurgerelateerde aandoeningen.

4.13. Het behandelen van maagzuurgerelateerde aandoeningen gebeurde traditioneel door toepassing van zogenaamde *antacida*. Een antacidum is een stof (meestal een base) die het maagzuur neutraliseert. Behandeling van maagzuurgerelateerde aandoeningen middels antacida was maar in beperkte mate effectief, waardoor het regelmatig noodzakelijk was om een patiënt te opereren.

4.14. Een grote stap voorwaarts werd gezet met de ontwikkeling van zogenaamde *H2 receptor-antagonisten*. H2 receptor-antagonisten (zoals bijvoorbeeld cimetidine), zijn gericht op het voorkomen dat histamine kan binden aan zijn receptor op een pariëtale cel. Het doel daarvan was om te proberen te voorkomen dat de cel werd gestimuleerd om maagzuur af te scheiden. Het blokkeren van de histamine-receptor was echter maar in beperkte mate effectief, omdat er ook andere *signalling pathways* aanwezig zijn (i.e. stimulering door acetylcholine en/of gastrine, vergelijk hierboven 4.5).

4.15. Een doorbraak in de behandeling van maagzuurgerelateerde aandoeningen kwam met de ontwikkeling van omeprazol. Het middel werd door (Hässle; een voorloper van) AstraZeneca in 1988 op de Europese markt geïntroduceerd onder de merknaam Losec. Losec was de eerste PPI.

4.16. Omeprazol remt de afscheiding van maagzuur door middel van een specifiek en uniek mechanisme. Het zorgt voor deactivatie van het H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase enzym, en daarmee van de protonpomp. Het middel grijpt derhalve in op de laatste, gemeenschappelijke fase van maagzuurproductie. De effectiviteit van het middel is met andere woorden niet afhanke-

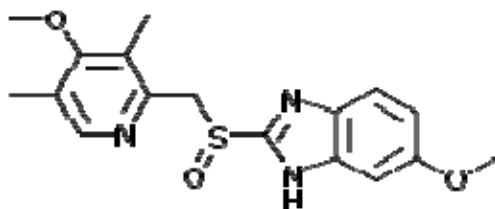


lijk van de wijze waarop stimulering van de pariëtale cel plaatsvindt (zoals wel het geval is bij de hierboven besproken H<sub>2</sub> receptor-antagonisten).

4.17. Door de uitschakeling van de protonpomp komt de afscheiding van protonen door die pomp volledig stil te liggen. Hierdoor zal de hoeveelheid zoutzuur in de maag – en daarmee de zuurgraad van de maaginhoud – afnemen. Dat is bevorderlijk voor het genezingsproces van maagzuurgerelateerde aandoeningen.

### III. Omeprazol

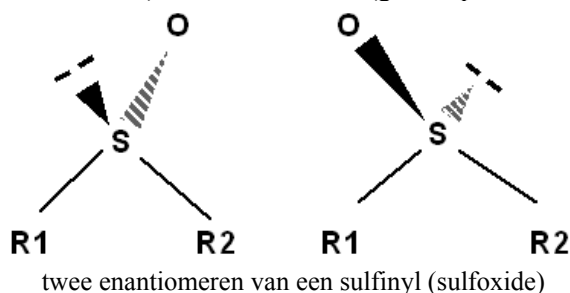
4.18. Losec bevat omeprazol als de farmaceutisch actieve stof. De structuurformule van omeprazol is als volgt:



4.19. Omeprazol bestaat uit 3 atoomgroepen (hierna aangeduid als substituenten) die ruimtelijk geordend zijn rondom een moleculair centrum. Dit moleculaire centrum wordt gevormd door een zwavelatoom. Dit atoom is in de hierboven afgebeelde formule aangeduid als S. Het zwavelatoom in omeprazol heeft naast de drie substituenten ook een vrij elektronenpaar. Dit vrije elektronenpaar is in de bovenstaande formule niet getoond.

4.20. De verschillende atoomgroepen en het vrije elektronenpaar zijn ruimtelijk geordend rond het moleculaire centrum (i.e. het zwavelatoom S). Het vrije elektronenpaar strekt zich slechts aan één zijde vanaf het moleculaire centrum uit, en vormt hierdoor in feite een vierde substituent. Hierdoor ontstaat een piramide vorm, ofwel een tetraëder.

4.21. Het vrije elektronenpaar kan zich vanuit het moleculaire centrum bezien zowel naar voren als naar achteren uitstrekken. Hierdoor zijn twee verschillende ruimtelijke conformaties mogelijk, die elkaars spiegelbeeld vormen en dus niet kunnen worden gesuperponeerd (d.w.z. niet door bijv. draaiing of verschuiving op elkaar kunnen worden geplaatst). Deze verschillende ruimtelijke conformaties van een stof worden enantiomeren genoemd. Het moleculaire centrum van de verschillende enantiomeren van een dergelijke chirale stof wordt aangeduid als asymmetrisch centrum of chiraal centrum. Vergelijk de navolgende figuur, waarin de centrale delen rond het zwavel (S)-atoom van de enantiomeren van omeprazol schematisch zijn getoond. De R1-S-R2 liggen in het vlak van het papier; de zuurstof (O) en het vrije elektronenpaar (aangegeven als twee korte streepjes) steken naar voren (dichte driehoek), of naar achteren (gestreepte driehoek).



---

4.22. Enantiomeren hebben hoofdzakelijk identieke fysische en chemische eigenschappen, zoals smeltpunt, kookpunt, oplosbaarheid en reactiviteit met a-chirale reagentia. De verschillende enantiomeren verschillen in fysisch opzicht slechts van elkaar, doordat ze gepolariseerd licht in tegengestelde richting draaien. De enantiomeren hebben derhalve een verschillende optische activiteit. Enantiomeren die het licht naar rechts draaien worden veelal aangeduid met een plusteken of het voorvoegsel d (van dextro, rechtsdraaiend). Andersom geldt dat enantiomeren die het licht naar links draaien veelal worden aangeduid met een minteken of de letter l (van levo, linksdraaiend). Enantiomeren kunnen ook worden aangeduid met de voorvoegsels R (van Rectus) en S (van Sinister). Deze nomenclatuur berust op de zogenoemde Cahn-Ingold conventie welke niet de optische draaiing maar de ruimtelijke oriëntatie van de substituenten tot uitgangspunt neemt. Een S-enantiomeer komt daarom niet noodzakelijk overeen met het (-)- of l-enantiomeer. In esomeprazol is dat echter wel het geval.

4.23. Omdat enantiomeren gelijke fysische en chemische eigenschappen hebben kunnen zij niet worden gescheiden met conventionele chemische of fysische methoden.

4.24. Enantiomeren kunnen wel onderling verschillende biochemische eigenschappen hebben. Dit is relevant in geval van farmaceutische toepassing van chirale stoffen. Het kan zich voordoen dat de gewenste farmaceutische activiteit is gelegen in een van de enantiomeren (het eutomeer), terwijl het andere enantiomeer die activiteit niet of minder heeft of zelfs een nadelige invloed uitoefent (het distomeer). Het niet-actieve enantiomeer wordt ook wel omschreven als de enantiomere ballast.

4.25. Bij een chemische synthese van omeprazol ontstaat een zogenoemd "racemisch mengsel". Dit wil zeggen dat de stof voor 50% uit het ene, en voor 50% uit het andere enantiomeer bestaat. Een bundel gepolariseerd licht breekt niet in een racemisch mengsel (omdat evenveel moleculen het licht naar links als naar rechts breken, breekt het licht per saldo niet). Een racemisch mengsel is daarom optisch neutraal, hetgeen kan worden aangeduid met het plusminusteken of het voorvoegsel RS.

4.26. Enantiomeren zijn elkaars spiegelbeeld zoals de linkerhand het spiegelbeeld is van de rechterhand. Indien zich in een molecuul twee chirale centra voordoen, zijn in beginsel vier enantiomeren van dat molecuul mogelijk. Deze vormen twee enantiomere paren. De paren onderling zijn geen spiegelbeelden. Dergelijke stereoisomeren worden diastereomeren genoemd. Diastereomeren hebben wel verschillende fysische en chemische eigenschappen en kunnen daardoor met conventionele methoden worden gescheiden.

#### IV. *Pro-drug*

4.27. Omeprazol is een zogenoemde pro-drug. Dat wil zeggen dat de stof als zodanig niet voor de deactivatie van de protonpompen – en daarmee voor de remming van maagzuurproductie – zorgt. Hiervoor moet een nadere stap worden gezet.

4.28. Om de beoogde werking te kunnen uitoefenen, moet het omeprazol in het lichaam worden getransformeerd naar de eigenlijke werkzame stof. Deze eigenlijke werkzame stof is een *sulfenamide*. Het gevormde sulfenamide – en dus niet omeprazol – zorgt voor de deactivatie van de protonpompen en daarmee voor de remming van maagzuurproductie. Vergelijk onder meer P. Erlandsson et. al, *Resolution of the enantiomers of omeprazole and some of*

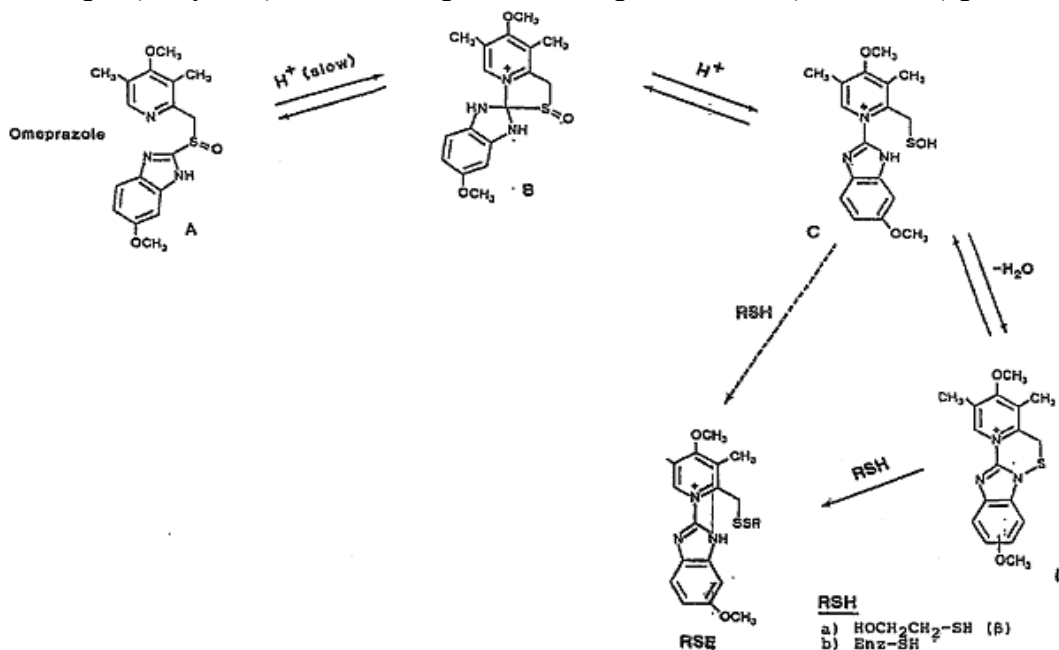
*its analogues by liquid chromatography on a trispenylcarbamoylcellulose-based stationary phase. J. Chromatog., 532 (1990) (hierna Erlandsson (1990)), blz. 305:*

*The findings of mechanistic studies have shown that omeprazole is not per se the active inhibitor, but is itself activated in vivo within the acidic compartments of the parietal cell to an achiral biologically active sulphenamide.*

4.29. Omeprazol komt via de maag in het darmkanaal, waar het wordt vrijgegeven en in het bloed wordt opgenomen. De bloedstroom loopt vervolgens eerst door de lever, waar een deel van het middel onder invloed van enzymen wordt afgebroken (het zogenaamde first-pass effect). Het omeprazol dat de lever passeert wordt via de bloedbaan door het lichaam vervoerd en bereikt derhalve ook de pariëtale cellen.

4.30. De transformatie van omeprazol naar de eigenlijke werkzame stof gebeurt direct nadat het omeprazol in de pariëtale cellen (dus op de plaats van bestemming) is aangekomen. De transformatie vindt plaats door een reeks chemische reacties, waarvan de eerste wordt aangeduid als *protoneren*. Protoneren wil zeggen dat het omeprazol reageert met het  $H^+$  dat wordt gedoneerd door het maagzuur dat reeds aanwezig is in de pariëtale cellen. Door de reeks chemische reacties wordt een nieuwe stof gevormd. Deze nieuwe stof is de eigenlijke werkzame stof, een sulfenamide.

4.31. De verschillende reacties die leiden tot de vorming van de sulfenamide zijn schematisch weergegeven in de navolgende figuur. Onder invloed van het zuur, worden uit verbinding A (omeprazol), achtereenvolgens verbindingen B, C en D (sulfenamide) gevormd.<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Omeprazol is een neutrale stof. Hierdoor kan het zich na inname eenvoudig door het hele lichaam verspreiden. Als gevolg van protonering in de pariëtale cel krijgt het omeprazol echter een lading, waardoor het niet meer weg kan uit de pariëtale cel. Dit resulteert in een grote concentratie omeprazol die in de pariëtale cel – na getransformeerd te zijn tot de sulfenamide – zijn werk kan doen.

4.32. De zwavel (S) in de gevormde sulfenamide (verbinding D) gaat ten slotte een binding aan met een zwavel (S) van het  $H^+,K^+$ -ATPase enzym. Hierdoor wordt het  $H^+,K^+$ -ATPase enzym – en daarmee de protonpomp – gedeactiveerd. Vergelijk de navolgende figuur.

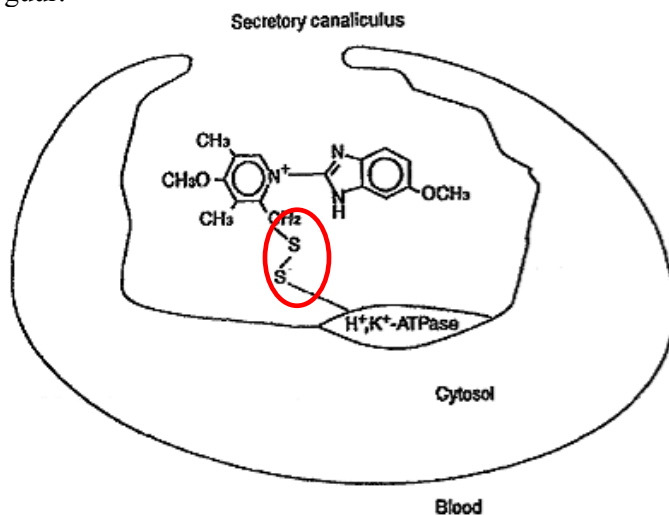


Figure 9c. The structure of the enzyme-inhibitor complex.

V. *Area under the plasma concentration time curve*

4.33. De binding van de twee zwavelatomen (roodcirkeld in de bovenstaande figuur) is een zogenoemde covalente binding<sup>2</sup> en dus zeer sterk. Kortom: nadat de binding tot stand is gekomen, wordt deze (in beginsel) niet meer verbroken. Hierdoor blijft het omeprazol, althans het in de pariëtale cel gevormde en gebonden sulfenamide lang actief, ook nadat er geen omeprazol meer aanwezig is in het bloed.

4.34. Om deze reden is de totale hoeveelheid omeprazol die na inname, opgelost in het bloedplasma, de pariëtale cellen bereikt beslissend voor de effectiviteit van het middel. De concentratie van het middel in het bloed op een gegeven moment is minder relevant. Een graadmeter voor de hoeveelheid omeprazol die na inname de pariëtale cellen bereikt is de zogenaamde *area under the plasma concentration time curve* (hierna ook: AUC). Het is de AUC waarde die bepaalt hoeveel van de active stof de pariëtale cel bereikt. Kortom: hoe hoger de AUC, hoe meer omeprazol de pariëtale cellen bereikt, hoe meer sulfenamide wordt gevormd, hoe meer protonpompen worden gebonden en gedeactiveerd, en hoe minder zuurafscheiding er zal plaatsvinden.

VI. *Farmacokinetiek en farmacodynamiek.*

4.35. In de farmacologie onderscheidt men de begrippen farmacokinetiek en farmacodynamiek. Farmacodynamiek betreft de wijze waarop het geneesmiddel aangrijpt, bijvoorbeeld door te binden aan een receptor en welk effect het dan heeft nadat het geneesmiddel zijn doel heeft bereikt. Hetgeen hierboven is beschreven omtrent de werking van omeprazol onder IV betreft de farmacodynamiek.

<sup>2</sup> Een covalente binding is een binding tussen atomen waarin de atomen een of meer gemeenschappelijke elektronenparen hebben.

---

4.36. Onder de noemer farmacokinetiek beschrijft men wat met het geneesmiddel in het lichaam gebeurt. De relevante farmacokinetische processen worden samengevat in het acroniem ADME wat staat voor absorptie, distributie, metabolisatie en excretie. Absorptie is het proces waarbij een stof vanuit de toedieningsplaats in de bloedbaan terecht komt. Distributie ziet op de verplaatsing van de stof in het lichaam. Metabolisatie betreft de chemische omzetting van de stof in metabolieten. Excretie is de eliminatie van de stof uit het lichaam. De farmacokinetiek omvat daarmee het vermogen van het geneesmiddel om het doel daadwerkelijk te bereiken.

*VII. Problemen verbonden aan toepassing van Omeprazol.*

4.37. Maagzuurgerelateerde aandoeningen werden op de prioriteitsdatum van het Octrooi (onder meer) behandeld met omeprazol en bepaalde zouten daarvan. Vgl. het Octrooi, blz. 2, regels 10-14:

*[0002] The compound 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol, having the generic name omeprazole, and therapeutically acceptable alkaline salts thereof are described in EP 5129 and EP 124 495, respectively, Omeprazole and its alkaline salts are effective gastric acid secretion inhibitors, and are useful as antiulcer agents.*

4.38. Ondanks dat omeprazol grote voordelen bood boven bestaande middelen voor de behandeling van maagzuurgerelateerde aandoeningen, was op de prioriteitsdatum van het Octrooi bekend dat het middel verschillen vertoonde in effectiviteit tussen verschillende patiënten. Uit onderzoek was gebleken dat omeprazol in bepaalde patiënten niet voor een voldoende remming van maagzuurafscheiding zorgde, terwijl in andere patiënten de afscheiding van maagzuur juist te sterk werd geremd.

4.39. Op de prioriteitsdatum van het Octrooi werd verondersteld dat de reden voor de verschillen in de respons op omeprazol was gelegen in een gemiddeld middelmatige en onderling variërende AUC. Zo was bekend dat velerlei factoren een invloed konden hebben op de AUC.

4.40. Een factor waar op de prioriteitsdatum van het Octrooi aandacht voor was, is de grote instabiliteit van omeprazol in een (licht) zure omgeving zoals bijvoorbeeld in de maag. Losec werd derhalve van een coating voorzien die moest voorkomen dat het omeprazol reeds in de maag werd vrijgegeven. Deze coating bood echter onvoldoende bescherming bij bijvoorbeeld patiënten met een vertraagde doorloop van de maag. Hierdoor kon het voorkomen dat het omeprazol toch reeds (deels) in de maag werd afgebroken, waardoor er minder beschikbaar was voor opname in het bloed.

4.41. Daarnaast was gebleken dat omeprazol in een grote meerderheid van de patiënten (i.e. ongeveer 19 op de 20) gemiddeld snel werd afgebroken. Deze patiëntgroep zal hierna worden aangeduid als snelle metaboliseerders.

4.42. De snelle afbraak van omeprazol in de lever (en bijbehorend gemiddeld lage AUC) kon er bij snelle metaboliseerders toe leiden dat niet genoeg omeprazol beschikbaar was in de pariëtale cellen om de maagzuurafscheiding in voldoende mate te remmen. Dit resulteerde er in dat niet alle snelle metaboliseerders die behandeld werden met omeprazol daar daadwerkelijk baat bij hadden.

4.43. Dergelijke problemen deden zich bij een minderheid van patiënten (i.e. 1 op de 20) van zogenoemde langzame metabolisateurs niet voor. Door de langzame afbraak van omeprazol werd doorgaans (meer dan) voldoende omeprazol aangeboden aan de pariëtale cellen om een effectieve remming van maagzuurafscheiding mogelijk te maken. De langzame afbraak van omeprazol in deze groep van patiënten zorgde er juist voor dat ze werden blootgesteld aan veel hogere concentraties van het middel dan noodzakelijk was voor een effectieve behandeling. Een dergelijke te effectieve behandeling leidde er in sommige gevallen toe dat helemaal geen zuur meer werd gemaakt. Op de prioriteitsdatum van het Octrooi bestond daarom de vrees dat de (te) hoge concentraties omeprazol zouden leiden tot ongewenste, aan een overmatige remming van de afscheiding van maagzuur gerelateerde effecten, zoals een tekort aan metalen, bepaalde infectieziekten en bepaalde vormen van kanker.

4.44. Bij de toepassing van omeprazol was derhalve sprake van een interindividuele variabiliteit tussen de verschillende patiëntgroepen (i.e. de snelle - en langzame metabolisateurs). In de biologie wordt in verband hiermee ook wel het begrip polymorfie gehanteerd. Dat begrip ziet op het verschijnsel dat biologische soorten in verschillende genetisch bepaalde verschijningsvormen kunnen voorkomen, zoals bijvoorbeeld witte kippen versus bruine kippen of mensen met een ten aanzien van een specifieke stof snelle dan wel een langzame metabolisatie.

#### VII. *Enantiomere overmaat*

4.45. Het octrooi hanteert het begrip *enantiomeric excess* (e.e.), in het Nederlands enantiomere overmaat. Dit begrip geeft de verhouding weer waarin de meest aanwezige enantiomeer van een racemisch mengsel staat ten opzichte van de minst aanwezige enantiomeer. Als een mengsel van enantiomeren voor 95% uit een (-)-enantiomeer bestaat, en voor 5% uit een (+)-enantiomeer, dan is de enantiomere overmaat van de (-)-enantiomeer 90% ( $95 - 5 = 90$ ). Andersom berekend betekent een enantiomere overmaat voor een (-)-enantiomeer van 98% e.e. dat de desbetreffende stof voor 99% bestaat uit die (-)-enantiomeer, en voor 1% uit de (+)-enantiomeer ( $98 = 99 - 1$ ). De in EP 461 geclaimde optische zuiverheid voor esomeprazol van groter of gelijk aan 99,8% e.e. betekent dat het moet gaan om een stof die voor tenminste 99,9% bestaat uit de (-)-enantiomeer van omeprazol, en voor 0,1% uit de (+)-enantiomeer van omeprazol ( $99,8 = 99,9 - 0,1$ ).

### 5. **Andere octrooi(aanvrag)en.**

#### *EP 129*

5.1. Op de prioriteitsdatum van EP 461 (28 mei 1993) waren omeprazol en de therapeutisch aanvaardbare alkalizouten daarvan bekend. Omeprazol en haar alkalizouten zijn beschreven in de op 31 oktober 1979 gepubliceerde aanvraag voor het basisoctrooi voor omeprazol van Hässle (nu geheten: AstraZeneca), EP 005 129 (hierna EP 129). EP 129 heeft de titel *Substituted pyridylsulfanylbenzimidazoles having gastric acid secretion properties, pharmaceutical preparations containing same, and intermediates for their preparation*. In EP 129 wordt omeprazol beschreven als voorbeeld 23. Uit het basisoctrooi was bekend dat omeprazol en de alkalizouten effectieve remmers zijn van de secretie (afgifte) van maagzuur.

5.2. Uit de beschrijving blijkt dat is onderkend dat de geclaimde verbindingen chiraal kunnen zijn. In EP 129 is ook beschreven hoe het racemaat gesplitst zou kunnen worden met

---

behulp van bekende scheidingstechnieken, waaronder de reactie van het racemaat met een optisch actief (chiraal) zuur ter vorming van diastereomere zouten (p. 9, r. 5-7). Als te gebruiken chirale reagentia worden verschillende zuren voorgesteld, waaronder amandelzuur (p. 9, r. 10).

*EP 495*

5.3. In een latere octrooiaanvraag EP 124 495 (hierna EP 495), met de titel *Omeprazole salts*, gepubliceerd op 7 november 1984, beschrijft Hässle/AstraZeneca dat de stabiliteit van omeprazol kan worden vergroot door er zouten van te maken. Het natriumzout verdient de voorkeur als men een vloeibare farmaceutische formulering met omeprazol wil maken, terwijl het magnesiumzout *particularly preferred* is voor het maken van tabletten. (zie p. 3, r. 4-8).

5.4. In conclusie 4 wordt specifiek het magnesiumzout van omeprazol geclaimd. Conclusie 8 ziet op het gebruik van ondermeer het magnesiumzout van omeprazol als actief bestanddeel in een farmaceutische samenstelling. De conclusies 9 en 11 zien op het gebruik van ondermeer die stof voor gebruik bij zoogdieren en de mens voor *inhibiting gastric acid secretion* respectievelijk *the treatment of gastrointestinal inflammatory diseases*.

5.5. In EP 461 wordt ook verwezen naar EP 129 en EP 495, vergelijk [0002], opgenomen onder nr 4.37. van dit vonnis.

*DE 455*

5.6. In 1990 diende de Duitse onderneming Byk Gulden (nu onderdeel van Nycomed, de onderneming die wereldwijd pantoprazol verhandelt, een stof die een analoog is van omeprazol) een Duitse octrooiaanvraag in (gepubliceerd 14 mei 1992, verleend als DE 40 35 455, hierna DE 455) voor een methode om de enantiomeren te splitsen van stoffen zoals pantoprazol en onder meer omeprazol, ter verkrijging van *Optisch reine Verbindungen*, geschikt als werkzame stoffen voor geneesmiddelen voor de behandeling van maag- en darmziekten. De (+) en (-) enantiomeren van omeprazol zijn als verbindingen volgens de uitvinding geopenbaard op p. 6, in regels 37 en 38. Ook de zouten van de verbindingen volgens de uitvinding van het Octrooi worden genoemd in DE 455: in algemene zin op p. 6 in regel 42, en voorbeelden worden gegeven op p. 3 in regels 53-54 (ook het magnesiumzout wordt daar genoemd).

5.7. De splitsing van omeprazol is in DE 455 uitgewerkt in voorbeelden 5 en 6 op p. 7 (jo. voorbeelden 1 en 2 op p. 6). Het betreft een 'klassieke resolutie': eerst laat men volgens voorbeeld 5 (jo. voorbeeld 1) het racemische ( $\pm$ )omeprazol reageren met de (+) enantiomeer van fenchyl chloromethyl ether, zodat een mengsel van diastereomeren ontstaat. Dat mengsel van diastereomeren wordt volgens voorbeeld 5 gescheiden door middel van chromatografie en kristallisatie, waardoor het derivaat van (+)omeprazol en (+)fenchyl chloromethyl ether wordt geïsoleerd. Vervolgens wordt volgens voorbeeld 6 (jo. voorbeeld 2) de fenchyl-oxy-methyl-groep verwijderd, en houdt men het (+) enantiomeer van omeprazol over.

5.8. In het Octrooi wordt verwezen naar DE 455 in paragraaf [0003]:  
[0003] *The separation of the enantiomers of omeprazole in analytical scale is described in e.g. J. Chromatography, 532 (1990), 305-19 and in a preparative scale in DE 4035455. The latter has been done by using a diastereomeric ether which is separated and thereafter hydrolysed in an acidic solution. Under the acidic condi-*

---

*tions needed for hydrolysis of the attached group, omeprazole is quite sensitive and the acid has to be quickly neutralized with a base to avoid degradation of the acid-sensitive compound. In the above mentioned application this is done by adding the reaction mixture containing concentrated sulfuric acid to a concentrated solution of NaOH. This is disadvantageous because there is a great risk of locally reaching pH values between 1-6, which would be devastating for the substance. Moreover, instantaneous neutralisation will create heat which will be difficult to handle in large scale production.*

*EP 872*

5.9. Ten slotte noemt de rechtbank op deze plaats het moederoctrooi EP 872 waarvan EP 461 zoals vermeld een divisional is. EP 872 heeft de titel *Optically pure magnesium-salt of pyridinylmethyl sulfinyl-1H-benzimidazole compound*, en betreft het *magnesium salt of the (-)-enantiomer of omeprazole, its use in medicine, a process for its preparation and its use in the manufacture of pharmaceutical preparations*.

5.10. De TKB heeft dit octrooi in de door Ratiopharm aanhangig gemaakt oppositie bij beslissing van 19 december 2006 (T401/04) in zijn geheel herroepen wegens gebrek aan inventiviteit, uitgaande van DE 455 als meest nabije stand van de techniek, in combinatie met EP 495. DE 455 openbaart volgens de TKB de afzonderlijke enantiomeren van omeprazol en hun geschiktheid als bestanddeel voor een geneesmiddel ter behandeling van door maagzuur veroorzaakte aandoeningen. EP 495 openbaart het voordeel van de magnesiumzoutvorm van omeprazol.

5.11. AstraZeneca voerde onder verwijzing naar paragraaf [0002] van EP 872 aan dat het op de prioriteitsdatum op te lossen probleem bestond uit het verschaffen van een stof met verbeterde farmacokinetische en metabolische eigenschappen, waarmee zodoende een verbeterd therapeutisch profiel kan worden verkregen, waaronder bijvoorbeeld een verlaagde mate van interindividuele variatie. Die probleemstelling werd door de TKB niet geaccepteerd omdat deze is gebaseerd op een vergelijking met het racemische mengsel omeprazol en niet met de meest nabije stand van de techniek welke volgens de TKB werd gegeven door DE 455, omdat daarmee de afzonderlijke enantiomeren als zodanig (waaronder esomeprazol) beschikbaar waren gekomen. Ook met de keuze voor het magnesiumzout is volgens de TKB geen probleem opgelost, omdat niet blijkt dat het magnesiumzout van esomeprazol farmacokinetische voordelen heeft ten opzichte van de niet-zoutvorm: *Hence the problem to be solved by the subjectmatter of claim 15 (de conclusie waarvan AstraZeneca als main request de geldigheid verdedigde, welke conclusie op dit punt niet afweek van de hulpverzoeken) can only be considered as how to provide an alternative use for a compound alternative to those disclosed in document (D3) (i.e. DE 455) (T401/04, p. 13).*

5.12. Nu uitgaande van DE 455 het gebruik van esomeprazol voor de vakman voor de hand ligt, is ook het gebruik van het magnesiumzout daarvan volgens de TKB voor de hand liggend op grond van EP 495 (D2): *This document discloses that salts of omeprazole show a higher storage stability against degradation as compared to omeprazole in its non-salt form (see page 2, lines 3-15 and the test report bridging pages 13-14). This is especially true for the magnesium salt which is most preferred (see page 3, line 8 and claim 4) (T401/04) p. 14, onderstreping door de TKB zelf).*



5.13. AstraZeneca had nog betoogd dat voor de vakman geen motivatie bestond om omeprazol te splitsen, laat staan om dan van de (-) enantiomeer een zout te maken. Dat zou te duur zijn en de vakman zou geen voordeel verwachten van de (-) enantiomeer in plaats van het racemische mengsel. De TKB accepteerde die redenering niet. Motivatie om het racemische mengsel te splitsen was niet aan de orde; de afzonderlijke enantiomeren en de zouten daarvan (waaronder het magnesiumzout) waren al geopenbaard in DE 455, aldus de TKB.

## 6. De beoordeling

6.1. Ter zitting hebben eiseressen verklaard over en weer elkaars stellingen en producties over te nemen. Eiseressen voeren aan dat het Octrooi zou moeten worden vernietigd, wegens gebrek aan nawerkbaarheid, gebrek aan nieuwheid, toegevoegde materie en met name gebrek aan inventiviteit. De rechtbank bespreekt eerst de nieuwheid.

### *Nieuwheid in het licht van DE 455*

6.2. Volgens eiseressen zijn de conclusies 1, 3, 9, 10, 11 en 13 van het Octrooi niet nieuw in het licht van de Duitse Octrooiaanvraag DE 455. Zij menen dat DE 455 impliciet het magnesiumzout van (-)-omeprazol openbaart. De toevoeging van een specifieke optische zuiverheidsgraad aan de conclusies kan volgens hen geen nieuwheid verschaffen.

6.3. DE 455 openbaart de scheiding in enantiomeren van specifieke pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen zoals omeprazol. Aanbevolen wordt om de uitgangsstof (het racemaat) eerst te deprotoneren door er een zout van te maken, als bruikbare kationen worden aanbevolen natrium, kalium, calcium, aluminium, magnesium, titanium, ammonium of guanidinium. In het uitvoeringsvoorbeeld dat ziet op de scheiding van omeprazol (voorbeelden 5 en 6 tezamen) wordt uitgegaan van het natriumzout van ( $\pm$ )-omeprazol. Verkregen wordt (+)-omeprazol. Gesteld wordt dat *optisch reinen Verbindungen* worden verkregen. Van de drie verkregen eindproducten wordt wel de specifieke rotatie opgegeven maar niet, uitgedrukt in e.e., wat de mate van optische zuiverheid is.

6.4. Dat de e.e. van het volgens DE 455 verkregen esomeprazol 99.8 % of hoger is, is naar oordeel van de rechtbank niet aannemelijk. In voorbeeld 6 van DE 455 wordt (+)-omeprazol verkregen als een *amorphes Feststoff*. Dit correspondeert met de nawerking door de deskundige van Stada, prof. Kirschning (productie 13 Stada), die esomeprazol verkrijgt als *grauweissen amorphes Schaum*. Prof. Kirschning rapporteerde het verkrijgen van esomeprazol als zout met een optische zuiverheid van 96.8% e.e. De rechtbank merkt op dat dit ruim beneden de in het Octrooi geclaimde optische zuiverheid is. Het bevat immers 16 keer meer (-)-omeprazol dan een samenstelling met de 99.8 % e.e. genoemd in de conclusies. DE 455 openbaart geen methode om het "vrije zuur" van esomeprazol – dat volgens prof. Kirschning niet met de geclaimde optische zuiverheid kan worden verkregen – verder te zuiveren.

6.5. Eiseressen stellen evenwel dat door de vermelding van de optische zuiverheid van 99.8 % e.e. EP 461 geen nieuwheid wordt verschaft omdat die zuiverheid impliciet ook in DE 455 is geopenbaard. Zij verwijzen naar beslissing T-990/96 van de TKB en stellen dat een document waarin een chemische verbinding met een laag moleculair gewicht en de vervaardiging daarvan wordt omschreven, deze verbinding openbaar maakt aan het publiek in

---

de zin van art. 54 EOV *in all desired grades of purity*. Headnotes 1 en 2 bij T 990/96 luiden als volgt:

1. *It is common practice for a person skilled in the art of preparative organic chemistry to (further) purify a compound obtained in a particular chemical manufacturing process according to the prevailing needs and requirements. Since, as a rule, conventional methods for the purification of low molecular organic compounds are within the common general knowledge, a document disclosing a low molecular chemical compound and its manufacture makes normally available this compound to the public in the sense of Art. 54 EPC in all desired grades of purity.*

2. *If a party alleges that this general rule would not be applicable in a particular case, then the burden of proving the existence of such an exceptional situation, e.g. of a situation where all prior attempts to achieve a particular degree of purity by conventional purification processes have failed, lies with the party who alleges such a situation.*

Onder randnummer 7 van T 990/96 wordt voorts overwogen:

*Conventional methods for the purification of low molecular organic reaction products such as recrystallization, distillation, chromatography, etc., which normally can be successfully applied in purification steps, are within the common general knowledge of those skilled in the art.*

6.6. Eiseressen verwijzen voorts naar [0008] van EP 461 waar wordt gesteld dat het mogelijk is om optisch onzuivere zouten van de enantiomeren van omeprazol door middel van kristallisatie tot een zeer hoge graad van optische zuiverheid te zuiveren, zelfs vanuit een optisch vervuild preparaat, aangezien de zouten van omeprazol kristallijn zijn. Zuivering door kristallisatie was volgens eiseressen op de prioriteitsdatum een volstrekt conventioneel proces, dat volledig binnen het bereik van de gemiddelde vakman lag. De genoemde paragraaf van het Octrooi leert daarom dat de optische zuiverheid  $\geq 99,8$  % e.e. op conventionele wijze kan worden bereikt. Volgens eiseressen behoeften de uitvinders dan ook niet naar enige buitengewone methode als bedoeld in sub 2 van T 990/96 te grijpen om de in het Octrooi genoemde enantiomere overmaat te bereiken.

6.7. Wat daar ook van zij, ervan uitgaande dat bij nawerking van DE 455 een amorfe stof wordt verkregen, dient deze ter verkrijging van een hoge(re) enantiomere overmaat in een kristalliseerbare vorm te worden gebracht. Een goede kristallisatie hangt samen met het kation dat wordt gekozen voor de zoutvorming. In elk geval wordt in DE 455 niet direct en ondubbelzinnig het magnesium zout of enig ander specifiek zout van esomeprazol geopenbaard. Magnesium en ander kationen worden in die aanvraag immers slechts genoemd in verband met het maken van de kristalliseerbare diastereoisomeren. Ten aanzien van esomeprazol en andere enantiomeren van pyridylmethylsulfanyl-1H-benzimidazolen wordt enkel gesuggereerd er een zout van te maken. Het nawerken van voorbeeld 6 levert een natriumzout op. Eiseressen hebben naar het oordeel van de rechtbank onvoldoende inzichtelijk gemaakt hoe en waarom de gemiddelde vakman daarvandaan routinematig op *magnesiumzout* zou uitkomen. Van een *inevitable result* is hier geen sprake.

6.8. De rechtbank concludeert dan ook dat in elk geval niet direct en ondubbelzinnig het magnesiumzout van esomeprazol is geopenbaard. Nu geen andere nieuwheidsargumenten zijn aangevoerd dan die gebaseerd op de aanvraag DE 455 dient er van uit te worden gegaan dat de stof geclaimd in conclusie 9 van het Octrooi nieuw is. Conclusie 1 is derhalve

---

eveneens nieuw en hetzelfde geldt voor de van conclusies 1 en 9 afhankelijke conclusies 3, 10, 11 en 13.

*Inventiviteit*

6.9. Beide partijen hanteren ten aanzien van de inventiviteit de *problem-solution approach* (hierna: PSA). De PSA is de benadering waarbij

- a. de meest nabije stand van de techniek wordt bepaald;
- b. het objectieve technische probleem wordt geformuleerd en
- c. bezien wordt of uitgaande van de meest nabije stand van de techniek de geclaimde uitvinding voor de gemiddelde vakman – onder omstandigheden een team van vaklieden – voor de hand zou liggen als oplossing van het objectieve technische probleem.

6.10. Als meest nabije stand van de techniek wordt de openbaarmaking genomen die de combinatie van kenmerken toont die het geschiktste uitgangspunt oplevert (*most promising springboard*) in de richting van een voor de hand liggende ontwikkeling naar de geclaimde uitvinding. Het moet bij deze selectie gaan om hetzelfde of een nauw verwant technisch gebied en hetzelfde doel als dat van de geclaimde uitvinding. Dat deze meest nabije stand op zichzelf met gebruikmaking van kennis van de uitvinding wordt gevonden, is inherent aan de PSA. Of deze springplank uit de stand van de techniek nu succesvol was of niet, doet bij het hanteren van de PSA niet ter zake, het gaat om de afstand tot de uitvinding. De inhoud van de meest nabije stand wordt door de vakman in zijn geheel (dat wil zeggen: wat betreft de hele technische inhoud) en in context bezien.

6.11. Gegeven deze meest nabije stand van de techniek, wordt vervolgens op objectieve wijze het op te lossen technische probleem geformuleerd - en zonodig geherformuleerd ten opzichte van de betreffende formulering in het octrooi zelf - bij beschouwing van de gekozen meest nabije stand en de structurele of functionele verschillen die dat oplevert met de kenmerken uit de conclusies, daarbij het technische effect beziend dat uit deze verschillen voortvloeit (niet-technische aspecten worden buiten beschouwing gelaten bij de inventiviteitsbeoordeling). Het technische probleem behoeft niet per se een technische verbetering te zijn; een alternatieve technische oplossing kan voldoende zijn.

6.12. Het objectief geformuleerde probleem mag ten slotte geen aanwijzing naar de oplossing in het octrooi bevatten omdat de test anders mank gaat door *hindsight*. De formulering van het objectieve technische probleem mag aan de andere kant ook weer niet zo algemeen zijn, dat duidelijke aanwijzingen uit de meest nabije stand der techniek worden gepasseerd.

6.13. De laatste stap van de PSA is gelet op de stellingname van eiseressen in deze zaak met name van belang en betreft de could-would test, waarover de Guidelines dit opmerken in C-IV 11.5.3:

*In the third stage the question to be answered is whether there is any teaching in the prior art as a whole that would (not simply could, but would) have prompted the skilled person, faced with the objective technical problem, to modify or adapt the closest prior art while taking account of that teaching, thereby arriving at something falling within the terms of the claims and thus achieving what the invention achieves (...).*

*In other words, the point is not whether the skilled person could have arrived at the invention by adapting or modifying the closest prior art, but whether he would*

---

*have done so because the prior art incited him to do so in the hope of solving the objective technical problem or in expectation of some improvement or advantage (see T 2/83, OJ 6/1984, 265). Even an implicit prompting or implicitly recognisable incentive is sufficient to show that the skilled person would have combined the elements from the prior art (see T 257/98, T 35/04, not published in OJ). This must have been the case for the skilled person before the filing or priority date valid for the claim under examination.*

a. *De stand van de techniek*

6.14. Naar oordeel van de rechtbank wordt de stand van de techniek voor wat betreft de gebruiksconclusies gegeven door EP 495 als het octrooi waarop het geneesmiddel Losec is gebaseerd. Losec is een farmaceutische samenstelling welke het magnesium zout van racemisch omeprazol bevat. Losec werd ten tijde van de prioriteitsdatum gebruikt als protonpump inhibitor.

6.15. Losec is de *most promising springboard* omdat het een succesvolle protonpump-inhibitor is. Dat aan toepassing van Losec ook bezwaren kleven doet daar niet aan af. De afstand tot de uitvinding, althans conclusie 1 van EP 461, beperkt zich tot toepassing van specifiek het enantiomeer esomeprazol en dat in gespecificeerde enantiomere overmaat.

6.16. Anders dan AstraZeneca stelt ziet EP 495 naar oordeel van de rechtbank ook op de therapeutische werking en zulks niet minder dan EP 129. Vergelijk de beschrijving, p.1 r. 21: *Omeprazol is useful for inhibiting gastric acid secretion (...)*. Daarvan uitgaande biedt EP 495 nieuwe vormen van omeprazol welke een verbeterde opslagstabiliteit hebben. Een van de nieuwe vormen, geschikt voor orale toediening, is het magnesiumzout. EP 129 ziet ook op therapeutische werking maar biedt niet het magnesiumzout van ( $\pm$ )omeprazol. EP 129 is daardoor verder verwijderd van de uitvinding.

6.17. Bij de beoordeling van de inventiviteit van de gebruiksconclusies is DE 455 niet aan te merken als de dichtstbijzijnde stand van de techniek. DE 455 biedt onder meer de stof esomeprazol. De focus van dit octrooi is echter gericht op de resolutie van pantoprazol en andere pyridylmethylsulfinylbenzimidazolen waaronder ook omeprazol, vergelijk p. 2, r. 18 – 22: *Trotz der Vielzahl von Patentanmeldungen auf dem Gebiet der Pyridylmethylsulfinyl-1H benzimidazole ist bisher jedoch noch kein Verfahren beschrieben worden, mit dessen Hilfe die Pyridylmethylsulfinyl-1H benzimidazole in die optischen Antipoden getrennt werden könnten. Auch die Enantiomeren der Pyridylmethylsulfinyl-1H benzimidazole sind bisher (mangels eines geeigneten Trennverfahrens) noch nicht isoliert und charakterisiert worden.* Het doel van DE 455 is dan ook zeker niet een verbeterde PPI te verschaffen, met ander woorden het ziet niet op een nauw verwant technisch gebied/hetzelfde doel als dat van de geclaimde uitvinding.

6.18. Eiseressen dragen ook Erlandsson (hierboven 4.28) voor als meest nabije stand van techniek. Deze publicatie houdt zich bezig met effect van de afzonderlijke enantiomeren op de maagzuurremming en het verschaft bovendien de resolutie van ( $\pm$ )omeprazol. Erlandsson leert echter juist dat omeprazol of de enantiomeren niet de actieve inhibitor is maar dat omeprazol een prodrug is welke zich transformeert in niet optische actief sulfenamide dat zorgt voor deactivering van de protonpompen. Beide enantiomeren zetten zich gelijkelijk om in sulfenamide. Volgens Erlandsson hebben de enantiomeren geen ander effect dan het racemaat en moet het maagzuurremmend effect van het racemaat in gelijke mate worden

---

toegeschreven aan beide enantiomeren. Erlandsson leidt aldus weg van de uitvinding en is daarom niet aan te merken als de *most promising springboard*.

6.19. Voor zover eiseressen nog de hierna te bespreken publicaties van Andersson als meest nabije stand van de techniek hebben willen aanmerken, wordt daaraan voorbijgegaan al omdat zij dit uitgangspunt niet verder hebben uitgewerkt en het aldus onvoldoende is gemotiveerd.

*b. Het objectieve technische probleem*

6.20. Uitgaande van Losec/EP 495 als meest nabije stand van de techniek dient het technisch probleem te worden geformuleerd. Naar oordeel van de rechtbank is dat – ten aanzien van de gebruiksconclusies – de vraag hoe het bestaande (Losec) te verbeteren, een en ander met het oog op het bekende nadeel van Losec dat het een onwenselijke interindividuele variabiliteit vertoont.

6.21. In een laat stadium van de procedure hebben eiseressen ook overgelegd en een beroep gedaan op de Expert Opinion van dr. Newton, welke opinie hierna meer uitvoerig zal worden besproken. Volgens dr. Newton (sub nr 59) is de vraagstelling de volgende: *According to EP'461 its invention is aimed at providing omeprazole compounds with improved pharmacokinetic and metabolic properties which will give an improved therapeutic profile such as a lower degree of inter-individual variation. Omeprazole and its alkaline salts are effective gastric acid secretion inhibitors, and are useful as antiulcer agents (see paragraph [0002] of EP'461).*

6.22. De vraagstelling zoals dr. Newton deze formuleert is naar oordeel van de rechtbank onjuist omdat die vraagstelling de oplossing in zich draagt. Zoals hierboven vermeld is de juiste vraag hoe Losec te verbeteren, tegen de achtergrond van de onwenselijke interindividuele variabiliteit van dat geneesmiddel.<sup>3</sup> Ten tijde van de prioriteit stond niet vast dat dit probleem was toe te rekenen aan de metabolisatie van racemisch Omeprazol in de lever.

*c. Inventiviteit van de gevonden oplossing*

6.23. Na vaststelling van de dichtstbijzijnde stand van de techniek en het objectieve technische probleem komt de derde stap van de PSA aan de orde. Toegesneden op de onderhavige casus ziet de derde stap dan op de vraag of het voor de vakman voor de hand zou liggen het bestaande geneesmiddel Losec (racemische omeprazol) te verbeteren door toepassing van een van de zuivere enantiomeren daarvan. Onder verbeteren is te verstaan het elimineren van de onwenselijke interindividuele variabiliteit.

6.24. Eiseressen stellen nu dat de vakman uitgaande van racemisch omeprazol (Losec), gemotiveerd zou zijn om de werking van de afzonderlijke enantiomeren te onderzoeken gelet op de mogelijke verschillen in biologische werking van de enantiomeren. De vakman zou dat zonder *undue burden* kunnen doen en hij zou dan onvermijdelijk op de uitvinding

<sup>3</sup> De rechtbank acht dit niet redengevend maar wijst er wel op dat de rechtbank ook in eerdere beslissingen waar ‘enantiomere problematiek’ aan de orde was, het bestaande geneesmiddel (citalopram en ceterizine) als stand van de techniek heeft aanvaard en de verbetering van dat geneesmiddel als het objectieve probleem heeft aangemerkt., vergelijk Rb Den Haag 8 april 2009, B9 7799 (escitalopram) en Rb Den Haag 13 mei 2009 B9 7906 (levoceterizine).

---

van EP 461 zijn uitgekomen. Die motivatie ontleen eiseressen aan diverse publicaties en aan de rechtspraak van de TKB welke hierna kort zullen worden besproken.<sup>4</sup>

6.25. Voorbeelden van de verschillen in biologische werking van enantiomeren worden bijvoorbeeld besproken in de overzichtspublicaties E.J. Ariëns, *Stereochemistry, a Basis for Sophisticated Nonsense in Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology*, Eur J Clin Pharmacol (1984) en E.J. Ariëns, *Racemic therapeutics - ethical and regulatory aspects*, Eur J Clin Pharmacol (1991). Uit deze publicaties blijkt hoe Ariëns al geruime tijd voor de prioriteitsdatum van EP 461 bepleitte dat een racemisch mengsel te beschouwen is als een mengsel dat een actieve stof bevat, het eutomeer, en daarnaast een onzuiverheid van 50%, het distomeer, door hem ook wel *isomeric ballast* genoemd (zie Ariëns 1984, p. 664, linkerkolom en Ariëns 1991, p. 89, rechterkolom).

6.26. In zijn publicatie van 1984 benadrukt Ariëns dat: *Unless experimental proof is given, one has no right to assume that the therapeutically inactive component in a racemic mixture is free from undesired effects. (...) The presence of a 50% impurity, isomeric ballast, in a drug, even if found to be innocent, should, whenever possible, be avoided.*

6.27. De rechtbank noemt ook het overzichtsartikel van B. Testa, *Racemates Versus Enantiomers in Drug Development: Dogmatism or Pragmatism?*, Chirality (1990). Testa beschrijft (p. 130) een schema voor de beantwoording van de vraag *Should the eutomer or the racemate of a given chiral drug be developed and marketed*. Volgens Testa *a careful scientist will want to further understand the pharmacodynamic and pharmacokinetic behavior of the separate enantiomers, as well as possible interactions between them* (p. 132, lk.).

6.28. Deze publicaties leren dat de fysiologische werking van afzonderlijke enantiomeren van elkaar en van die van het racemische mengsel kunnen verschillen. Door daar gebruik van te maken is het mogelijk een geneesmiddel te maken dat met wellicht de helft (of minder) actieve stof eenzelfde, een soortgelijk of misschien zelfs beter therapeutisch effect bewerkstelligt, met bovendien mogelijk minder bijwerkingen.

6.29. Dit inzicht klinkt ook door in de beslissing van de TKB inzake Hoechst: T 296/87 van 30 augustus 1988. Onder 8.4.1 overweegt de TKB met betrekking tot *Inventive step*:<sup>5</sup> *Long before the contested patent's priority date* (rb: in de zaak Hoechst is dat 24 december 1977), *it was generally known to specialists that, in physiologically active substances (e.g. herbicides, fungicides, insecticides and growth regulators, but also pharmaceuticals and foodstuffs) with an asymmetrical carbon atom enabling them to occur in the form of a racemate or one of two enantiomers, one of the latter frequently has a quantitatively greater effect than the other or than the racemate. If – as here – the aim is therefore to develop agents with increased physiological activity from a physiologically active racemate the obvious first step – before any thought is given, say, to synthesising structurally modified products – is to produce the two enantiomers in isolation and test whether one or the other is more active than the racemate. Such tests are routine. Under established Board case law,*

<sup>4</sup> Dezelfde publicaties en beslissingen zijn ook, uitvoerig, besproken in de in noot 3 genoemde rechtspraak.

<sup>5</sup> Het origineel van deze beslissing is in het Duits. De rechtbank gebruik en citeert uit de vertaling in het Engels.

---

*an enhanced effect cannot be adduced as evidence of inventive step if it emerges from obvious tests. Since, in the present case, tests with the enantiomers were obvious in view of the task at hand, discovery of the claimed effect of the D-enantiomers compared with corresponding racemates does not involve an inventive step.*

6.30. De Hoechst beslissing geldt als een standaard welke in vele latere beslissingen van de TKB is gevolgd. De beslissing geldt ook als leidraad in de verleningsprocedure, vergelijk bijvoorbeeld navolgende overweging van de examiner in de verleningsprocedure voor EP 0 409 281, waar de examiner de keuze van één van de twee enantiomeren uit een racemaat, niet accepteerde als inventief:

*the skilled person would be aware from general knowledge that one of the isomers in a racemic mixture would have a quantitatively superior effect to the other isomer or the racemate. Therefore, the solution to the problem of finding one enantiomer with an improved activity compared with another enantiomer or compared to the original racemate is not considered to be inventive, since the testing of two enantiomers to see if one or the other is more active than the racemate is considered to be routine. An enhanced effect can not be adduced as evidence of inventive step, if it emerges from obvious tests.<sup>6</sup>*

6.31. Midden jaren '80 ging (ook) de US Federal Drug Agency (FDA) zich interesseren voor informatie over de individuele enantiomeren uit een racemisch mengsel. In februari 1987 gaf de FDA een nieuwe richtlijn uit, geheten *Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances*. Van deze FDA Guideline gaat een verdere aansporing uit om racematen te splitsen en de enantiomeren te onderzoeken.

6.32. Een eerste onderzoek naar de werking van omeprazol is gepubliceerd door P. Lindberg e.a., *The Mechanism of Action of the Gastric Acid Secretion Inhibitor Omeprazole*, J Med Chem (1986). Hierdoor was bekend het mechanisme zoals beschreven hierboven onder nrs. 4.30 – 4.32. Omeprazol is derhalve een prodrug welke eerst op de plaats van bestemming, de pariëtale cel, wordt omgezet in sulfenamide wat de actieve PPI is. Sulfenamide is niet chiraal en wordt gevormd uit beide enantiomeren van omeprazol. De rechtbank verwijst naar het reactiemechanisme weergegeven in het schema bij 4.31 van dit vonnis. Dit betekent dus dat ongeacht of nu (+)- of (-)-omeprazol de pariëtale cel bereikt, sulfenamide zal worden gevormd als de actieve PPI. Deze bevinding is een aanwijzing dat toepassing van een enantiomeer geen farmaceutisch voordeel zal opleveren. Het ene enantiomeer draagt niet minder bij aan de vorming van sulfenamide dan het andere enantiomeer.

6.33. Met deze wetenschap is Erlandsson (1990) overgegaan tot de resolutie van racemisch omeprazol op preparatieve schaal, dat wil zeggen met voldoende opbrengst voor verder onderzoek. Het beoogde onderzoek zag onder meer op een vergelijkende *in vitro* test van (±)-omeprazol en de enantiomeren daarvan met gebruik van *isolated rabbit gastric glands*. Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een preparatieve kolom welke na 6 runs circa 3 mg (+)-omeprazol met een enantiomere zuiverheid van 82 % en circa 4 mg (-)-omeprazol met 95,6 % enantiomere zuiverheid<sup>7</sup> opleverde. Erlandsson concludeert: *the in-*

<sup>6</sup> Te kennen uit rechtbank Den Haag 13 september 2006, Atorvastatine, B9 2617, r.o. 3.21.

<sup>7</sup> Enantiomere zuiverheid is een ander begrip dan enantiomere overmaat. De genoemde waarden corresponderen met 64 % e.e. respectievelijk 91,2 % e.e.

---

*hibitory effect on acid formation in the isolated glands of the racemate should be ascribed to the inhibitory action of both of its enantiomers.* De bevindingen van Lindberg zijn hiermee bevestigd.

6.34. De rechtbank merkt op dat Lindberg een van de coauteurs is van Erlandsson en verbonden is aan Hässle Gastrointestinal Research Laboratories, in Zweden. Dit laboratorium is verbonden aan een van de rechtsvoorgangers van AstraZeneca. Lindberg is een van de uitvinders genoemd in EP 461.

6.35. Naar oordeel van de rechtbank was hiermee de door eiseressen, in het voetspoor van Ariëns, Hoechst e.a. bedoelde *obvious first step* gedaan. De rechtbank herinnert aan de woorden van de TKB in Hoechst: *the obvious first step (...) is to produce the two enantiomers in isolation and test whether one or the other is more active than the racemate. Such tests are routine.* Deze eerste stap ziet op een onderzoek dat, bijvoorbeeld in het licht van de FDA richtlijnen, behoort te worden gedaan. De rechtbank merkt op dat het verkrijgen van de twee geïsoleerde enantiomeren in dit geval bezwaarlijk als een routinematige werkzaamheid kan worden aangemerkt. Erlandsson verkreeg de afzonderlijke enantiomeren in niet zeer zuivere vorm en eerst na meerdere kolom passages in een beperkte hoeveelheid voor een beperkt in vitro onderzoek.

6.36. Het onderzoek wees echter niet in de richting van een voordeel dat kon worden verkregen door het gebruik van een van de enantiomeren van omeprazol. Vanuit het oogpunt van farmacodynamiek kon worden verwacht dat toepassing van enantiomeren geen voordeel zou bieden. Met beschikbaar materiaal is dat gecontroleerd in een testopstelling. Dit bevestigde de verwachting. Vanuit beide invalshoeken werd duidelijk dat in het geval van omeprazol een van de enantiomeren niet *a quantitatively superior effect to the other isomer or the racemate* zou hebben (vergelijk de overweging van de examiner hierboven, 6.31, geciteerd).

6.37. Dat de beschreven *obvious first step* vruchteloos was, wordt door eiseressen niet weersproken. Hun standpunt komt er evenwel op neer dat er een tweede onderzoekstap zou moeten worden gezet welke eveneens voor de hand liggend was. Met die *second obvious step* hebben eiseressen het oog op onderzoek vanuit de optiek van farmacokinetiek. Zij hebben in dat verband een Expert Opinion overgelegd van dr. R. Newton, met als bijlage de hierna te bespreken publicatie Anderson (1990a). Eiseressen stellen dat de gemiddelde vakman op het voetspoor van Andersson (1990a) gemotiveerd zou zijn om te onderzoeken of de interindividuele variabiliteit enantio-specifiek was. Dr. Newton concludeert dat deze publicatie de gemiddelde vakman op de uitvinding zou hebben gebracht en hij is ook van mening, zo begrijpt de rechtbank, dat een dergelijk onderzoek voor de hand liggend was en routinematig kon worden gedaan.

6.38. Dr. Newton beschrijft kort de farmacodynamiek van omeprazol en onderschrijft dat dit een prodrug is. Het actieve sulfenamide kan uit beide enantiomeren worden gevormd en is niet chiraal.

6.39. Wat betreft de farmacokinetiek bespreekt dr. Newton de relatie tussen het ADME profiel (zie 4.36) en chirale stoffen. Wat betreft absorptie merkt hij op dat deze als regel niet afhankelijk is van de chiraliteit van de stof. Dezelfde conclusie trekt hij wat betreft de excretie.



---

6.40. Bij het aspect distributie van het ADME profiel, d.w.z. de mate en snelheid van verspreiding van de stof door het weefsel, speelt de chiraliteit wel een rol. Het was bekend dat veel geneesmiddelen zich binden aan eiwitten (albumine en glycoproteïne). Dit was ook bekend ten aanzien van omeprazol. Dr. Newton verwijst naar onder meer Erlandsson (1990), p. 306 die bericht: *However, the fact that the enantiomers separate on chromatography using human (HSA) and bovine serum albumin (BSA) may indicate a difference in the degree of plasma protein binding of the two enantiomeric forms.*

6.41. Dr. Newton stelt dat de vakman, gegeven deze wetenschap, er niet zonder meer van uit zou gaan dat de enantiomeren van omeprazol dezelfde distributiekarakteristiek zouden hebben. De vakman zou de distributie van de afzonderlijke enantiomeren onderzoeken. Met andere woorden: *a skilled person would be motivated to administer to patients the enantiomers and examine what their ADME profile would be and if any differences found would relate to a difference in distribution* (Newton nr 31). De rechtbank merkt op dat dr. Newton ondanks zijn vaststelling dat de vakman gemotiveerd zou zijn het distributie aspect te onderzoeken, een experiment daartoe niet uitwerkt, noch wat de uitkomst daarvan zou zijn en welke conclusies de gemiddelde vakman daaraan zou verbinden. Dat roept de verdenking van hindsight op. De kennis van nu leert immers dat het probleem van interindividuele variabiliteit niet is toe te schrijven aan het aspect distributie maar aan het aspect metabolisatie.

6.42. Metabolisatie is een ander aspect van het ADME profiel. Het ziet op de afbraak van lichaamsvreemde moleculen, zoals geneesmiddelen. Deze afbraak vangt aan vanaf het moment dat zij het lichaam binnen komen maar de belangrijkste afbraak vindt plaats in de lever onder invloed van enzymen. Deze enzymen worden geclassificeerd in het zogenoemde Cytochrome P450 systeem en worden ook wel CYP-enzymen genoemd. Indien metabolisatie plaatsvindt wordt de oorspronkelijk stof omgezet tot nieuwe stoffen, de metabolieten. Indien de metaboliet farmaceutisch niet actief is wordt het toegediende geneesmiddel gedeactiveerd.

6.43. Het kan ook zo zijn dat de metaboliet wel farmaceutisch actief is. Dat is het principe van een prodrug. Dit mechanisme doet zich voor bij de metabolisatie van (es)omeprazol. Deze stof wordt in de pariëtale cel onder invloed van  $H^+$  omgezet tot sulfenamide. Dit voorbeeld leert ook dat de metabolisatie niet uitsluitend in de lever hoeft plaats te vinden en ook niet uitsluitend onder invloed van enzymen.

6.44. Het was op de prioriteitsdatum bij de gemiddelde vakman bekend dat de omzettingen veelal enantiomeer specifiek zijn, zowel wat betreft het substraat als wat betreft het product. De CYP-enzymen in de lever zijn zelf ook chiraal en beïnvloeden daardoor in verschillende mate de omzetting van chirale stoffen. Dat kan dus betekenen dat zij de ene enantiomeer gemakkelijker omzetten dan de andere. Door dr Newton wordt dit omschreven als *substrate enantio-selective metabolism*. Indien de metaboliet (ook) chiraal is zal deze *product enantio-selective* worden gevormd. Dat wil zeggen dat de metaboliet niet verschijnt als een racemaat maar als een mengsel waarin de ene of de andere enantiomeer het overwicht heeft.

6.45. Dr. Newton brengt ook de hierboven onder 4.40 – 4.44 besproken problematiek van de interindividuele variabiliteit in verband met de metabolisatie in de lever. Het was op

---

de prioriteitsdatum bekend dat genetisch bepaald was welke en in welke mate CYP-enzymen beschikbaar waren. De individuen uit de bevolkingsgroep die niet of in mindere mate beschikt over het enzym dat betrokken is bij de metabolisatie van een specifiek geneesmiddel staan bekend als langzame metaboliseerders.

6.46. Dit verschijnsel kan samenhangen met chiraliteit van het geneesmiddel. Dr. Newton beschrijft dit aan de hand van de metabolisatie van het geneesmiddel mephenytoin. Dit voorbeeld is ontleend aan B. Testa e.a., *Stereoselective drug metabolism and its significance in drug research*, in: *Progress in Drug Research* (1988), p.249-303. Het onderzoek van Testa leert dat mephenytoin wordt omgezet door hydroxylering, wat een snel verlopend proces is, of door demethylering, een langzaam verlopend proces. Mephenytoin is een racemaat. Gebleken is nu dat het S-enantiomeer bij snelle metaboliseerders hoofdzakelijk wordt omgezet via de snelle hydroxyleringsroute. Bij langzame metaboliseerders is de bijdrage van de hydroxyleringsroute in de omzetting gering; het S-enantiomeer wordt dan hoofdzakelijk omgezet door (langzame) demethylering. Tezamen leidt dit ertoe dat er wat betreft het S-enantiomeer sprake is van een aanmerkelijke interindividuele variabiliteit. Het R-enantiomeer wordt enkel omgezet door demethylering. Ten aanzien van het R-enantiomeer is dan ook geen interindividuele variabiliteit waargenomen.

6.47. Dr. Newton concludeert in het licht van het voorgaande dat *when considering the biological activity of omeprazole the skilled person would pay particular attention to its pharmacokinetic profile and in particular its metabolism* (Newton nr 52). Aansluitend hierop bespreekt dr. Newton dan ook uitsluitend het aspect metabolisme (binnen het ADME profile).

6.48. Dr. Newton stelt vervolgens (nr 65): *It would have been easy to investigate if the inter-subject variability is enantiospecific and for which of the enantiomers the inter-subject variability is remarkable and for which it is negligible. This could have been established by administering racemic omeprazole to both slow (poor) and rapid (extensive) metabolisers of omeprazole and determining for both groups the (-)/(+) ratio of omeprazole conversion, similar to the investigations of Andersson (1990a).*

Deze ratio zou kunnen worden bepaald met de analytische methode beschreven door Erlandsson (1990). Dr. Newton vervolgt: *If such obvious experiments would have been performed in 1993, the inevitable result would have been that the inter-subject variability is to be attributed almost entirely to (+) or R-omeprazole and that for (-) or (S)-omeprazole the intersubject variability is negligible as we now also know. Thus the solution in connection to providing the (-) or (S)-enantiomer of omeprazole would be the direct outcome of obvious straight-forward experimentation.*

6.49. Andersson (1990a) wordt door dr. Newton derhalve genoemd als de relevante pointer welke de vakman op de therapeutische toepassing van esomeprazol zou brengen. Dit betreft de publicatie van T. Andersson e.a. *Slow Omeprazol Metabolizers Are Also Poor S-Mephenytoin Hydroxylators*, Ther. Drug Monit (1990). Deze publicatie bouwt voort op een andere publicatie, Andersson (1990b): T. Andersson e.a. *Effect of omeprazol treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazol*, Clin. Pharmacol. Ther. (1990). In Andersson (1990b) wordt een onderzoek beschreven gericht op

---

de interactie tussen omeprazol en diazepam<sup>8</sup> bij gelijktijdige toediening. In dit onderzoek is gevonden dat bij toediening van 40 mg omeprazol d.d. de eliminatie van diazepam met 54 % verminderde, bij toediening van 20 mg d.d. verminderde de eliminatie van diazepam met 27 %. Andersson concludeert: *Because the metabolism of omeprazole was in accordance with the metabolism of diazepam, that is, slow metabolizers of omeprazole were also slow metabolizers of diazepam, it is presumably the same type of cytochrome P-450 responsible for the metabolism of these two drugs. Studies are now in progress to test this hypothesis, that is, whether or not S-mephenytoin hydroxylase is responsible for the metabolism of omeprazole.*

6.50. Het door dr Newton bedoelde voortgezette onderzoek is Andersson (1990a). In die publicatie wordt een onderzoek beschreven waarbij vier bekende langzame metaboliseerders van omeprazol en vijf bekende snelle metaboliseerders van omeprazol oraal 100 mg racemisch mephenytoin werd toegediend. Bij de vijf snelle metaboliseerders bleek de S/R mephenytoin verhouding, bepaald door analyse van de urine, minder dan 0,10 te zijn, hetgeen indiceert dat S-mephenytoin sneller werd afgebroken dan het R-enantiomeer. Bij de langzame metaboliseerders werden de enantiomeren met onderling gelijke snelheid afgebroken met een S/R ratio dicht bij 1. Andersson verbindt hieraan de volgende conclusie: *These results indicate that the metabolism of omeprazole and diazepam is associated with the S-mephenytoin hydroxylation polymorphism. According to Meyer et al. (9), the S-mephenytoin hydroxylase is either lacking or functionally altered in the poor hydroxylators. Since omeprazole is a drug that is well tolerated and no dose-related side effects have been reported, the existence of some individuals having much lower metabolic capacity for omeprazole than the majority of patients will probably have little clinical implications. In addition, slow metabolizers have a short half-life in relation to the dosing interval of 24 h, which will prevent an accumulation of the drug.*

6.51. Dr. Newton stelt derhalve dat het een *obvious experiment* zou zijn om het experiment van Andersson (1990a) na te werken door racemisch omeprazol oraal toe te dienen aan een selectie van bekende snelle en langzame metaboliseerders van omeprazol. Eiseressen hebben deze stelling van dr. Newton overgenomen en ten grondslag gelegd aan hun aanval op de inventiviteit van het Octrooi.

6.52. Uit de Expert Opinion en de toelichting van eiseressen volgt echter niet dat dit *obvious experiment* door de gemiddelde vakman routinematig, zonder *undue burden*, zou worden uitgevoerd, en dat bij de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum een *reasonable expectation of success* zou bestaan dat het experiment hem naar de oplossing van het hiervoor geschetste probleem zou leiden. Eiseressen hebben onvoldoende naar voren gebracht om te kunnen aannemen dat het door dr. Newton voorgestelde experiment daadwerkelijk *easy to investigate* – of, anders gezegd: routinematig uit te voeren – was. Voor de uitvoering van het experiment en de motivering daartoe waren tal van obstakels te overwinnen. De rechtbank licht dit toe in het navolgende.

6.53. Van belang is dat eiseressen geen enkel geval noemen waarin een verschil in ADME profiel tussen enantiomeren daadwerkelijk geleid heeft tot een bruikbaar geneesmiddel. Dr. Newton geeft wel voorbeelden (verapamil en morfine) waar de enantiomeren

<sup>8</sup> Diazepam is een slaap- of kalmeringsmiddel. De stof is niet chiraal

---

gevolgen hebben voor het ADME profiel, maar die worden niettemin als racemaat aangeboden. Eerdere successen die een *pointer* voor deze onderzoeksrichting zouden kunnen zijn waren er niet. De rechtbank neemt voorts in aanmerking dat het thans bekende mechanisme dat verantwoordelijk is voor het probleem van de inter-individuele variabiliteit bij gebruik van omeprazol op de prioriteitsdatum niet bekend was. Na de prioriteitsdatum is duidelijk geworden dat R-omeprazol sneller wordt afgebroken dan S-omeprazol, maar daarmee was het probleem van de interindividuele variabiliteit en dat dit zich niet voordoet bij gebruik van alleen de S-enantiomeer, nog niet verklaard. Die verklaring werd eerst aangereikt nadat bekend werd dat van de twee CYP-enzymen, 2C19 en 3A4 die bijdragen aan de metabolisering van beide omeprazol enantiomeren het 2C19 enzym grotendeels ontbreekt bij de minderheid van langzame metaboliseerders. Het is dit gegeven – dat één van de enzymen significant actiever is dan het andere en dat die grotere activiteit zich uit bij één van de enantiomeren – die de sleutel is voor de verbetering van omeprazol door in plaats daarvan esomeprazol te gebruiken. Dit inzicht bestond nog niet ten tijde van de prioriteitsdatum en het zou ook niet verkregen worden door nawerking met omeprazol van het experiment beschreven in Andersson (1990a). Door eiseressen is niet inzichtelijk gemaakt dat de vakman op de prioriteitsdatum in die mate de verwachting had of kon hebben dat de metabolisering van omeprazol op die wijze zou werken dat hij het onderzoek dat dr. Newton voorstelt *zou* (would) doen.

6.54. De gemiddelde vakman zou zich bovendien realiseren dat hij, indien hij tot de uitkomst zou komen dat er voordeel is verbonden aan het gebruik van een van de enantiomeren, dan wel dient te beschikken over het desbetreffende enantiomeer (welke weet hij nog niet) in een hoeveelheid en zuiverheid die nodig is voor industrieel/farmaceutische toepassing. Een zuiver enantiomeer in industrieel/farmaceutisch toepasbare hoeveelheid wordt niet verschaft door Erlandsson (1990) of door DE 455. De vakman zou begrijpen dat hij hier een afzonderlijk probleem te overwinnen had dat hem zou afhouden van uitvoering van het experiment. Zelfs als het experiment zelf zou kunnen worden uitgevoerd met racemisch omeprazol dat eenvoudig beschikbaar is, zou dat niet anders zijn. De gemiddelde vakman *zou* immers niet een weg inslaan, zelfs indien gemakkelijk begaanbaar, indien hij verder op die weg een obstakel zou zien waarvoor hij geen (routinematige) oplossing voorhanden heeft.

6.55. Een belangrijk obstakel die de vakman zou zien bij de nawerking van Andersson betreft de omstandigheid dat voor de uitvoering van het door Newton bedoelde experiment men over een enantiomeer specifieke analysemethode dient te beschikken. Andersson had dit probleem bij het door hem uitgevoerde onderzoek niet, omdat hij een bepaling kon doen aan niet gemetaboliseerd mephenytoïne in de urine. Bij toediening van omeprazol is die methode echter niet beschikbaar en dr. Newton stelt dan ook voor de in Erlandsson (1990) beschreven methode te gebruiken en door analyse van het bloedserum vast te stellen of sprake is geweest van een enantio-specifieke first pass eliminatie. Erlandsson (1990) leert echter dat er sprake is van enantio-specifieke absorptie van omeprazol aan serumalbuminen. Deze binding kan leiden tot een enantio-selectieve distributie van omeprazol. Uit de analyse van het bloedserum blijken daardoor resultaten die niet uitsluitend het aspect metabolisme maar ook het aspect distributie betreffen en daarom niet concludent zijn, zoals AstraZeneca bij pleidooi onvoldoende weersproken heeft gesteld. Bij de uitvoering van het experiment is derhalve de analyse een afzonderlijk probleem waarvoor dr. Newton geen adequate oplossing heeft voorgedragen, terwijl eiseressen evenmin anderszins hebben onderbouwd hoe de gemiddelde vakman dit analyseprobleem routinematig zou oplossen. Reeds hierom kan het experiment niet als routinematig worden aangemerkt.

6.56. Dit alles brengt de rechtbank dan ook tot het oordeel dat Andersson (1990a) niet kan gelden als een aansporing voor de vakman om, op het voetspoor van de in die publicatie beschreven onderzoeksmethode, met *reasonable expectation of success* te onderzoeken of de interindividuele variabiliteit enantio-specifiek was. Het ontbreekt de gemiddelde vakman aan motivatie om deze mogelijke onderzoeksrichting in te slaan gegeven de problematische industriële beschikbaarheid van voldoende zuivere enantiomeren van omeprazol. Voorts is het onderzoek, gegeven de analyseproblematiek, niet als routinematig aan te merken. Ten slotte is de conclusie van dr. Newton dat deze *pointer* de gemiddelde vakman onvermijdelijk op de uitvinding zou hebben gebracht onvoldoende onderbouwd.

6.57. Het voorgaande betreft de inventiviteit van de gebruiksconclusies. De rechtbank heeft de daartoe door eiseressen aangevoerde argumenten afgewogen en onvoldoende bevonden. Wat betreft de stofconclusies is de rechtbank van oordeel dat deze in het verlengde van de hierboven besproken inventiviteit van de gebruiksconclusies ook inventief zijn. Ook ten aanzien van de stofconclusies moet Losec/EP 495 op de hiervoor vermelde gronden worden aangemerkt als de meest nabije stand van de techniek. Het door de vakman op te lossen technische probleem is dan, in lijn met hetgeen hiervoor onder 6.20 e.v. is overwogen, het verschaffen van een verbinding voor remming van maagzuurafscheiding met een ten opzichte van Losec verbeterde werking wat betreft de interindividuele variabiliteit. Uit het voorgaande volgt dat het verschaffen van die verbinding inventief te achten onderzoek heeft geveerd. De rechtbank concludeert dan ook dat de door eiseressen aangevoerde inventiviteitsbezwaren niet slagen.

#### *Niet nawerkbaarheid*

6.58. Subsidiar stellen eiseressen dat EP 461 niet nawerkbaar is, omdat de beschrijving van EP 461 onvoldoende duidelijk en volledig is voor de gemiddelde vakman om het magnesiumzout van esomeprazol met een optische zuiverheid van  $\geq 99.8\%$  te verkrijgen. Eiseressen voeren hiertoe navolgende argumenten aan.

6.59. Het is volgens eiseressen onduidelijk hoe de geclaimde optische zuiverheid moet worden vastgesteld. Zij stellen dat de beschrijving niet duidelijk is over de te gebruiken chirale HPLC kolom en de meetomstandigheden, alsmede dat de optische rotatie die wordt beschreven voor het verkregen eindproduct ( $-128^\circ$ ) niet duidt op een optische zuiverheid van  $99.8\%$  e.e maar veel lager ( $83-93\%$ ) omdat in de European Pharmacopeia de optische rotatie van esomeprazol magnesium wordt gesteld tussen  $-137^\circ$  en  $-155^\circ$ . Daarnaast is volgens eiseressen de in EP 461 beschreven methode voor de verkrijging van esomeprazol magnesium in de geclaimde zuiverheid niet voldoende duidelijk en volledig om die stof ook daadwerkelijk in handen te krijgen, omdat de vakman niet zou weten waar hij het uitgangspunt van de synthese, het racemische chloormethyl derivaat genoemd in voorbeelden 2A en 3A van het Octrooi, vandaan zou moeten halen dan wel hoe hij dat zou moeten maken.

6.60. AstraZeneca heeft gemotiveerd betwist dat het octrooi op de genoemde gronden niet nawerkbaar zou zijn. Zij heeft onweersproken gesteld dat de term enantiomere overmaat zelf duidelijk en begrijpelijk is voor de vakman en dat hij op de prioriteitsdatum ook in staat is de enantiomere overmaat van een gegeven mengsel van enantiomeren met behulp van analytische chirale kolomchromatografie te bepalen. AstraZeneca stelt verder dat analytische chirale kolomchromatografie, waarnaar wordt verwezen in de voorbeelden van het octrooi, in 1993 en ook nu nog een standaardmethode is om de enantiomere overmaat te bepalen, waarvan de resultaten van een bepaling van enantiomere overmaat niet worden

---

beïnvloed door de specifiek toegepaste meetmethode of de meetomstandigheden. Het is daarom niet noodzakelijk dat het octrooischrift, naast de verwijzingen in het voorbeeld naar kolomchromatografie, ook nog een gedetailleerde specifieke meetmethode of verwijzing naar specifieke omstandigheden bevat. Dat er relevante verschillen optreden in het resultaat afhankelijk van het type kolom en de meetomstandigheden is door eiseressen hierna niet verder onderbouwd, zodat de rechtbank dat verweer verwerpt.

6.61. Terzake de stelling dat de in het octrooi opgegeven optische rotatie niet zou corresponderen met die vermeld in de European Pharmacopeia en derhalve zou duiden op een andere (lagere) enantiomere overmaat, wijst AstraZeneca er op dat optische rotatie niet een nauwkeurige maat is voor optische zuiverheid en voorts dat een meting van de optische rotatie ook niet is bedoeld om de absolute mate van enantiomere overmaat te bepalen. Bij de bepaling van een optische rotatiehoek wordt, zo begrijpt de rechtbank het standpunt van AstraZeneca, een meting gedaan aan het volledige reactieproduct dat naast de twee enantiomeren waar het om gaat andere onzuiverheden kan bevatten, waaronder onzuiverheden die zelf ook chiraal zijn. Optische rotatie geeft de vakman daarom informatie over welk enantiomeer aanwezig is, maar zegt het zeer weinig over de mate van enantiomere overmaat. Om die reden wordt in de European Pharmacopeia vermeld dat de optische zuiverheid c.q. enantiomere overmaat met behulp van kolomchromatografie dient te worden bepaald. Eiseressen hebben deze stellingen van AstraZeneca onweersproken gelaten. AstraZeneca heeft er voorts op gewezen dat het bereik voor optische rotatie vermeld in de European Pharmacopeia bovendien betrekking heeft op een specifieke polymorf (-)-omeprazolmagnesiumtrihydraat, waarop voorbeeld 1 van EP 461 geen betrekking heeft, zodat de geconstateerde verschillen in optische rotatie ook daaraan kunnen worden toegeschreven, hetgeen door eiseressen vervolgens evenmin is bestreden.

6.62. Dat het chloromethyl derivaat van omeprazol waarnaar in het octrooi wordt verwezen op de prioriteitsdatum niet binnen het bereik van de gemiddelde vakman lag, hebben eiseressen niet aannemelijk gemaakt. AstraZeneca heeft overgelegd Chemical Abstracts, 1989, waar, naar zij stelt, op bladzijde 57672 de 1-chloromethylether expliciet wordt beschreven en de vakman wordt aangereikt hoe hij deze stof moet maken. Eiseressen hebben dit niet bestreden. Chemical Abstracts is in dit geval een relevante publicatie die gebruikt mag worden omdat het een handboek betreft dat geacht wordt tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman te behoren. Dit geval onderscheidt zich daarom van het geval waar T 206/83op ziet – waarnaar eiseressen hebben verwezen – waar de desbetreffende stof niet uit de Chemical Abstracts herleidbaar was. Bovendien moet worden aangenomen dat ook zonder openbaring in Chemical Abstracts de uitgangsstof binnen het bereik van de vakman lag omdat de vakman weet dat deze kan worden gemaakt door chloormethylering van omeprazol. Door eiseressen is onvoldoende weersproken dat de vakman omeprazol zonder meer voor handen had en dat hij zou weten hoe hij daarvan volgens een standaardreactie het chloromethyl derivaat van zou kunnen maken.

6.63. Het voorgaande leidt tot de slotsom dat het subsidiaire verweer van eiseressen dat het octrooi niet nawerkbaar zou zijn wordt verworpen.

#### *Toegevoegde materie*

6.64. Eiseressen hebben ten slotte aangevoerd dat het Octrooi nietig zou zijn wegens toegevoegde materie. Zij stellen dat er, in de aanvraag zoals ingediend (WO 988), noch in het prioriteitsdocument, een *unambiguous disclosure* is van de combinatie van de elementen (a) magnesiumzout van (b) esomeprazol in een optische zuiverheid >99.8. Gesteld wordt dat

---

element (b) zoals genoemd in de tekst van die documenten slechts geopenbaard wordt in relatie tot het natriumzout. Voorts zouden de voorbeelden onterecht veralgemeniseerd worden, aldus nog steeds eiseressen.

6.65. AstraZeneca voert daartegen aan dat duidelijk is uit WO 988, p. 3, regel 4 – 30, dat de geprefereerde zouten van de uitvinding optisch zuivere magnesiumzouten omvatten. Het magnesiumzout van (–)-omeprazol wordt in dat verband specifiek genoemd en getoond als stof IIb. Op vergelijkbare wijze openbaart conclusie 3 van WO '988 hetzelfde zout als een van de twee vormen. De eerste paragraaf op bladzijde 4 van WO'988 bevat vanaf regel 4 een drietal algemene opmerkingen. De eerste opmerking betreft het verkrijgen van enantiomeren volgens de stand van de techniek, de tweede betreft de optische zuiverheid, en de derde betreft racemisatie en stabiliteit. Over de optische zuiverheid wordt het volgende gesteld (p. 4, r. 9 – 12):

*Because it is possible to purify optically impure salts of the enantiomers of omeprazole by crystallisation, they can be obtained in very high optical purity, namely  $\geq 99.8\%$  enantiomeric excess (e.e.) even from an optically contaminated preparation.*

6.66. Hier is volgens AstraZeneca sprake van een conclusie die algemeen bedoeld is en dan ook al de in WO 988 bedoelde stoffen omvat. Gesteld wordt dat volgens de uitvinding enantiomeren van zouten van omeprazol met een zeer hoge optische zuiverheid en een enantiomere overmaat van  $\geq 99.8\%$  kunnen worden verkregen. Het desbetreffende deel van de alinea geldt, zo stelt AstraZeneca duidelijk voor alle zouten van de enantiomeren van omeprazol die in WO 988 zijn genoemd.

6.67. De rechtbank is met AstraZeneca van oordeel dat de verwijzing naar specifiek *natriumzout* in WO 988 op p.4, r. 1 – 3, door de gemiddelde vakman niet zodanig zou worden opgevat als zou die passage en de passages daarna, waaronder die ten aanzien van de optische zuiverheid, uitsluitend betrekking hebben op *natriumzout*. In het daaraan voorafgaande deel van de beschrijving (pagina 3) worden immers expliciet twee voorkeurszouten geopenbaard, te weten naast natriumzout ook magnesiumzout. De voorbeelden 1 en 2 hebben dan ook betrekking op de eerste, het vijfde voorbeeld op het tweede zout. Op pagina 4, zo zou de vakman begrijpen, wordt dan ook meer in het algemeen uiteengezet wat dient te worden verstaan onder optisch zuiver, waarbij het natriumzout als voorbeeld dient. In regel 7 wordt immers ook gesproken van 'the salts' (meervoud) defined by the present invention. Daarom zal ook de passage over de enantiomere zuiverheid  $\geq 99.8\%$  (p.4 regels 9-12, waar opnieuw wordt gesproken van salts in meervoud) door de vakman worden beschouwd als betrekking hebbend op verschillende zouten van omeprazol – ten minste ook de eerder genoemde, waaronder magnesiumzout – aan welke passage blijktens de voorbeelden zowel het magnesiumzout als het natriumzout voldoen. Aldus is geen sprake van toegevoegde materie door *magnesiumzout* te claimen in combinatie met een enantiomere overmaat van  $\geq 99.8\%$  en vervalt evenmin de prioriteit voor EP 461, zoals door eiseressen was aangevoerd.

#### *Slotsom en proceskosten*

6.68. De conclusie is dat het octrooi in stand blijft omdat geen van de aangevoerde nietigheidsgronden slaagt. De vorderingen van eiseressen zullen mitsdien worden afgewezen. Bij deze stand van zaken behoeft niet te worden beslist op de provisionele vorderingen.

---

6.69. Partijen hebben afspraken gemaakt omtrent de proceskosten. Volgens deze afspraken zal AstraZeneca van elk van eiseressen het bedrag van € 250.000 ontvangen indien zij in het gelijk wordt gesteld. Nu AstraZeneca als de in het gelijk gestelde partij is aan te merken zullen Stada en Sandoz, ieder afzonderlijk, tot betaling van voornoemd bedrag worden veroordeeld.

## **7. De beslissing**

De rechtbank:

- 7.1 wijst de vorderingen af;
- 7.2 veroordeelt Sandoz tot betaling van € 250.000 aan AstraZeneca voor proceskosten;
- 7.3 veroordeelt Stada tot betaling van € 250.000 aan AstraZeneca voor proceskosten;
- 7.4 verklaart de proceskostenveroordelingen uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. Chr.A.J.F.M. Hensen, mr. R. Kalden en mr. P.G.J. de Heij en in het openbaar uitgesproken op 6 juli 2011, in het bijzijn van de griffier.