

vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel

zaaknummer / rolnummer: C/09/432919 / KG ZA 12-1391

Vonnis in kort geding van 24 januari 2013

in de zaak van:

de vennootschap naar buitenlands recht
BAYER PHARMA AG (voorheen genaamd Bayer Schering Pharma AG),
gevestigd te Berlijn, Duitsland,
eiseres,
advocaat: mr. drs. A.F. Kupez te Amsterdam,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
SANDOZ B.V.,
gevestigd te Weesp,
gedaagde,
advocaat: mr. P. Burgers te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Bayer en Sandoz genoemd worden.

De zaak is voor Bayer mede behandeld door mr. B.J. Berghuis van Woortman en voor Sandoz door mr. D.F. de Lange, beiden advocaat te Amsterdam.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 12 december 2012 met 12 producties;
- de bij brief van 18 december 2012 door Bayer in het geding gebrachte aanvullende producties 13 en 14;
- de bij brief van 20 december 2012 door Bayer in het geding gebrachte aanvullende productie 15;
- de bij brief van 31 december 2012 door Bayer in het geding gebrachte aanvullende producties 16 en 17;
- de akte houdende overlegging producties van Sandoz, ontvangen op 28 december 2012, met producties 1 tot en met 7;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties van Sandoz, ontvangen op 2 januari 2013, met aanvullende productie 8;
- de mondelinge behandeling op 3 januari 2013 en de daarbij door partijen overgelegde pleitnotities.

1.2. Kort voor de zitting heeft Bayer Sandoz en de voorzieningenrechter op de hoogte gesteld van een uitspraak van de Italiaanse appelrechter in een procedure tussen Bayer en Industriale Chimica (hierna: IC), de producent van het hierna te bespreken door Sandoz

verhandelde drospirenon. Die uitspraak zou volgens Bayer van belang zijn voor het onderhavige kort geding, omdat daarin onder meer een oordeel zou zijn gegeven over de door Bayer gestelde equivalente maatregelen in de werkwijze van IC, welke stellingen ook in het onderhavige kort geding voorliggen. Een (volledige) vertaling van de uitspraak was nog niet beschikbaar, Bayer beschikte enkel over de Italiaanse uitspraak en een aantal door haar eigen octrooigemachtigde in het Engels vertaalde passages.

1.3. Het verzoek van Bayer de uitspraak als aanvullende productie in het geding te mogen brengen is ter zitting afgewezen omdat Sandoz het terechte bezwaar heeft gemaakt dat zij door het late tijdstip en het ontbreken van een vertaling niet adequaat zou kunnen reageren.

1.4. Vonnis is bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Bayer brengt onder de merknamen YASMIN en YAZ orale anticonceptiva op de Nederlandse markt. Deze middelen bevatten de werkzame stoffen drospirenon en ethinylestradiol.

2.2. Bayer is houdster van Europees octrooi EP 1 149 840 voor (in Nederlandse vertaling) “Drospirenon (6b,7b,15b, 16b-Dimethylene-3-oxo-17alpha-pregn-4-ene-21, 17-carbolactone, DRSP) met minder dan 0,2% onzuiverheden” (hierna: EP 840) en van Europees octrooi EP 0 918 791 (hierna: EP 791) voor een ‘Verfahren zur Herstellung von Drospirenon und Zwischenprodukte davon’. EP 840 is verleend op een aanvraag van 11 augustus 1997 met introeping van de prioriteitsdatum 12 augustus 1996. De verlening van EP 840 is gepubliceerd op 7 januari 2009. De aanvraag is afgesplitst van een aanvraag met nummer 97937562.3 die voortvloeit uit een internationale aanvraag PCT/EP97/04342 en die heeft geleid tot EP 791, met betrekking tot EP 840 ook wel aangeduid als het moederoctrooi. De verlening van EP 791 is gepubliceerd op 3 april 2002. EP 791 en EP 840 hebben gelding voor onder meer Nederland.

2.3. Tegen EP 840 is oppositie ingesteld door derde partijen. Bij beslissing van 3 november 2011 heeft de oppositie-afdeling van het Europees Octrooibureau EP 840 in gewijzigde vorm geldig geacht. Van deze beslissing is hoger beroep ingesteld. In de beroepsprocedure voor de Technische Kamer van Beroep (hierna: TKB) is Sandoz tussengekomen op voet van artikel 105 van het Europees Octrooiverdrag. Bij beslissing van 7 oktober 2012 heeft de TKB het octrooi na verdere beperking in stand gehouden. De enige conclusie van het octrooi luidt thans in de authentieke Duitse taal als volgt:

1. Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone, DRSP) durch Wasserabspaltung aus 6 β , 7 β , 15 β , 16 β -dimethylen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstan-21, 17-carbolacton durch Zugabe von p-Toluolsulfonsäure zu 6 β , 7 β , 15 β , 16 β -dimethylen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstan-21, 17-carbolacton.

In de Nederlandse vertaling luidt de conclusie als volgt:

1. Werkwijze voor de bereiding van drospirenon (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethyleen-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolacton, DRSP) door afsplitsing van water uit 6 β , 7 β , 15 β ,16 β -dimethyleen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstaan-21, 17-carbolacton door toevoeging van p-tolueensulfonzuur aan 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimethyleen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstaan-21, 17-carbolacton.

2.4. De beschrijving heeft in de beroepsprocedure wijzigingen ondergaan, die in de hieronder weergegeven afbeeldingen als handgeschreven tekst en doorhalingen zichtbaar zijn. De beschrijving houdt thans onder meer het volgende in:

Beschreibung

ein Verfahren zur Herstellung von

[0001] Die Erfindung betrifft Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP mit weniger als 0,2% Verunreinigung.

5 **[0002]** Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP, INN) ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt (DE 26 52 761 C2 und DE 30 22 337 A1) und die Herstellung der letzten 4 Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von Dimethylenpropinol keine der durchlaufenen Zwischenstufen Dimethylenpropanol und 5- β -OH-DRSP isoliert werden (siehe nachfolgendes Schema).

10 **[0003]** Eine analoge Synthese, jedoch unter Anwendung einer Pyridiniumdichromat-Oxidation ist aus dem Stand der Technik bekannt [Angew. Chemie, 21, 9, (1982), Seiten 696 - 697]. Ähnliche Synthesen zur Herstellung von steroidalen 17, 21-Carbolactonen werden auch innerhalb von EP-A-0 075 189 und EP-A-0 051 143 beschrieben, jedoch unter Beteiligung von mikrobiologischen Reaktionen. Oxidationen unter Beteiligung von Rutheniumverbindungen werden aber nicht darin offenbart.

15

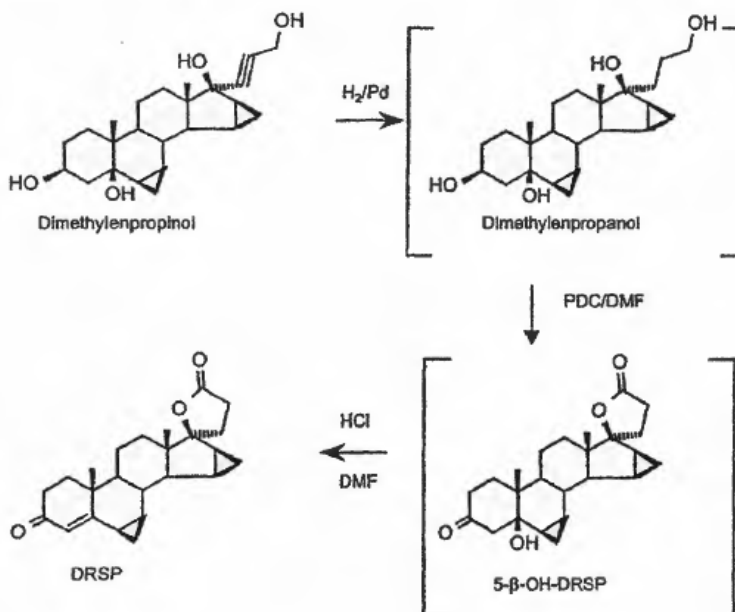
20

25

30

35

40



45 **[0004]** Das Dimethylenpropinol wird in THF mit Wasserstoff an Palladium-Kohle zum Dimethylenpropanol hydriert. Die so erhaltene Hydrierlösung, die das Propanol als Hauptprodukt und schwankende Anteile an Lactol enthält, wird ohne Isolierung und Zwischenaufarbeitung zum Drospirenon (DRSP) umgesetzt.

50 **[0005]** Hierzu wird zuerst ein Lösungsmittelwechsel von THF zu DMF vollzogen und anschließend das Propanol bei 40° C mit einem Überschuss von 3,7 Äquivalenten Pyridiniumdichromat (PDC) zu einem Gemisch von DRSP und 5- β -OH-DRSP oxidiert. Die 5- β -OH-Funktion im Oxidationsprodukt ist labil gegenüber Säuren, Lewisäuren und basischen Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, da in allen Fällen mit der Ausbildung des Δ -4,5-ungesättigten Ketons im Drospirenon ein thermodynamisch stabileres Produkt erhalten wird. Die Eliminierung der β -OH-Funktion im 5- β -OH-DRSP verläuft zum thermodynamisch stabileren Drospirenon und konnte nicht unterdrückt werden konnte.

55 **[0006]** Die Mischung enthält in der Regel wechselnde Anteile der beiden Komponenten, wobei das 5- β -OH-DRSP im allgemeinen als Hauptkomponente im Verhältnis von 2-3:1 vorliegt. In der letzten Stufe der Eintopfsequenz wird das Zweikomponenten-Gemisch durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in das DRSP, roh überführt.

[0007] In der Nachstehenden Tabelle sind die letzten vier Betriebsansätze zusammengefaßt.

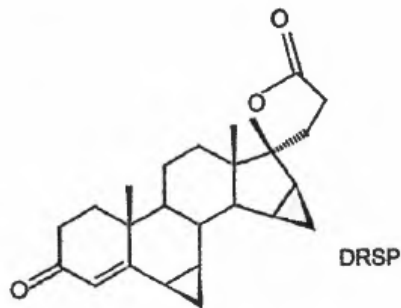
EP 1 149 840 B1

Ansatz	Ausbeute, roh (%)	Reinheit (100%-Methode)
1	57,2	98,9
2	63,7	99,09
3	46,5	99,18
4	58,3	98,81
Gesamt	mittlere Ausbeute: 56,4	mittlere Reinheit: 98,9

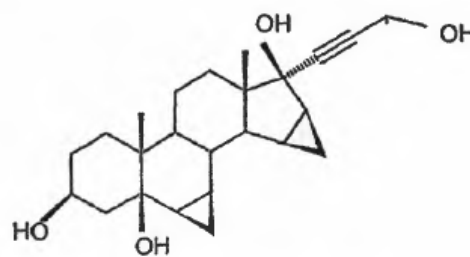
[0008] Im Mittel aller Betriebsansätze wird ausgehend vom Dimethylenpropinol eine theoretische Ausbeute von 56% DRSP, roh in einer HPLC-Reinheit von 98,9% erzielt.

[0009] Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen Herstellungsverfahrens für Drospirenon, welches selektiver und einfacher in der Durchführung ist, als jene aus dem Stand der Technik und außerdem ökologischer ist; (Einsparung einer Chromatid-oxidation).

[0010] Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Lehre der Ansprüche. Die in der Stammanmeldung beschriebene Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Drospirenon ($8\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)



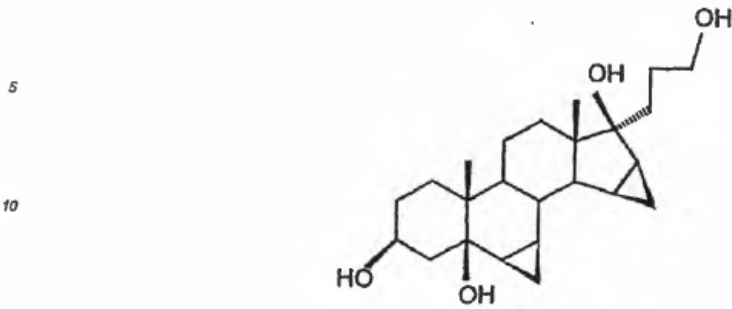
durch katalytische Hydrierung von 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)- $8\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene-5 β -androstane-3 $\beta,5,17\beta$ -triol



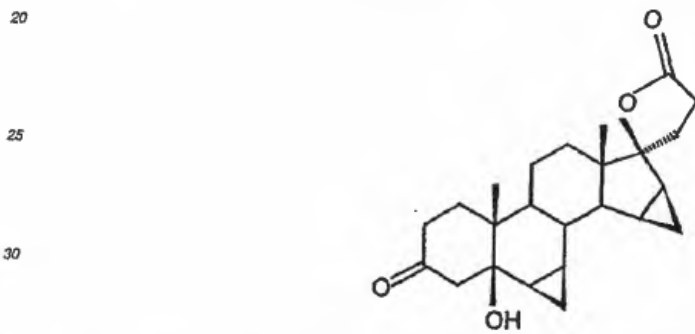
in das 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)- $8\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene-5 β -androstane-3 $\beta,5,17\beta$ -triol,

17.10.2012

EP 1 149 840 B1



15 [0011] Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalzes in das 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone



in dem in der Stammanmeldung beschrieben

35 und anschließender Wasserabspaltung.
[0012] Die Erfindung beinhaltet die anschließende Wassereleimierung von 5 β -OH-DRSP zum Drosipirenon ~~durch Zugabe einer Säure oder Lewisäure~~ *gemäß Anspruch.*
[0013] Analog zum bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik wird ~~im~~ Verfahren Dimethylenpropinol in THF mit Wasserstoff an Palladium-Kohle hydriert. Die Hydrierlösung wird anschließend einem Lösungsmittelwechsel von THF auf Acetonitril unterworfen. Die Acetonitril-Lösung wird mit einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid (1mol%) und 3 Äquivalenten Natriumbromat bei 40°-60° C gezielt zum 5 β -OH-DRSP oxidiert.
Trotz der großen Labilität des 5 β -OH-DRSP gegenüber Säuren, Lewisäuren wie beispielsweise der Chromverbindungen im alten Betriebsverfahren, starken Basen oder hohen Temperaturen, die in allen Fällen auf die hohe Triebkraft zur Bildung des thermodynamisch stabileren Δ -4,5-ungesättigten Ketons zurückzuführen ist, gelingt unter den gewählten Reaktionsbedingungen die selektive Synthese des 5 β -OH-DRSP, ohne das eine Drosipirenonbildung zu beobachten ist. Das 5 β -OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.
[0014] Die Ausbeuten liegen im Bereich von 68% bis 75% über die beiden Stufen Hydrieren und anschließende Oxidation.
50 [0015] Aus eigenen Versuchen ist bekannt, daß das Drosipirenon bei Säureeinwirkung nach zwei Reaktionswegen zersetzt werden kann. Einmal wird das Drosipirenon unter sauren Bedingungen leicht in das eplmere Isolacton überführt.

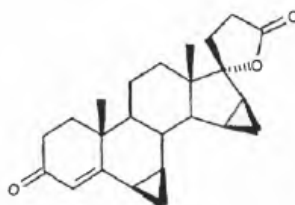
in der Stammanmeldung

55

17.10.2012

EP 1 149 840 B1

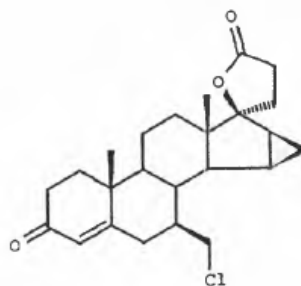
5



10

[0016] Das zweite Nebenprodukt entsteht durch einen HCl-Angriff auf die 6,7-Methylengruppe, der zu dem Ringöffnungsprodukt führt.

15



20

25

[0017] Beide Nebenprodukte, das Isolacton und das durch Säureeinwirkung gebildete Ringöffnungsprodukt, werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.

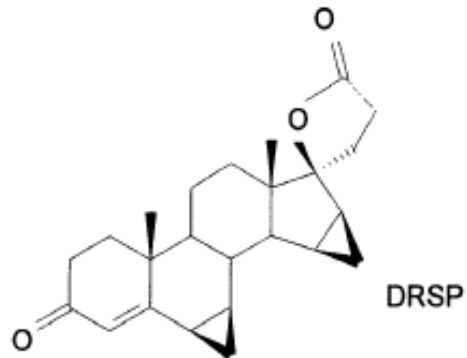
~~**[0018]** Bei der Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt. Die Gesamtausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis 72% d. Theorie.~~

~~**[0019]** Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form der PDC-Salze bislang zur Oxidation verwendet worden und hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyceln, so daß auch keine Gefahr für die Umwelt zu erwarten ist.~~

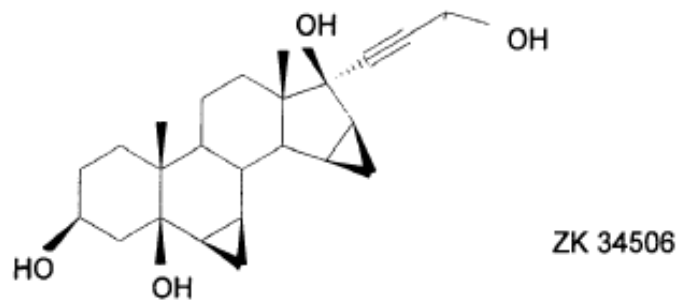
In navolging van de door partijen gebruikte terminologie zal 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimethyleen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstaan-21, 17-carbolacton hierna ook worden aangeduid als 5 β -OH-DRSP en zal p-tolueensulfonzuur ook pTSA worden genoemd.

2.5. De voor dit kort geding relevante conclusie 1 van EP 791 luidt als volgt.

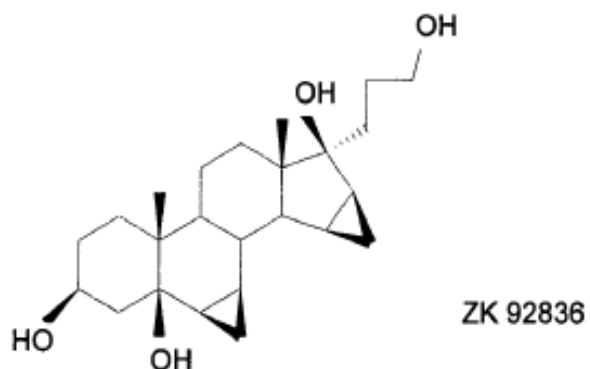
1. Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β); 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)



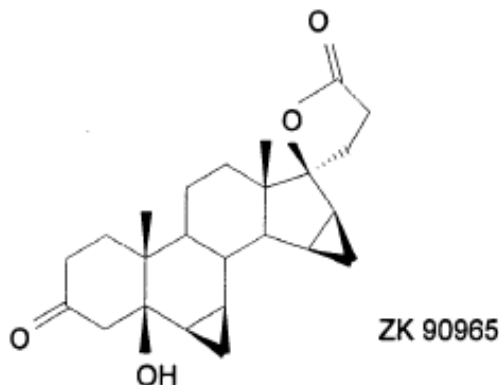
durch katalytische Hydrierung von 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 34506)



in das 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836)



anschließende Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalzes in das 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



und anschließende Wasserabspaltung.

2.6. De beschrijving van EP 791 omvat de volgende passages.

[0009] Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen Herstellungsverfahrens für Drospirenon, welches selektiver und einfacher in der Durchführung ist, als jenes aus dem Stand der Technik und außerdem ökologischer ist; (Einsparung einer Chromtrioxid-Oxidation).

[0012] Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxidation von Dimethylenpropanol ZK 92836 zum 5-(3-OH-DRSP ZK 90965 und die anschließende Wassereliminierung zum Drospirenon ZK 30595 in einem zweistufigen Verfahren. Solche Oxidationen werden beispielsweise innerhalb der WO-A-90/14344 an aliphatischen gesättigten α, ω -Diole zu den entsprechenden Lactonen beschrieben.

[0019] Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form der Pyridiniumdichromat-Salze bislang zur Oxidation verwendet wurden und hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyceln, so daß auch keine Gefährdung der Umwelt zu erwarten ist.

2.7. EP 791 is ook aan te merken als moederoctrooi voor de afgesplitste octrooiaanvraag EP-A 2 168 974 A2 (hierna: EP 974) van Bayer. Deze afgesplitste aanvraag, waarvan de beschrijving (nagenoeg) gelijk is aan die van EP 791, ziet op watereliminatie van 5- β -OH-DRSP door het toevoegen van een base of door het toepassen van hoge temperaturen. Conclusie 1 van EP 974 luidt als volgt.

1. Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone, DRSP) durch Wasserabspaltung aus 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimethylen-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstan-21,17-carbolacton durch Zugabe einer Base oder bei hohen Temperaturen.

2.8. Zowel Bayer als IC hebben voorts octrooien waarin andere werkwijzen voor het produceren van drospirenon onder bescherming wordt gesteld. IC is houdster van het op 14 november 2005 aangevraagde en op 15 december 2005 verleende EP 1 828 222, voor een "Process for the preparation of drospirenone". Bayer is houdster van het op 21 juli 2005 aangevraagde en op 6 augustus 2008 verleende EP 1 746 101 (EP 101), voor een "Verfahren zur Herstellung von 3-Oxo-pregn-4-en-21, 17-carbolactonen durch die metallfreie Oxidation von 17-(3-hydroxypropyl)-3, 17-dihydroxyandrostanen". Tot de eerstgenoemde van deze verbindingen is volgens paragraaf 0002 van de beschrijving van EP 101

drospirenon te rekenen. In beide octrooien wordt voor de oxidatiestap, die volgens de werkwijze van EP 791 met behulp van een rutheniumzout plaatsvindt, de organische verbinding TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine N-oxide) gebruikt. Het octrooi van Bayer vermeldt in de beschrijving onder meer het volgende.

[0002] ... Nachteilig bei den Oxidationsverfahren des Standes der Technik mit Chrom(VI)-Derivaten ist die deutlich ausgeprägte Nebenproduktbildung durch eine Vielzahl von Nebenreaktionen, wodurch die Isolierung des reinen Produktes erschwert, und die Ausbeute vermindert werden. Das Nebenproduktprofil wird zwar durch die Rutheniumkatalysierte Oxidation (EP 918791) verbessert und damit auch die Ausbeute erhöht. Allerdings ist die Verwendung von Übergangsmetallen in der Produktion pharmazeutischer Wirkstoffe generell mit dem Nachteil behaftet, dass die Entfernung von Schwermetallspuren stets mit einem erhöhten Aufwand verbunden ist. Darüber hinaus fallen in der Produktion große Mengen an schwermetallhaltigen Abfällen an, die nur aufwändig und teuer entsorgt werden können.

[0003] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, ein alternatives Verfahren zur Herstellung von 3-Oxo-pregn-4-en-21, 17-carbolactonen aus den entsprechenden 17-(3-hydroxypropyl)-3, 17-dihydroxyandrostanen zur Verfügung zu stellen, das ermöglicht die Zielverbindungen mit einer höheren Ausbeute und Reinheit herzustellen.

[...]

[0008] Im Angesicht des Standes der Technik ist es daher überraschend gewesen, dass sich die oxidative Lactonisierung am D-Ring und die Oxidation der sekundäre 3-Hydroxygruppe der 17-(3-hydroxypropyl)-3, 17-dihydroxyandrostanen der allgemeinen Formel I (insgesamt drei Oxidationsstufen) gleichzeitig unter milden Bedingungen in Gegenwart von katalytischen Mengen an TEMPO-Derivaten erfolgreich durchführen lässt.

[...]

2.9. Sandoz maakt onderdeel uit van de Sandoz-groep, de generieke farmaceutische divisie van Novartis. In september 2011 heeft Sandoz een marktvergunning verkregen om generieke varianten van Yasmin in Nederland op de markt te brengen, onder meer onder de naam Ethinylestradiol/Drospirenon Sandoz, hierna EE/DRSP Sandoz.

2.10. Sandoz vordert in een op 22 februari 2012 bij deze rechtbank aanhangig gemaakte bodemprocedure dat EP 840 nietig wordt verklaard. Het is thans de verwachting dat in deze zaak in april 2013 een mondelinge behandeling zal plaatsvinden.

2.11. Bij vonnis in kort geding van deze rechtbank van 27 juni 2012 werd Sandoz op vordering van Bayer veroordeeld inbreuk in Nederland op EP 840, onder andere door de productie en verhandeling van EE/DRSP Sandoz, te staken. De voorzieningenrechter oordeelde voorshands dat EP 840 geldig is. In dat kort geding stond tussen partijen vast dat EE/DRSP Sandoz drospirenon bevat dat wordt gemaakt volgens de door EP 840 geclaimde werkwijze.

2.12. Bij brief van 25 oktober 2012 heeft Sandoz Bayer er van op de hoogte gesteld dat IC, de producent van wie zij de drospirenon voor haar generieke producten betreft, haar werkwijze voor het produceren van drospirenon heeft gewijzigd. Sandoz stelt dat die aangepaste werkwijze buiten de beschermingsomvang van EP 840 valt omdat watereliminatie van 5 β -OH-DRSP onder vorming van drospirenon plaatsvindt met behulp

van pyridine en water onder basische omstandigheden, in plaats van door toevoeging van pTSA, zoals EP 840 voorschrijft. IC gebruikt in de oxidatiestap voorts geen rutheniumkatalysator maar TEMPO.

2.13. Sandoz heeft in december 2012 aangekondigd dat zij met haar generieke product op de Nederlandse markt komt. Zij adverteert op haar website met een aanbiedingsactie in de maanden december/januari in het kader van een herintroductie van EE/DRSP Sandoz 0,03/3mg.

3. Het geschil

3.1. Bayer heeft bij dagvaarding gevorderd, kort samengevat, dat de voorzieningenrechter Sandoz bij vonnis, voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad, veroordeelt:

PROVISIONEEL EN VOORWAARDELIJK:

op voorwaarde dat Sandoz niet toezegt om af te zien van verhandeling van EE/DRSP Sandoz voor de duur van de onderhavige procedure

a) zich met onmiddellijke ingang te onthouden van het maken van inbreuk op EP 918 791 en/of EP 1 149 840 door (onder andere) het produceren, aanbieden, verkopen, importeren en/of in voorraad houden in Nederland van inbreukmakende producten, waaronder EE/DRSP Sandoz, op straffe van een dwangsom, waarbij het provisioneel verbod gelding zal hebben voor de duur van het kort geding als hoofdzaak, en in ieder geval tot daarin vonnis zal zijn geweest;

IN DE HOOFDZAAK (HET KORT GEDING ALS HOOFDZAAK):

b) een gelijk inbreukverbod als hiervoor vermeld;

c) opgave van met de inbreuk behaalde winst, de wijze waarop deze winst is berekend, van afnemers, de verkoopprijs van de geleverde producten en de voorraad opgeslagen inbreukmakende producten, op straffe van een dwangsom;

d) een recall van inbreukmakende producten, op straffe van een dwangsom;

e) in de volledige volgens artikel 1019h Rv¹ te begroten proceskosten van Bayer;

f) de termijn zoals bedoeld in artikel 1019i Rv te stellen op zes maanden vanaf de dag waarop in deze zaak vonnis zal worden gewezen.

SUBSIDIAIR IN DE HOOFDZAAK:

g) de verhandeling van EE/DRSP Sandoz te beperken tot een maximum van x eenheden per maand, waarbij x gelijk is aan het aantal verkochte producten in de maand december 2012,

¹ Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering

en zich te onthouden van elke vorm van aanprijzing en/of reclame van EE/DRSP Sandoz, een en ander op straffe van dwangsommen zoals primair gevorderd;

een en ander tot aan de uitkomst van een door Bayer binnen één maand na datum van het vonnis in dit kort geding aanhangig te maken bodemprocedure onder het versneld regime in octrooizaken;

h) de volledige volgens artikel 1019h Rv te begroten proceskosten van Bayer.

3.2. Ter zitting heeft Bayer haar eis gewijzigd. Zij heeft het provisioneel gevorderde voorwaardelijk gemaakt aldus dat zij deze maatregelen thans vordert voor het geval in dit kort geding niet op of vóór 24 januari 2013 vonnis wordt gewezen.

3.3. Bayer legt aan haar vorderingen ten grondslag dat de generieke drosiprenon bevattende producten van Sandoz moeten worden aangemerkt als rechtstreeks verkregen door toepassing van de in EP 840 en EP 791 geoctrooieerde werkwijzen en dat Sandoz door de verhandeling ervan in Nederland daarom inbreuk maakt. Voor zover de werkwijze van IC afwijkt van de octrooien is volgens Bayer sprake van equivalente maatregelen.

3.4. Sandoz voert gemotiveerd verweer.

3.5. Op de stellingen van partijen wordt hierna – voor zover van belang – nader ingegaan.

4. De beoordeling

(Spoedeisend) belang

4.1. Gezien de verhandeling van EE/DRSP Sandoz op de Nederlandse markt vanaf 1 december 2012 en de door Bayer gestelde inbreuk op haar octrooirechten, heeft Bayer een spoedeisend belang bij de gevorderde voorlopige voorzieningen.

4.2. Daaraan doet niet af, zoals Sandoz heeft gesteld, dat Bayer al veel langer op de hoogte is van de door IC gevolgde werkwijze, die naar Bayer meent onder het beschermingsbereik van EP 791 valt, en dat Bayer zich niettemin niet eerder op inbreuk op dit octrooi heeft beroepen. Voor dat laatste bestond geen noodzaak omdat Bayer eerder met een beroep op EP 840 een verbod op verhandeling van EE/DRSP Sandoz in Nederland heeft verkregen. Dat Bayer eerder EP 791 niet heeft ingeroepen kan dan ook geen aanleiding zijn aan te nemen dat kennelijk spoedeisend belang bij een verbod op inbreuk op dit octrooi ontbreekt.

4.3. Bij het vonnis van 27 juni 2012 is Sandoz reeds verboden inbreuk te maken op EP 840 door de verhandeling van EE/DRSP Sandoz in Nederland. Ook dit gegeven neemt het (spoedeisend) belang van Bayer bij de thans gevorderde maatregelen niet weg, omdat de door IC gevolgde werkwijze inmiddels is gewijzigd, zodat geenszins zeker is dat de verhandeling van de volgens de gewijzigde werkwijze geproduceerde drosiprenon door dat eerdere verbod wordt getroffen.

Inbreuk

4.4. De beschermingsomvang van een in Nederland geldend octrooi wordt overeenkomstig artikel 69 lid 1 EOV² en het daarmee overeenstemmende artikel 53 lid 2 ROW 1995³ bepaald door de inhoud van de conclusies waarbij de beschrijving en de tekeningen tot uitleg van de conclusies dienen. Bij toepassing van dit criterium is het bij artikel 69 behorende Uitlegprotocol in aanmerking te nemen.⁴ Volgens dit protocol moet het midden worden gehouden tussen een letterlijke, niet contextgebonden uitleg van de conclusies en een uitleg waarbij de conclusies alleen als richtlijn dienen voor de bepaling van de beschermingsomvang en waarbij wordt gekeken naar hetgeen de uitvinder in de ogen van de gemiddelde vakman heeft willen beschermen. De uitleg moet tussen deze twee uitersten het midden houden, waarbij zowel een redelijke bescherming aan de octrooihouder als een redelijke rechtszekerheid aan derden wordt geboden. In deze beschouwing dienen volgens het protocol eveneens equivalenten te worden betrokken.

4.5. Partijen zijn het erover eens dat het door IC toegepaste proces niet letterlijk voldoet aan (conclusie 1) van EP 791 omdat in de oxidatiestap waarin ZK 92836 wordt omgezet in 5 β -OH-DRSP de stof TEMPO wordt gebruikt in plaats van een rutheniumzout. Volgens Bayer vervult TEMPO hier echter in wezen dezelfde functie op in wezen dezelfde wijze met hetzelfde resultaat en is daarom het gebruik van TEMPO in plaats van een rutheniumzout aan te merken als een equivalente maatregel. Om vergelijkbare redenen is dat proces volgens Bayer inbreukmakend op EP 840. IC gebruikt voor de waterafsplitsing van 5 β -OH-DRSP basisch pyridine en water in plaats van het zuur pTSA, maar afsplitsing door middel van een base moet volgens Bayer eveneens als equivalente maatregel worden aangemerkt.

4.6. Sandoz bestrijdt dat de oxidatiestap op in wezen dezelfde wijze plaatsvindt. Zij wijst onder meer op het volgende.

4.6.1. Ruthenium is een zwaar overgangsmetaal, TEMPO een organische verbinding. De molecuulstructuren van een rutheniumzout en TEMPO zijn zeer verschillend. Bayer maakt niet duidelijk dat deze chemisch zeer verschillende stoffen op dezelfde wijze werken. Haar bewering, gebaseerd op het als productie 11 overgelegde rapport van de door haar ingeschakelde deskundige prof. dr. H.C.J. Ottenheijm, dat de omzetting verloopt via dezelfde tussenproducten, is niet vol te houden omdat Ottenheijm erkent dat hij niet weet in welke volgorde de verschillende oxidaties plaatsvinden.

4.6.2. Bovendien heeft het gebruik van TEMPO voordelen ten opzichte van het gebruik van een rutheniumzout. Ruthenium is een kostbare en zeer giftige stof, waarvan het eindproduct slechts zeer geringe restanten mag bevatten, zodat een ingewikkelde en kostbare zuiveringstap moet worden toegepast. Voor TEMPO geldt dit niet. TEMPO is bovendien een selectievere katalysator en leidt daarom tot minder nevenreacties. Voor de TEMPO-oxidatie bij de drospirenonsynthese hebben dan ook zowel IC als Bayer de hiervoor onder 2.8. vermelde octrooien verkregen.

² Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooiverdrag)

³ Rijksoctrooiwet 1995

⁴ Vergelijk ook H.R. 25 mei 2012, LJN BV3680 (AGA / Occlutech) onder 4.2.2.

4.7. Bayer heeft aangevoerd dat de voorzieningenrechter zich zou dienen te richten naar het oordeel van de Italiaanse rechter in de hiervoor onder 1.2. vermelde procedure. Deze zou hebben geoordeeld dat het gebruik van TEMPO als equivalente maatregel moet worden beschouwd.

4.8. Vooropgesteld moet worden dat de voorzieningenrechter tot een zelfstandig voorlopig oordeel dient te komen, met dien verstande dat hij zich dient te richten naar relevante beslissingen van de Nederlandse bodemrechter in zaken tussen dezelfde partijen. Relevante beslissingen van andere nationale rechters worden vanzelfsprekend eveneens bij de oordeelsvorming betrokken wanneer deze worden overgelegd, ook al is de voorzieningenrechter daar niet aan gebonden. De beslissing van de Italiaanse rechter, waarop Bayer zich beroept, is echter niet tijdig in dit kort geding overgelegd, zodat de voorzieningenrechter geen kennis kan nemen van de omstandigheden van de zaak en de overwegingen van de rechter. Inzichten die daaraan zijn te ontleen, kunnen dus geen invloed hebben op het voorlopige oordeel.

4.9. Vooralsnog ziet de voorzieningenrechter geen aanleiding om aan te nemen dat TEMPO niet alleen dezelfde functie vervult als het rutheniumzout en tot hetzelfde resultaat leidt, maar dat ook de oxidatie tot 5 β -OH-DRSP op in wezen dezelfde wijze plaatsvindt als in de door Bayer geïmplementeerde werkwijze. Bayer geeft onvoldoende concreet inzicht in de wijze waarop in beide gevallen de oxidatie plaatsvindt en bestrijdt ook niet, althans niet gemotiveerd, dat TEMPO een selectievere katalysator is en tot minder bijproducten leidt. Dit wijst eerder in de richting van een afwijkende wijze van oxidatie (en mogelijk een wezenlijk ander resultaat).

4.10. Anders dan Bayer hecht de voorzieningenrechter in dit verband ook belang aan de niet bestreden voordelen van het gebruik van TEMPO boven een rutheniumzout, met name de geringere toxiciteit van TEMPO. EP 791 beschouwt als belangrijk voordeel van de geïmplementeerde werkwijze ten opzichte van de stand van de techniek dat het gebruik van toxische chroomverbindingen kan worden vermeden (vergelijk de hiervoor, onder 2.6. weergegeven paragraaf 0019). Het ligt dan weinig voor de hand het gebruik van TEMPO, waarmee het gebruik van toxische verbindingen nog verder wordt teruggedrongen, als equivalent te beschouwen. Ook dit wijst eerder in de richting van een wezenlijk andere wijze van oxidatie (en/of een ander resultaat).

4.11. Gezien het voorgaande moet vooralsnog worden geconcludeerd dat geen sprake is van een equivalente maatregel. De voorzieningenrechter ziet geen reden om, zoals door Bayer bepleit, gezien de belangrijke mate van vernieuwing die EP 791 zou hebben gebracht anders te oordelen.

4.12. Evenmin kan voorshands worden geoordeeld dat de door IC toegepaste waterafplitsing door middel van basisch pyridine en water equivalent is aan het gebruik van pTSA. Ook hier geldt dat Bayer onvoldoende inzichtelijk heeft gemaakt dat de waterafplitsing op in wezen dezelfde wijze plaatsvindt. Prof. Ottenheim heeft ter zitting bij repliek weliswaar – aan de hand van een door Sandoz in het geding gebrachte verklaring van prof. Groen – toegelicht hoezeer de door Sandoz toegepaste werkwijze volgens hem gelijk is aan de geïmplementeerde, maar dat is voorshands onvoldoende, te laat en te summier gedaan om Sandoz in staat te stellen adequaat te reageren en om de voorzieningenrechter in

staat te stellen een en ander adequaat te beoordelen, zodat in het kader van dit kort geding Bayer op dit punt niet gevolgd kan worden.

4.13. Daarnaast verzet de rechtszekerheid waarop derden aanspraak kunnen maken zich er tegen aan te nemen dat sprake is van een equivalente maatregel. Volgens Bayer weet de gemiddelde vakman dat de waterafplitsing van 5β -OH-DRSP kan plaatsvinden door zowel zuren als door basen omdat 5β -OH-DRSP onder inwerking van beide zeer labiel is. Ook de beschrijving van EP 840 maakt hier melding van in de hiervoor weergegeven paragrafen [0005] en [0013]. Sandoz wijst er terecht op dat, wanneer onder die omstandigheden de octrooihouder er voor kiest uitsluitend waterafplitsing onder inwerking van een zuur te claimen (in EP 840, zo blijkt uit de thans geldende conclusietekst, beperkt tot pTSA), derden er in beginsel van mogen uitgaan dat de beschermingsomvang van het octrooi zich kennelijk daartoe beperkt en niet mede omvat afsplitsing door middel van een base.

4.14. Bayer heeft opgemerkt dat de waterafplitsing door middel van een base niet is aan te merken als een geopenbaarde, maar niet geclaimde uitvoeringsvariant, omdat de TKB zou hebben geoordeeld dat er in de beschrijving geen basis is voor waterafplitsing door middel van zuren of Lewiszuren en er dus ook geen basis is voor basische watereliminatie. Een dergelijk oordeel van de TKB is echter in de overgelegde beslissing niet te vinden, daargelaten wat daarvan de consequentie zou moeten zijn.

4.15. Sandoz wijst in dit verband verder terecht nog op het belang van de hiervoor onder 2.7. vermelde afgesplitste octrooiaanvraag EP 974 van Bayer, waarin zij juist bescherming claimt voor een werkwijze waarbij drospirenon wordt gevormd uit 5β -OH-DRSP door waterafplitsing onder inwerking van een base bij hoge temperatuur. Tegen de achtergrond van het verbod op dubbele octrooiering, vinden derden ook hierin voornamelijk een aanwijzing dat geen sprake is van een equivalente maatregel als in de onderhavige procedure door Bayer bepleit, maar van een werkwijze die in de visie van de Bayer (uitsluitend) door EP 974 wordt beschermd. Dat Bayer, zoals zij ter zitting heeft aangevoerd, niet het voornemen heeft de aanvraag in de huidige vorm door te zetten, doet daaraan niet af.

Slotsom

4.16. Gezien het bovenstaande moeten de vorderingen worden afgewezen met veroordeling van Bayer in de proceskosten, die aan de zijde van Sandoz conform de tussen partijen op dit punt bereikte overeenstemming zullen worden begroot op € 65.000,=. Aan de provisionele vordering wordt niet toegekomen nu de daaraan verbonden voorwaarde niet is vervuld.

4.17. Ter zitting heeft Bayer nog bepleit dat de subsidiair gevorderde maatregel (een status quo bevel) op grond van een belangenafweging zou moeten worden toegewezen, zelfs indien de voorzieningenrechter voorshands van oordeel zou zijn dat geen inbreuk wordt gemaakt. Dit standpunt moet worden verworpen omdat een dergelijke vordering niet kan worden getroffen uitsluitend op de grond dat Bayer daarbij belang heeft.

5. De beslissing

De voorzieningenrechter:

- 5.1. wijst de vorderingen af;
- 5.2. veroordeelt Bayer in de kosten van het geding, aan de zijde van Sandoz tot op heden begroot op € 65.000,=.
- 5.3. verklaart de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. P.G.J. de Heij en in het openbaar uitgesproken op 24 januari 2013 in aanwezigheid van de griffier mr. R.P. Soullié.