

arrest

GERECHTSHOF 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

Zaaknummer : 200.069.117/01
Zaak-/rolnummer: 314398 / HA ZA 08-2126

Walter Zwart

090-3023673

arrest d.d. 27 september 2011

inzake:

de vennootschap naar vreemd recht
ELI LILLY AND COMPANY LIMITED,
gevestigd te Basingstoke, Hampshire, Verenigd Koninkrijk,
appellante,
hierna ook te noemen: Lilly,
procesadvocaat: mr P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage,
behandelend advocaat: mr L. Oosting te Amsterdam,

tegen:

1. de vennootschap naar vreemd recht **RATIOPHARM GMBH**,
gevestigd te Ulm, Duitsland,
2. **RATIOPHARM NEDERLAND B.V.**,
gevestigd te Zaandam,
3. **RATIOPHARM B.V.**,
gevestigd te Zaandam,
geïntimeerden,
hierna ook te noemen: Ratiopharm (in het enkelvoud),
procesadvocaat: mr J.P. van Ginkel te 's-Gravenhage,
behandelend advocaten: mrs S.A. Klos en M.M. Truijens, beiden te Amsterdam.

Het geding

Lilly is bij exploit van 18 juni 2010, gevolgd door een herstelexploot van 13 juli 2010, in hoger beroep gekomen van het vonnis van 24 maart 2010 van de rechtbank 's-Gravenhage, gewezen tussen Ratiopharm als eiseres(sen) en haar (Lilly) als gedaagde en heeft daarbij vier grieven tegen het vonnis aangevoerd. Ratiopharm heeft bij memorie van antwoord de grieven bestreden en de gronden van haar eis voorwaardelijk aangevuld als is vermeld in die memorie.

Vervolgens hebben partijen hun zaak doen bepleiten aan de hand van pleitnotities, Lilly door haar voornoemde behandelen advocaat en Ratiopharm door mr Klos voornoemd. Daarbij hebben partijen producties in het geding gebracht (Lilly: producties L25 tot en met L 33 en

zaaknummer 200.069.117/01

productie L34 (proceskostenspecificatie), Ratiopharm: producties R54 tot en met R57 en productie R58 (proceskostenspecificatie).

Ten slotte hebben partijen arrest gevraagd.

Op verzoek van het hof is door Ratiopharm nog een volledig exemplaar van productie R15 aan het hof toegezonden.

Beoordeling van het hoger beroep

1. De door de rechtbank als vaststaand aangemerkte feiten, weergegeven in het vonnis onder 2, zijn niet weersproken, zodat ook het hof van die feiten zal uitgaan.

2. In dit geding heeft Ratiopharm gevorderd vernietiging van het (Nederlandse deel van het) Europese octrooi EP 0 454 436 en nietigverklaring van het Nederlandse ABC nummer 970015. De rechtbank heeft het door Ratiopharm gevorderde toegewezen.

3.1 Lilly is houdster van het Europese octrooi EP 0 454 436 B1 (hierna ook te noemen EP '436 of 'het octrooi') dat blijkens de korte aanduiding (in de authentieke Engelse taal) is verleend voor "Pharmaceutical compounds". De aanvraag voor het octrooi is ingediend op 24 april 1991 met een beroep op voorrang van 25 april 1990 berustend op de Britse octrooiaanvraag GB 9009229. De vermelding van de verlening van het octrooi is gepubliceerd op 13 september 1995.

Het octrooi is verleend voor een groot aantal landen, waaronder Nederland. Op het octrooi zijn als uitvinders vermeld: J.K. Chakrabarti, T.M. Hotten en D.E. Tupper. Tegen het octrooi is geen oppositie ingesteld.

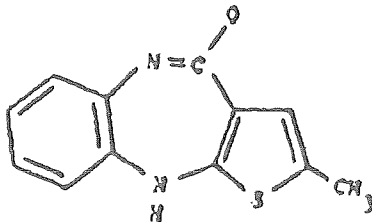
Het octrooi, dat op 23 april 2011 is geëxpireerd, is als basisoctrooi ingeroepen bij de op 21 maart 1997 ingediende aanvraag voor een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen, verleend op 20 mei 1997 onder nr. 970015. Bij deze aanvraag is, als eerste vergunning voor het in de handel brengen van het product als geneesmiddel (onder de naam Zyprexa®), een beroep gedaan op de op 26 september 1996 afgegeven vergunningen nrs. EU/1/96/022/001 tot en met EU/1/96/022/010. Het op deze aanvraag afgegeven certificaat 970015 (hierna ABC '015) voor de werkzame stof 'Olanzapine, desgewenst in de vorm van een zuuradditiezout' is van kracht tot en met 26 september 2011.

3.2 De (onder meer voor Nederland geldende) conclusies luiden als volgt:

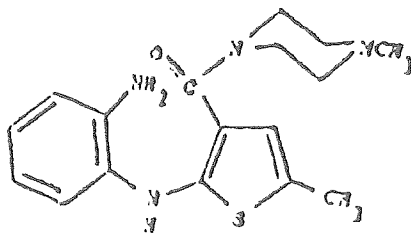
1. *2-Methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine, or an acid addition salt thereof.*
2. *2-Methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.*
3. *2-Methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine.*
4. *A compound according to claim 2 or 3 for use as a pharmaceutical.*
5. *The use of a compound according to claim 2 or 3 for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder of the central nervous system.*
6. *The use of a compound according to claim 2 or 3 for the manufacture of a medicament for the treatment of schizophrenia.*
7. *The use of a compound according to claim 2 or 3 for the manufacture of a medicament for the treatment of a schizophreniform disease.*
8. *The use of a compound according to claim 2 or 3 for the manufacture of a medicament for the treatment of acute mania.*
9. *The use of a compound according to claim 2 or 3 for the manufacture of a medicament for the treatment of mild anxiety states.*

zaaknummer 200.069.117/01

10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 2 together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.
11. A dosage unit form comprising from 0.1 to 20 mg of a compound according to claim 2.
12. A dosage unit form comprising from 0.5 to 10 mg of a compound according to claim 2.
13. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 3 together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.
14. A pharmaceutical composition in capsule or tablet form comprising 0.1 to 20 mg of the compound of claim 3.
15. A pharmaceutical composition in capsule or tablet form comprising 0.5 to 10 mg of the compound of claim 3.
16. A pharmaceutical composition in capsule or tablet form comprising from 2.5 to 5 mg of the compound of claim 3 together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.
17. A pharmaceutical injection which in unit dosage form comprises 0.1 to 20 mg of a compound according to claim 2 or 3.
18. A pharmaceutical injection which in unit dosage form comprises 0.5 to 10 mg of a compound according to claim 2 or 3.
19. A pharmaceutical injection according to claim 17 or 18 which is a sustained release formulation for intra-muscular injection.
20. A process for producing a compound according to claim 1, which comprises
(a) reacting *N*-methylpiperazine with a compound of the formula



in which *Q* is a radical capable of being split off, or
(b) ring-closing a compound of the formula



21. A compound of the formula

zaaknummer 200.069.117/01

in which Q is -NH₂, -OH or -SH, and when Q is -NH₂ salts thereof.

22. A compound according to claim 21 in which Q is -NH₂, or a salt thereof.

4. Lilly betoogt dat de rechtbank in haar vonnis buiten de stellingen van Ratiopharm om heeft beslist dat de conclusies 10-22 niet inventief zijn ten opzichte van Schauzu (te weten: de publicatie "A Free-Wilson Study of 4-Piperazinyl-10H-thienobenzodiazepine Analogues" van H.G. Schauzu en P.P. Mager in Pharmazie 38, H.8 (1983) (prod. 11 Ratiopharm) en dat de rechtbank ten onrechte heeft geoordeeld dat zij (Lilly) enige - vermeende - stellingen van Ratiopharm niet heeft weersproken. Wat daarvan ook zij, het hoger beroep strekt er mede toe partijen de gelegenheid te bieden tot het verbeteren en aanvullen van hetgeen zij zelf bij de procesvoering in eerste aanleg hebben gedaan of nagelaten (HR 22-1-1999, NJ 1999, 715), hetgeen in casu in hoger beroep is geschied.

5. De grieven 1, 2 en 3 strekken ten betoge dat de rechtbank ten onrechte heeft overwogen dat olanzapine direct en ondubbelzinnig is geopenbaard in de publicatie van Schauzu, dat de conclusies 1-9 van het octrooi, -en voorwaardelijk, voor het geval wordt geoordeeld dat Schauzu olanzapine openbaart - de conclusies 4-9 niet nieuw zijn ten opzichte van Schauzu, alsmede dat de conclusies 10-22 niet inventief zijn ten opzichte van Schauzu. Grief 4 is gericht tegen de vernietiging van het octrooi. Voorts betoogt Lilly dat de andere door Ratiopharm aangevoerde nietigheidsargumenten niet opgaan.

6. Ratiopharm stelt thans ter onderbouwing van de door haar gevorderde vernietiging:

- de conclusies 1-9 zijn niet nieuw in het licht van Schauzu;
- de conclusies 1-9 zijn niet nieuw in het licht van Chakrabarti I (prod. R13);
- de conclusies 1-9 missen inventiviteit in het licht van Chakrabarti I;
- de conclusies 10-22 missen eveneens inventiviteit in het licht van Chakrabarti I of D1 (te weten: het octrooi GB 1 533 235) in combinatie met de algemene vakkennis;
- ook vormt olanzapine een willekeurige selectie die niet aan de eisen van een geldige selectie-uitvinding voldoet;
- de conclusies 1, 2, 4-9 en 10-22 zijn nietig wegens gebrek aan nieuwheid en/of inventiviteit, omdat de verbinding olanzapine geen uitvinding behelst en de genoemde conclusies geen aanvullende materie claimen die voor zelfstandige octrooibeschermtng in aanmerking komt.

7. In deze procedure is door partijen een groot aantal rapporten van (partij)deskundigen ingediend, welke ter wille van de duidelijkheid hieronder worden vermeld:

Van de zijde van Lilly:

- verklaring van G. Paterson van 11-02-2008 (prod. L1);
- verklaring van Dr. I.A. Pullar van 10-12-2004 (prod. L2);
- verklaring van Prof. dr. G.J.M Martens en Prof. Dr. A.R. Cools van 11-08-2008 (prod. L3);
- verklaring van Prof. G.M. Goodwin van 06-10-2008 (prod. L9);
- verklaring van Dr. I.A. Pullar van 02-10-2008 (prod. L10);
- verklaring van Prof. D.E. Nichols van 12-08-2008 (prod. L4);
- verklaring van Prof. dr. G.J.M Martens en Prof. Dr. A.R. Cools van 22-12-2009 (prod. L22)
- verklaring van G. Paterson van 22-12-2009 (prod. L21);
- verklaring van Prof. B. Zwanenburg van 15-04-2011 (prod. L25).
- verklaring van Prof. G.M. Goodwin van 20-04-2011 (prod. L28);

zaaknummer 200.069.117/01

- verklaring van Prof. dr. J.E. Bauer van 17-04-2011 (prod. L29);
- verklaring van Prof. R. Thisted van 14-04-2011 (prod. L30).

Van de zijde van Ratiopharm:

- verklaring van Dr. J.S. de Graaf van 19-03-2008 (prod. R12);
- verklaring van Dr. J.S. de Graaf van 28-03-2008 (prod. R17);
- verklaring van Dr. J.S. de Graaf van 20-12-2008 (prod. R36);
- verklaring Prof. dr. A. Kleemann van 19-03-2008 (prod. R16);
- verklaring Prof. dr. A. Kleemann van 10-12-2008 (prod. R30);
- verklaring van Prof. D. Healy van 29-8-2007 (prod. R40);
- verklaring van Dr. P. Leber van 28-03-2006 (prod. R41);
- verklaring van Dr. D. Greco van 27-03-2006 (prod. R42);
- verklaring van Dr. P. Pentel van 28-03-2006 (prod. R43);
- verklaring van Prof. D. Healy van 27-03-2006 (prod. R44);
- verklaring van Prof. R. Rosenheck van 30-03-2006 (prod. R45);
- verklaring van Prof. dr. Groen van 11-05-2011 (prod. R54);
- verklaring van Dr. R.J. Diamond van 11-05-2011 (prod. R55);
- verklaring van Dr. D.S. Greco van 11-05-2011 (prod. R56);
- verklaring van Dr. P. Pentel van 11-05-2011 (prod. R57).

Nieuwheid

Schauzu

8.1 Volgens de titel van de publicatie van Schauzu heeft deze publicatie naar het oordeel van het hof betrekking op bepaalde 'thienobenzodiazepines', in de titel aangeduid met '4-Piperazinyl-10H-thienobenzodiazepine Analogues'. De afgebeelde structuurformule toont echter geen 4-piperazinyl-10H-thienobenzodiazepines, maar 4-piperidinyl-10H-thienobenzodiazepines.

8.2 Lilly heeft betoogd dat de rechtbank ten onrechte heeft geoordeeld dat de gemiddelde vakman (hierna: de vakman) onmiddellijk en zonder twijfel zal concluderen dat Schauzu fouten bevat. In het geval dat de vakman wel tot de conclusie zou komen dat Schauzu fouten bevat, beschrijft Lilly zes mogelijkheden voor interpretatie en/of correctie van de publicatie van Schauzu; zoals overwogen komt in deze publicatie de structuurformule niet overeen met de titel van de publicatie, hetgeen hierna in 8.4 e.v. nader zal worden besproken. De rechtbank is uitgegaan van de zesde mogelijkheid, waarbij de fout wordt gecorrigeerd door substitutie van een stikstofatoom op de 1^e positie van de structuurformule. Volgens de tweede mogelijkheid zou de vakman na te noemen publicatie van Chakrabarti raadplegen en de structuurformule in Schauzu dienovereenkomstig corrigeren door substitutie van een stikstofatoom op positie 1 en een fluoratoom op positie 7.

8.3 Ratiopharm heeft aangevoerd dat de zesde mogelijkheid de enige (serieuze) mogelijkheid is en dat de conclusies 1- 9 van het octrooi aldus niet nieuw zijn in het licht van Schauzu. Volgens Ratiopharm (pleitnotities hoger beroep, in het bijzonder onder 25, 30, 33, 48 en 50) bevat de structuurformule een 'banaal zelffoutje' dat de gemiddelde vakman direct zal onderkennen, namelijk dat in de weergegeven piperidinyl-ring in positie 1 per abuis een stikstofatoom (N) is weggevallen, welk 'zelffoutje' de vakman vanzelfsprekend onmiddellijk in gedachten zal corrigeren, omdat daarmee de volgens de titel vereiste 4-piperazinyl-ring wordt verkregen en omdat daarmee ook de posities 2 en 5 die eveneens in die ring zijn

zaaknummer 200.069.117/01

getekend 'kloppen' (d.w.z. in die ring zijn weergegeven volgens de IUPAC-nomenclatuur). Met deze dwingend logisch vanzelfsprekende correctie is met verbinding 11 in 'Table 1' van Schauzu olanzapine volgens conclusies 1 en 3 van het octrooi op directe en ondubbelzinnige wijze aan de gemiddelde vakman, gebruikmakend van zijn algemene vakkennis, expliciet of impliciet geopenbaard, aldus Ratiopharm.

8.4 Lilly heeft nog gesteld (pleitnotities hoger beroep, onder 2.7 tot en met 2.12), dat de algemene regel is dat van de letterlijke -niet gecorrigeerde- openbaring van een document moet worden uitgegaan bij de beoordeling van nieuwigheid en dat van deze algemene regel alleen mag worden afgeweken in het uitzonderlijke geval dat het zonder twijfel ('*beyond doubt*') vaststaat en het '*unequivocably proven*' is dat het document uit de stand der techniek '*manifestly erroneous*' is.

De 'letterlijke openbaring' van Schauzu, welke de vakman in de twaalf verbindingen volgens de afgebeelde structuurformule met piperidinyl-ring zal zien, openbaart olanzapine niet.

8.5 Het hof overweegt als volgt. Olanzapine heeft de formule: 2-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine en wordt ook wel aangegeven met de formule: 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine, wanneer het zwavelatoom met 1 wordt aangeduid en de nummering tegen de klok ingaat (zie het octrooischrift, blz. 4 regel 1-19).

In de tweede alinea van de publicatie van Schauzu wordt ten aanzien van de daarin weergegeven 'thienobenzodiazepines' vermeld: "*The substituents of the basic molecule are listed in Table 1*", welke alinea wordt gevolgd door een afbeelding van de structuurformule van het '*basic molecule*' met onder deze structuurformule '*Table 1*' waarin de '*Substituents*' en de '*Experimentally Obtained and Theoretically Calculated log I₅₀ Values*' van twaalf geanalyseerde thienobenzodiazepines (aldaar 'Benzodiazepine Derivatives' genoemd) worden weergegeven, alsmede twee '*Reference compounds: Clozapine (log I₅₀=2.40) en haloperidol (log I₅₀=1.04)*'.

Zoals hierboven onder 8.1 is overwogen, toont Schauzu in de afgebeelde structuurformule geen 4-piperazinyl-10H-thienobenzodiazepines, dus ook niet olanzapine dat een 4-methyl-1-piperazinyl-groep heeft, maar 4-piperidinyl-10H-thienobenzodiazepines, hoewel in Schauzu het woord 'piperidinyl' voor de op positie 4 van het basismolecuul gesubstitueerde ring niet voorkomt. Dat de vakman op het onderhavige vakgebied echter deze ring zonder meer herkent als een 'piperidinyl' en niet in gedachten vervangt door een 'piperazinyl' wordt bevestigd door de samenvattingen van Schauzu in de CAS (Chemical Abstracts) en Beilstein databanken (prod. L6, Lilly), waarin de titel (met 'piperazinyl') is gehandhaafd en de ring in de getoonde structuurformule (woordelijk) is gekarakteriseerd als een piperidinyl-ring (vgl. CA Index Name: 10H-Thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine, 3-methyl-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-, respectievelijk Substance Identification, Chemical Name, 2-methyl-10-(1-methyl-piperidin-4-yl)-4H-3-thia-4,9-diaza-benzof[azulene]).

Aldus bestaat er voor de vakman een tegenstrijdigheid tussen de titel en de afgebeelde structuurformule; de vraag rijst dus of de titel onjuist is dan wel de afgebeelde structuurformule een fout bevat.

Bij de beantwoording van deze vraag zal de vakman die in de (wetenschappelijke) inhoud van het Schauzu-artikel is geïnteresseerd, ongetwijfeld opmerken dat, zoals Lilly terecht heeft gesteld (pleitnotities hoger beroep, onder 2.15) en door Ratiopharm niet voldoende is weersproken, Schauzu een beknopte publicatie is, welke -in tegenstelling tot gebruikelijke artikelen op het vakgebied van de organische/farmaceutische chemie- geen '*Experimental section*', geen '*Materials & Methods section*' en geen verwijzing naar een toekomstige publicatie van experimentele gegevens bevat; het zal daardoor voor de vakman duidelijk zijn

zaaknummer 200.069.117/01

dat het onderwerp van Schauzu het (theoretische wiskundig) manipuleren en analyseren van bestaande gegevens is.

Voor het achterhalen van die bestaande gegevens verwijst Schauzu naar twee referenties: "The dopaminergic receptor binding assay ($[^3\text{H}]$ -spiroperidol) was carried out in the striatum of the rat brain [1]. (...) The substituent contributions of the Free-Wilson analysis [2] are collected in Table 2."

Hoewel deze verwijzingen suggereren, zoals Ratiopharm stelt, dat in de referenties [1] en [2] slechts de gebruikelijke standaardmeetmethoden te vinden zijn en geen details ten aanzien van de daarin toegepaste thienobenzodiazepines, zal de vakman zich niet laten weerhouden om deze referenties toch te raadplegen; immers, deze referenties bieden de enige directe mogelijkheid om de hierboven gestelde vraag afdoende te beantwoorden.

Referentie [1] (Annex 2 bij de 'Declaration of Prof. Dr. G.J.M. Martens', prod. R27) is het artikel "Effects of Conformationally Restricted 4-Piperazinyl-10H-thienobenzodiazepine Neuroleptics on Central Dopaminergic and Cholinergic Systems" van J.K. Chakrabarti et al. in J. Med. Chem. 1982, 25, 1133-1140 (hierna: Chakrabarti (1982) of Chakrabarti II), welk artikel wel vergezeld is van een zogenaamde 'Experimental' en 'Methods section'.

Referentie [2] betreft een publicatie van S.M. Free en J.W. Wilson in J. Med. Chem. 7, 395 (1964).

Lezing van referentie [1] maakt de vakman duidelijk, dat de "dopaminergic receptor binding assay ($[^3\text{H}]$ -spiroperidol)" zelf is vermeld op blz. 1140 van Chakrabarty (1982) onder verwijzing naar ref. 26, maar voor de vakman belangrijker is, dat ook de door hem gezochte gegevens die Schauzu heeft gebruikt de gegevens zijn die zijn weergegeven in 'Table 1.' betreffende 'Activities of Compounds 1-12 Compared with Standard Drugs.' op blz. 1135. In 'Table 1' van ref. [1] is een structuurformule (met op positie 1 een N-atoom en op positie 7 een fluor atoom als substituent) afgebeeld die duidelijk maakt dat het gaat om 4-piperazinyl-10H-thienobenzodiazepines en niet om 4-piperidinyl-10H-thienobenzodiazepines. De titel van Schauzu (die overigens in verkorte vorm correspondeert met de titel van Chakrabarti (1982)) is correct en niet de in Schauzu afgebeelde structuurformule.

Voorts herkent de vakman in de 12 verbindingen en standaard geneesmiddelen (clozapine en haloperidol) in Chakrabarti (1982) vanzelfsprekend de 12 verbindingen die zijn opgenomen in tabel 1 van Schauzu, in deze laatste publicatie nu keurig in volgorde geplaatst naar aflopende $\log I_{50}$ -waarden, welke waarden, zo zal de vakman begrijpen, uit de in Chakrabarti (1982) opgegeven IC_{50} -waarden, vermeld in de kolom $[^3\text{H}]$ spiroperidol, eenvoudig zijn te berekenen, bijvoorbeeld met een in de jaren '80 van de vorige eeuw onder technici/chemici, algemeen gebruikelijk hulpmiddel in de vorm van een rekenlineaal, zoals door de partijdeskundige Prof. Zwanenburg tijdens het pleidooi getoond (vgl. ook prod.L3, de verklaring van Prof. Martens en Prof. Cools, onder 46).

Op grond hiervan, zo begrijpt de vakman, dient de onjuiste structuurformule in Schauzu te worden vervangen door de juiste structuurformule zoals afgebeeld in Chakrabarti (1982). Hierbij wordt dan nog een tweede onjuistheid in de structuurformule van Schauzu hersteld: de positie 7 van het basismolecuul draagt een fluoratoom als substituent, welk atoom in Schauzu, naar het hof aannemelijk acht, abusievelijk aan de linkerkant van de rechterkolom is weggefallen.

Dit betekent dat verbinding 11 in Schauzu (overeenkomend met verbinding 2 in Chakrabarti (1982)) niet is olanzapine, maar flumezapine (2-methyl-7-fluoro-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine).

Schauzu openbaart olanzapine dus niet, zodat de conclusies 1, 2 en 3 en de daarvan direct of indirect afhankelijke conclusies 4-20 in het licht van Schauzu nieuw zijn.

zaaknummer 200.069.117/01

8.6. Dat de vakman, aldus te werk gaande, tot de conclusie komt dat Schauzu met verbinding 11 'flumezapine' openbaart, vindt bevestiging in het overzichtswerk "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 44; Thiophene and its Derivatives, Part four, Chapter III, "Biologically Active Thiophene Derivatives Revisited: 1983-1988' van J.B Press (1991) 397-400, en 479." (prod. L7).

Op blz. 400 in het hoofdstuk 'Antipsychotic Agents' is vermeld:

'Flumezapine (1, LY 120363) (met afbeelding van de juiste structuurformule met 4-methyl-1-piperaziny-substituent, hof) *has been developed as a neuroleptic agent with few side effects. (...) Studies of the free-Wilson structure-activity correlation for this series of compounds have also been reported*¹³.' Daarbij verwijst referentie 13 naar het boven genoemde artikel van Schauzu et al. Daaruit blijkt dat de auteur Press heeft ingezien dat Schauzu, voor zover hier relevant, flumezapine betreft.

Ook het artikel "Annulated 1,5-benzodiazepines. Part I, 'Three, four and Five Membered Rings' van A. Chimirri et al. in "Heterocycles, Vol. 36, No.3 1993 (prod. R32) geeft hiervan een bevestiging: op blz. 609 en 610 is vermeld 'A series of 4-piperaziny-10H-thieno [2,3-b][1,5] benzodiazepines (46), useful as anxiolitics and tranquilizers, have been also prepared by reaction of thienodiazepinones (44) with the appropriate piperazine in the presence of TiCl₄ and anisole.^{26,29,30} (...) Furthermore, it was also shown that (...) can be directly converted into derivatives (46) by (...) at higher temperatures.^{29,30}', waarbij een correcte structuurformule 46 is afgebeeld. De referenties 29 en 30 verwijzen naar Chakrabarti (1980) (te weten het artikel: '4-Piperaziny-10H-thieno [2,3b][1,5]benzodiazepines as Potential Neuroleptics' van J.K. Chakrabarti in J. Med. Chem 1980, 23, 878-884 (prod.13 Ratiopharm)) en Chakrabarti (1982). Op blz. 611 is vermeld: "Several derivatives (46) showed potent neuroleptic activity, higher than clozapine²⁹. A Free-Wilson study of substituent contributions to antidopaminergic activity was also reported³¹". Ook hier wordt dus Schauzu et al. (referentie 31) gekoppeld aan Chakrabarti (1980, zie hierna) en (1982), zodat ook hieruit valt af te leiden dat de vakman bij nauwkeurige bestudering van Schauzu en Chakrabarti (1982) ongetwijfeld tot de conclusie zal komen dat de 12 verbindingen die door Schauzu zijn onderzocht hun oorsprong vinden in Chakrabarti (1982).

Kortom, naar het oordeel van het hof zal de vakman begrijpen dat Schauzu 'manifestly erroneous' is en zal dit leiden tot het raadplegen van de in Schauzu vermelde referenties ter bepaling van de 'technische realiteit' en de gevolgtrekking dat Schauzu olanzapine evenmin openbaart.

Derhalve slaagt grief 1 en behoeft grief 2, ingesteld onder de voorwaarde dat het hof van oordeel zou zijn dat Schauzu olanzapine openbaart, geen behandeling.

8.7. De reeds genoemde publicatie van Chakrabarti van 1980 (Chakrabarti I) is ook niet nieuwheidsbezwarend (vgl. inleidende dagvaarding, 36 - 58), evenmin als de overige hierboven onder 6 genoemde documenten, omdat olanzapine in geen van deze documenten met name of in geïndividualiseerde vorm is geopenbaard (zie in dit verband ook het arrest van dit hof van 28 februari 2008 in de zaak Warner-Lambert/Ranbaxy (in het bijzonder, overweging 12) en vergelijk de uitspraak van het Bundesgerichtshof van 16 december 2008 (prod. L12) (onder II, in het bijzonder onder 27-29), alsmede de uitspraak van het High Court of Justice (Floyd J.) van 13 oktober 2008 (prod. L11), in het bijzonder onder 123 en 127).

In zoverre slaagt grief 4.

zaaknummer 200.069.117/01

9. Omdat de rechtbank de overige nietigheidsargumenten - behoudens dat geen inventiviteit van de conclusies 10-22 aanwezig werd geacht -, niet heeft behandeld, zullen deze (ook gelet op de positieve zijde van de devolutive werking van het hoger beroep) thans aan de orde komen.

Inventiviteit van de conclusies 1-9 in het licht van Chakrabarti I, of van Chakrabarti I en/of D1 in combinatie met de algemene vakkennis; selectie-uitvinding

10.1 Ratiopharm heeft betoogd dat de conclusies 1-9 niet inventief zijn op grond van de (reeds genoemde) publicatie van Chakrabarti van 1980.

Zij heeft gesteld dat de enkele daad van selectie eerst als uitvinderswerkzaamheid kan worden aangemerkt indien die selectie niet louter arbitrair of willekeurig is. Zij heeft daarbij verwezen naar een arrest van dit hof (van 16 maart 2010 in de zaak Aventis/Apothecon, IER, 2010, nr. 57, hof) (vgl. pleitnotities hoger beroep, 78-80):

"Uw hof heeft (...) in de zaak Aventis/Apothecon uitgebreide overwegingen gewijd aan het fenomeen selectie-uitvinding en daarbij een voorbeeld genomen dat in deze zaak één op één van toepassing is; de selectie van een verbinding uit een eerder geopenbaarde klasse."

10.2 Lilly heeft aangevoerd (pleitnotities hoger beroep, blz. 26, noot 9) dat het bepalen van de inventiviteit van een keuze-uitvinding dient te geschieden volgens de gebruikelijke regels zoals die bij elke uitvinding gelden en dat er geen bijzondere regels gelden voor de inventiviteit van een keuze-uitvinding.

10.3 De stelling van Ratiopharm gaat er naar het oordeel van het hof aan voorbij, dat de desbetreffende rechtsoverwegingen in het arrest in de zaak Aventis/Apothecon betreffende een selectie-uitvinding zijn gegeven in het kader van de beoordeling van de nieuwheid. Naar het oordeel van het hof moet immers volgens vaste Europese jurisprudentie bij de beoordeling van de nieuwheid van een keuze-uitvinding deze aan bepaalde voorwaarden voldoen, waarvan één van die voorwaarden is dat geen sprake mag zijn van een willekeurige keuze. Bij de beoordeling van de inventiviteit geldt echter de gebruikelijke regel dat de uitvinding een technische bijdrage moet leveren aan de stand van de techniek en dat deze niet voor de hand ligt.

In de onderhavige zaak gaat het om de *inventiviteit* van het aan de stand van de techniek toegevoegde olanzapine. De *nieuwheid* van de gekozen verbinding olanzapine staat, gelet op hetgeen hierboven is overwogen, immers vast.

10.4 Het hof merkt nog op dat, voor zover Ratiopharm in voornoemd arrest speciale regels ontwaardt ten aanzien van de inventiviteit van een selectie-uitvinding, dit onjuist is. Voorts wordt nog het volgende overwogen

In de 'Guidelines' van april 2010, Part C-Chapter IV is in hoofdstuk 11 'Inventive step' wat de inventiviteit van 'Selection inventions' betreft (onder 11.12) vermeld:

"The subject matter of selection inventions differs from the closest prior art in that it represents selected sub-sets or sub-ranges. If this selection is connected to a particular technical effect, and if no hints exist leading the skilled person to the selection, then an inventive step is accepted (this technical effect occurring within the selected range may also be the same effect as attained with the broader known range, but to an unexpected degree). (...) For inventive step, it has to be considered whether the skilled person would have made the selection or would have chosen the overlapping range in the hope of solving the

zaaknummer 200.069.117/01

underlying technical problem or in expectation of some improvement or advantage. If the answer is negative, then the claimed matter involves an inventive step."

Van speciale regels als gesteld door Ratiopharm blijkt niet. Overigens is het hof van oordeel dat ook bij het bepalen van de inventiviteit van selectie-uitvindingen (bij voorkeur) de 'problem-solution-approach' wordt gevolgd (vgl. in dit verband, bijvoorbeeld, de tweede verklaring van Dr. Gerald Paterson, blz. 8 (prod. L21)).

Ook in de voorbeelden van selectie-uitvindingen die in de 'Guidelines' in Chapter IV, 45-47 zijn besproken, zijn geen speciale regels te vinden. Mede gelet op het bovenstaande acht het hof de opvatting van Lilly juist.

11.1 De vraag rijst van welk document dient te worden uitgegaan bij het bepalen van de inventiviteit. Schauzu komt gelet op het voorgaande als uitgangspunt niet in aanmerking. Ratiopharm gaat uit van Chakrabarti I ofwel van D1. D1 is het op 26 november 1974 ingediende Britse octrooischrift GB 1.533.235 ten name van Lilly met publicatiedatum 22 november 1978 (productie R15, D1 uit het EOB verleningsdossier) en concludeert dat D1 inventiviteitsbezwarend is: *"Zelfs als het (olanzapine, hof) wel nieuw zou zijn is de selectie van olanzapine niet inventief. Er bestaat geen bewijs van het beweerdte onverwachte voordeel ten opzichte van ethylolanzapine. Er bestaat geen bewijs van het beweerdte onverwachte voordeel ten opzichte van flumezapine."* (zie memorie van antwoord, onder 83, 101 en pleitnotities hoger beroep van Ratiofarm, onder 236).

11.2 Lilly heeft in hoger beroep betoogd dat GB 1.533.235 (D1) geen geschikt uitgangspunt is voor het beoordelen van de inventiviteit, maar dat wat de meest nabije stand van de techniek betreft dient te worden uitgegaan van Chakrabarti I (Chakrabarti (1980)).

11.3 Het hof overweegt het volgende.

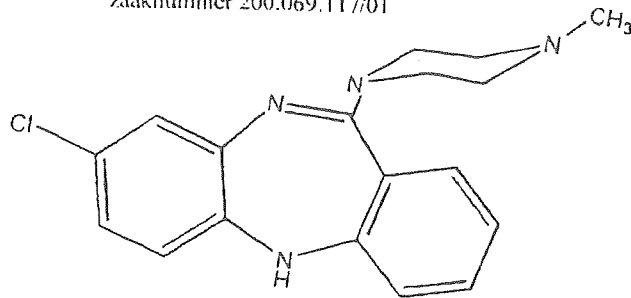
Aangezien in het onderhavige octrooischrift - waarvan Lilly aanvraagster en houdster is - het octrooi D1 wordt besproken in verband met de daaruit bekende groep van verbindingen, zal uitgegaan worden van D1.

De beschrijvingsinleiding van het onderhavige octrooischrift gaat eerst in op de stand van de techniek die aan D1 voorafgaat (vgl. ook appeldagvaarding 2.9-2.10): het bestaan van eerdere antipsychotica (waaronder haloperidol) met goede antipsychotische werking, maar met ernstige bijwerkingen, zogenaamde extrapyramidale symptomen (EPS), en van het later ontwikkelde antipsychoticum clozapine eveneens met een goede antipsychotische werking, maar zonder extrapyramidale symptomen. Echter, clozapine bleek als bijwerking agranulocytose te hebben, een ernstige bloedaandoening gekenmerkt door een chronische reductie van het aantal witte bloedcellen.

Naar niet is weersproken, zagen de in dit vakgebied werkzame onderzoekers zich dus voor de taak ('probleem') gesteld om een werkzame stof te ontwikkelen met een goede antipsychotische werking, zoals die van clozapine, zonder EPS en zonder agranulocytose (en zonder andere ernstige bijwerkingen).

Aangezien clozapine een tricyclisch benzodiazepine systeem is met de volgende formule (vgl. Chakrabarty (1980), blz. 878, linkerkolom),

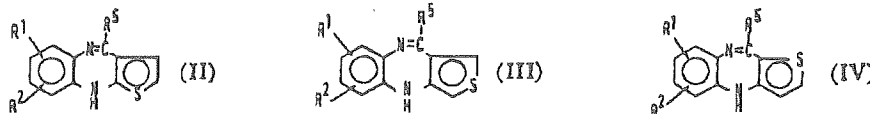
zaaknummer 200.069.117/01



is dit soort systemen intensief onderzocht.

Op deze stand van de techniek sluit D1aan (zie D1, blz.1, regel 15 e.v.): *"In recent times, there has been intense activity in the area of pharmaceutical chemistry relating to tricyclic benzodiazepine systems. A large number of patents have been issued (...)"*.

11.4 De uitvinders van D1, J.K. Chakrabarti en D.E. Tupper, stellen dan ter oplossing van bovengenoemd 'probleem' een tot dan toe onbekend tricyclisch systeem voor met als rechtering geen zes-ring, zoals in clozapine, maar een van een zwavelatoom voorziene vijf-ring (thiofeenring) (vgl. ook Chakrabarti (1980), blz. 878, rechterkolom), welk systeem een grote groep omvat van thieno-[1,5]benzodiazepines die in drie vormen (subgroepen II, III en IV), afhankelijk van de plaats van het zwavelatoom in de vijf-ring, zijn onder te verdelen (D1, blz.3):



Uit D1 blijkt voorts dat er ook (in zijn algemeenheid) reeds onderzoek is gedaan naar de werkzaamheid van deze verbindingen en toe te dienen doses (blz. 10, regel 10-20):

"(...) the compounds of the invention have useful central nervous system activity (hierna ook CNS-activiteit genoemd, hof). This activity has been demonstrated in extensive testing in animal models using well-established procedures, such as the production of catalepsy, block of conditioned avoidance response and reversal of amphetamine-induced stereotyped behaviour in rats. Specifically, the compounds (...) and acid addition salts thereof, are potent centrally acting compounds with neuroleptic, sedative or relaxant or anti-emetic properties. These properties, coupled with their high therapeutic index, render them useful in the treatment of mild anxiety states and certain kinds of psychotic conditions, such as schizophrenia and acute mania.

The compounds of the invention are effective over a wide dosage rang (...). However, the dosage required normally fall within the range of 0.1 to 10 mg./Kg. per day, for example in the treatment of adult humans dosages of from 0.1 to 10 mg./Kg. may be used."

Op basis van dit onderzoek zijn de auteurs tot het volgende resultaat gekomen (blz. 3, regel 32-33 van D1):

"A presently most preferred class of compounds is that having features (A) to (E), (J) and (L)", waarbij

- (A) R_1 is a 6 or 7-halo substituent, such as chlorine or fluorine,
- (B) R_1 is a 7-halo substituent such as chlorine or fluorine and R_2 is hydrogen;
- (C) R_1 is a 7-fluoro substituent and R_2 is hydrogen;
- (D) R_2 is hydrogen;
- (E) R_1 or R_2 is trifluoromethyl;

zaaknummer 200.069.117/01

(J) R_5 is a group of formula:

(...)

(L) the thiophene ring is substituted by a C_{1-4} alkyl group, such as ethyl."

In het bijzonder wordt voorts nog de aandacht gevestigd op een tot subgroep II behorende verbinding met hoge werkzaamheid, kennelijk hoge CNS-activiteit (D1, blz. 3, regel 34-36): "One particularly active compound falling within this class which may be mentioned is 2-methyl-7-fluoro-10-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine" (flumezapine, hof).

Voorts worden in een opsomming (D1, blz. 4-6) van een groot aantal voorbeeldverbindingen uit de subgroepen II, III en IV genoemd de (tot subgroep II behorende) verbindingen 2-ethyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine ('ethylolanzapine', hof; blz.4, regel 12) en 2-ethyl-7-fluoro-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine (ethylflumezapine, hof) (zie blz. 4, regel 15).

Uit de voorbeelden 26(a), 26(b) en 26(j) blijkt dat men 'ethylolanzapine' (smeltpunt 195-197 °C) 'ethylflumezapine' (smeltpunt 161-163 °C) en 'flumezapine' (smeltpunt 160-165 °C) ook heeft bereid (in 'geïndividualiseerde vorm' heeft verkregen).

In D1 wordt aan deze laatste genoemde en bereide verbindingen geen enkele specifieke werking (van de hierboven opgesomde) verbonden, terwijl over bijwerkingen van al die verbindingen helemaal niets in D1 is vermeld.

11.5 Tijdens de verlening van het octrooi heeft de Engelse octrooigemachtigde van Lilly opgemerkt (brief van 25 juli 1994, blz. 3, tweede en derde alinea, productie R8, onder E):

"A careful study of page 3 of D1, where the preferred structure and substitution patterns are set out, reveals a strong teaching to substitute the phenyl ring with a halo or pseudo-halo substituent (...). This teaching is also supported by the medicinal chemist's knowledge that there is a halo-substituted benzene nucleus in chlorpromazine, haloperidol and clozapine, and that there is halo-substitution in other antipsychotics (...) If a particular preference is expressed in D1, it is for a single fluoro substituent at the 7-position, see (C). The compound of the present invention goes against this strong teaching in that its corresponding phenyl ring is unsubstituted.

With regard to the thiophene ring (...), (...) although (L) teaches substitution by C_{1-4} alkyl, ethyl is the only specific alkyl group mentioned. In the compound of the present invention this ring is methyl-substituted."

Het hof deelt deze opvatting van Lilly. In D1 zijn voor het bereiken van een goede CNS-activiteit als 'technical effect' geen aanwijzingen te vinden die de vakman naar olanzapine leiden, laat staan als men bij het te bereiken 'technical effect' nog afwezigheid van EPS en agranulocytose in beschouwing neemt. Integendeel, D1 wijst in een geheel andere richting ('no hints exist leading the skilled person to the selection').

11.6 Zoals hierboven reeds is aangegeven is D1 op 22 november 1978 gepubliceerd en is de 'indieningsdatum' van het onderhavige octrooi 25 april 1990. Tussen de publicatie van D1 en deze indieningsdatum ligt een periode van iets meer dan 11 jaar. In dit tijdsinterval is er gezien de ingediende stukken nog veel onderzoek verricht aan de verbindingen, genoemd in D1.

Hieronder zal worden nagegaan of in dat tijdsinterval wellicht toch onderzoek is verricht dat

zaaknummer 200.069.117/01

heeft geleid tot nieuwe inzichten die wel in de richting van olanzapine wijzen. Tot dat onderzoek behoren ook Chakrabarti (1980) en Chakrabarti (1982). Overigens blijkt er een onlosmakelijk verband te zijn tussen D1 en de publicaties van Chakrabarti et al.: in Chakrabarti (1980) is vermeld, dat dit artikel deel 3 is uit een serie van publicaties betreffende 'Heteroarenobenzodiazepines' waarvan deel 1 de Britse octrooiaanvraag 51240 van 1974 is ten name van J.K. Chakrabarti en D.E. Tupper welke aanvraag heeft geleid tot D1 (zie blz. 1 van Patent Specification 1.533.235), terwijl deel 5 uit die serie overeenkomt met Chakrabarti (1982) (zie noot 1 in het artikel van 1980 en noot 1 in het artikel van 1982).

11.7 Uit Chakrabarty (1980) wordt duidelijk (zie blz. 878/879), op welke intensieve researchactiviteiten ten aanzien van tricyclische systemen in D1 (zie hierboven onder 11.3) wordt gedoeld:

"During recent years a number of antipsychotic agents belonging to the chemical class of dibenzopines have been introduced. Some of these are powerful neuroleptics of the classical type (i.e. loxapine and clothiapine), but clozapine is an exception, since it is an effective antipsychotic compound which produces minimal extrapyramidal side effects. (...) Chemically, clozapine differs from the other neuroleptics of the dibenzopine series in having a distinct substitution with a chlorine atom in position 8 (ring A), but not in position 2 (ring C). It is noncataleptogenic and does not antagonize apomorphine-induced stereotypies in animals, whereas its (ring C substituted) 2-chloro isomer HF-2046 behaves like a classical neuroleptic in these respects. A similar change in activity profile has also been reported in the cases of octoclohepin and doclohepin. Octoclohepin, bearing an 8-chloro substituent in ring C, is a typical antipsychotic agent in its pharmacological and clinical effects, whereas its (ring A substituted) 2-chloro isomer doclohepin has a very similar pharmacological action to clozapine. There is no definitive explanation as to how the transposition of this halogen substitution can result in a profound change in activity."

De auteurs vermelden vervolgens: *"Electron transfer reactions have been often implicated in reversible attachment of biologically active molecules at a receptor site. Such a shift in nuclear substitution as above can contribute to the electronic imbalance between the two benzene rings of the asymmetrical tricyclic system. Similar effects can also be achieved by replacing one of the benzene rings with suitable heteroarene groups; thus, it would be of interest to examine whether compounds such as I, where the benzene ring (C) nearer to the basic piperazine ring is replaced with a relatively electron-rich thiophene ring, would produce a biological response similar response to nonclassical neuroleptics."*

Ter toetsing van een en ander kondigen de auteurs de volgende experimenten aan: *"In this paper we report the synthesis of a series of 4-substituted 10H-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepines. In order to investigate structure-activity relationships, modifications to the substituents on the phenyl as well as thiophene ring and suitable changes of the basic side chain have been made."*

Binnen dit kader zijn 59 verbindingen bereid binnen de groep van verbindingen volgens D1, waarvan de verbindingen 1-45 behoren tot de subgroep II van D1.

Als resultaat van deze SAR (Structure-activity relationships)-studie (met toepassing van de gebruikelijke testen, op blz. 884 aangeduid als 'Acute Toxicity, Mouse Hypothermia, Conditioned Avoidance Response (CAR) in Rat en Rat Catalepsy), komen de auteurs (blz. 883) tot het volgende resultaat afgezet tegen het bekende clozapine:

"Unlike the standard neuroleptics tested, clozapine blocks the conditioned avoidance

zaaknummer 200.069.117/01

response in rats at doses which are very much lower than those required to produce catalepsy. It is thought that this profile of activity is associated with the relative lack of extrapyramidal side effects produced by this compound in the clinic. A number of compounds in the present series, e.g., 9, 12, 17, 29, and 34 (zie prod. LA, de verklaring van prof. Nichols voor de structuurformules van deze verbindingen, inclusief clozapine, hof), have been found to be more potent than clozapine and show a similar, if less marked, separation of activity in these two tests. This profile of activity needs further development of this class of compounds."

Opmerkelijk is dat in dit artikel niets te vinden is over de bijwerking agranulocytose van deze als eerste keuze gepresenteerde verbindingen.

11.8 Ratiopharm is van mening dat bij nauwkeurige bestudering van de SAR-studie in Chakrabarti (1980) de vakman aanleiding heeft om olanzapine te maken en te testen en beroept zich op de eerste verklaring van dr. De Graaf (R12), onder 12): *"In view of the fact that the common belief of that time, i.e. that a 7-fluoro (or 7-chloro) substituent is necessary for substantial activity, was in conflict with or at least not supported by the data as provided in Chakrabarti, I would on the date of its publication and on 25 April 1990 at least have doubted whether the presumption that 7-halogens are required for useful activity with minor side effects, was still correct. I would have considered it absolutely necessary to synthesize and test the hydrogen derivative of compound no. 9 in the expectation to obtain a compound having an improved neuroleptic profile."*

11.9 Het hof overweegt in de eerste plaats dat de vakman de resultaten van de auteurs niet snel in twijfel zal trekken omdat hij weet dat deze daartoe zijn gekomen op basis van de uitslagen van alle testen samen: zie de eerder genoemde verklaring van prof. Nichols, onder 64, namens Lilly: *'What is reported in Chakrabarti 1980 is clearly not the total of the data generated. Nevertheless, we must accept the results at face value, in the assumption that the authors, with the full data set in hand, have provided the most useful and relevant data.'* In de tweede plaats hebben van de verbindingen 9, 12, 17, 29 en 34 die Chakrabarti (1980) als nader te onderzoeken voorbeelden opsomt, er 4 een fluor-atoom op positie 7 van de fenyrling, terwijl slechts 1 verbinding een niet gesubstitueerde fenyrling heeft. Ook hier zal de vakman menen dat zulk een substitutie op positie 7, zo niet noodzakelijk, dan toch hoogst gewenst is, omdat hij met clozapine (en doclothepine) in gedachten (met een soortgelijke substitutie) een verbinding verwacht met een goede CNS-activiteit bij (min of meer) afwezigheid van EPS.

Maar, zelfs indien zou worden aangenomen dat de vakman een verbinding met een niet gesubstitueerde fenyrling in zijn beschouwingen zou betrekken, dan nog volgt hieruit naar het oordeel van het hof niet dat olanzapine daarvan het directe resultaat zou zijn, en wel op grond van het volgende:

Voor de mate van (antipsychotische) werking van de onderzochte stoffen is de CAR-waarde van belang zoals ook volgt uit de - op dit punt door Lilly niet betwiste - eerste verklaring van dr De Graaf, onder 6): *"In my opinion compounds disclosed in Chakrabarti as having a CAR value of 3 or higher (on a 0-5 scale) while producing the lowest possible value (on a 0-5 scale) in the CAT test would at the time of publication of Chakrabarti and on 25 April 1990 be considered as having a relevant pharmacological activity, indicative of potential neuroleptic activity in humans and a potentially acceptable side-effect profile".* Dit volgt ook uit de op dit punt niet bestreden verklaring van prof. Nichols onder 62: *"In the CAR test, scores as recorded by these investigators ranged from 1 to 4, with 4 representing a maximum disruption of the conditioned avoidance response, whereas a total disruption of responding.*

zaaknummer 200.069.117/01

which was undesirable, was assessed a value of 5. Therefore, scores in the CAR test representing promising potential antipsychotic activity were values of 3 or 4. (...). It might be noted that clozapine (...) gave a score of 3." Hieruit zal de vakman concluderen dat een CAR-waarde van ten minste 3 nodig is voor voldoende CNS-activiteit.

Ratiopharm heeft nog een vergelijking gemaakt tussen 7-F(gesubstitueerde)- en 7-H(ongesubstitueerde)-verbindingen zoals blijkt uit de onderste tabel onder 8. in de eerste verklaring van dr De Graaf (R12), waarop Ratiopharm zich beroept. Onder deze tabel is vermeld: "(...) the hydrogen compound (no.6) (ethylolanzapine, hof) lacks relevant activity (CAR value 2), (...)"; uit die tabel volgt dat ethylolanzapine (nr. 6) slechts een CAR-waarde heeft van 2.

Aangezien olanzapine slechts daarin van ethylolanzapine verschilt, dat R2 (de substituent op de thiofeenring) geen ethyl is maar methyl, zal de vakman wegens deze dermate grote gelijkenis in structuur menen dat de CAR-waarden van olanzapine en ethylolanzapine in diezelfde orde van grootte zullen liggen en dat ook olanzapine dus weinig CNS-activiteit zal vertonen.

11.10 Daar komt nog het volgende bij. Alle door Dr De Graaf in genoemde tabel opgesomde 7-H(ongesubstitueerde)-verbindingen, de verbindingen 6, 34 en 43, hebben een 2-C₂H₅ substituent op de thiofeenring. Verbinding 6 heeft (zoals olanzapine) een piperazinylring met R is CH₃, terwijl verbindingen 34 en 43 een piperazinylring hebben met respectievelijk R is (CH₂)₂OH en R is CH₂C₆H₅. De verbinding 6 (ethylolanzapine) heeft, zoals gezegd, een (slechte) CAR-waarde van 2 met geen relevante CNS-werking, maar de verbindingen 34 en 43 hebben een (veel betere) CAR-waarde van 4.

Derhalve zal de vakman menen dat, indien hij er al toe zou komen nog andere ongesubstitueerde verbindingen te maken, hij geen methyl-groep aan het distale stikstofatoom van de piperazinylgroep moet aanbrengen, maar bijvoorbeeld een (CH₂)₂OH - of een CH₂C₆H₅-groep, zoals in de verbindingen 34 en 43 (vgl. de eerste verklaring van prof. Cools en prof. Martens, onder 34 (prod. L3), alsmede de uitspraak van het Bundesgerichtshof van 16 december 2008, blz. 27, onder 57 (prod. L12)).

Kortom, ook in dit opzicht 'wijst' Chakrabarti (1980) 'weg' van olanzapine (met een wel met methyl gesubstitueerde piperazinylring).

Samenvattend, Chakrabarti (1980) bevestigt nog steeds de leer van D1, zoals die door de Engelse octrooigemachtigde tijdens de verleningsprocedure is verwoord (zie de hierboven onder 11.5 genoemde brief, blz. 3, 2^e en 3^e alinea):

'If a particular preference is expressed in D1, it is for a single fluoro substituent at the 7-position, see (C). The compound of the present invention goes against this strong teaching in that its corresponding phenyl ring is unsubstituted.

With regard to the thiophene ring (...), (...) although (L) teaches substitution by C₁₋₄ alkyl, ethyl is the only specific alkyl group. In the compound of the present invention this ring is methyl-substituted."

Dat de vakman overigens niet licht van deze leer zal afwijken door bijvoorbeeld verbindingen te maken met een ongesubstitueerde fenyling, vindt bevestiging in Chakrabarti (1982) betreffende een vervolgstudie van het artikel uit 1980, waarin 12 verbindingen (waaronder ethylflumezapine en flumezapine) nader zijn onderzocht, alle met een fluoratoom op positie 7 van de fenyling. Verbindingen met ongesubstitueerde fenyling zijn geheel achter de horizon verdwenen.

11.11 Ten slotte, heeft Lilly nog gewezen op het artikel *'Chloro-Substituted Sterically Hindered 5,11-Dicarbo Analogues of Clozapine as Potential Chiral Antipsychotic Agents'*

zaaknummer 200.069.117/01

van D.A. Davies et al. in J.Med.Chem. 1990, 33, 809-814 (prod. L15), welk artikel in de inleiding een samenvatting geeft van de stand van de techniek ten tijde van de indieningsdatum van het octrooi: *'The high-dose, atypical neuroleptic agent clozapine [8-chloro-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo [b,e][1,4]-diazepine, 1a] is an effective antipsychotic agent, but its therapeutic use has been hampered by incidences of blood toxicity (agranulocytosis). Several clozapine analogues have been evaluated, but at present, no substitute compound with a clozapine-like profile that is also free from side effects has been found.(...) Indeed, attempts to develop other heterocyclic isosteres of clozapine as antipsychotic drugs seem to have been unsuccessful because of unexpected toxicity or unacceptable side effects. (...). The thiophene analogue tilozepine (NT 104-252, 3), showed promising properties as an antipsychotic agent, but clinical trials had to be discontinued because 3 produced epileptiform seizures.'* Flumezapine (LY 120363, 4), another thiophene isostere of clozapine, was found to be a potent blocker of the dopamine D-2 and serotonin S-2 receptors, but further development has not been reported. Further, in the 4-methyl-4H-thieno[3,4b] analogue (5) of clozapine, the cataleptic properties were twice those of clozapine.⁷

Deze passage maakt duidelijk dat de vakman in 1990 onderzoek naar thienobenzodiazepine derivaten conform D1 als een doodlopende weg beschouwde. De auteurs van het artikel leggen zich dan ook toe op andere op clozapine gelijkende verbindingen (overigens met handhaving van een chloor-substituent).

11.12. Op grond van het bovenstaande zou de vakman niet tot de keuze van olanzapine komen omdat er geen aanwijzingen in D1 (ook niet, gecombineerd met de artikelen van Chakrabarti uit 1980 en 1982) zijn te vinden dat olanzapine de gewenste combinatie van eigenschappen, een goede antipsychotische werking bij afwezigheid van EPS en agranulocytose, heeft.

12.1 De vraag die nu nog beantwoording behoeft, is welk experimenteel materiaal in (de aanvraag voor) het octrooi aanwezig diende te zijn ter onderbouwing van de gestelde gunstige combinatie van eigenschappen ('technical effect') van olanzapine.

12.2 Het hof overweegt het volgende.

In het algemeen zijn 'in vitro' experimenten daarvoor voldoende. In D1 is bijvoorbeeld vermeld dat de daarin geclaimde verbindingen een nuttige CNS-activiteit hebben, welke activiteit *'has been demonstrated in extensive testing in animal models using well-established procedures, such as the production of catalepsy, block of conditioned avoidance response and reversal of amphetamine-induced stereotyped behaviour in rats.'* De vakman herkent hierin onder meer de gebruikelijke CAR- en CAT-testen die ook in Chakrabarti (1980) zijn gebruikt. Met dergelijke experimenten is voldaan aan het bij het EOB en in de rechtspraak geldende criterium dat daarmee de gestelde therapeutische werking of het gemis aan bijwerkingen 'plausible' of 'credible' is gemaakt. Overigens gaat de beschrijving van het octrooi veel verder dan dergelijke voorlopige experimenten (vgl. appeldagvaarding, onder 5.24): zelfs wordt gewezen op wetenschappelijke onderzoeken die olanzapine één op één vergelijken met flumezapine en ethylolanzapine (pleitnotities hoger beroep van Lilly, onder 4.12), zij het dat op specifieke onderzoeken namens Ratiopharm aanmerkingen zijn gemaakt. Lilly heeft naar het oordeel van het hof ruimschoots voldaan aan het criterium van 'plausibiliteit' of 'geloofwaardigheid' van de combinatie van goede neuroleptische werking bij afwezigheid van EPS en agranulocytose.

Bovendien heeft Lilly in de aanvraagprocedure voor het verleende ABC 970015 de

zaaknummer 200.069.117/01

marktvergunningen nrs. EU/1/96/022/001 tot en met EU/1/96/022/010 overgelegd. Deze toelatingen kunnen worden beschouwd als nader ondersteunend materiaal van de bedoelde combinatie van werking en gemis aan bijwerkingen van olanzapine, nu dit werkingsprofiel reeds in (de aanvraag van) het octrooi is vermeld.

Niet is gebleken dat flumezapine en ethylolanzapine op de markt zijn toegelaten. Daarmee is aannemelijk, dat olanzapine een betere combinatie van eigenschappen heeft dan de bekende, structureel nauw verwante verbindingen flumezapine en ethylolanzapine volgens D1, Chakrabarti 1980 en Chakrabarti 1982.

(Wetenschappelijk) bewijs van een (enkel specifiek) onverwacht voordeel ('verrassend technisch effect') van olanzapine ten opzichte van ethylolanzapine (bijvoorbeeld een lager cholesterol verhogend effect) en flumezapine (bijvoorbeeld een lager CPK verhogend effect) is niet vereist. Het gaat bij olanzapine immers om het 'overall'-effect, de combinatie van de werkzaamheid zonder EPS en agranulocytose.

Op de verklaringen van de partijdeskundigen die namens Ratiopharm op de specifieke studies van Lilly (elk betreffende slechts een enkel voordeel) aanmerkingen hebben gemaakt, behoeft dus niet meer te worden ingegaan.

Het hof is derhalve van oordeel dat de bedoelde CNS-activiteit en afwezigheid van bijwerkingen voldoende aannemelijk is.

Derhalve worden de conclusies 1, 2 en 3 inventief bevonden.

Inventiviteit volgconclusies

13. De van conclusie 1 afhankelijke 4 - 20 worden ook inventief geacht. Ook de conclusies 21 en 22, welke zijn gericht op tussenproducten die bij de werkwijzeconclusie 20 voor het bereiden van olanzapine worden toegepast, voldoen aan de vereisten van nieuwheid en inventiviteit.

14. Partijen hebben ieder bewijs aangeboden. Hieraan gaat het hof gezien het vorenstaande voorbij, nu dit niet ter zake dienend is dan wel niet voldoende gesubstantieerd of gespecificeerd.

15. Uit het vorenstaande vloeit voort dat ook grief 3 en grief 4 voor het overige slagen en dat het vonnis niet in stand kan blijven. Ratiopharm zal als de in het ongelijk gestelde partij in de kosten worden verwezen. Ratiopharm heeft bezwaar gemaakt tegen de hoogte van de door Lilly gevorderde proceskosten als zijnde buiten proportie.

Lilly betoogt dat Ratiopharm zelf ervoor heeft gekozen stukken betreffende de Canadese procedure in het geding te brengen en dat zij (Lilly) in verband hiermee extra onderzoek heeft moeten doen hetgeen tijd en geld heeft gekost. Ratiopharm heeft daartegen aangevoerd dat Lilly met stukken uit de buitenlandse procedures, met name de Canadese, reeds goed bekend was. Lilly heeft dit laatste onvoldoende weersproken.

Het hof acht gelet hierop met name de kosten van reizen en deskundigen gezien de aard, omvang en zwaarte van de zaak aan de hoge kant en acht na te melden bedrag aan proceskosten redelijk en evenredig, terwijl niet gebleken is dat de billijkheid zich daartegen verzet.

Beslissing

Het hof:

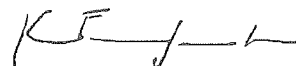
zaaknummer 200.069.117/01

- vernietigt het tussen partijen gewezen vonnis van de rechtbank 's-Gravenhage van 24 maart 2010, en

opnieuw rechtdoende:

- wijst de vorderingen van Ratiopharm af;
- veroordeelt Ratiopharm in de kosten van het geding in eerste aanleg en begroot deze tot op deze uitspraak aan de zijde van Lilly op € 125.000,-;
- veroordeelt Ratiopharm in de kosten van het geding in hoger beroep en begroot deze tot op deze uitspraak aan de zijde van Lilly op € 375.000,- en op € 314,- aan griffierecht;
- verklaart dit arrest ten aanzien van de proceskostenveroordelingen uitvoerbaar bij voorraad.

Dit arrest is gewezen door mrs J.C. Fasseur-van Santen, A.D. Kiers-Becking en ir R.A. Grootoink, en is uitgesproken ter openbare zitting van 27 september 2011, in aanwezigheid van de griffier.



Voor afschrift,
de Griffier van het Gerechtshof
te 's-Gravenhage