

# vonnis

---

## RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 346123 / HA ZA 09-2871

### Vonnis van 22 december 2010

in de zaak van

de vennootschap naar Belgisch recht  
**Janssen Pharmaceutica N.V.**,  
gevestigd te Beerse, België,  
eiseres in conventie,  
verweerster in reconventie,  
advocaat: S.C. Dack, barrister te Amsterdam,

tegen

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**Pharmachemie B.V.**,  
gevestigd te Haarlem,
2. de commanditaire vennootschap  
**Mosadex C.V.**,  
gevestigd te Elslo,  
gedaagden in conventie,  
eiseressen in reconventie,  
advocaat: mr. M.A.A. van Wijngaarden te Den Haag.

Partijen zullen hierna ook Janssen respectievelijk Pharmachemie (in enkelvoud voor gedaagden gezamenlijk), worden genoemd.

De zaak is aan de zijde van Janssen behandeld door S.C. Dack voornoemd en mrs. I.C. Kranenburg en M.N.B. Schilperoort, advocaten te Amsterdam, aan de zijde van Pharmachemie door mr. Van Wijngaarden voornoemd en mr. L.L. Huisman, advocaat te Den Haag, bijgestaan door de octrooigemachtigde dr. ir. H.W. Prins.

### 1. De procedure

- 1.1. De rechtbank heeft kennisgenomen van de volgende stukken:
  - de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 21 juli 2009 waarbij Janssen is toegestaan te dagvaarden in de versnelde bodemprocedure in octrooizaken;
  - het exploit van dagvaarding van 23 juli 2009;
  - de akte overlegging producties 1 tot en met 9 van Janssen;
  - de conclusie van antwoord in conventie tevens houdende conclusie van eis in reconventie, met producties 1 tot en met 20;

- 
- de conclusie van antwoord in reconventie, tevens akte voorwaardelijke wijziging van de grondslag van de eis tevens akte overlegging producties 10 tot en met 19;
  - de akte vermeerdering grondslag van eis in reconventie, tevens houdende aanvullend verweer in conventie en overlegging aanvullende productie 21 van Pharmachemie;
  - de akte overlegging nadere producties 20 tot en met 22 van Janssen;
  - de akte overlegging aanvullende producties 22 tot en met 31 van Pharmachemie.
  - de akte overlegging nadere producties 23 en 24 van Janssen;
  - de aanvullende productie nr 32 van Pharmachemie.
  - (e-mail) correspondentie onder meer inzake bezwaren zijdens Janssen tegen laattijdige indiening productie 22 en tegen de wijziging grondslag eis.

Partijen hebben voorts in geding gebracht e-mailcorrespondentie betreffende afspraken in verband met de proceskosten.

1.2. Ter zitting heeft Janssen haar zaak aan de hand van pleitnotities doen bepleiten door Dack en mr. Kranenburg. Pharmachemie heeft haar zaak doen bepleiten aan de hand van een pleitnotitie door mrs. Van Wijngaarden en Huisman. De pleitnotities zijn overgelegd en bevinden zich bij de stukken.

1.3. Preliminair heeft Janssen haar bezwaar tegen productie 22 van Pharmachemie (verklaring van de deskundige Newton) en tegen de vermeerdering van de grondslag van de eis in reconventie tevens aanvulling van het verweer in conventie nader toegelicht. Pharmachemie heeft hierop gereageerd. Na beraad heeft de rechtbank hierop beslist dat de wijziging van de grondslag van de eis in reconventie en aanvulling van het verweer in conventie wordt toegestaan. Gelet op hetgeen hierover is bepaald in het procesreglement versneld Regime in Octrooizaken, is de toelating voorwaardelijk. Dit houdt in dat, indien er aanleiding zou ontstaan de nader aangevoerde grondslag in aanmerking te nemen, Janssen eerst in de gelegenheid zal worden gesteld daarop schriftelijk te reageren op de wijze welke zij wenselijk acht, zonodig nadat deskundigen onderzoek of naderingen hebben gedaan. Het bezwaar tegen productie 22 is ter zitting verworpen.

1.4. De zitting is bijgewoond door professor A.P. IJzerman, als deskundige aan de zijde van Jansen, en dr. R.F. Newton en professor R.M. Kellogg als deskundigen aan de zijde van Pharmachemie. Zij hebben allen gereageerd op vragen van de rechtbank.

1.5. Het vonnis is nader bepaald op heden.

## **2. De feiten**

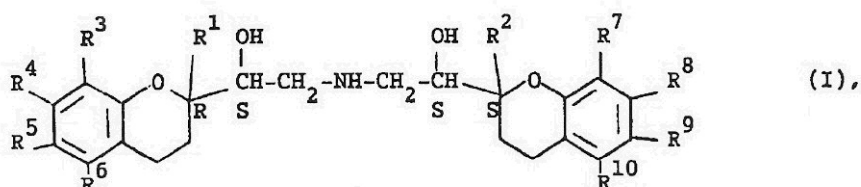
2.1. Janssen is houdster van Europees octrooi 0 334 429 B1, hierna: EP 429, verleend op 19 november 1992 voor *agents for lowering the blood pressure* (middelen voor het verlagen van de bloeddruk). EP 429 maakt aanspraak op prioriteit op basis van een Amerikaanse octrooiaanvraag US 172747 van 23 maart 1988.

2.2. EP '429 was behalve voor Nederland van kracht in Oostenrijk, België, Zwitserland, Duitsland, Spanje, Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk, Griekenland, Italië, Liechtenstein, Luxemburg en Zweden. Het octrooi is op 15 maart 2009 geëxpireerd.

2.3. Janssen is voorts houdster van het aanvullend beschermingscertificaat (ABC) nr. 950031 (verder: ABC 031) voor nebivololum, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, in het bijzonder het hydrochloride. ABC 031 is verleend op 6 maart 1996 en rechtsgeldig vanaf 16 maart 2009 tot en met 17 oktober 2010.

2.4. EP 429 telt 14 conclusies luidende als volgt:

1. The use for the manufacture of a medicament for potentiating the effects of blood pressure reducing agents having adrenergic and/or vasodilating activity, other than the agents of formula (I) as defined hereinafter, of a compound of formula



or a pharmaceutically acceptable acid addition thereof, wherein  $R^1$  en  $R^2$  each independently are hydrogen or  $C_{1-6}$ alkyl;  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en  $R^{10}$  each independently are hydrogen, halo,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy, hydroxy, cyano, carboxy or  $C_{1-6}$ alkyloxycarbonyl; or two vicinal radicals of  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en  $R^{10}$  taken together may form a  $-CH=CH-CH=CH-$  or  $-(CH_2)_4-$  radical.

2. The use according to claim 1 wherein  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en  $R^{10}$  are hydrogen.

3. The use according to claim 1 wherein the compound is [2R, $\alpha$ S,-2'S, $\alpha'$ S]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobismethylene]bis[6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol].

4. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a compound of formula (I) as defined in any of claims 1 to 3, and a blood pressure reducing agent having adrenergic and/or vasodilating activity, said agent being other than the said compound of formula (I).

5. A composition according to claim 4 wherein the blood pressure reducing agent is selected from atenolol, propranolol, metoprolol, prazosin, hydralazine, guanethidine, phentolamine, verapamil, nifedipine, carteolol and celiprolol.

6. A composition according to claim 4 wherein the blood pressure reducing agent is [2S, $\alpha$ R,2'R, $\alpha'$ R]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobismethylene]bis-[6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol].

7. A composition according to claim 5 or 6 wherein the molar ratio of both active ingredients is 1:1.

8. A composition according to claim 5 or 6 wherein the molar ratio of both active ingredients is other than 1:1.

9. A product containing a chemical compound of formula (I) as defined in any of claims 1 to 3, and a blood pressure reducing agent, as a

combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in blood pressure reducing therapy.

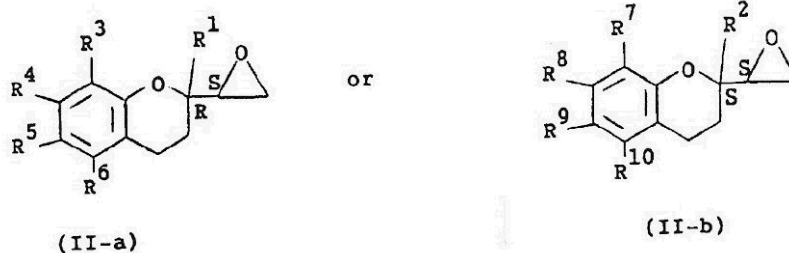
10. A chemical compound of formula (I) as defined in any of claims 1 to 3, the compound (RSSS)- $\alpha,\alpha'$ -[iminobis(methylene)bis-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol)] ethanedioate(1:1) being excluded.

11. A compound according to claim 1 for use as a medicine.

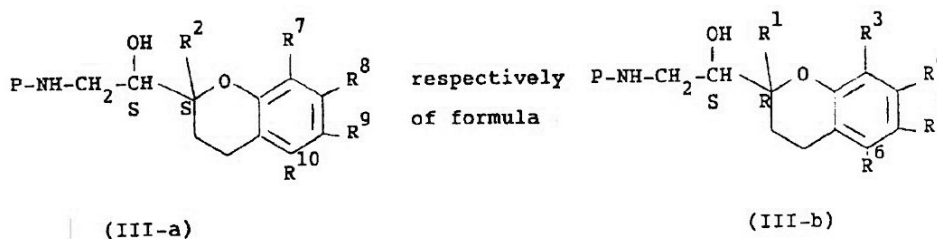
12. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and as active ingredient an amount capable of potentiating the effects of blood pressure reducing agents of a compound of formula (I) as claimed in claim 10.

13. A process for preparing a composition as claimed in claims 4 to 8 and in claim 12, characterized in that the active ingredient or active ingredients is or are intimately mixed with the pharmaceutical carrier.

14. A process for preparing a compound as claimed in claim 10, characterized by reacting an oxirane of formula



with an amine of formula



or reacting a reagent PNH<sub>2</sub> with (II-a) and (II-b) in a one-pot procedure; in a reaction inert solvent; and wherein P is hydrogen or a N-protective group; and where P is a N-protective group, deprotecting the thus obtained N-protected derivatives of formula (I); and, if desired, preparing a pharmaceutically acceptable acid addition salt by treatment with an acid; or conversely, preparing the free base form by treatment with a base.

## 2.5. In de Nederlandse vertaling:

1. Toepassing voor de bereiding of vervaardiging van een geneesmiddel voor het versterken van de effecten van bloeddrukverlagende middelen met een adrenerge en/of vaatverwijdende werking, die verschillen van de middelen met formule I zoals hierna gedefinieerd, van een verbinding met formule I, of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditieozout daarvan, waarin

R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup>, elk onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen voorstellen,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en  $R^{10}$ , elk, onafhankelijk van elkaar, een waterstof- of halogeen atoom, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een alkyloxygroep met 1-6 koolstofatomen, hydroxylgroep, cyaangroep, carboxylgroep of  $C_{1-6}$  alkyloxycarbonylgroep weergeeft, of waarin 2 vicinale groepen van  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en  $R^{10}$ , tezamen genomen, een -CH=CH-CH=CH- of -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> - groep vormen.

2. Toepassing volgens conclusie 1, waarin  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  en  $R^{10}$  een waterstofatoom zijn.

3. Toepassing volgens conclusie 1 waarin de verbinding [2R, $\alpha$ S,-2'S, $\alpha'$ S]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobismethyleen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] is.

4. Een farmaceutisch preparaat dat een farmaceutisch aanvaardbare drager, een verbinding met formule I zoals gedefinieerd in één van de conclusies 1-3 en een bloeddrukverlagend middel met adrenerge en/of vasodilatatore werking, welk middel niet de genoemde verbinding met formule I is, bevat.

5. Preparaat volgens conclusie 4 waarin het bloeddrukverlagende middel wordt gekozen uit atenolol, propranolol, metoprolol, prazosine, hydralazine, guanethidine, fentolamine, verapamil, nifedipine, carteolol en celiprolol.

6. Preparaat volgens conclusie 4, waarin het bloeddrukverlagende middel [2S, $\alpha$ R,-2'R, $\alpha'$ R]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobismethyleen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] is.

7. Preparaat volgens conclusie 5 of 6, waarbij de molverhouding van beide actieve bestanddelen 1:1 is.

8. Preparaat volgens conclusie 5 of 6, waarbij de molverhouding van beide actieve bestanddelen anders dan 1:1 is.

9. Een product bevattende een chemische verbinding met formule I zoals gedefinieerd in één van de conclusies 1-3 en een bloeddrukverlagend middel, als combinatiepreparaat voor het gelijktijdig, gescheiden of achtereenvolgens toepassen bij de bloeddrukverlagingstherapie.

10. Chemische verbinding met formule I, zoals gedefinieerd in één van de conclusies 1-3, waarbij de verbinding (RSSS)- $\alpha,\alpha'$ -[iminobis(methyleen)bis-3,4-dihydro-2H--1-benzopyran-2-methanol] ethaandioaat (1:1) wordt uitgesloten.

11. Een verbinding volgens conclusie 10 voor toepassing als geneesmiddel.

12. Een farmaceutisch preparaat dat een farmaceutisch aanvaardbare drager en als actief bestanddeel een hoeveelheid die in staat is de effecten van de bloeddrukverlagende middelen te versterken, van een verbinding van formule I, volgens conclusie 10, bevat.

13. Werkwijze voor het bereiden van een preparaat volgens conclusies 4-8 en conclusie 12, gekenmerkt doordat het actieve bestanddeel of de actieve bestanddelen innig met de farmaceutische drager is of zijn gemengd.

14. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens conclusie 10, gekenmerkt door reactie van een oxiran met formule II-a of II-b, met een amine met formule III-a respectievelijk III-b, of reactie van een reagens PNH<sub>2</sub> met II-a en II-b volgens een werkwijze die in één vat wordt uitgevoerd, in een bij de reactie inert oplosmiddel, waarbij P een waterstofatoom of een N-beschermende groep is en indien P een N-

---

beschermende groep voorstelt, het verwijderen van de beschermende groep van het aldus verkregen N-beschermde derivaat met formule I en desgewenst bereiding van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiefzout door behandeling met een zuur, of omgekeerd, bereiding van de vrije basevorm door behandeling met een base.

2.6. In deze procedure heeft Janssen een voorwaardelijk hulpverzoek gedaan met betrekking tot conclusie 4. Volgens het hulpverzoek, zoals geformuleerd in alinea 56 van de conclusie van antwoord in reconventie / akte voorwaardelijke wijziging van de grondslag van de eis, komt conclusie 4 in de Engelse taal te luiden (weglating doorgehaald, toevoeging onderstreept):

4. A pharmaceutical composition ~~comprising~~ consisting of a pharmaceutically acceptable carrier, a compound of formula (I) as defined in any of claims 1 to 3, and a blood pressure reducing agent having adrenergic and/or vasodilating activity, said agent being other than the said compound of formula (I).

2.7. Gedaagde in conventie sub 1, Pharmachemie B.V., vervaardigt en distribueert Nebivolol PHC tabletten op basis van RVG 034267 als geneesmiddel voor de behandeling van hypertensie en langdurig (chronisch) hartfalen bij patiënten van 70 jaar en ouder.

2.8. De door Pharmachemie BV vervaardigde en gedistribueerde nebivolol tabletten bevatten de verbinding als bedoeld in conclusie 3 van EP 429, en het enantiomeer hiervan, en wel in een racemisch mengsel een en ander als voorzien in de conclusies 4, 6 en 7 van EP 429.

2.9. Gedaagde in conventie sub 2, Mosadex C.V., treedt op als groothandel die voormelde tabletten distribueert naar apothekers en apotheekhoudende artsen.

2.10. Dit octrooigeschil, is – met Actavis als eisende partij - ook aan de orde geweest in Engeland. Het High Court (Floyd J) heeft bij beslissing van 30 juni 2008 Janssen hoofdzakelijk in het ongelijk gesteld, kort gezegd op de grond dat er sprake was van een nieuwheidsschadelijke openbaarmaking van de conclusies 1, 4, 6 en 7. Het octrooi is eveneens deels nietig verklaard in Duitsland en in Hongarije.

### **3 Het geschil**

3.1. Stellende dat de door Pharmachemie verhandelde nebivololtabletten vallen onder het bereik van conclusies 4, 6 en 7 van EP 429 vordert Jansen dat de Rechtbank bij vonnis uitvoerbaar bij voorraad:

1. gedaagden ieder voor zich met onmiddellijke ingang zal verbieden inbreuk te maken op ABC 031 juncto EP 429, in het bijzonder door nebivololtabletten in of voor hun bedrijf te vervaardigen, te gebruiken, in het verkeer te brengen, verder te verkopen, verhuren, af te leveren of anderszins te verhandelen, dan wel voor een en ander aan te bieden, in te voeren of in voorraad te hebben;

- 
2. gedaagden ieder voor zich zal veroordelen voor iedere overtreding van het sub 1) omschreven verbod aan Janssen een dwangsom te betalen van EUR 100.000,- per dag;
  3. gedaagden ieder voor zich met onmiddellijke ingang zal bevelen derden aan wie zij nebigololtabletten hebben geleverd of anderszins ter beschikking hebben gesteld, binnen 24 uur na betekening van het in deze te wijzen vonnis te verzoeken deze tabletten direct te retourneren onder aanbieding van vergoeding van alle gemaakte en te maken kosten en onder mededeling dat deze tabletten inbreukmakend zijn bevonden;
  4. gedaagden ieder voor zich zal bevelen binnen vier dagen na betekening van het in deze te wijzen vonnis aan Janssen een lijst met namen en adressen van afnemers van nebigololtabletten te verstrekken, alsmede opgave van aan ieder der afnemers geleverde hoeveelheden;
  5. gedaagden ieder voor zich zal bevelen alle nog voorradige en geretourneerde nebigololtabletten binnen acht dagen na betekening van het in deze te wijzen vonnis te vernietigen onder afgifte van een deugdelijk bewijs van die vernietiging aan Janssen;
  6. gedaagden ieder voor zich te veroordelen voor iedere overtreding van één of meer van de hiervoor sub 3), 4), en 5) omschreven bevelen aan Janssen een dwangsom te betalen van - naar keuze van Janssen - EUR 100.000,- per dag of EUR 50.000,- per overtreding;
  7. gedaagden ieder voor zich te veroordelen tot vergoeding van de door Janssen ten gevolge van de inbreuk geleden schade, nader op te maken bij staat en te vereffenen volgens de wet, en tot afdracht van de door de inbreuk genoten winst en dienaangaande rekening en verantwoording af te leggen;
  8. gedaagden te veroordelen in de werkelijke kosten van het geding op grond van artikel 1019h Rv.

3.2. Bij akte voorwaardelijke wijziging van de grondslag van de eis heeft Janssen subsidiair gevorderd:

voor het geval dat de rechtbank meent dat de conclusies niet nieuw zijn ten opzichte van (het hierna nader toe te lichten octrooi) US '362, Janssens vorderingen in conventie als primair gevorderd toe te wijzen onder voorwaarde dat Janssen een akte van gedeeltelijke afstand zal hebben ingediend bij het Octrooi centrum Nederland, waarin afstand wordt gedaan van de bescherming van het octrooi voor zover deze zich uitstrekt buiten de door de beschermingsomvang van de als omschreven onder 2.6 aangepaste conclusies geclaimde beschermingsomvang.

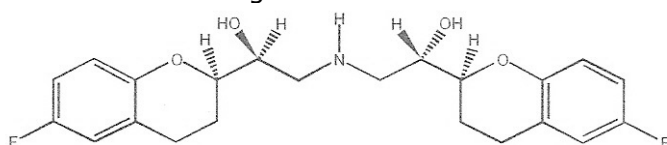
3.3. Pharmachemie vordert in reconventie de nietigverklaring van ABC 031 met veroordeling van Janssen in de volledige proceskosten. Volgens Pharmachemie zijn conclusies 4, 6 en 7 van EP 429 nietig wegens gebrek aan nieuwheid, inventiviteit en nawerkbaarheid en dient ABC 031 derhalve te worden vernietigd.

3.4. Partijen voeren over en weer verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

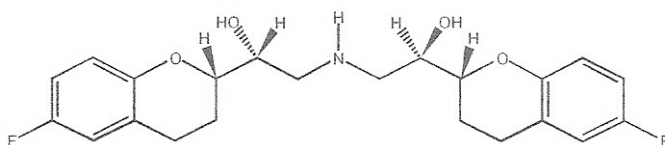
## 4 Het Octrooi

4.1. Dit octrooigeschil ziet op het aanbieden door Pharmachemie van een geneesmiddel met de generieke naam nebivolol. Nebivolol is het mengsel van de stof met de structuurformule I (conclusie 1) zoals gespecificeerd in conclusie 3, en het bloeddrukverlagende middel genoemd in conclusie 6, in de verhouding 1:1 als bedoeld in conclusie 7, een en ander als farmaceutische samenstelling in de zin van conclusie 4.

4.2. De in conclusie 3 bedoelde stof heeft de systematische benaming [2R, $\alpha$ S,-2'S, $\alpha$ 'S]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobismethyleen]bis[6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] en zal hierna worden aangeduid als RSSS of l-nebivolol. Deze stof heeft de volgende structuurformule.



Het bloeddrukverlagende middel genoemd in conclusie 6 heeft de systematische benaming [2S, $\alpha$ R,-2'R, $\alpha$ 'R]- $\alpha,\alpha'$ -[iminobismethyleen]bis[6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] en zal hierna worden aangeduid als SRRR of d-nebivolol. Deze stof heeft de volgende structuurformule.



4.3. Het verschil tussen l-nebivolol en d-nebivolol is gelegen in de ruimtelijke oriëntatie rondom vier afzonderlijke koolstofatomen. In bovenstaande structuurformules is dat gevisualiseerd door het aan het koolstof gebonden waterstof (H) atoom of hydroxyl (OH) groep als het ware onder of boven het vlak van het papier te tekenen. Dit verschijnsel, dat een verbinding met eenzelfde algemene formule ruimtelijk onderscheidbare structuren kan hebben, zal hierna onder de tussentitel stereochemie nader worden toegelicht.

4.4. Conclusie 5 van EP 429 noemt 11 bekende bloeddrukverlagende middelen welke kunnen worden gebruikt in combinatie met l-nebivolol, althans een stof volgens conclusie 1 tot en met 3, voor de bereiding van een farmaceutische samenstelling als bedoeld in conclusie 4.

4.5. In het octrooischrift zijn op bladzijden 8 en 9 farmacologische voorbeelden opgenomen. Vergeleken is de werking van alleen l-nebivolol (de stof van conclusie 3) met zeven bekende bloeddrukverlagende middelen bij enkelvoudige toediening en bij combinatie toediening, dat wil zeggen de combinatie van l-nebivolol met het bekende bloeddrukverlagende middel. De zeven in deze voorbeelden gebruikte middelen zijn alle genoemd in conclusie 5 van EP 429.

4.6. Deze vergelijkingen laten zien dat het gebruik van de verbinding van conclusie 3 samen met bloeddrukverlagende middelen tot een verbetering van



---

de werking van deze middelen, dat wil zeggen door de combinatie met l-nebivolol wordt de werking van het bloeddrukverlagend middel versterkt.

4.7. Het octrooischrift geeft geen farmacologisch voorbeeld van de versterking van de werking van d-nebivolol. De combinatie van l- en d-nebivolol is wel geclaimd onder conclusie 6 en verder.

4.8. De in EP 429 belichaamde uitvinding is volgens de beschrijving hierin gelegen dat gevonden is dat l-nebivolol een potentierend effect heeft op niet alleen de zeven in het farmacologische voorbeelden onderzochte bekende middelen maar ook op de vier andere bekende middelen genoemd in conclusie 5 en op d-nebivolol genoemd in conclusie 6 in het bijzonder in de verhouding 1:1 genoemd in conclusie 7.

4.9. De rechtbank laat aan de beoordeling van het geschil voorafgaan een bespreking van de technische achtergrond van EP 429 zoals deze door partijen is toegelicht, waarin aan de orde zullen komen het begrip stereochemie en in het bijzonder de stereochemie van nebivolol alsmede een korte beschouwing omtrent de begrippen adrenerge en/of vaatverwijdende werking.

## 5. Technische achtergrond van het octrooi

### *Stereochemie*

5.1. Nebivolol bevat vier asymmetrische koolstofatomen, dat wil zeggen koolstofatomen waaraan vier verschillende atomen of atoomgroepen zijn verbonden. Een dergelijk koolstofatoom wordt ook wel een chiraal centrum genoemd. De aan een het chiraal centrum verbonden atoomgroepen zijn driedimensionaal gerangschikt in de vorm van een tetraëder. Ten gevolge van de tetraëdische structuur zijn er voor elk chiraal centrum twee ruimtelijke configuraties van de verbinding mogelijk die elkaars spiegelbeeld vormen. In de hierboven, onder 4.2. weergegeven structuurformules zijn twee verschillende configuraties gevisualiseerd. In formule I, behorende bij conclusie 1 is de stereochemie tot uitdrukking gebracht door de letters RSSS.

5.2. Dit verschijnsel wordt aangeduid met stereoisomerie. Een stereoisomeer is derhalve een stereometrisch unieke verschijningsvorm van een specifiek molecuul met een of meer chirale centra. De spiegelbeeldige configuraties worden enantiomeren genoemd. Deze kunnen worden onderscheiden door het gebruik van een plus of min teken, de tekens R of S, voor Rectus respectievelijk Sinister), of de tekens d of l, voor dextro respectievelijk levo.

5.3. Een 50/50 of 1:1 mengsel van de enantiomeren wordt aangeduid als een racemisch mengsel of racemaat.

5.4. Enantiomeren hebben vrijwel identieke fysische en chemische eigenschappen, zoals smeltpunt, kookpunt, oplosbaarheid en reactiviteit. De enige fysische eigenschap waarin de stereoisomeren – welke samen het paar enantiomeren uitmaken – van elkaar verschillen is de manier waarop zij gepolariseerd licht roteren. Dat wordt aangeduid als de optische werking. Door de spiegelbeel-

---

dige configuratie roteert een van de enantiomeren gepolariseerd licht met de klok mee en het andere enantiomeer tegen de klok in.

5.5. Voor farmaceutische toepassing is evenwel relevant dat de biologische (of biochemische) eigenschappen van de enantiomeren kunnen verschillen. Dit kan tot gevolg hebben dat de gewenste farmaceutische werking is gelegen in één van de enantiomeren terwijl het andere enantiomeer die werking niet heeft of een andere, mogelijk zeer ongewenste, werking.

5.6. Een molecuul kan meer dan een chiraal centrum hebben. Omdat de stof volgens formule I vier chirale centra heeft, zijn er in beginsel  $16 (=4^2)$  stereoisomeren. Omdat het molecuul inwendig symmetrisch is rond het stikstofatoom zijn enkele van de 16 stereoisomeren identiek. Uiteindelijk blijven er 10 werkelijk verschillende configuraties over waarvan 8 enantiomeren (vier paren) zoals hierboven besproken en 2 meso-vormen. In een meso-vorm is er sprake van asymmetrische koolstofatomen met omgekeerde absolute configuratie, hierdoor krijgt het molecuul een intern spiegelvlak. De meso-vormen zijn niet optisch actief omdat in het molecuul een interne compensatie plaats vindt.

5.7. Diastereomeren zijn stereoisomeren die niet enantiomeer zijn. De verschillende enantiomere paren onderscheiden zich derhalve als diastereoisomeer. Diastereoisomeren onderscheiden zich wel in fysische eigenschappen zoals oplosbaarheid of kookpunt. Enantiomere paren die diastereoisomeer zijn kunnen daardoor worden gescheiden via routinematige standaard methoden.

#### *Stereochemie en farmacie*

5.8. Zoals onder 5.5 opgemerkt kunnen stereoisomeren wel verschillen in hun biologische of biochemische eigenschappen en is dat van belang voor hun farmacologische eigenschappen. Dit kan van groot belang zijn in geval van toepassing van de stof voor de bereiding van een geneesmiddel. De niet actieve of zelfs schadelijke enantiomere vorm kan worden aangemerkt als isomere ballast.

5.9. Dat de afzonderlijke enantiomeren moeten worden onderzocht en dat isomere ballast waar redelijkerwijs mogelijk dient te worden vermeden was algemene vakkennis ten tijde van de prioriteitsdatum. Richtinggevend zijn hier de publicaties van E.J. Ariëns, *Stereochemistry, a Basis for Sophisticated Nonsense in Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology*, Eur J Clin Pharmacol 1984 en *Stereochemistry: A source of Problems in Medicinal Chemistry*, Medical Research Reviews, 1986.

5.10. Dit werd ook in aanmerking genomen bij de beoordeling en toelating van nieuwe geneesmiddelen. Vast staat dat op de prioriteitsdatum de Amerikaanse en Japanse toelatingsautoriteiten in geval van chirale farmaceutisch actieve stoffen een onderzoek verlangden naar de afzonderlijke enantiomeren en hun effecten.

5.11. Er was mitsdien in de jaren '80-90 een tendens waarneembaar dat er relatief meer enantiomeer zuivere producten werden toegelaten op de markt dan racemische mengsels. Een farmaceutische samenstelling omvattende een racemaat was evenwel niet bij voorbaat ongeschikt voor nieuwe markttoelating.

#### *Beta blokkers en bloeddrukverlaging*

---

5.12. In 1988 werden voor de behandeling van hypertensie (hoge bloeddruk) drie hoofdklassen van middelen gebruikt:  $\beta$ -blokkers, diuretica (ter verhoging van het tempo van de natriumuitscheiding) en vasodilatoren (ter verwijding van de bloedvaten).  $\beta$ -blokkers worden zo genoemd omdat ze de werking van endogene verbindingen op bepaalde receptoren in het lichaam ( $\beta$ -adrenerge receptoren) blokkeren. Er zijn twee subtypes van  $\beta$ -receptoren:  $\beta_1$  en  $\beta_2$ . De eerste bevinden zich in het hart en de nieren; de laatste bevinden zich in de longen.

5.13. De eerste generatie van  $\beta$ -blokkers was niet-selectief, in die zin dat het geneesmiddel zowel  $\beta_1$  als  $\beta_2$ -receptoren blokkeerde. Deze niet-selectieve  $\beta$ -blokkers konden echter ernstige bijwerkingen hebben met betrekking tot de longen en daarom was een tweede generatie  $\beta$ -blokkers gericht op geneesmiddelen met  $\beta_1$  selectiviteit, dat wil zeggen geneesmiddelen met een hoge ratio van  $\beta_1$  tot  $\beta_2$ .

5.14. Het precieze werkingsmechanisme van  $\beta$ -blokkers bij de verlaging van hoge bloeddruk was niet volledig opgehelderd. Bekend was evenwel dat zij het pompeffect van het hart verminderden door verlaging van hartslag en samentrekking van de hartspier.  $\beta$ -blokkers werden echter ook geassocieerd met een vernauwing van de bloedvaten, waardoor afbreuk wordt gedaan aan het bloeddrukverlagend effect van de  $\beta$ -blokkers. In 1988 was de ontwikkeling van geneesmiddelen dan ook gericht op een derde generatie  $\beta$ -blokkers, waarin de verbinding extra farmacologische eigenschappen had.

5.15. Die extra farmacologische eigenschappen werden gezocht in de eerder genoemde diuretica en vasodilatoren. Diuretica verhogen de afscheiding van natrium via de urine. Dit heeft het gevolg dat de hoeveelheid natrium en water in het lichaam verminderd, waardoor een bloeddrukverlagend effect wordt bereikt. Een vasodilator verwijdt de bloedvaten. Omdat hierdoor de weerstand tegen bloeddorstrooming vermindert, heeft dat ook een bloeddrukverlagend effect. De behandeling van hypertensie met  $\beta$ -blokkers in combinatie met een diureticum en/of vasodilator was bekend als "step care management".

## 6. De Beoordeling

### *In conventie en in reconventie*

6.1. In deze zaak wordt de inbreuk als zodanig niet betwist. Pharmachemie voert een nietigheidsverweer gebaseerd op navolgende drie argumenten.

- A. De verbinding met nr 84 zoals geopenbaard in US 4 654 362 (verder: US 362) omvat zowel l- als d- nebivolol in een farmaceutische samenstelling zoals geclaimd in de huidige conclusies 4, 6 en 7. Dit leidt tot gebrek aan nieuwheid van die conclusies zoals verleend. Indien gelezen volgens het hulpverzoek zijn zij niet inventief.
- B. De chemische structuur en stereochemische eigenschappen van nebivolol zijn bovendien openbaar gemaakt op het Guildford Forum 1997 in een presentatie met de titel: '*HPLC-fluorescence method for the determination of the new  $\beta$ -adrenoreceptor blocking agent nebivolol in human plasma*'. Ook dit voert tot niet nieuwheid.

- C. Het in EP 429 geclaimde potentierende effect treedt niet op in het racemisch mengsel nebivolol. Dit dient te leiden tot de conclusie dat conclusies 4, 6 en 7 nietig zijn bij gebrek aan inventiviteit, subsidiair nawerkbaarheid.

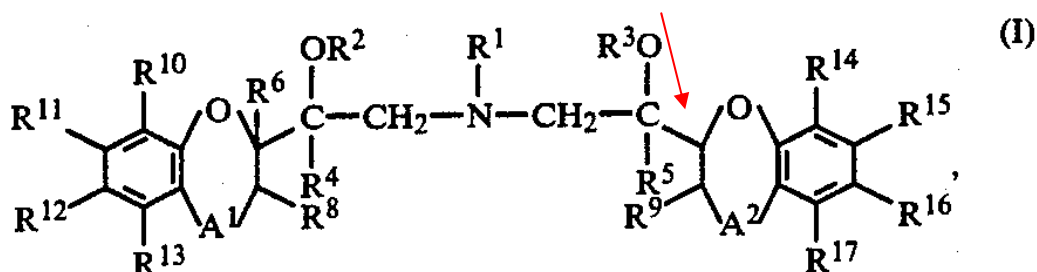
6.2. Hierna zal de rechtbank beslissen, kort gezegd, dat de nietigheidsargumenten onder A niet slagen indien wordt uitgegaan van het hulpverzoek. Wat betreft de grondslag B zal de rechtbank oordelen dat Pharmachemie voorshands onvoldoende aannemelijk heeft gemaakt dat op het Guildford Forum de stereochemische eigenschappen van nebivolol zijn geopenbaard. Pharmachemie zal daarom in de gelegenheid worden gesteld om, zoals zij heeft aangeboden, bewijs daarvan te leveren. De beoordeling van de grondslag sub C wordt eerst relevant indien Pharmachemie afziet van bewijslevering of daarin niet slaagt. De gronden voor de in dit (tussen)vonnis te nemen beslissingen worden hieronder toegelicht.

A. *Nieuwheid en inventiviteit.*

*nieuwheid*

6.3. US 362 betreft het Amerikaanse octrooi van Janssen met aanvraagdatum 12 oktober 1984. Het octrooi heeft de titel derivatives of 2,2'-iminobisethanol. In EP 429 wordt naar US 362 verwezen als stand van de techniek.

6.4. US 362 openbaart stoffen met de volgende algemene formule (I):



De rechtbank merkt op dat het geopenbaarde basis molecuul een kennelijke verschrijving bevat doordat verzuimd is een mogelijk substituent  $R^7$  aan te geven op de (met een pijl aangegeven) plaats die, blijkens kolom 2 regel 44 e.v., correspondeert met de substituent  $R^6$ . Voor  $R^{16'}$  leest de rechtbank  $R^{16}$ .

6.5. Als stand van de techniek wordt in US 362 verwezen naar 1,5-bis-(1,4benzodioxin-2-yl)-3-azapentan-1,5-dioles met  $\beta$ -adrenergisch blokkerende eigenschappen, waarvan specifieke stereochemisch isomere vormen zijn beschreven in US 4,380,653 en US 4,313,955. US 362 ziet op stoffen die zich onderscheiden van die stand van de techniek door de vervanging van een van de zuurstofatomen in de benzodioxaan ring door een directe binding of door methyleen ( $-\text{CH}_2-$ ). In het basis molecuul I betekent dit dus dat  $A^1$  en  $A^2$  een directe binding of  $\text{CH}_2$  zijn. Van die stoffen wordt gesteld dat zij een verhoogde  $\beta$ -adrenergisch blokkerende werking hebben. (kolom 1, regels 1- 21).

6.6. In kolom 5 regels 52-66 wordt het farmaceutisch gebruik van de verbindingen van US 362 verder geopenbaard:

*The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable acid addition salts and stereochemically isomeric forms possess strong  $\beta$ -adrenergic receptor blocking activity and as such they can be used in the treatment and prevention of disorders of the coronary vascular system.*

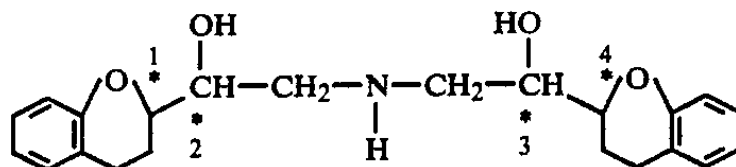
*Due to their useful  $\beta$ -adrenergic receptor blocking activity and, more particularly, in view of their selective  $\beta_1$ -adrenergic receptor blocking activity, combined with their vasodilating properties, resulting in a useful antihypertensive activity, the compounds of formula (I), the pharmaceutically acceptable acid addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof are useful agents in the treatment and the prevention of disorders of the coronary vascular system.*

6.7. De verbindingen van US 362 worden derhalve gepresenteerd als sterke  $\beta$ -blokkers en vooral selectieve  $\beta_1$ -blokkers, die in combinatie met hun vaatverwijdende eigenschappen, nuttige antihypertensieve werking hebben. Het gebruik ervan in de vervaardiging van een geneesmiddel wordt openbaar gemaakt in kolom 5, regel 67 - kolom 6 regel 3:

*In view of their useful properties in the treatment and the prevention of disorders caused by the coronary vascular system the subject compounds may be formulated into various pharmaceutical forms for administration purposes.*

6.8. In kolom 4, regels 34-39, wordt erop gewezen dat uit formule (I) blijkt dat de verbindingen volgens de uitvinding meerdere asymmetrische koolstofatomen in hun structuur kunnen hebben en dat elk van deze chirale centra aanwezig kan zijn in een R- en een S-configuratie (stereo-isomeren).

6.9. Voorkeursstoffen zijn die waarin  $A^1$  en  $A^2$  een directe binding of  $CH_2$  zijn en die waarin niet meer dan twee van de substituenten  $R^{10}$  -  $R^{17}$  anders zijn dan waterstof (-H) (kolom 2, regels 37-39). De meest geprefereerde verbinding is  $\alpha, \alpha'$ -[iminobis(-methylene)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (kolom 4, regels 66-68). Dit is een stof waarin  $A^1$  en  $A^2$  - $CH_2$ - zijn. De structuur van die stof is hieronder weergegeven waarbij de asterixen genummerd 1 - 4 duiden op de vier chirale centra.



6.10. In US 362 wordt uiteengezet hoe de zuivere stereochemisch isomere vormen (diastereo-isomeren en enantiomeren) van de verbindingen kunnen worden verkregen. (kolom 4 regels 40-58):

*Pure stereochemically isomeric forms of the compounds of formula (I) may be obtained by the application of art-known procedures. Diastereoisomers may be separated by physical separation methods such as se-*

---

*lective crystallization and chromatographic techniques, e.g., counter current distribution, and enantiomers may be separated from each other by the selective crystallization of their diastereomeric salts with optically active acids.*

*Pure stereochemically isomeric forms may also be derived from the corresponding pure stereochemically isomeric forms of the appropriate starting materials, provided that the reaction occurs stereospecifically.*

*It is evident that the stereochemically isomeric forms may be further resolved into their optical isomers, (+) and (-) by the application of methodologies known to those skilled in the art. Stereochemically isomeric forms of the compounds of formula (I) are naturally intended to be embraced within the scope of the invention.*

6.11. Alle verbindingen die daadwerkelijk worden bereid in de voorbeelden van US 362 hebben de basisstructuur waarin de variabelen A<sup>1</sup> en A<sup>2</sup> -CH<sub>2</sub>- zijn. Er is dan sprake van pyraan ringen dat wil zeggen zes-ringen welke één zuurstof (-O-) atoom bevatten (vergelijk de onder 6.9 weergegeven structuur).

6.12. In voorbeeld 23 worden de stoffen 75 tot en met 140 bereid. Stof 84 is een stof met dezelfde algemene formule als nebivolol, dat wil zeggen in formule I zijn aanwezig 2 benzopyraan ringstructuren, 2 fluoratomen voor R<sup>12</sup> en R<sup>16</sup> en de andere substituenten zijn waterstof.

6.13. De isomere vorm van verbinding 84 wordt aangeduid als AB. De betekenis van "A" en "B" is toegelicht in kolom 4, regels 59-65):

*In many compounds and starting materials the stereochemical configuration is not experimentally determined. In those cases it is conventionally agreed to designate the stereochemically isomeric form which is first isolated as "A" and the second as "B", without further reference to the actual stereochemical configuration.*

6.14. Vorenbedoeld experimenteel onderzoek is wel gedaan met betrekking tot de voorkeursverbinding  $\alpha,\alpha'$ -[iminobis(-methylene)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (kolom 4, regel 66 – kolom 5 regel 10). Vastgesteld is dat de "A" vorm (de eerst geïsoleerde verbinding) correspondeert met de RS of SR configuratie en de "B" vorm (de tweede geïsoleerde verbinding) met de SS of RR configuratie. Derhalve moet worden aangenomen dat, anders dan Janssen ongemotiveerd in twijfel heeft getrokken, "AB" ziet op een mengsel van twee paar enantiomeren in gelijke verhouding, die op hun beurt onderling diastereoisomeer zijn, namelijk een eerste paar RSRR en SRSS en een tweede paar SRRR en RSSS. Het tweede paar is dan ook het racemisch mengsel van nebivolol. De SRRR configuratie betreft immers d-nebivolol en de RSSS configuratie l-nebivolol (supra 4.2).

6.15. Farmachemie redeneert nu, uitgaande van stof 84, als volgt.

6.15.1 In tabel 1 (voorbeeld 26) van US 362 zijn bepaalde gegevens over de  $\beta$ -adrenerge blokkerende activiteit van een aantal van de verbindingen van US 362 opgenomen, waaruit blijkt dat er opmerkelijke verschillen met betrekking tot de intensiteit van het effect zijn. De tests die aan deze resultaten ten grondslag liggen vertegenwoordigen de meting van de gewenste, het cardiale samen-

---

trekkingvermogen verhogende,  $\beta_1$ -activiteit op het geïsoleerde rechteratrium van cavia's, en van de ongewenste  $\beta_2$ -activiteit die van invloed is op de ontspanning van de gladde bronchiale spier op de bereide luchtpijp van de cavia's een en ander uitgedrukt in de zogenoemde ED<sub>50</sub> waarden). In kolom 25, regels 17-20, wordt gesteld dat de verhouding van de ED<sub>50</sub>-waarden indicatief is voor de cardioselectiviteit van het testgeneesmiddel.

6.15.2. Uit tabel 1 volgt dat vier stereoisomere mengsels zeer effectief blijken te zijn: verbindingen 84, 89, 90 en 99. Vergeleken met de daarnaast geteste verbindingen bezitten zij inderdaad een zeer hoge  $\beta_2/\beta_1$  selectiviteitsquotiënt, dat wil zeggen een hoge  $\beta_1$ -affiniteit en tegelijkertijd een gering effect op de  $\beta_2$ -receptor.

6.15.3 In conclusie 3 van US 362 wordt geclaimd *a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of disorders of the coronary vascular system in patients suffering from same, containing a pharmaceutically acceptable inert carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound having the formula I (...)*. Uit de beschrijving en conclusie 3 van US 362 blijkt dat ondermeer verbinding 84 is bedoeld als actieve stof naast een drager in een farmaceutische samenstelling. US 362 maakt derhalve direct en ondubbelzinnig een farmaceutische samenstelling openbaar bestaande uit een drager, l-nebivolol en d-nebivolol voor de behandeling van hypertensie.

6.16. Janssen brengt hiertegen in dat het kenmerk, dat de verbinding van formule I een versterkende effect dient te hebben op de bloeddrukverlagende middelen, door de samenhang met conclusie 1 eveneens deel uit maakt van conclusie 4. Volgens Janssen bevat US 362 geen enkele expliciete aanwijzing dat de daarin openbaar gemaakte verbindingen een versterkend effect zouden hebben op de eigenschappen van bloeddrukverlagende middelen. Evenmin wordt dit effect volgens Janssen impliciet openbaar gemaakt omdat Pharmachemie niet heeft aangetoond dat indien, zoals in stof 84, vier enantiomeren aanwezig zijn, het vereiste versterkende effect optreedt.

6.17. De rechtbank kan Janssen hierin niet volgen. Pharmachemie heeft zich op het standpunt gesteld dat conclusie 4 een productconclusie is waarin het versterkend effect niet wordt meegeclaimd. Conclusie 4 verwijst inderdaad slechts terug naar de '*compound of formula I*' maar niet naar het beoogde gebruik van van de stof. Argumenten waarom dit effect toch moet worden geacht een kenmerk te zijn van conclusie 4 heeft Janssen niet aangereikt.

6.18. De formulering van conclusie 4 van EP 429 zoals verleend, evenals de daarvan afhankelijk conclusies 6 en 7, ziet, gelet op het woord '*comprising*', naar oordeel van de rechtbank ook op een farmaceutische samenstelling omvattende een drager, het racemaat van l-nebivolol en d-nebivolol en daarnaast het racemaat van de diastereoisomer (en wellicht nog meer), voor de behandeling van hypertensie (onderstreping rechtbank).

6.19. Op grond van het voorgaande moet worden aangenomen dat de vakman, door US 362 na te werken, zou komen tot een formulering binnen het bereik van conclusie 7. US 362 is dus nieuwheidschadelijk voor conclusie 7 en de ruimer geformuleerde conclusies 4 en 6 van EP 429.

---

6.20. De rechtbank komt daarmee toe aan het door Janssen geformuleerde hulpverzoek. Pharmachemie heeft niet bestreden dat het hulpverzoek toelaatbaar is, zodat daarvan is uit te gaan.

6.21. US 362 ziet niet op een farmaceutische samenstelling bestaande uit, naast een inerte drager, uitsluitend l-nebivolol en een bloeddrukverlagend middel. Dit brengt mee dat US 362 volgens Janssen niet nieuwheidsschadelijk is voor de conclusies 4, 6 en 7 van EP 429 indien gelezen volgens het hulpverzoek dat wil zeggen met de beperking *consisting of* in plaats van *comprising*. Door Pharmachemie is niet anders gesteld. De rechtbank zal dan ook uitgaan van conclusie 4 gelezen conform het hulpverzoek en dient tegen die achtergrond te beoordelen of de uitvinding van EP 429 aan de maatstaf van inventiviteit voldoet. Dit wordt namelijk voor de aldus beperkte conclusies door Pharmachemie bestreden.

6.22. Of de uitvinding ook nieuw is in het licht van de gebeurtenissen op het het Guildford Forum 1997 wordt hierna besproken onder B.

*inventiviteit*

6.23. Pharmachemie betwist de inventiviteit van het beperkte octrooi door uit te gaan van US 362 als meest nabije stand van de techniek en door uit te gaan van de in dat octrooi genoemde verbinding 84. Uitgaande van die stof is er volgens Pharmachemie, kort gezegd, slechts één onderzoekstraject te gaan dat *obivous to try* is en dat als een *one way road* zal leiden tot *the inevitable result* van de uitvinding van EP 429. De rechtbank zal deze argumentatie van Pharmachemie nu eerst bespreken.

6.24. US 362 wordt genoemd in EP 429 en wel in de drie eerste regels van de beschrijving: *In U.S. Pat. No. 4,654,362 there are described 2,2'-iminobis-ethanol derivatives having  $\beta$ -adrenergic blocking properties. It now has been found that a certain class of isomers of said bisethanol derivatives potentiate the activity of blood pressure reducing agents.*

6.25. Het verschil tussen de leer van US 362 en de uitvinding voorzover belichaamd in conclusies 4, 6 en 7 van EP 429 ligt volgens Pharmachemie in de beperking tot twee middelen, waarvan de ene volgens formule (I) is en de andere niet. De voordelen van een dergelijke beperking tot slechts twee middelen zou zijn dat bij aanwezigheid van slechts twee middelen de enantiomere en metabolische ballast wordt verminderd en dat het risico van ongewenste bijwerkingen kleiner wordt. Pharmachemie omschrijft het probleem dat moet worden opgelost als "hoe de medische behandeling te verbeteren?". Het zou er dus volgens Pharmachemie om gaan stof 84 te ontdoen van ballast met behoud van de bloeddrukverlagende werking.

6.26. De vakman die dit probleem moet oplossen zou volgens Pharmachemie kunnen worden beschreven als een team bestaande uit meerdere personen: een chemicus, die kennis heeft van racemische mengsels en weet hoe deze te scheiden in de afzonderlijke enantiomeren dan wel weet hoe deze te synthetiseren, een farmacoloog die kennis heeft van verschillende farmacologische tests voor de activiteit en toxiciteit van enantiomeren en een arts die kennis heeft van de behandeling van hypertensie met  $\beta$ -blokkers. Een dergelijk team van vakmen-



---

sen zou volgens Pharmachemie uit US 362 hebben geleerd, dat verbinding 84 een van de beste kandidaten is voor de ontwikkeling van een  $\beta_1$ -blokker met verbeterde eigenschappen.

6.27. Voorshands ervan uitgaande, zoals Pharmachemie betoogt, dat dit team verbinding 84 van US 362 als *most promising* zou selecteren, is de volgende stap dat de chemicus in dat team de afzonderlijke enantiomeren zou willen isoleren. Pharmachemie heeft een rapportage overgelegd van prof. R. Kellogg, een chemicus die kennis heeft van racematen en weet hoe deze te scheiden. Kellogg neemt als uitgangspunt dat verbinding 84 een mengsel is van de diastereoisomere paren (*racemic pairs*) RSRR/SRSS en SRRR/RSSS. De eerste onderzoeksstap zou bestaan uit de scheiding van de diastereoisomeren. Over de moeilijkheid van een dergelijke scheiding stelt Kellogg: *In general, separation of diastereoisomers is relatively easy as diastereoisomers have differing physical properties such as solubility, boiling point etc. This was already known in March 1988.* De volgende stap zou bestaan uit de scheiding van de twee verkregen enantiomere paren in de afzonderlijke enantiomeren. Kellogg stelt hierover: *With the separated RSSS/SRRR and RSRR/SRSS racemic pairs in hand, I would have had various techniques available for resolution of the enantiomers. The two most obvious were and still are resolution by means of formation of diastereomeric salts or resolution by chiral chromatography. These are relatively "simple" techniques requiring standard reagents. Only if these techniques failed, would I have considered the synthesis of the enantiomers.*

6.28. De rechtbank leidt hieruit af dat de chemicus uit het team er hoe dan ook in zou slagen de racemische paren en vervolgens ook de afzonderlijke enantiomeren aan het team ter beschikking te stellen. Als hij daarin al niet zou slagen door scheiding, dan zou hij de afzonderlijke enantiomeren hebben verkregen door synthese.

6.29. In het team zou daarmee de rol van de chemicus zijn uitgespeeld. Het ligt in de rede dat een ander teamlid de verkregen racemische paren en enantiomeren zou gaan testen op werkzaamheid en daartoe bijvoorbeeld gebruik zou maken van tests zoals beschreven in voorbeeld 26 bij US 362 (besproken onder 6.15.1) om een indicatie van de  $\beta_2/\beta_1$  selectiviteit te verkrijgen.

6.30. Aannemelijk is dat eerst de afzonderlijke racemisch paren (de diastereoisomeren) worden onderzocht op werkzaamheid. Met de kennis van nu weet de rechtbank dat dan ontdekt zou zijn dat de werkzaamheid is gelegen in het racemisch paar SRRR/RSSS. Het andere racemisch paar RSRR/SRSS behoeft dan niet verder te worden onderzocht zodat ook van scheiding in de enantiomeren van dat paar kan worden afgezien. De gebruikelijkheid van deze werkwijze is bevestigd door de deskundige dr Newton van Pharmachemie:

35. *In my 25 years of experience in a major pharmaceutical company the common sense first step in the evaluation of any potential compounds that are racemates or mixtures of diastereoisomeric racemates would be to first test the mixture as a whole, then to separate the diastereoisomeric racemates and to evaluate whether the individual racemic diastereoisomers had activity. If, and only if, the racemic mixture demonstrated activity of interest would the medicinal chemist have the motivation to resolve the mixture as described above. Obviously, if a*

---

*mixture (whether the whole mixture or a subset of that mixture e.g. diastereoisomeric racemates) had no activity there would be no motivation to separate and test the individual stereoisomers of that mixture.*

6.31. Volgens Pharmachemie voert de *one way road* dan ook tot de scheiding van het racemisch paar SRRR/RSSS, waarna de afzonderlijke enantiomeren op werkzaamheid zouden worden onderzocht. Dan zou worden gevonden dat de afzonderlijke enantiomeren minder werkzaamheid vertonen dan het racemaat. Als *inevitable result* zou dan volgens Pharmachemie de conclusie zijn getrokken dat het ene enantiomeer de werking van het andere versterkt. Dit ontnemt de uitvinding inventiviteit.

6.32. De rechtbank volgt de door Pharmachemie argumentatie niet. Naar oordeel van de rechtbank is er geen sprake van een *one way road*. Dat is niet het geval omdat de weg ook in tegengestelde richting kan worden begaan of omdat scheiding met stof 84 als uitgangspunt anders zou kunnen verlopen dan door Pharmachemie betoogd. Dit wordt door de rechtbank hierna besproken. Daarnaast kunnen ook andere wegen worden ingeslagen, bijvoorbeeld die welke niet verbinding 84 tot vertrekpunt nemen. Dit zal worden besproken onder 6.39 e.v.

6.33. Hierboven is immers beschreven de weg die gaat van stof 84 naar de afzonderlijke enantiomeren. Een onderzoekstraject in tegengestelde richting zou zijn de afzonderlijke enantiomeren tot uitgangspunt te nemen door deze te synthetiseren. Dat die synthese route beschikbaar en begaanbaar is blijkt ook uit US 362 (kolom 4, regel 49-52, ruimer geciteerd onder 6.10):

*Pure stereochemically isomeric forms may also be derived from the corresponding pure stereochemically isomeric forms of the appropriate starting materials, provided that the reaction occurs stereospecifically.*

6.34. In een researchprogramma dat uitgaat van door synthese verkregen afzonderlijke enantiomeren zou wellicht worden gevonden dat d-nebivolol (SRRR) de (meest) actieve bloeddrukverlager is. Het is echter niet in te zien dat in een dergelijk programma zou worden ontdekt dat grotere activiteit kan worden verkregen door menging van de SRRR en RSSS enantiomeren. Van belang is dan dat het onderzoekstraject gericht is op de ontwikkeling van een geneesmiddel. Hiervoor, 5.8 – 5.10, is al gememoreerd dat ten tijde van de prioriteitsdatum werd onderkend dat alle stereoisomere vormen van een geneesmiddel dienen te worden onderzocht en dat gebruik van de enantiomeer zuivere stof veelal de voorkeur verdient ter vermijding van enantiomere ballast. In het onderzoek zou dus ook nog eens het vooroordeel moeten worden overwonnen dat de enantiomeer zuivere stof farmacologisch is te prefereren boven een racemaat.

6.35. Daarnaast is niet zonder belang dat bij een onderzoek in deze opzet verbinding 84 niet eens beschikbaar is voor vergelijking. De kern van de uitvinding, dat de werking van het SRRR enantiomeer, of een van de andere genoemde bloeddrukverlagers, kan worden versterkt door menging met het RSSS enantiomeer, kan gemakkelijk worden gemist.

6.36. Daar komt bij dat in de synthese route ook l-nebivolol (RSSS) a priori als het zuivere enantiomeer zal worden gesynthetiseerd en getest. Niet aanne-

---

melijk is dat deze stof als bloeddrukverlager zal opvallen. Als enantiomeer zal het eerder worden gekwalificeerd als de isomere ballast welke ongewenst is in een farmaceutische samenstelling en welke niet verder behoeft te worden onderzocht. Hierbij speelt een rol dat de potentierende werking eerst kan worden vastgesteld bij menging met de te potentieren stof, hetgeen niet voor de hand ligt bij onderzoek aan het zuivere enantiomeer.

6.37. Naar oordeel van de rechtbank zou de gemiddelde vakman uitgaande van de synthese route zonder inventieve arbeid dan ook niet tot de uitvinding zijn gekomen. De synthese route is niet minder *obvious to try* dan de weg in omgekeerde richting.

6.38. Wordt uitgegaan van een scheiding van enantiomeren met stof 84 als uitgangspunt, dan is niet zonder meer aannemelijk dat de vakman de effectiviteit van de eerste scheiding in racemische paren zou vergelijken met de effectiviteit van de vervolgens verkregen afzonderlijke enantiomeren. Pharmachemie heeft niet inzichtelijk gemaakt dat de vakman die stappen daadwerkelijk neemt. Dat zou hij immers eerst doen in de verwachting dat een van de enantiomeren een potentierend effect zal hebben op een van de bekende bloeddrukverlagende middelen dan wel op een van de andere enantiomeren. Een dergelijke verwachting berust op *hindsight*.

6.39. Indien wordt uitgegaan van US 362 dan is het nog maar de vraag of ook verbinding 84 als het meest veelbelovend moet worden aangemerkt. US 362 kwalificeert een andere verbinding (te weten verbinding 83) dan verbinding 84 als the most preferred compound (kolom 4, r. 66). Verbinding 84 is wel een van de vier in tabel 1 genoemde verbindingen met de meest gunstige  $\beta_2/\beta_1$  selectiviteitsquotiënt maar is van die vier niet de beste kandidaat. Betere kandidaten zijn verbindingen 89 en 90 welke zich behalve door een betere  $\beta_2/\beta_1$  selectiviteitsquotiënt ook onderscheiden als betere  $\beta_1$ -blokkers in absolute zin. Opmerkelijk is dat de meest geprefereerde verbinding 83 in tabel 1 scoort met een 3 maal lagere  $\beta_2/\beta_1$  selectiviteitsquotiënt dan verbinding 84. De conclusie dringt zich op dat tabel 1 niet doorslaggevend is voor de voorlopige vaststelling van de farmaceutische bruikbaarheid van de verbindingen. Pharmachemie heeft dan ook onvoldoende inzichtelijk gemaakt waarom de vakman verbinding 84 als uitgangspunt zou kiezen.

6.40. Uitgaande van US 326 is dus niet in te zien dat de beperkte conclusies inventiviteit ontberen. Voor zover Pharmachemie de gestelde openbaarmaking op het Guilford Forum als uitgangspunt van een inventiviteitsverweer wil nemen (het gestelde in de conclusie van antwoord onder 82 wijst daar op) ontbreekt een inzichtelijke motivering. Ten aanzien van de inventiviteit voert dit tot de slotsom dat de beperkte conclusies aan het vereiste van inventiviteit voldoen.

#### B. *Het Guildford Forum 1997*

6.41. Een ander niet-nieuwheid argument ontleent Pharmachemie aan de openbaarmaking van nebivolol welke zou hebben plaatsgevonden op het zogenoemde Guildford Forum in september 1997. Nu nebivolol de stof is welke wordt beschermd door de conclusies 4, 6 en 7 zoals gewijzigd, begrijpt de rechtbank

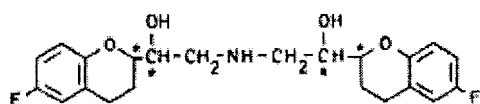
dat Pharmachemie zich op het standpunt stelt dat ook de beperkte conclusies 4, 6 en 7 gelet op deze openbaarmaking niet als nieuw zijn aan te merken.

6.42. Het Guildford Forum was een wetenschappelijke conferentie die tussen 1975 en 1991 elke twee jaar werd gehouden in Guildford. Het Forum hield zich bezig met analytische technieken ter bepaling van lage niveaus van geneesmiddelen, metabolieten en andere biologische verbindingen. Elk Forum volgde hetzelfde algemene patroon, namelijk een reeks afzonderlijke presentaties, gegroepeerd volgens een thema of onderwerp en gevolgd door open discussies en vervolgsessies. De presentaties werden na het evenement in boekvorm uitgegeven.

6.43. Twee van de presentaties tijdens de 7e editie (gehouden van 8-11 september 1987, d.w.z. vóór de prioriteitsdatum van EP 429, 23 maart 1988) werden gegeven door een werknemer van Janssen, Robert Woestenborghs. Een van deze presentaties is relevant voor het onderhavige geschil.

6.44. Volgens Pharmachemie maakte tijdens deze presentatie Woestenborghs de chemische structuur en stereochemie van nebivolol openbaar. Pharmachemie beroept zich in dat verband erop dat alle presentaties van het Forum van 1987 werden opgenomen in het boek getiteld *Bioanalysis of Drugs and Metabolites especially anti-inflammatory and cardiovascular* (hierna: *het Bioanalytische Boek*). Het Bioanalytische Boek werd circa een jaar na het forum gepubliceerd, dat wil zeggen na de prioriteitsdatum van EP 429.

6.45. In dit boek is op de bladzijden 215 – 216 opgenomen *a note on HPLC fluorescence method for the determination of the new  $\beta$ -adrenoreceptor blocking agent nebivolol in human plasma*. In deze publicatie wordt de stereochemie van nebivolol met de volgende figuur en verklarende tekst openbaar gemaakt:



(mixture of two isomers,  
SRRR and RSSS; \* denotes  
a chiral centre)

6.46. De rechtbank onderschrijft de stelling van Pharmachemie dat indien Woestenborghs bij zijn presentatie in september 1987 nebivolol, met bovenstaande figuur en met de verklarende tekst met een verwijzing naar de stereochemie van het getoonde molecuul, zou hebben geopenbaard, dat dan sprake zou zijn van een nieuwheidsschadelijke openbaarmaking van de materie die beschermd wordt door de beperkte conclusies 4, 6 en 7. Janssen bestrijdt dat overigens ook niet.

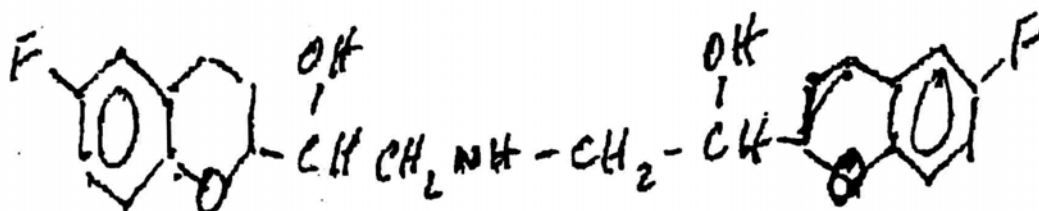
6.47. Janssen betwist evenwel dat die openbaarmaking op die wijze tijdens de presentatie heeft plaatsgevonden. De publicatie in het Bioanalytische Boek dateert van een jaar daarna en is een bewerking, uitwerking en/of aanvulling van de voordracht. De figuur met de verwijzing naar vier chirale centra en de toelichtende tekst met een verwijzing naar de stereochemie van het molecuul is volgens Janssen bij de presentatie niet openbaar gemaakt.

6.48. Pharmachemie bestrijdt de lezing van Janssen en voert daartoe het volgende aan.

6.49. Samenvattingen van de presentaties dienden drie maanden voor de datum van het Forum te zijn overgelegd. Deze samenvattingen zijn opgenomen in een Abstract Booklet dat aan het begin van de conferentie beschikbaar was en aan de deelnemers werd uitgereikt. De samenvatting van de presentatie van Woestenborghs is bijna identiek aan het inleidende hoofdstuk van het verslag van de presentatie in het Bioanalytische Boek. Dit is volgens Pharmachemie een eerste reden waarom moet worden aangenomen dat de publicatie overeenkomt met de mondelinge presentatie van de heer Woestenborghs tijdens het Forum.

6.50. De volledige stukken voor opname in het Bioanalytische Boek dienden vóór of tijdens het Forum te worden ingediend. Alleen in uitzonderlijke omstandigheden was een kort uitstel van een week of twee mogelijk. Dat de eigenlijke publicatie van het Bioanalytische Boek een jaar na het Forum plaatsvond had te maken met logistieke problemen, zoals het gebrek aan wordprocessors, en niet met de datum van indiening van de volledige stukken. Afgezien van enkele redactionele kwesties, was de inhoud van het Bioanalytische Boek bekend rond de tijd dat het Forum plaatsvond. De redactie zou het Bioanalytische Boek graag hebben gepubliceerd op de dag na ontvangst van alle stukken. Dit is volgens Pharmachemie een tweede reden waarom moet worden aangenomen dat de inhoud van de publicatie in het Bioanalytische Boek overeen komt met de mondelinge presentatie in september 1987.

6.51. Een van de deelnemers van het Forum 1987, de heer Martin Barkworth, heeft een verklaring afgelegd in de Engelse procedure waarin hij zijn aanwezigheid bevestigde. Hoewel hij zich de presentaties niet kon herinneren, kon hij een exemplaar van het Abstract Booklet terugvinden met zijn handgeschreven aantekeningen. Deze aantekeningen bevatten de structuurformule van nebivolol. De betreffende aantekening van Barkworth is hieronder afgebeeld.



De aantekening zegt niets over de stereochemie, maar Pharmachemie stelt dat Barkworth heeft verklaard dat indien de stereochemie van de verbinding aan hem openbaar was gemaakt op het Forum 1987, hij die informatie niet noodzakelijkerwijs zou hebben opgetekend. Dit is een derde reden waarom moet worden aangenomen dat de inhoud van de publicatie overeenkomt met de mondelinge presentatie.

6.52. Bovendien, zo voert Pharmachemie aan, heeft Janssen in de Engelse procedure een serie van acht dia's openbaar gemaakt, genummerd van N1 tot N9. In deze serie ontbreekt N2. Ook werd een document, dat Pharmachemie omschrijft als een concept voor het artikel in het Bioanalytische Boek, openbaar gemaakt, met handgeschreven aantekeningen en annotaties door Woestenborghs. In het vonnis in de Engelse procedure wordt de relevantie van deze documenten als volgt samengevat:

*The annotations include the square-bracketed numerals linked to passages of text. So, for example, the reference [F I] appears adjacent the*

---

*title of the article. Slide N1 from the series of slides shows just that, the title. Reference numeral [F3] appears adjacent a set of bullet points in the article. Slide N3 is a slide appropriate to those bullet points. Slides N4, N5 and N6 are slides of chromatogram, two about column conditioning and a third about purified water. In the text of the article the reference numerals [N4], [N5] and [N6] appear adjacent a section of text concerned with purity of the solvents. Slides N7, N8 and N9 are also directly referenced at the appropriate point in the text, by the references [N7], [N8] and [N9].*

*The place in the text where the square-bracketed numeral [2] appears is adjacent the chemical name of nebivolol, and above a marginal note "[Fig 1]" in typescript. The text includes a reference to Figure 1. The last page of the text is the structural formula of nebivolol with asterisks at the chiral centres. The penultimate page is this:*

*Legend to figure*

*Fig. 1. Chemical structure of nebivolol  
(mixture of two isomers: SRRR and RSSS)*

Het Engelse High Court concludeerde dat de combinatie van dia's en tekst duidelijk aantekeningen waren voor een presentatie en dat met afstand de meest waarschijnlijke verklaring was dat het de aantekeningen voor een presentatie op het Forum 1987 betrof. Bovendien vormt dit voor de Engelse rechter overtuigend bewijs dat Woestenborghs niet alleen de structurele formule van nebivolol openbaar maakte op het Forum, maar tevens de stereochemische informatie. Pharmachemie ziet hierin een vierde reden waaruit blijkt dat de inhoud van de onder 6.44 bedoelde publicatie overeenkomt met de mondelinge presentatie tijdens het Forum.

6.53. Janssen heeft aangevoerd dat de presentatie van de heer Woestenborghs niet overeenkwam met de inhoud van de publicatie. Zij verwijst daartoe naar haar beleid met betrekking tot octrooiaanvragen en stelt dat de stereochemie voor de presentatie irrelevant was en dat de groep van Woestenborghs zich niet richtte op stereochemie. In de Engelse procedure werden deze argumenten niet overtuigend bevonden, omdat het door Janssen gestelde de vraag oproept waarom de stereochemie dan toch in de publicatie in het Bioanalytische Boek is vermeld. Pharmachemie herkent hierin een vijfde reden waarom moet worden aangenomen dat de inhoud van de publicatie overeen komt met de presentatie.

6.54. Voorshands acht de rechtbank Pharmachemie niet geslaagd in het bewijs dat de inhoud van de publicatie in het Bioanalytische Boek en de presentatie op het Guildford Forum overeenkomen. De vijf daartoe aangevoerde bewijsmiddelen, zowel afzonderlijk als tezamen genomen zijn daartoe onvoldoende.

6.55. Woestenborghs heeft in de Engelse procedure verklaringen afgelegd. In zijn eerste verklaring heeft hij gesteld dat er drie redenen zijn waarom hij uitsluit dat hij op het Forum de stereochemie van nebivolol heeft geopenbaard. Als eerste reden voert hij aan dat het beleid was bij Janssen om niet voor het moment van indiening van een octrooiaanvraag details van onderzoek vrij te geven. Voorts was de stereochemie niet relevant voor zijn presentatie, omdat hij niet een chirale methode beschreef. Als derde reden voert hij aan dat zijn onderzoeksgroep zich niet richtte op stereochemie.

---

6.56. De eerste door Woestenborghs genoemde reden is naar oordeel van de rechtbank bepaald niet zonder gewicht. Een onderzoeker in de innovatieve industrie wordt als regel het belang van de octrooibeschermering ingepeperd en ook geïnstrueerd dat voor het moment van indiening van een octrooiaanvraag relevante details niet mogen worden geopenbaard. In de context van de onderhavige uitvinding was de stereochemie bepaald relevant en meer dan een detail. Woestenborghs zal hebben begrepen dat hij dit aspect van deze uitvinding niet mocht openbaren ten tijde van de presentatie. Het is dan ook vooralsnog bepaald aannemelijk dat hij ook op het Forum de stereochemie van Nebivolol zal hebben verzwegen. Een dergelijk verzwijgen is op een wetenschappelijk congres toelaatbaar en zal door aanwezige vakgenoten worden begrepen. De verklaring van Woestenborghs dat de stereochemie voor zijn presentatie (onderstreping rechtbank) dan ook niet relevant was, is met dat beleid in overeenstemming.

6.57. Dat de groep van Woestenborghs zich niet richtte op stereochemie is naar oordeel van de rechtbank aanzienlijk minder aannemelijk. De presentatie beschrijft een onderzoek dat diende te voorzien in *An assay method specific and sensitive enough to study the pharmacokinetics of nebivolol in man and experimental animals*. De stof, nebivolol, welke werd onderzocht was beschikbaar. De rechtbank begrijpt dat Janssen meer wilde weten van de farmacokinetiek van deze stof. Dat moest zij weten om deze stof als geneesmiddel op de markt te kunnen brengen en om er de nodige toelatingsvergunningen voor te verkrijgen. In een dergelijk onderzoeksprogramma is onderzoek naar de enantiomeren relevant, dat was ook al zo in de tijd dat het door Woestenborghs gepresenteerde onderzoek werd gedaan. Tussen partijen staat dit vast. De rechtbank verwijst aanvullend naar het door Pharmachemie overgelegde artikel van W.H. De Camp, *The FDA Perspective on the Development of Stereoisomers*, Chirality 1989, p. 2-6. Deze schrijver concludeert (p.6) *Whenever a drug can be obtained in a variety of chemically equivalent forms (such as enantiomers), it is both good science and good sense to explore the potential for in vivo differences between these forms*. Woestenborghs heeft met zijn verklaring onvoldoende inzichtelijk gemaakt waarom hij de standaard van *good science and good sense* niet in acht heeft genomen. De rechtbank acht ook niet aannemelijk dat hij dat niet heeft gedaan.

6.58. Daar komt bij dat Woestenborghs een analysemethode gebruikte die in potentie wel geschikt is voor chiraal onderzoek. In zijn presentatie benoemt hij immers deze als *RP-HPLC with fluorescence detection*. Deze zelfde methode wordt door De Camp, tegen de achtergrond van het onderzoek dat noodzakelijk is voor de productontwikkeling, beschreven als geschikt voor onderzoek naar de stereochemie van de stof (p.3): *Among the more sophisticated techniques, X-ray powder diffraction, laser Raman spectroscopy, and nuclear magnetic resonance using chiral lanthanide shift reagents are all stereochemically sensitive. So, too, are chiral high-performance liquid chromatography (HPLC) methods*. De geschiktheid van de HPLC methode voor stereospecifiek onderzoek en zelfs voor de productie van laboratorium hoeveelheden zuiver enantiomeer blijkt ook uit de door Pharmachemie overgelegde *expert opinion* van professor R. Kellogg.

6.59. In het licht van het voorgaande is het dan ook niet onaannemelijk dat Woestenborghs wel een chirale onderzoeksmethode gebruikte en dat zijn onderzoeksgroep in het kader van een studie naar de farmacokinetiek van nebivolol in

---

de mens en in proefdieren, wel geïnteresseerd was in de stereochemie van die stof. Dat hij bekend was met de stereochemie van nebivolol heeft Woestenborghs ook niet weersproken. De rechtbank gaat er dan ook van uit dat hij ten tijde van zijn presentatie al goed wist dat nebivolol een structuur had met vier chirale centra en bestond uit een mengsel van de twee isomeren SRRR en RSSS.

6.60. Anders dan Pharmachemie acht de rechtbank vooralsnog aannemelijk dat hij deze wetenschap bewust niet heeft gedeeld met het op het Forum aanwezige gezelschap omdat hij zich gebonden wist aan het octrooibeleid van zijn werkgever Janssen. Dat dit een waarschijnlijke gang van zaken is, wordt niet weersproken, eerder bevestigd, door de vier andere door Pharmachemie aangedragen redenen.

6.61. (De eerste reden) De abstract welke bij aanvang van het Forum aan de deelnemers is uitgereikt als onderdeel van een *Abstract Booklet*, bevat geen verwijzing naar de stereochemie van de stof. Onder de aanname dat Woestenborghs daarover wel kennis bezat, volgt daaruit dat die kennis welbewust is weggelaten. Tegen de achtergrond van het octrooibeleid van Janssen is er dan geen aanleiding om op het Forum die kennis wel te openbaren.

6.62. (De tweede reden) Dat het Bioanalytische Boek de stereochemie wel openbaart is niet in strijd met het voorgaande. Dit boek verscheen circa een jaar nadat het Forum plaatsvond en bijna een half jaar nadat EP 429 was aangevraagd. Dat tijdsverloop brengt mee dat de stereochemie veilig kon worden geopenbaard. Er is ook geen presumptie dat de latere publicatie overeenkomt met de eerder gehouden voordracht (vergelijk Case Law T 348/94 in welke zaak sprake was van een tijdsverloop van tien maanden). Het gegeven dat het boek pas een jaar na het Forum is gepubliceerd, opent *prima facie* een ruime mogelijkheid om de oorspronkelijke presentatie aan te passen of uit te breiden. Dat dat in dit geval was uitgesloten omdat Woestenborghs zijn publicatie al voor of in elk geval direct na het Forum moest inleveren volgt niet overtuigend uit het materiaal (in de Engelse procedure overgelegde verklaringen) waar Pharmachemie zich op beroept. Daar komt bij dat het Woestenborghs vrij stond de eindversie van de publicatie, met vermelding van de stereochemie van nebivolol, al voor of tijdens het Forum in te zenden aan de redactie en zich bij zijn presentatie te beperken tot een vorm zonder openbaarmaking van de stereochemie, zoals in het Abstract Booklet. Inzending aan de redactie impliceert immers geen openbaarmaking.

6.63. (De derde reden) Een derde argument voor de openbaarmaking bij de presentatie ontleent Pharmachemie uit de aantekening door een der aanwezigen (Barkworth) van de structuur van nebivolol. De notitie van Barkworth maakt zeer aannemelijk dat de algemene structuur van nebivolol door Woestenborghs in zijn presentatie is geopenbaard. De rechtbank stelt voorop dat deze aantekening niets zegt over de stereochemie. De verklaring van Barkworth dat indien de stereochemie was geopenbaard, hij die informatie niet per se zal hebben aangekend is in ieder geval geen aanwijzing dat de stereochemie wél is geopenbaard.

6.64. Pharmachemie wil uit de aantekening van Barkworth en zijn verklaring evenwel afleiden dat tijdens de presentatie de structuur van nebivolol is ge-



---

toond, bijvoorbeeld op een dia waarover hierna meer, welke overeenkomt met in elk geval de structuur van neбиволол zoals opgenomen in de publicatie in het Bioanalytische Boek en wellicht ook de toelichtende tekst erbij. In de betreffende figuur, welke is weergegeven onder 6.45, zijn de vier chirale centra met asterixen aangegeven. De rechtbank acht deze gang van zaken onwaarschijnlijk. Pharmachemie laat onverklaard waarom Barkworth de vier asterixen niet heeft overgenomen en de rest van de figuur wel. De rechtbank wijst erop dat in de aantekening van Barkworth (weergegeven onder 6.51) het molecuul  $180^\circ$  is gedraaid, dat wil zeggen met de zuurstofatomen in de Benzopyraan ringsystemen aan de onderzijde en de Fluoratomen aan de bovenzijde. Naar oordeel van de rechtbank maakt dat onaannemelijk dat de aantekening is gemaakt aan de hand van een getoonde structuur welke overeenkomt met de figuur in de publicatie.

6.65. (de vierde reden) Pharmachemie ontleent aan een serie van acht dia's, genummerd N1 tot en met N9 waarvan de dia met nummer N2 ontbreekt, tezamen met een document waarin kennelijk naar (een deel) van die serie wordt verwezen een nader argument voor haar stelling dat de stereochemie door Woestenborghs in zijn presentatie is geopenbaard.

6.66. Evenals de Engelse rechter acht de rechtbank het zeer aannemelijk dat het bedoelde document geheel of gedeeltelijk de aantekeningen zijn waarvan Woestenborghs zich heeft bediend tijdens zijn presentatie. Dat brengt evenwel niet zonder meer mee dat hij de volledige inhoud van dat document aan de aanwezigen heeft voorgehouden. Bijvoorbeeld de instructie van zijn werkgever kan hem hebben weerhouden alles te laten zien of uit te spreken. Het document is een typoscript met handmatige aantekeningen. In de kantlijn zijn verwijzingen geplaatst die de rechtbank interpreteert als verwijzing naar te tonen dia's. Deze verwijzingen zijn in de volgorde waarin zij geplaatst zijn: [F1]; [F3]; [2]; [N7]; [N4]; [N5]; [N6]; [N8] en [N9]. Verwijzing [2] is geplaatst nabij een verwijzing naar een figuur 1 die volgens de begeleidende tekst ziet op de stof neбиволол, zonder verwijzing naar de stereochemie daarvan, als een *new potent and selective  $\beta_1$ -adrenoreceptor blocking agent*. Het document omvat verder een afzonderlijke bladzijde (4) waarop is vermeld de tekst: *Legend to figure. Fig. 1. Chemical structure of neбиволол (mixture of two isomers: SRRR and RSSS)*, een bladzijde (5) waarop als *Figure 1* is afgebeeld de structuur van neбиволол met daarin de vier chirale centra aangegeven met asterixen, maar zonder verdere stereochemische informatie, en een bladzijde 6 waarop in handschrift de structuur is uitgetekend en de stereochemie ruimtelijk is aangegeven en bovendien blijkt uit de benoeming SRRR. De rechtbank merkt op dat in al de afgebeelde structuren de zuurstofatomen in de benzopyraan ringsystemen aan de bovenzijde zijn geplaatst en de fluoratomen aan de onderzijde, dat wil zeggen zoals gepubliceerd in het Bioanalytische Boek.

6.67. Volgens Pharmachemie heeft Woestenborghs bij zijn presentatie een dia met nummer 2 gebruikt waarop de structuur van neбиволол en de stereochemie zijn weergegeven op een wijze welke overeenkomt met de weergaven op bladzijden 4, 5 en 6 van het document. Naar oordeel van de rechtbank blijkt dat evenwel onvoldoende uit het document en de diaserie. In aanmerking dient te worden genomen dat in de diaserie de dia's zijn genummerd met het voorvoegsel N. In het document wordt die nummering ook gevolgd met uitzondering voor

---

de dia's 1 en 3, welke het voorvoegsel F heeft en dia 2 welke geheel geen voorvoegsel heeft. Een verklaring daarvoor zou kunnen zijn dat Woestenborghs bij zijn presentatie een diaserie heeft gehanteerd waarin de eerste dia's waren vervangen door dia's specifiek bestemd voor het Forum. Over de inhoud van dia [F2] is geen informatie beschikbaar. Niet eens is zeker dat deze dia heeft bestaan nu in het document niet wordt verwezen naar dia (F2) of [N2] maar enkel naar [2]. Indien moet worden aangenomen dat op deze dia *Figure 1* was afgebeeld, dan is de stereochemie van nebivolol niet volledig getoond omdat uitsluitend de chirale centra zijn aangegeven.

6.68. De rechtbank acht overigens wel aannemelijk dat op de presentatie op enigerlei wijze de structuur van nebivolol is getoond. Anders laat zich niet verklaren hoe Barkworth de structuur kon aantekenen in zijn exemplaar van het Abstract Booklet. De aantekening van Barkworth doet echter ook vermoeden dat iets anders is getoond dan de structuren weergegeven op de bladzijden 5 en 6 van het document. Barkworth laat immers zien een structuur welke  $180^\circ$  is omgedraaid en laat niets zien van de stereochemie van het molecuul welke wel is aangegeven op de bladzijden 4 en 6 (volledig) en 5 (onvolledig) van het document.

6.69. De rechtbank acht het dan ook bepaald niet denkbeeldig dat Woestenborghs bij zijn Forum presentatie een dia heeft gebruikt met daarop een structuur van nebivolol zonder indicatie van de stereochemie daarvan. Dit specifiek met de bedoeling (nog) niet te openbaren dat hij onderzoek deed aan zeer specifieke enantiomeer van het molecuul. Pharmachemie heeft onvoldoende bewijs aangedragen om dit uit te sluiten, althans onaannemelijk te doen zijn.

6.70. Overeenkomstig haar bewijsaanbod zal Pharmachemie evenwel in de gelegenheid worden gesteld alsnog het bewijs te leveren dat Woestenborghs bij zijn presentatie op het Guildford Forum de structuur van nebivolol heeft geopenbaard inclusief de stereochemie daarvan.

### C. *potentierend effect*

6.71. Pharmachemie heeft op 26 februari 2010 een akte houdende onder meer vermeerdering grondslag van de eis in reconventie genomen en stelt sindsdien dat het potentierende effect niet optreedt althans niet altijd en over de hele breedte van conclusie 1, namelijk niet bij het racemisch mengsel van l-nebivolol en d-nebivolol. Pharmachemie stelt dat, nu dit effect niet optreedt, de conclusies 4,6 en 7 niet nawerkbaar zijn indien wordt aangenomen dat het effect door de verwijzing naar conclusies 1 tot en met 3 ook een kenmerk is van conclusies 4, 6 en 7. Wordt – zoals hiervoor is overwogen – aangenomen dat dit effect geen kenmerk is van conclusies 4, 6 en 7, dan zijn deze conclusies volgens Pharmachemie ook op die grond niet-inventief te achten. Deze akte is door haar op voorhand ingezonden op 5 februari 2010 en door de rechtbank ontvangen op 8 februari 2010.

6.72. Ter zitting heeft de rechtbank beslist dat indien er aanleiding zou ontstaan de nader aangevoerde grondslag in aanmerking te nemen, dan eerst Janssen in de gelegenheid zal worden gesteld daarop schriftelijk te reageren op

---

de wijze welke zij wenselijk acht, zonodig nadat deskundigen onderzoek of naderingen hebben gedaan.

6.73. De bedoelde aanleiding zal bestaan indien Pharmachemie niet slaagt in haar bewijsopdracht of indien zij afziet van bewijslevering. Indien het een of het ander zich voordoet zal Janssen in de gelegenheid worden gesteld zich bij akte uit te laten omtrent de vermeerderde grondslag van de vorderingen in reconventie.

*Wijze van voorzetting van de procedure in conventie en in reconventie*

6.74. De rechtbank zal de zaak naar de rol verwijzen opdat Pharmachemie zich zal uitlaten over de vraag of zij bewijs wil leveren en op welk wijze zij dat wil doen.

6.75. Indien Pharmachemie bewijs wil leveren zal Janssen bij akte kunnen aangeven op welke wijze zij tegenbewijs wil leveren.

6.76. Voorzover partijen (tegen)bewijs willen leveren door het horen van getuigen, streeft de rechtbank ernaar eventuele getuigen – ook in contra enquête – te horen in week 16 (18-21 april) van 2011.

6.77. Indien Pharmachemie afziet van bewijslevering zal Janssen in de gelegenheid worden gesteld de onder 6.73 bedoelde akte te nemen.

6.78. Elke verdere beslissing in conventie en in reconventie wordt aangehouden.

**De beslissing**

De rechtbank:

*In conventie en in reconventie*

verwijst de zaak naar de rol van 9 februari 2011 voor akte zijdens Pharmachemie als bedoeld onder 6.74 van dit vonnis;

houdt elke verdere beslissing in conventie en in reconventie aan.

Dit vonnis is gewezen door mr. Chr.A.J.F.M. Hensen, mr. P.G.J. de Heij en mr. ir. J.H.F. de Vries en in het openbaar uitgesproken op 22 december 2010 in het bijzijn van de griffier.