

mr. J.L. Driessen  
dr. S. de Vries  
dr. M. de Lange

*Advies ex artikel 84 Rijksoctrooiwet 1995*

Nederlands octrooi 1002248

Verzoekster: Farmaceutisch Laboratorium Duiven B.V. te Duiven  
Gemachtigde: dr. T.H. Wittop Koning

Octrooihoudster: SmithKline Beecham Plc, te Brentford, Groot Brittannië  
Gemachtigde: drs. K.M.L. Bijvank

## **1 Het geding**

Verzoekster (hierna: FAL) heeft op 20 oktober 2003 een verzoekschrift met bijlagen ingediend, met het verzoek een advies volgens artikel 84 Rijksoctrooiwet 1995 (Row 95) uit te brengen omtrent de toepasselijkheid van de in artikel 75, eerste lid Row 95 genoemde nietigheidsgronden op het  
5 Nederlandse octrooi 1002248.

Octrooihoudster (hierna: SKB) heeft bij brief van 4 december 2003 in reactie op het verzoekschrift een verweer met bijlagen ingediend.

De inhoud van vorengenoemde stukken dient als hier ingelast te worden beschouwd.

FAL heeft bij brief van 23 januari 2004 nog twee aanvullende stukken (vergezeld van een toelichting)  
10 aan het Bureau gezonden.

Tijdens de hoorzitting op 29 januari 2004 hebben partijen hun standpunt doen bepleiten: FAL bij monde van haar octrooigemachtigde dr. T.H. Wittop Koning, die was vergezeld van mr. J.J. Brinkhof en mevr. dr.ir. R.L. Kingma (octrooigemachtigde in opleiding), en SKB bij monde van haar octrooigemachtigde drs. K.M.L. Bijvank, die vergezeld was van mr. C.J.J.C. van Nispen en dr. F.  
15 Schut (octrooigemachtigde in opleiding). Van beide zijden zijn ter zitting exemplaren van de respectieve pleitnota overgelegd.

Aansluitend aan de zitting heeft de gemachtigde van FAL nog een stuk ingediend met een toelichtende brief d.d. 3 maart 2004; de gemachtigde van SKB heeft daartegen bij brief van 5 maart 2004 geprotesteerd.

## 2 De feiten

### 2.1 Nederlands octrooi 1002248

Het Nederlands octrooi 1002248 van SKB heeft als titel ‘Nieuwe verbindingen’ en heeft betrekking op ‘paroxetinehydrochloride anhydraat in hoofdzaak vrij van propan-2-ol’. Het octrooi is met dagtekening 11 september 1996 voor de duur van 20 jaren verleend op een aanvraag ingediend op 5 februari 1996, onder inroeping van de rechten van voorrang uit resp. de Britse octrooiaanvraag 9502297 d.d. 6 februari 1995, de Britse octrooiaanvraag 9503112 d.d. 17 februari 1995 en de Britse octrooiaanvraag 9509807 d.d. 15 mei 1995.

Op 14 november 2002 heeft SKB een Akte van Afstand conform artikel 63 Row 95 ingediend, waarmee het octrooi werd beperkt tot de bij de Akte gevoegde conclusies 1-17.

Conclusie 1 van het aldus beperkte octrooi luidt als volgt:

*Werkwijze voor de bereiding van paroxetinehydrochloride anhydraat in hoofdzaak vrij van propaan-2-ol omvattende het kristalliseren van paroxetinehydrochloride in een organisch oplosmiddel of mengsel van organische oplosmiddelen die een solvaat vormen met het paroxetinehydrochloride en die niet verwijderd kunnen worden met conventionele vacuümoven droogtechnieken, gevolgd door het vervangen van het gesolvateerde oplosmiddel of de gesolvateerde oplosmiddelen onder toepassing van een vervangingsmiddel.*

Conclusie 2 van het (beperkte) octrooi luidt:

*Werkwijze voor de bereiding van paroxetinehydrochloride anhydraat in hoofdzaak vrij van gebonden oplosmiddel omvattende het vervangen van gesolvateerd oplosmiddel of gesolvateerde oplosmiddelen in een paroxetinehydrochloride solvaat onder toepassing van een vervangingsmiddel.*

De beperkte conclusies 3 en 4 zijn gericht op *de rechtstreeks verkregen producten* volgens de werkwijzen van conclusies 1 en 2.

Conclusies 5 tot en met 12 zijn *stofconclusies* gericht op paroxetinehydrochloride anhydraat in de vorm A. Conclusies 13, 14 en 15 zijn *stofconclusies* gericht op paroxetinehydrochloride anhydraat in resp. de vormen B, C en D.

Conclusies 16 is gericht op een *farmaceutische samenstelling* omvattende een verbinding volgens conclusies 3-15. Conclusie 17 is gericht op *toepassing* van een verbinding volgens conclusies 3-15 voor de bereiding van een geneesmiddel.

30

### 3 De door FAL aangevoerde nietigheidsgronden

FAL heeft in haar verzoekschrift gesteld dat op octrooi 1002248 de volgende nietigheidsgronden van toepassing zijn:

- Het octrooi is niet duidelijk (art. 75, lid 1b Row 95);
- De conclusies 2 en 4 – 12 vinden geen steun in de beschrijving (art. 75, lid 1c Row 95);
- De conclusies vertonen een gebrek aan nieuwheid en/of uitvindingshoogte (art. 75, lid 1a Row 95).

35

### 3.1 Duidelijkheid

In haar verzoekschrift heeft FAL aangegeven welke – hierna te bespreken – termen uit het octrooi, naar haar opvatting, dusdanig onduidelijk zijn dat een deskundige de uitvinding niet kan toepassen.

### 5 3.2 Ontoelaatbare beperking

Volgens FAL zijn de conclusies 2 en 4 - 12 van 14 november 2002 beperkt t.o.v. de op 11 september 1996 verleende conclusies zonder dat daarvoor steun is te vinden in de beschrijving. Deze beperkingen zouden weer ongedaan moeten worden gemaakt, ware het niet dat daar geen rechtsmiddel voor bestaat: De beschermingsomvang kan slechts worden gewijzigd door afstand (van recht) te doen (zie 10 art. 63). Een beperking weer ongedaan maken is echter niet toelaatbaar (want betreft geen afstand van recht). Het octrooi dient derhalve, aldus FAL, alleen al op deze grond in zijn geheel te worden vernietigd.

Voorts maakt FAL tegen conclusies 5 en 9 nog het bezwaar dat deze conclusies spreken van een “anhydraat verkregen door kristallisatie”. Voor dergelijke kristallisaties ontbreekt een basis in de 15 beschrijving en deze zouden niet nawerkbaar zijn.

### 3.3 Nieuwheid en inventiviteit

FAL beroept zich wat betreft nieuwheid en inventiviteit op een drietal documenten:

- de gepubliceerde Europese octrooiaanvraag EP-A-223403 (hierna D1)
- de Britse octrooiaanvraag GB 85/26407 waarvan in D1 het recht van voorrang is ingeroepen 20 (hierna D2)
- het nawerken voorbeeld 1 van D2 (hierna D3)

Uitgaande van D2 – dat betrekking heeft op kristallijne vormen van paroxetinehydrochloride, nl. paroxetinehydrochloride anhydraat, paroxetinehydrochloride hemihydraat en paroxetinehydrochloride solvaat, werkwijzen voor de bereiding van deze verbindingen en toepassing van deze verbindingen als 25 therapeutische samenstelling – of D1 zijn volgens FAL de werkwijzen volgens het onderhavige octrooi, de producten en de toepassing ervan niet nieuw, dan wel niet inventief.

Met D3, dat een beschrijving is van een experiment uitgevoerd door medewerkers van BASF wil FAL aantonen dat voorbeeld 1 van D2 en het – daarmee overeenkomende – voorbeeld 8 van D1 nawerkbaar 30 zijn, hoewel in de beschrijving van het onderhavige octrooi 1002248 wordt gesteld dat voorbeeld 8 van D1 *niet* nawerkbaar is.

## 4 Het verweer van SKB

SKB heeft kort samengevat het volgende verweer gevoerd tegen de bezwaren van FAL:

- De vermeende onduidelijkheid wordt betwist; per conclusie is aangegeven waar de basis voor die 35 conclusie in de tekst van het octrooi kan worden gevonden.
- Voorts openbaren D1 en D2 niet de vorming van een solvaat of de toepassing van een vervangingsstap en bovendien is voorbeeld 1 van D2 volgens SKB *niet nawerkbaar*.

- Het voornaamste verweer van SKB tegen de inventiviteitsbezwaren is dat de vakman die op zoek gaat naar een aanpassing van de werkwijze volgens D2, watervrij zal trachten te werken, hetgeen hem niet leidt tot de uitvinding van octrooi 1002248.

## 5 Overwegingen van het Bureau

### 5.1 *Het onderwerp van het advies*

Het Bureau zal zich in het navolgende advies slechts baseren op hetgeen partijen in resp. het verzoekschrift van 20 oktober 2003 en het verweerschrift van 4 december 2003 hebben gesteld, én op de toelichting daarop die partijen ter zitting bij monde van hun gemachtigden naar voren hebben gebracht.

De aanvullende stukken met de toelichting, die FAL bij brief van 23 januari 2004 aan het Bureau heeft gezonden, zal het Bureau buiten beschouwing laten, evenals de brief d.d. 3 maart 2004 met bijlage die de gemachtigde van FAL aansluitend aan de zitting heeft ingediend. De indiening zo kort voor de hoorzitting acht het Bureau in strijd met een goede procesorde; noch het Bureau, noch SKB heeft gelegenheid gehad in zodanige mate kennis te nemen van de inhoud van de brief van 23 januari 2004 dat een zinvolle bespreking ter zitting mogelijk was.

### 5.2 *Het advies*

#### 5.2.1 *T.a.v. het gestelde gebrek aan duidelijkheid resp. nawerkbaarheid*

FAL stelt dat de termen “in hoofdzaak vrij van gebonden propaan-2-ol”, “in hoofdzaak vrij van gebonden oplosmiddel”, “conventionele vacuümdroogcondities” en “vervangingsmiddel” zodanig onduidelijk zijn, dat de uitvinding door een deskundige niet uit de conclusies en de beschrijving kan worden begrepen en niet aan de hand daarvan kan worden toegepast.

SKB stelt daar tegenover dat de beschrijving en de voorbeelden van het octrooi voldoende gedetailleerde informatie voor de vakman bieden om de uitvinding na te werken.

Het Bureau overweegt daarover het volgende:

#### A. *Nawerkbaarheid van de werkwijze volgens conclusie 1*

De werkwijze volgens conclusie 1 omvat als eerste stap het kristalliseren van paroxetinehydrochloride in een organisch oplosmiddel of mengsel van organische oplosmiddelen die een solvaat vormen, en als tweede stap het vervangen van het gesolvateerde oplosmiddel of de gesolvateerde oplosmiddelen onder toepassing van een vervangingsmiddel. Deze twee stappen worden nader toegelicht in de beschrijving van het octrooi. Zie bijv. blz. 7, regels 9-13, gelezen in samenhang met blz. 8, regel 11 – blz. 9, regel 33, alsmede de daarin genoemde uitvoeringsvoorbeelden. De deskundige zal geen moeite hebben deze uitvoeringsvoorbeelden na te werken. De betekenis van de uitdrukking “conventionele vacuümdroogcondities” (blz. 2, regel 21 van de beschrijving) is voor het nawerken van de werkwijze

niet van betekenis nu de geoctrooieerde werkwijzen plaatsvinden onder toepassing van een vervangingsmiddel.

Wat de uitdrukking “vervangingsmiddel” betreft, sluit het Bureau zich aan bij de zienswijze van SKB. De term “vervangingsmiddel” moge een minder gelukkige vertaling zijn van het Engelse “displacing agent”, maar uit de beschrijving van het octrooi is duidelijk dat het “vervangingsmiddel” water niet de plaats inneemt van het solvaterend oplosmiddel, maar een rol speelt in het verwijderen ervan. Gewezen wordt op bijv. blz. 8, regel 35 – blz. 9, regel 4, waaruit blijkt dat het water geen solvaat moet vormen met het paroxetinehydrochloride.

Het Bureau is dan ook van opvatting dat de uitdrukkingen “in hoofdzaak vrij van gebonden propaan-2-ol”, “in hoofdzaak vrij van gebonden oplosmiddel”, “conventionele vacuümdroogcondities” en “vervangingsmiddel” als zodanig een deskundige het naderen van de werkwijze volgens conclusie 1 van het octrooi – gezien de informatie in de uitvoeringsvoorbeelden – niet verhinderen.

De in artikel 75, eerste lid, onder b, Row 1995 genoemde nietigheidgrond acht het Bureau daarom niet van toepassing.

**B Het Bureau merkt echter ten aanzien van de in het octrooi als uitvinding gepresenteerde werkwijze nog het volgende op:**

Het Bureau begrijpt dat de uitdrukkingen “in hoofdzaak vrij van gebonden propaan-2-ol”, “in hoofdzaak vrij van gebonden oplosmiddel” en “conventionele vacuümdroogcondities” in de beschrijving van het octrooi in de eerste plaats worden gebruikt om een onderscheid te kunnen maken met hetgeen bekend is uit de stand van de techniek. Onmiddellijk na de op blz. 1, regels 5-28 van de beschrijving gegeven bespreking van de stand van de techniek wordt (op blz. 1, regel 29 – blz. 2, regel 1) de uitdrukking “in hoofdzaak vrij van gebonden propaan-2-ol” gebezigd ter inleiding op hetgeen het octrooi biedt in onderscheid met de stand van de techniek. Vervolgens worden op blz. 2, regel 8 – blz. 3, regel 34, de uitdrukkingen “in hoofdzaak vrij van gebonden propaan-2-ol”, “in hoofdzaak vrij van propaan-2-ol” en “in hoofdzaak vrij van gebonden organisch oplosmiddel” door elkaar heen gebruikt alsof daartussen geen wezenlijk verschil bestaat (zie bijv. blz. 2, regels 17-21, en blz. 3, regels 10-19). Het Bureau beschouwt deze uitdrukkingen dan ook als met elkaar overeenkomend en zal hierna telkens spreken van “in hoofdzaak vrij van gebonden organisch oplosmiddel”.

Het begrip “in hoofdzaak vrij” wordt gerelateerd aan hetgeen ten aanzien van het verwijderen van een solvaterend middel wordt bereikt onder “conventionele vacuümdroogcondities” (zie blz. 2, regels 17-21, van de beschrijving van het octrooi). Dit verband is echter naar de mening van het Bureau van niet meer dan kwalitatieve aard. Een wat scherpere aanduiding van waar de grens ligt tussen een paroxetinehydrochloride solvaat enerzijds, en een in hoofdzaak vrij van gebonden organisch oplosmiddel zijnd paroxetinehydrochloride anhydraat anderzijds, wordt gegeven op blz. 3, regels 10-19 van de beschrijving van het octrooi. Maar die grens is naar het oordeel van het Bureau nog steeds vaag: “in het algemeen minder dan 2%”. In voorbeeld 2 van het octrooi wordt een

paroxetinehydrochloride propaan-2-ol solvaat beschreven dat, na wat in het licht van D2, blz 5 regel 37 – blz 6, regel 3 als “conventionele vacuümdroogcondities” mag worden aangemerkt, ca. 2 gew.% propaan-2-ol bevat. Dat brengt naar de mening van het Bureau met zich mee, dat voor een deskundige niet duidelijk is wanneer sprake is van paroxetinehydrochloride anhydraat in hoofdzaak vrij van gebonden organisch oplosmiddel en wanneer sprake is van een paroxetinehydrochloride solvaat.

5 Voorts wordt op blz. 2, regels 14-16 van de beschrijving van het octrooi als een nadere precisering nog gegeven dat het paroxetinehydrochloride anhydraat niet alleen in hoofdzaak vrij is van propaan-2-ol, maar ook een andere vorm heeft dan Vorm Z. Paroxetinehydrochloride anhydraat in Vorm Z is omschreven op blz. 1, regels 7-12 van de beschrijving en is een uit de stand van de techniek bekend product. Blijkens de conclusies 1 tot en met 4 en blz. 2, regels 8-13 van de beschrijving heeft de geoctrooieerde uitvinding tevens betrekking op het verschaffen van paroxetinehydrochloride anhydraat in Vorm Z. Dit is echter volgens het Bureau in tegenspraak met de eerdere stelling (blz. 1, regels 29-32, van de beschrijving) dat paroxetinehydrochloride anhydraat, dat in hoofdzaak vrij is van gebonden propaan-2-ol, niet in de literatuur is beschreven.

15 Bovendien zijn van paroxetinehydrochloride anhydraat in Vorm Z infrarood absorptiespectra (IR-spectra) bekend. Het Bureau wijst in dit verband op voorbeeld 8 van D1, op fig. 5 van D2 en op fig. 2 van *International Journal of Pharmaceutics* 42, (1988) 135-143 (in het verzoekschrift en hierna D10). De betreffende in D1 en D10 verstrekte gegevens zijn volgens het Bureau niet in strijd met hetgeen in het onderhavige octrooi met betrekking tot het IR-spectrum van paroxetinehydrochloride anhydraat in Vorm A is vermeld. En het in fig. 5 van D2 getoonde IR-spectrum vertoont een frappante mate van overeenstemming met het IR-spectrum van het volgens het onderhavige voorbeeld 1 verkregen paroxetinehydrochloride anhydraat in Vorm A.

20 Ook hetgeen in het onderhavige octrooi in verband met Vorm Z is vermeld, draagt er daarom naar de mening van het Bureau toe bij dat voor een deskundige niet duidelijk is, welke betekenis volgens het octrooi de uitdrukking “paroxetinehydrochloride anhydraat in hoofdzaak vrij van gebonden organisch oplosmiddel” heeft en welke betekenis de uitdrukking “paroxetinehydrochloride solvaat”.

25 Het Bureau onderschrijft derhalve wel de stelling van verzoekster dat uit de conclusies en de beschrijving van het octrooi niet kan worden begrepen wat nu precies de geoctrooieerde uitvinding inhoudt, overigens zonder dat dit een probleem vormt voor de nawerkbaarheid van de geoctrooieerde werkwijze.

30

### 5.2.2 Nawerkbaarheid van voorbeeld 1 van D2

In de beschrijving van het octrooi, blz. 1, regels 5-28, stelt SKB dat de in de stand van de techniek gedane mededelingen inzake het bereiden van paroxetinehydrochloride anhydraat door een deskundige niet kunnen worden nagewerkt.

35

De discussie tussen FAL en SKB dienaangaande concentreert zich op de vraag naar de nawerkbaarheid van voorbeeld 1 van D2. FAL wijst op D3, een document dat een nawerking door

medewerkers van BASF beschrijft van dit voorbeeld 1, resulterend in het anhydraat. SKB betwist op haar beurt dat dit een getrouwe nawerking is van voorbeeld 1 en presenteert eigen experimenten die voorbeeld 1 nawerken en die leiden tot het hemihydraat.

De vraag is dan ook: kan D3 worden beschouwd als een getrouwe nawerking van voorbeeld 1?

- 5 De enige technisch afwijkende maatregelen die BASF heeft genomen, en waartegen SKB bezwaar maakt, zijn de hoeveelheden isopropanol: 343 ml voor het oplossen van het acetaatzout en 1,8 liter additionele isopropanol.

Het Bureau wijst er echter op dat het experiment van BASF op schaal 1:7 is uitgevoerd, zodat de hoeveelheid van 343 ml isopropanol verhoudingsgewijs gelijk is gebleven. Wat betreft de hoeveelheid  
10 additionele isopropanol, vermeldt het voorbeeld slechts dat er “meer isopropanol” moet worden toegevoegd. De hoeveelheid die BASF heeft gebruikt is dus niet in strijd met de hoeveelheid die het voorbeeld voorschrijft.

SKB stelt daarover dat de vakman een veel geringere hoeveelheid additionele isopropanol zou gebruiken (zie verweerschrift blz.18, regel 4), en dat BASF gericht naar een bepaald resultaat heeft  
15 toegewerkt wat, aldus SKB, “volgens de vaste jurisprudentie niet is toegestaan”.

Het Bureau merkt dienaangaande evenwel op dat in het onderhavige geval het resultaat van de werkwijze volgens voorbeeld 1 niet onbekend is. De titel van het voorbeeld luidt: “(-)Trans-4-(4'-fluorophenyl)-3-(3',4'-methylenedioxyphenoxymethyl)piperidine hydrochloride (paroxetine hydrochloride) as anhydrate”. In de laatste zin van het voorbeeld wordt expliciet melding gemaakt van  
20 de vorming van paroxetinehydrochloride anhydraat met een smeltpunt van 118°C (blz. 9 regels 26-27). In de beschrijvingsinleiding van D2 wordt uitgebreider ingegaan op de karakterisering van paroxetinehydrochloride anhydraat d.m.v. smeltpuntbepaling (blz. 3, regels 25-34), röntgenpoederdiffractie (fig. 4), infraroodspectroscopie (fig. 5) en DSC profiel (fig. 6). D2 beschrijft tevens het paroxetinehydrochloride hemihydraat en karakteriseert dit product met dezelfde technieken (zie  
25 blz. 3, regels 14-23, figuren 1-3). Op grond van deze karakterisering wordt geconcludeerd (blz. 4, regels 10-16): “*The existence of 2 distinct forms is confirmed by the distinctive X-ray powder diffractograms, infra-red spectra and the separated melting points. Differential scanning calorimetry of the two forms in sealed pans gives distinct profiles which are consistent with the observed melting point differences. These techniques may also be used to characterize product form.*”.

30 Gelet op deze uitvoerig weergegeven experimentele resultaten, staat het voor het Bureau vast dat de opstellers van D2 bij het uitvoeren van voorbeeld 1 daadwerkelijk paroxetinehydrochloride anhydraat hebben geproduceerd, en dat men niet hemihydraat heeft bereid en dat vervolgens op onzorgvuldige wijze en incorrect heeft geclassificeerd als paroxetinehydrochloride anhydraat. Nu de uitkomst van voorbeeld 1 vaststaat is het aan de vakman om deze werkwijze te reproduceren. Hierbij is enige “trial  
35 and error” voor wat betreft de, niet gespecificeerde, hoeveelheid additionele isopropanol gerechtvaardigd, nu uit voorbeeld 1 van D2 blijkt dat het anhydraat *kan* worden bereid. Middels

routine-experimenten zal de vakman de hoeveelheid propaan-2-ol bepalen die geschikt is om het anhydraat te verkrijgen.

SKB veronderstelt (verweerschrift blz. 8 regels 1-8) dat de vakman bij nawerking van voorbeeld 1 slechts één schatting (75-150 ml in het geval van het experiment van BASF op 1:7 schaal) doet van de  
5 hoeveelheid additionele isopropanol, op basis van de redenering dat de additionele isopropanol wordt toegevoegd om het waterstofchloride gemakkelijker in het reactiesysteem op te nemen. De vakman zou vervolgens constateren dat het hemihydraat wordt gevormd en op grond daarvan concluderen dat het experiment niet nawerkbaar is.

Het Bureau ziet echter in D2 geen enkele aanwijzing dat het additionele isopropanol wordt toegevoegd  
10 om het waterstofchloride gemakkelijker in het reactiesysteem op te nemen. D2 leert slechts dat er een hoeveelheid additionele isopropanol moet worden toegevoegd en dat het anhydraat wordt gevormd. De vakman die bij nawerking constateert dat desondanks het hemihydraat is bereid, zal dan ook concluderen dat de hoeveelheid propaan-2-ol die hij heeft gebruikt niet de juiste is geweest en zal vervolgens andere hoeveelheden proberen. Hij weet immers dat er een hoeveelheid propaan-2-ol moet  
15 zijn waarbij het anhydraat wordt gevormd.

SKB veronderstelt voorts ook dat de vakman die het hemihydraat heeft verkregen bij nawerking van voorbeeld 1, maatregelen zou toepassen om de vorming van het hemihydraat tegen te gaan, zoals het vervangen van het geconcentreerde zoutzuur door waterstofchloridegas. Hierbij wijkt de vakman  
20 echter af van het voorschrift van voorbeeld 1, hetgeen betekent dat hij dit voorschrift in twijfel trekt. Daar is naar de opvatting van het Bureau geen aanleiding toe, omdat de karakterisering van het anhydraat bewijst dat het is gevormd. Overigens beschouwt D2 het toepassen van waterstofchloridegas in plaats van geconcentreerd zoutzuur als een equivalente maatregel (zie blz. 4, regels 30-35, en blz. 5, regels 30-37, van D2).

Het Bureau stelt dan ook vast dat, anders dan SKB stelt, voorbeeld 1 van D2 wel nawerkbaar is.  
25

### *5.2.3 Ontoelaatbare beperking resp. Nieuwheid en inventiviteit*

De bezwaren t.a.v. de ontoelaatbare beperking wegens gebrek aan steun in de oorspronkelijke stukken, resp. nieuwheid en inventiviteit zal het Bureau hierna per conclusie afzonderlijk behandelen.

De meest nabije stand van de techniek voor het octrooi van SKB wordt, naar het oordeel van het  
30 Bureau, gevormd door D2; D1 dat in de beschrijvingsinleiding van het octrooi als stand van de techniek is besproken roept de voorrang van D2 in. Het Bureau heeft vastgesteld dat slechts in één geval D1 meer informatie biedt dan D2. Dat geval is echter voor het uit te brengen advies niet van belang.

Het Bureau zal derhalve D1 niet in de navolgende beschouwingen betrekken.

35

#### *5.2.3.1 Conclusie 1*



*Nieuwheid*

*De stellingen van FAL*

Volgens FAL is de werkwijze volgens conclusie 1 niet nieuw na voorbeeld 1 van D2. Zij stelt dat daaruit een werkwijze bekend is, waarbij eerst een solvaat wordt gevormd en waarbij het oplosmiddel  
5 wordt verwijderd door een vervangingsstap ter verkrijging van het anhydraat.

*Opmerking vooraf*

Het Bureau merkt allereerst op dat artikel 4, lid 2 Row 95 bepaalt dat de stand van de techniek gevormd wordt door “door al hetgeen voor de dag van indiening van de octrooiaanvraag openbaar  
10 toegankelijk is gemaakt door een schriftelijke of mondelinge beschrijving, door toepassing of op enige andere wijze.” Volgens vaste jurisprudentie is de term “toegankelijk” niet beperkt tot wat letterlijk of grafisch omschreven is, maar wordt er onder begrepen alle technische informatie, direct of impliciet, die de stand van de techniek openbaart. Ook indien een oudere literatuurplaats een maatregel – die valt binnen de omvang van een conclusie – niet expliciet openbaart, kan er in de zin van artikel 4 lid 2 toch sprake zijn van (voor die conclusie bezwarende) toegankelijkheid, indien het onvermijdelijke resultaat  
15 van wat letterlijk of expliciet is geopenbaard binnen de omvang van de conclusie valt. Onvermijdelijk wil zeggen dat er geen gerede twijfel bestaat over wat het resultaat inhoudt.

*De werkwijze volgens conclusie 1*

Het Bureau stelt voorop dat in de werkwijze volgens conclusie 1 twee stappen kunnen worden onderscheiden, te weten:

- 20 1) het kristalliseren van paroxetinehydrochloride in een organisch oplosmiddel of mengsel van organische oplosmiddelen die een solvaat vormen met het paroxetinehydrochloride en die niet verwijderd kunnen worden met conventionele vacuümoven droogtechnieken; gevolgd door
  - 2) het vervangen van het gesolvateerde oplosmiddel of de gesolvateerde oplosmiddelen onder toepassing van een vervangingsmiddel.
- 25 Bij de eerste stap zal het paroxetinehydrochloride reageren met het oplosmiddel onder de vorming van een solvaat. De conclusie sluit daarbij niet uit dat het paroxetinehydrochloride *in situ* wordt gevormd; integendeel, volgens een voorkeursuitvoeringsvorm van het octrooi (zie blz. 7, regels 9-13) wordt een oplossing van de vrije paroxetinebase in een organisch oplosmiddel of oplosmiddelen met droog waterstofchloridegas in contact gebracht. De oplosmiddelen die een solvaat vormen met het  
30 paroxetinehydrochloride en die niet verwijderd kunnen worden met conventionele vacuümdroogtechnieken kunnen op basis van routine-experimenten (beschrijving blz. 8, regels 11-22) bepaald worden en omvatten propanol en aceton. Ook de vervangingsmiddelen kunnen op basis van routine-experimenten (beschrijving blz. 8, regels 30-34) bepaald worden en omvatten water en superkritisch kooldioxide.

35 *De werkwijze bekend uit voorbeeld 1 van D2*

De werkwijze voor de bereiding van paroxetinehydrochloride anhydraat volgens voorbeeld 1 van D2 omvat de volgende stappen:

- 1) de kristallisatie van paroxetineacetaat;
- 2) het oplossen van het paroxetineacetaat in isopropanol en behandeling met een mengsel van geconcentreerd zoutzuur en meer isopropanol;
- 3) het filtreren en drogen van de gevormde kristallen van het hydrochloride zout bevattende isopropanol; en
- 4) het roeren van dit zout in gedestilleerd water, filtreren en drogen.

*De opvatting van SKB*

SKB heeft naar aanleiding van voorbeeld 1 van D2 opgemerkt dat in dit voorbeeld niet wordt gesproken over een paroxetinehydrochloride propaan-2-ol solvaat, hoewel de in D2 beschreven werkwijze wel degelijk ook dit solvaat betreft.

*Oordeel van het Bureau*

Dienaangaande herhaalt het Bureau dat volgens de beschrijving van het onderhavige octrooi, blz. 8, regels 11-22, op basis van routine-experimenten kan worden vastgesteld welke organische verdunningsmiddelen een solvaat vormen met het gekristalliseerde paroxetinehydrochloride. Tot deze verdunningsmiddelen behoort propaan-2-ol. Het Bureau acht het dan aannemelijk dat het volgens voorbeeld 1 van D2 uit propaan-2-ol gekristalliseerde paroxetinehydrochloride een paroxetinehydrochloride propaan-2-ol solvaat is. Ook blz. 5, regels 30-37, van D2 duidt op het ontstaan van een paroxetinehydrochloride propaan-2-ol solvaat onder de gegeven omstandigheden.

Verder merkt het Bureau naar aanleiding van de werkwijze volgens voorbeeld 1 van D2 in vergelijking met de werkwijze volgens de vigerende conclusie 1 het volgende op:

- uitgaan van paroxetineacetaat dan wel van paroxetine bij het bereiden van kristallijn paroxetinehydrochloride zijn equivalente methoden (blz. 5, regels 30-37 van D2);
- paroxetinehydrochloride wordt gekristalliseerd uit propaan-2-ol onder verkrijgen van paroxetinehydrochloride dat propaan-2-ol bevat (blz. 9, regels 21-24 van D2);
- roeren van dit kristalline paroxetinehydrochloride in water levert paroxetinehydrochloride anhydraat op (blz. 9, regels 24-27 van D2);
- het in fig. 5 van D2 weergegeven IR-spectrum van paroxetinehydrochloride anhydraat (zie blz 3, regels 25-30, van D2) vertoont een frappante mate van overeenstemming met het IR-spectrum van paroxetinehydrochloride anhydraat Vorm A verkregen volgens voorbeeld 1 van het octrooi;
- naverwerken van voorbeeld 1 van D2 levert volgens D3 paroxetinehydrochloride anhydraat met een propaan-2-ol gehalte van 0,1% ( de voorbeelden 1, 13 en 16 van het onderhavige octrooi noemen een propaan-2-ol gehalte van respectievelijk 0,13%, 0,25% en 0,16%).

Het Bureau is op grond van het vorenstaande van oordeel dat de werkwijze volgens de vigerende conclusie 1 niet nieuw is ten opzichte van voorbeeld 1 van D2.

### *Inventiviteit*

SKB heeft nog aangevoerd dat het verrassend is dat water kan worden gebruikt om het organisch oplosmiddel te verdringen, terwijl dit toch niet leidt tot de vorming van een hemihydraat.

Het Bureau deelt deze mening niet. Toepassen van water bij het bereiden van paroxetinehydrochloride anhydraat uit kristallijn paroxetinehydrochloride dat propaan-2-ol bevat, is, zoals hiervoor al aangegeven, bekend uit voorbeeld 1 van D2. De enige functie van het bekende “roeren in water” die zich dan laat indenken, is het verwijderen van propaan-2-ol. Daarnaast wijst het Bureau op het artikel van Buxton et al. (D10) dat een karakterisering beschrijft van paroxetinehydrochloride anhydraat (“Form II”) en paroxetinehydrochloride hemihydraat (“Form I”). Over de omzetting van anhydraat in hemihydraat schrijft Buxton (zie aldaar blz. 139, paragraaf “Interconversion of Forms I and II”) dat slechts onder condities van verhoogde luchtvochtigheid en temperatuur, en waarschijnlijk slechts in aanwezigheid van Form I entkristallen, omzetting plaatsvindt.

FAL wijst in het kader van de inventiviteit op D2, blz. 5, regel 26 – blz. 6, regel 3. Deze passage beschrijft een werkwijze voor de bereiding van het anhydraat middels vorming van een solvaat en drogen van het solvaat bij verhoogde temperatuur ter verwijdering van het gebonden oplosmiddel. Volgens conclusie 1 van het octrooi gaat het om de bereiding van het anhydraat, in hoofdzaak vrij van isopropanol. In voornoemde passage wordt beschreven dat men net zo goed aceton of toluen i.p.v. propanol kan gebruiken, in welk geval er intrinsiek geen isopropanol in het product zit. Om die reden acht FAL conclusie 1 ook niet inventief.

Het Bureau is met FAL van opvatting dat de werkwijze van conclusie 1 niet inventief is. De aanduiding “in hoofdzaak vrij van propaan-2-ol” beoogt, zoals in § 5.2.1 onder B gezegd, volgens het Bureau een afbakening te bieden ten opzichte van de in het octrooi besproken stand van de techniek. Maar het spreekt gezien D2 vanzelf dat men analoog aan voorbeeld 1 van D2 andere verdunningsmiddelen dan propaan-2-ol, bijv. aceton, kan toepassen om kristallijn paroxetinehydrochloride anhydraat te verkrijgen via een kristallijn solvaat van paroxetinehydrochloride.

### *5.2.3.2 Conclusie 2*

#### *Ongeoorloofde uitbreiding?*

FAL stelt dat in de beschrijving van het octrooi slechts de werkwijze voor bereiding van anhydraat “in hoofdzaak vrij van gebonden organisch oplosmiddel” wordt beschreven. Voor opname in conclusie 2 van 14 november 2002 van de term “oplosmiddel” in plaats van “organisch oplosmiddel” (in de oorspronkelijk verleende conclusie 2) zou derhalve geen basis in de beschrijving zijn.

Het Bureau merkt op dat in de beschrijving het meest de term “gebonden organisch oplosmiddel” wordt gebruikt en een aantal malen de term “gebonden oplosmiddel”. Enig onderscheid in het gebruik van de beide termen kan niet worden vastgesteld. Het Bureau acht daarom voor de term “gebonden oplosmiddel” voldoende basis aanwezig in de beschrijving van het octrooi; het is dan ook van oordeel

dat de in artikel 75, eerste lid, onder c en onder d Row 1995 genoemde nietigheidsgronden niet op conclusie 2 van toepassing zijn.

*Nieuwheid en inventiviteit*

5 Gelet op hetgeen uit D2 bekend is over het toepassen van propaan-2-ol en aceton bij het bereiden van paroxetinehydrochloride anhydraat en de daaraan ontleende bezwaren met betrekking tot nieuwheid en inventiviteit van de werkwijze volgens conclusie 1, is het Bureau van oordeel dat conclusie 2 evenmin als conclusie 1 nieuw en inventief is.

**5.2.3.3 Conclusies 3 en 4**

10 Conclusies 3 en 4 staan en vallen voor wat betreft nieuwheid en inventiviteit met conclusies 1 en 2.

**5.2.3.4 Conclusies 5-8**

*Ongeoorloofde uitbreiding?*

15 Conclusie 5 heeft betrekking op een anhydraat gekristalliseerd uit propaan-2-ol en in hoofdzaak vrij van gebonden propaan-2-ol en van gebonden aceton in Vorm A.

FAL voert, naar het oordeel van het Bureau terecht, aan dat de kristallisatie van paroxetinehydrochloride anhydraat uit propaan-2-ol nergens in het octrooi wordt beschreven. Daar waar in de beschrijving sprake is van kristallisatie van paroxetinehydrochloride uit propaan-2-ol ontstaat het solvaat en niet het anhydraat.

20 SKB wijst in haar verweerschrift op de oorspronkelijke conclusie 16 onder (i) en voorbeeld 1 als basis voor de zinsnede “gekristalliseerd uit propaan-2-ol”. Deze passages maken echter zonder meer duidelijk dat het kristal dat wordt gevormd het solvaat is, hetgeen wordt bevestigd door het slot van de aanvankelijk verleende conclusie 16 van het octrooi (octrooischrift blz. 37, regels 15-17). Het Bureau merkt nog op dat de optie die op blz. 7, regels 9-13, van de beschrijving van het octrooi wordt  
25 aangeduid, niet van toepassing is op propaan-2-ol, gelet op blz. 1, regels 23-28 en blz. 8, regels 11-22 van die beschrijving en op de voorbeelden 2 en 3.

De zinsnede “gekristalliseerd uit propaan-2-ol” wordt derhalve niet gedekt door de inhoud van de ingediende aanvraag. Op de conclusies 5-8 is aldus de in artikel 75, eerste lid, onder c, Row 1995 genoemde nietigheidsgrond van toepassing.

30 *Nieuwheid en inventiviteit*

Nu er voor de conclusies 5-8 geen basis is in de oorspronkelijk ingediende beschrijving, acht het Bureau het, voor zover al mogelijk, niet nodig om nog een oordeel te geven over een eventueel gebrek aan nieuwheid en/of inventiviteit van deze conclusies.

35 **5.2.3.5 Conclusies 9-12**

*Ongeoorloofde uitbreiding?*

Hetgeen hiervoor is vastgesteld met betrekking tot de conclusies 5-8, is naar het oordeel van het Bureau van overeenkomstige toepassing op de conclusies 9-12: kristallisatie van paroxetinehydrochloride anhydraat uit aceton leidt blijkens voorbeeld 20 tot het verkrijgen van een acetonsolvaat en niet tot behoud van het anhydraat; zie ook blz. 8, regels 11-22 van de beschrijving en voorbeeld 9.

Ook de conclusies 9-12 komen derhalve voor vernietiging in aanmerking en ook hier blijft een oordeel over nieuweheid en inventiviteit achterwege.

### 5.2.3.6 *Conclusies 13-15*

#### 10 *Nieuweheid en inventiviteit*

Conclusies 13-15 hebben betrekking op anhydraat in de vorm B, C of D. Uit de beschrijving blijkt dat deze vormen bereid worden door het kristalliseren van paroxetinehydrochloride in een organisch oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen, die wel of geen solvaat vormen met paroxetinehydrochloride maar die verwijderd kunnen worden door conventioneel vacuümoven drogen.

15 Zo kan vorm B bereid worden door kristalliseren van paroxetinehydrochloride in 1-butanol, vorm C door kristalliseren van paroxetinehydrochloride in 1-butanol of ethylacetaat en vorm D door kristalliseren van paroxetinehydrochloride in toluen. Deze oplosmiddelen kunnen verwijderd worden zonder vervangingsstap. Aangezien geen propaan-2-ol wordt gebruikt in deze werkwijzen, zijn de anhydraten zonder meer “in hoofdzaak vrij van gebonden propaan-2-ol”.

20 Het Bureau merkt op dat D2 blijkens blz. 4, regels 18-22, (mede) betrekking heeft op het bereiden van kristallijn paroxetinehydrochloride door dit zout uit een oplossing daarvan neer te slaan. Dit algemene beginsel nader uitwerkend gaat D2 in op methoden ter bereiding van paroxetinehydrochloride uit paroxetine of uit een ander paroxetinezout (blz. 5, regels 2-18). In dit kader worden als bruikbare verdunningsmiddelen onder meer ethylacetaat en toluen genoemd. Dan volgt (blz. 5, regel 26 – blz.

25 6, regel 3) de eerder in dit advies al genoemde (§ 5.2.2.1; nieuweheid van conclusie 1) werkwijze voor de bereiding van paroxetinehydrochloride anhydraat, omvattende het kristalliseren van paroxetinehydrochloride in een organisch oplosmiddel dat een solvaat vormt met paroxetinehydrochloride, gevolgd door het verwijderen van gebonden oplosmiddel middels conventioneel vacuümoven drogen. Als voorbeelden van solvaatvormende verdunningsmiddelen

30 worden propaan-2-ol en aceton genoemd; elders in D2 (blz. 3, regels 2-5) wordt nog gesproken van “certain lower alcohols”. Zoals FAL terecht stelt (verzoekschrift blz. 21, eerste alinea) is het in de farmaceutische industrie gebruikelijk om bij kristallijne werkzame stoffen screeningstesten uit te voeren met verschillende oplosmiddelen, zoals ook zou blijken uit de beschrijving van het onderhavige octrooi (blz. 8, regels 11-22). 1-Butanol, ethylacetaat en toluen zijn, ook in het licht van

35 D2, naast propaan-2-ol en aceton gebruikelijke verdunningsmiddelen die worden opgenomen in dergelijke screeningstesten.

Uit het verzoekschrift van FAL (blz. 21, eerste alinea, “solvatatiemiddel”) valt af te leiden dat zij van opvatting is dat de vakman bij de screeningstests zal moeten vaststellen of er een solvaat wordt gevormd. Als dat het geval is dan zal de vakman 1-butanol en ethylacetaat niet als een geschikt oplosmiddel beschouwen.

- 5 Het Bureau is echter van opvatting dat de vakman anders zal handelen. De vakman zal de werkwijze bekend uit D2 toepassen met verschillende oplosmiddelen, waaronder 1-butanol, ethylacetaat en toluen. Wanneer zoutzuur wordt toegevoegd aan een oplossing van paroxetinebase of paroxetineacetaat, zal kristallisatie plaatsvinden en de kristallen zullen worden gedroogd en vervolgens geanalyseerd. Tijdens deze screening zal de vakman, wanneer hij 1-butanol en ethylacetaat
- 10 heeft gebruikt als verdunningsmiddel, meteen het paroxetinehydrochloride anhydraat verkrijgen; het daarin eventueel nog aanwezige verdunningsmiddel kan desgewenst met conventionele vacuümdroogtechnieken worden verwijderd. Indien een paroxetinehydrochloride solvaat wordt verkregen – hetgeen bij gebruik van toluen als verdunningsmiddel het geval is – verkrijgt men het paroxetinehydrochloride anhydraat pas na het, onder toepassen van conventionele
- 15 vacuümdroogtechnieken, verwijderen van toluen.

Het Bureau vermag daarom in paroxetinehydrochloride anhydraat in Vorm B, Vorm C of Vorm D niet meer te zien dan het resultaat van een, voor een deskundige normale, uitwerking van hetgeen in D2 inzake de bereiding van kristallijn paroxetine hydrochloride is beschreven. De beschrijving van het octrooi geeft het Bureau geen aanleiding te veronderstellen dat bij de bereiding of de toepassing van

20 paroxetinehydrochloride anhydraat in Vorm B, Vorm C of Vorm D, van enig onverwacht gunstig effect sprake is.

De materie van de conclusies 13-15 is daarom naar de mening van het Bureau weliswaar nieuw, maar niet inventief.

- 25 *5.2.3.7 Conclusies 16 en 17* staan en vallen, naar het oordeel van het Bureau, met de voorgaande conclusies.

## **6. Het advies**

Het advies van het Bureau luidt op grond van het bovenstaande dat alle conclusies van octrooi 1002248, zoals deze ingevolge de Akte van afstand van 14 november 2002 luiden, voor vernietiging in aanmerking komen.

Aldus gedaan door mr. J.L. Driessen, dr. S. de Vries en dr. M de Lange op 1 april 2004