

mr. J.L. Driessen
mr. ir. R.A. Grootoenk
ir. F.D.V.M. van Boxel
drs. R.B. Boers, secretaris

Advies ex artikel 84 Rijksoctrooiwet 1995

Nederlands octrooi 1017413

Verzoekster: Multipharma B.V. te Weesp
Gemachtigden: dr. R. Jorritsma en dr. A.A.P. Meekel

Octrooihoudster: H. Lundbeck A/S te Valby, Denemarken
Gemachtigden: mr. drs. C.J.J. van Loon en drs. K.M.L. Bijvank

1 Het geding

Verzoekster (hierna: Multipharma) heeft op 21 maart 2002 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 Nederlands octrooi 1017413.

Octrooihoudster (hierna: Lundbeck) heeft bij brief van 3 mei 2002 tegen het verzoekschrift een verweer met bijlagen (waaronder twee stellen werkwijze-conclusies, waartoe het octrooi wordt beperkt) ingediend.

Multipharma heeft bij brief van 14 juni 2002 nog een schriftelijke reactie met bijlagen ingediend op
10 het verweer van Lundbeck.

Tijdens de hoorzitting op 20 juni 2002 hebben partijen hun standpunt doen bepleiten: Multipharma bij monde van dr. R. Jorritsma en dr. A.A.P. Meekel, die waren vergezeld van mr. R.E. Ebbink, mevr. N. Lampe, mevr. L. Huinink, mevr. mr. ir. A.E. Heezius, mr. H. van Walderveen en drs. G.J. van Ringen, en Lundbeck bij monde van mr. drs. C.J.J. van Loon en drs. K.M.L. Bijvank, die vergezeld waren van
15 mevr. mr. R. Schipper, mevr. L. Nielsen, J. Meidahl en H. Petersen. Van beide zijden zijn ter zitting exemplaren van de respectieve pleitnota overgelegd.

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

2 De feiten

20 *2.1 Nederlands octrooi 1017413*

Het Nederlands octrooi 1017413 van Lundbeck heeft betrekking op 'Kristallijne base van Citalopram', en is met dagtekening 13 september 2001 voor de duur van 6 jaren verleend op een aanvraag ingediend op 21 februari 2001, onder inroeping van een recht van voorrang uit de Deense octrooiaanvraag 200000402 d.d. 13 maart 2000 en de PCT aanvraag WO PCT/DK00/00183 d.d. 13 april 2000.

Het octrooi bevat 16 conclusies, waarvan de conclusie 1 als volgt luidt:

Werkwijze voor het bereiden van een zout van citalopram, met het kenmerk, dat de base van citalopram wordt vrijgemaakt en in kristallijne vorm wordt geprecipiteerd, desgewenst een of meerdere malen wordt geherkristalliseerd en dan in een zout ervan wordt omgezet.

10 De onafhankelijke werkwijzeconclusie 3 luidt als volgt:

Werkwijze voor het bereiden van citalopram base of een zout van citalopram, met het kenmerk, dat een of meer verontreinigingen met de formule II van het formuleblad, waarin Z staat voor halogeen -O-SO₂-(CF₂)_n-CF₃, waarin n is 0-8, -CHO, -NHR¹, -COOR², -CONR²R³, waarin R² en R³ worden gekozen uit waterstof, alkyl, eventueel gesubstitueerd aryl of aralkyl, en R¹ staat voor waterstof of alkylcarbonyl, worden verwijderd uit een ruw mengsel van citalopram of uit een ruw zout van citalopram, door citalopram base in kristallijne vorm te precipiteren, desgewenst deze base een of meerdere malen te herkristalliseren en/of deze base in een zout ervan om te zetten.

De conclusies 4 t/m 10 zijn werkwijzeconclusies die naar conclusie 3, resp conclusies 1-8 en 2-3 terugwijzen.

20 De stofconclusies 11-13 betreffen de kristallijne base van citalopram, terwijl de preparaatconclusies 14-16 de farmaceutische preparaten met citalopram betreffen.

2.2 Nederlands octrooi 1016435

Lundbeck is tevens rechthebbende op octrooi 1016435, waarvoor Multipharma, eveneens op 21 maart 2002, een advies volgens artikel 84 Rijsoctrooiwet 1995 (ROW 95) heeft gevraagd. Dit laatste octrooi betreft ook 'Kristallijne base van Citalopram'. Het desbetreffende advies wordt eveneens heden uitgebracht.

De conclusies van dit octrooi kunnen als volgt worden ingedeeld:

Stofconclusies 1-4 (gericht op de base);

Werkwijzeconclusies 5-9;

30 Stofconclusies 10-11 (gericht op het zout) en

Preparaatconclusie 12.

2.3 Overeenkomst tussen beide octrooien

Namens de octrooihouder is in het rapport van mr. drs. van Loon (D16) naar voren gebracht:

35 *De door dit octrooi (1017413) beschermde uitvinding is dezelfde als in het octrooi NL 1016435, alleen bevat het octrooi NL 1017413 iets meer informatie over met name de aard van de verontreinigingen die door de kristallisatie van kristallijn citalopram vrije base worden verwijderd.*

3 De door Multipharma aangevoerde nietigheidsgronden

Multipharma heeft in het verzoekschrift om een advies gevraagd omtrent de toepasselijkheid van de in artikel 75, eerste lid ROW 95 genoemde nietigheidsgronden op Nederlands octrooi 1017413, wegens gebrek aan nieuwheid van de conclusies 1-7, 9 en 11-16 en gebrek aan uitvinderswerkzaamheid van de conclusies 1-16.

3.1 Nieuwheidsbezwaren

3.1.1 Conclusies 1-2

Multipharma heeft vastgesteld dat de werkwijze van conclusie 1 uit 3 stappen a, b, en c bestaat, welke stappen reeds bekend zijn uit de PCT-aanvraag WO 00/11926 (D3, pag., 4, r. 9-14) en de Europese octrooiaanvraag 0347066 (D1, voorbeeld 3).

Ook de werkwijze van conclusie 2 is uit beide publicaties bekend.

3.1.2 Conclusies 3-7 en 9

Multipharma heeft betoogd dat de onafhankelijke werkwijzeconclusie 3 een aantal verontreinigingen definieert, die verwijderd worden uit een ruw mengsel van citalopram of een ruw zout van citalopram, door citaloprambase in kristallijne vorm te precipiteren. Ook deze werkwijze is bekend uit D3 (pag. 3 r. 21, pag. 4, r. 9-13 en voorbeeld 1).

Vervolgens is in het verzoekschrift gesteld dat de conclusies 4, 5, 6 en 7 niet nieuw zijn ten opzichte van D3; conclusie 9 is niet nieuw na voorbeeld 3 van D1.

3.1.3 Conclusies 11-16

Citalopram is als base bekend, aldus Multipharma, uit onder andere de Duitse octrooiaanvraag 26 57 013 (D2), Nederlands octrooschrift 192451 (D4) en Europese octrooiaanvraag 0171943 (D8) in de vorm van een olie, en uit D1 en D3 in kristallijne vorm. De conclusies 11-16 bevatten na deze publicaties geen nieuwe materie.

3.2. Inventiviteitsbezwaren

Multipharma heeft betoogd dat het octrooi in zijn geheel uitvinderswerkzaamheid ontbeert op grond van de gemiddelde kennis van een deskundige op het onderhavige gebied. Het wezen van de uitvinding is blijkens de beschrijving dat citalopram in de vorm van zijn vrije base kan worden gekristalliseerd (blz. 2, rg. 29-30), resp. dat de base van citalopram kristallijn is en gemakkelijk kan worden uitgekristalliseerd (blz. 13, r.1-3). Multipharma betoogt uitvoerig dat en waarom na ieder van de documenten D1, D3, D4 en D8 afzonderlijk, de uitvinding volgens het octrooi voor de hand ligt.

Tevens wordt de procedure bij het Europees Octrooi Bureau ten aanzien van de met het onderhavige octrooi overeenkomende Europese octrooiaanvraag 01 909 568.6 aangehaald, waarin de examiner concludeerde dat het octrooi niet meer verschaft dan een alternatieve werkwijze voor de bereiding van citalopram.

35

4 Het verweer van Lundbeck

4.1 Lundbeck heeft in haar verweerschrift aangegeven alleen de werkwijzeconclusies te willen handhaven en verdedigen. Zij heeft daartoe bij haar verweer nieuwe werkwijzeconclusies 1-10 gevoegd, die overeenkomen met de inhoud van de conclusies 1-10 van het verleende octrooi. Daarnaast heeft Lundbeck een alternatief stel werkwijzeconclusies 1-10 overgelegd. Dienaangaande is 5 verdedigd dat deze beide stellen conclusies steunen op de beschrijving van het octrooi.

Lundbeck heeft voorts aangegeven, dat het schrappen van de overige conclusies niet betekent dat wordt toegegeven, dat deze niet aan de eisen van octrooieerbaarheid zouden voldoen. Met het schrappen van deze conclusies wordt slechts het vereenvoudigen van de discussie beoogd.

4.2 In het verweer is verder aangegeven, dat de opmerking van Multipharma dat de werkwijze van 10 conclusie 1 drie stappen omvat, niet juist is: de als verschillende stappen aangeduide handelingen kunnen ook tegelijkertijd worden verricht. Voorts is gesteld dat de bekende citalopram zuiveringen op andere technieken berusten dan de onderhavige kristallisatie van citalopram base. Bovendien was citalopram base volgens Lundbeck slechts bekend als olie-achtige stof en niet als vaste stof: in D1 is de kristallijne citalopram base niet geopenbaard; de vermelding van citalopram base zou een “slip of 15 the pen” zijn en bovendien zou het hier geen zuivering betreffen. Ook in D3 is kristallijne citalopram base niet geopenbaard: hier zou een kristallijn zuuradditie zout bedoeld worden. Deze opvattingen worden door Lundbeck onderbouwd met verwijzingen naar D1, D3, D4, D8, Europese octrooiaanvraag 1125907 (D17), en de PCT-aanvragen WO 98/19511, WO 98/19512, WO 98/19513 en WO 00/23431, waaruit blijkt dat tot het moment van indiening van de aanvraag die heeft geleid tot 20 het onderhavige octrooi citalopram bekend stond als olie. Voor de zuivering waren combinaties van oplosmiddelextracties, actieve kool adsorptie, destillatie van citalopram base en (her)kristallisatie van citalopram-zouten nodig.

Lundbeck heeft beargumenteerd dat de kristallisatie van de citalopram base, zoals in het onderhavige octrooi voor het eerst geopenbaard, leidt tot een goede en efficiënte zuivering van deze base, met name 25 van de “5-broomisobenzofuran” verontreinigingen. De lange tijdspanne tussen de ontwikkeling van de synthese van citalopram, waarbij in de laatste stap een 5-broomisobenzofuran omgezet wordt in een 5-isobenzofurancarbonitrile en de zuiveringswerkwijze van het onderhavige octrooi, maakt de werkwijzen volgens het octrooi inventief.

30 **5 Overwegingen van het Bureau**

5.1 Het onderwerp van het advies

Het Bureau stelt vast dat Multipharma in het verzoekschrift advies met betrekking tot de nietigheid heeft gevraagd en beargumenteerd voor alle conclusies van het octrooi. Hoewel Lundbeck heeft verklaard de octrooirechten te willen beperken tot de werkwijzeconclusies is er geen akte van afstand 35 ter inschrijving in het octrooiregister aangeboden. Bovendien is in het verweer aangegeven, dat niet wordt erkend dat de te schrappen conclusies nietige materie betreffen. Multipharma heeft desgevraagd aangegeven haar verzoek om een advies met betrekking tot alle conclusies als verleend te handhaven.

Het Bureau zal het advies overeenkomstig het verzoek van Multipharma over het volledige, verleende octrooi uitbrengen.

5.2 De werkwijzeconclusies 1-10

5.2.1 De stand van de techniek

5 5.2.1.1 Europese octrooiaanvraag 347066 (D1)

5.2.1.1.1 Uit voorbeeld 3 van de Europese octrooiaanvraag 347.066 (D1, gepubliceerd 20 december 1989) is een werkwijze bekend voor het bereiden van citalopramhydrobromide waarbij als tussenproduct (racemisch) citalopram als base wordt verkregen. Ten aanzien van de fysische vorm van de verkregen base wordt vermeld:

10 *The reaction mixture was washed with 0.1 M NaOH solution twice, the organic phase separated, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated, leaving 21,5 gr of the title (±)-citalopram as a crystalline base.*

Partijen zijn verdeeld over de vraag of met deze vermelding in D1 de kristallijne base van citalopram openbaar toegankelijk is geworden.

15 Bij de beoordeling van de nieuweheid van de “stof” dient, naar het oordeel van het Bureau, als uitgangspunt te worden genomen, dat de deskundige in D1 leest wat er staat: er “staat, wat er staat”. Het bestaan van bepaalde (subjectieve) redenen om te twijfelen aan de juistheid van die vermelding, die de vakman er (wellicht) van zouden afhouden de stof te bereiden, bijvoorbeeld het feit dat tot nu toe de stof slechts in de vorm van een olie werd verkregen, doet naar het oordeel van het Bureau niet terzake.

20 5.2.1.1.2 Vervolgens dient de vraag te worden beantwoord, of de gemiddelde vakman die uit gaat van dit (objectieve) beginsel dat “er staat, wat er staat”, ook in staat is de stof in kristallijne vorm te bereiden.

Beide partijen stellen de werkwijze volgens voorbeeld 3 van D1 te hebben nagewerkt. Lundbeck was daarbij *niet* in staat de stof volgens die werkwijze in kristallijne vorm te verkrijgen (zie de door 25 Lundbeck overgelegd rapporten van Ahmadian (D18) en van Jørgensen (D19)). Multipharma daarentegen wel (zie het van Multipharma afkomstige rapport van Kankan (D5 en D5a)).

Het Bureau zal deze tegenstrijdige partijrapporten, die zich bezig houden met de letterlijke nawerking van het voorbeeld 3 in D1, waarbij ruimte is voor variatie in de (proces)omstandigheden naargelang de interpretatie van de letterlijke tekst, buiten beschouwing laten; naar het oordeel van het Bureau is de 30 vakman in staat met toepassing van zijn normale vakkennis de bedoelde stof in kristallijne vorm te verkrijgen.

Het Bureau is dienaangaande de volgende mening toegedaan:

De vakman die ervan op de hoogte is dat de base van citalopram als olie placht te worden verkregen en nu wordt geïnformeerd dat die stof ook in kristallijne vorm bestaat, zal daaruit afleiden dat hij te 35 maken heeft met een (uiterst) moeilijk kristalliseerbare stof. Als hij zich dan tot taak ziet gesteld om deze chemische verbinding (met relatief laag molecuulgewicht) in kristallijne vorm te bereiden, dan zal hij ongetwijfeld die standaard handelingen uitvoeren die de kristallisatie van deze stof bevorderen,

zoals het kiezen van een geschikt oplosmiddel, het oplossen van de reeds in verre gaande mate gezuiverde, te kristalliseren olie, het tot (over)verzadiging concentreren van de oplossing, het desgewenst vormen van kristallisatiekernen, derhalve maatregelen die tot zijn normale vakkennis behoren, doch die gewoonlijk in octrooipublicaties worden weggelaten, omdat ze vanzelfsprekend zijn.

Het Bureau is ervan overtuigd dat de vakman die aldus te werk gaat tot de kristallijne base van citalopram zal geraken.

Deze overtuiging wordt bevestigd door de door Multipharma overgelegde, niet tijdig gepubliceerde, Italiaanse octrooiaanvraag MI 99/A 001486 van VIS Farmaceutici S.p.A. van 6 juli 1999 (voorrangsaanvraag bij de PCT-aanvraag WO 01/02383), welke aanvraag als een rapport van een onafhankelijke deskundige kan worden beschouwd.

Daarin is vermeld (zie pag. 10, regels 4-7) dat (de base van) citalopram wordt verkregen als een olie waaruit het zuivere product gemakkelijk kan worden verkregen, door oplossen in isopropanol en kristallisatie uit dat oplosmiddel. Dit wordt nog nader toegelicht in voorbeeld 4 (pag. 16):

La fase organica viene concentrata a piccolo volume a pressione ridotta, ottenendo un olio che lentamente solidifica del peso 253 g... . L'olio ottenuto, pari a 250 g , viene ripreso con 750 ml di isopropanolo e cristallizzato da questo solvente ottenendo il prodotto, con punto di fusione di 93 °C.

Hierbij merkt het Bureau terzijde op dat het door VIS bij de kristallisatie van de base van citalopram gebruikte isopropanol een gebruikelijk oplosmiddel is, dat de vakman ter beschikking staat voor het kristalliseren van farmaceutisch actieve verbindingen. Oplosmiddelen waaraan de vakman direct denkt in het kader van oplosbaarheids- en kristallisatieonderzoek zijn bijvoorbeeld water, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, aceton, acetonitril, ethylacetaat en hexaan, alsmede mengsels hiervan (vergelijk dienaangaande het door Multipharma overgelegde arrest van Hof 's-Gravenhage 17 januari 2002 (D28) onder par. 12, 13 en 14).

5.2.1.1.3 *Slip of the pen?* Voor de volledigheid merkt het Bureau nog op dat de stelling van Lundbeck, dat de vermelding van kristallijn citalopram in voorbeeld 3 van D1 een “slip of the pen” is geweest, het Bureau niet aannemelijk voorkomt: de Europese octrooiaanvraag D1 staat op naam van Lundbeck, de deskundige bij uitstek op het gebied van citalopram. Het is niet goed voorstelbaar dat zulk een deskundige bij het opstellen van een octrooiaanvraag een dergelijke vergissing begaat. De vakman zal deze vermelding dan ook niet als een “slip of the pen” aanmerken, te minder nu, zoals Multipharma heeft opgemerkt, de gecorrigeerde openbaargemaakte octrooibeschrijving (D27) die op D1 is verleend, op dit belangrijke punt niet is gewijzigd.

5.2.1.2. *PCT-aanvraag WO 00/11926 (D3)*

Tenslotte, in de, eveneens op naam van Lundbeck staande PCT-aanvraag WO 00/11926 (D3, tijdig gepubliceerd op 9 maart 2000) wordt vermeld (pag. 4, regels 9-14):

“By the process of the invention citalopram is obtained as a pure product in high yield thus reducing costly purification processes. ... Finally, this process gives an improved crystalline product enabling easy conversion to desired salts.”

5 Ook hier doet zich de vraag voor of hiermee de kristallijne vrije base van citalopram openbaar toegankelijk is geworden.

Het Bureau is met Multipharma van oordeel (vergelijk de pleitnotitie van dr Jorritsma, par. 23) dat gezien de tekst van D3 logischerwijze met het *improved crystalline product* de citalopram-base bedoeld is, waarbij bedacht dient te worden dat dit de vakman niet vreemd voorkomt, omdat hij uit D1 reeds weet dat de citaloprambase in kristallijne vorm kan bestaan.

10 5.2.2 Conclusies 1 en 2

Ten aanzien van de werkwijzeconclusies 1-2 merkt het Bureau het volgende op:

5.2.2.1. In de beschrijving van het octrooi (pag. 13, regels 6-10) is vermeld:

Derhalve is gevonden dat de werkwijze volgens de uitvinding voor de bereiding van zouten van citalopram de zouten oplevert als zeer zuivere producten van farmaceutisch aanvaardbare kwaliteit.

15 *Derhalve kan de citalopramopbrengst tijdens de bereiding van citalopram aanzienlijk worden verbeterd.*

Dat deze opbrengst aanzienlijk kan worden verbeterd, is, zo begrijpt het Bureau, uit de overeenkomende tekst van octrooi 1016435, het gevolg van het vermijden van een of meer conventionele herkristallisatiestappen.

20 De door Lundbeck overgelegde experimenten verricht door Laird (D20) en Petersen (D21) tonen echter dat niet alle verontreinigingen via de herkristallisatie van de citaloprambase beter kunnen worden verwijderd dan via de herkristallisatie van het citalopramzuuradditiezout. Het voordeel van minder kristallisatiestappen blijkt te gelden voor 5-chloor- en 5-broom-citalopram ongeacht het toegepaste oplosmiddel (zie pag. 8-9 van D21). Echter dit voordeel wordt niet verkregen bij de op pag.
25 7 van D21 getoonde verontreinigingen: het verwijderen van 5-amidecitalopram, of desmethylcitalopram blijkt bij het kristalliseren van de citaloprambase (uit hexaan) in een groter aantal kristallisatietrappen te moeten geschieden dan bij het kristalliseren van het oxalaatzout (uit acetonitril) (waarbij de invloed van het oplosmiddel buiten beschouwing is gelaten, omdat ook de werkwijzeconclusies wat betreft de (aard van de) oplosmiddelen zwijgen).

30 Derhalve wordt *niet in alle gevallen* de in het octrooi beoogde verbetering ten opzichte van de stand van de techniek behaald. De boven aangegeven, in algemene zin geformuleerde werkwijzeconclusies, waarin geen onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende verontreinigingen, bestrijken ook die gevallen waarin het genoemde voordeel niet wordt bereikt: deze werkwijzen worden daarom niet inventief geacht.

35 Uit het bovenstaande volgt dat de werkwijzeconclusies 1-2 van octrooi 1017413 voor vernietiging in aanmerking komen. De eveneens in ruime zin geredigeerde werkwijzeconclusies 5-6 van het octrooi 1016435 treft hetzelfde lot (zie het advies aldaar).

5.2.3 Conclusies 3-5

5.2.3.1 Het Bureau stelt vast dat het hierboven geconstateerde onderscheid in de aard van de verontreinigingen ook de essentie vormt van de uitvinding zoals die door Lundbeck wordt verdedigd. Zo is ter zitting gesteld (zie de pleitnota van mr. drs. van Loon, pag. 7):

5 *Het opgeloste probleem is het kunnen verwijderen van allerlei verontreinigingen, met name ook lastig te verwijderen verontreinigingen.*

Naar het Bureau begrijpt verstaat Lundbeck in wezen onder *lastig te verwijderen verontreinigingen* het 5-chloor- en 5-broom-citalopram, welke verbindingen in de praktijk slechts zijn te verwijderen door kristallisatie van de citaloprambase, doch niet door kristallisatie van citalopramzouten (en
10 evenmin door andere industrieel bruikbare zuiveringstechnieken).

Dit inzicht dat door kristallisatie van de base het 5-broom- en 5-chloor-citalopram zich veel beter laten verwijderen dan door kristallisatie van de zouten of andere zuiveringstechnieken, heeft er volgens Lundbeck toe geleid dat de syntheseroutes voor het bereiden van citalopram volgens Lundbeck's "oude" basisoctrooi, Nederlands octrooi 192.451 (D4; corresponderend met de in het onderhavige
15 octrooi (en in octrooi 1016435) genoemde Duitse octrooiaanvraag 2.657.013 (D2) en Amerikaans octrooischrift 4.136.139) op industriële schaal kunnen worden toegepast (vergelijk in dit verband de uitvoerige uiteenzettingen in het antwoord-verzoekschrift terzake van het onderhavige octrooi, par. 7.3 en 7.4).

Op grond van het bovenstaande is het Bureau van oordeel dat een werkwijzeconclusie die beperkt is tot de zuivering van een product waaruit specifieke, moeilijk te verwijderen verontreinigingen
20 makkelijker kunnen worden verwijderd dan voorheen, in beginsel een octrooieerbare uitvinding zou kunnen betreffen.

5.2.3.2 Een basis voor een onderscheid tussen de verschillende verontreinigingen is naar het oordeel van het Bureau aanwezig in de werkwijzeconclusies 3, 4 en 5 van octrooi NL 1017413.

25 5.2.3.2.1 Conclusies 3 en 5

Het Bureau stelt daarbij voorop dat de onafhankelijke conclusie 3 te ruim is geredigeerd ten opzichte van datgene wat, zoals hiervoor aangegeven, in het octrooi als uitvinding is geopenbaard, nu de daarin vermelde groep van verontreinigingen niet beperkt is tot 5-broom- en 5-chloorcitalopram. Dit bezwaar zou kunnen worden opgeheven door conclusie 3 te beperken tot de materie van conclusie 5, die
30 terugwijst naar conclusie 3, met dien verstande dat de woorden "in het bijzonder" worden geschrapt. Een dergelijke beperkte werkwijzeconclusie voldoet naar het oordeel van het Bureau aan het vereiste van inventiviteit.

Daartoe overweegt het Bureau het volgende:

Het, aan het onderhavige octrooi ten grondslag liggende inzicht, dat de verontreinigingen 5-chloor- en
35 5-broom-citalopram veel beter zijn te verwijderen door het kristalliseren van de base dan door het kristalliseren van de zouten, is uit geen van de ter tafel gekomen documenten bekend, ook niet uit D1 of D3 zoals die (zie hiervoor) zijn geïnterpreteerd met de normale vakkennis van de vakman.

Kennelijk heeft het ontbreken van dit inzicht eraan in de weg gestaan om reeds bekende en in beginsel aantrekkelijke syntheseroutes van citalopram geschikt te maken voor toepassing op industriële schaal door een zuiveringsstap uit te voeren door middel van de kristallisatie van de base. Immers, de kristallijne base is reeds met de publicatie van D1 op 20 december 1989 openbaar toegankelijk geworden; het heeft dus nog ongeveer 11 jaren geduurd voordat met de publicatie van het onderhavige octrooi een dergelijke werkwijze met een zuivering door middel van de kristallisatie van de base ter beschikking is gekomen, (resp. ca. 10 jaren tot de indiening van de onderhavige (voorrangs)aanvraag voor deze werd gevonden), terwijl er toch behoefte bestond aan werkwijzen waarin het probleem van het aanwezig zijn van de genoemde hardnekkige verontreinigingen wordt ondervangen. Dat er daadwerkelijk is gezocht naar verbeterde werkwijzen voor het bereiden van citalopram blijkt uit D8, D3 en PCT aanvraag WO 00/13648 t.n.v. Lundbeck (D29), volgens welke documenten het genoemde probleem op andere wijzen wordt opgelost.

5.2.3.2.2 Conclusies 3 en 5 en Europese octrooiaanvraag 347066 (D1)

Ten aanzien van een aldus beperkte, naar het oordeel van het Bureau inventieve, werkwijze merkt het Bureau op, dat deze nog dient te worden afgebakend van de inhoud van D1, met name voorbeeld 3 daarvan. D1 acht het Bureau overigens een zogenaamde “toevallige anticipatie” omdat het voornoemde inzicht in dit document ontbreekt.

In voorbeeld 3 van D1 wordt een diolbase met de in D3 weergegeven formule II in citalopram omgezet. Tijdens deze omzetting komt er een equivalent HCl en een equivalent methaansulfonzuur vrij. Deze zuren vormen zuuradditiezouten voornamelijk met het aanwezige triethylamine, maar ook met de gevormde vrije base van het citalopram. Om het zuuradditiezout van citalopram vervolgens om te zetten in de vrije base, wordt er in dit voorbeeld twee maal met een 0.1M NaOH-oplossing gewassen. De organische fase wordt vervolgens afgescheiden, gedroogd met MgSO₄ “and the solvent evaporated, leaving 21,5 g of the title (±)-citalopram as a crystalline base.” Als laatste stap in dit voorbeeld wordt de kristallijne base van citalopram omgezet in het HBr zuuradditiezout.

Bij dit voorbeeld dient bedacht te worden, dat de op te lossen base altijd wel enige verontreinigingen zal bevatten afhankelijk van de bereiding van het uitgangproduct. Zo is ter zitting door de deskundige Petersen van Lundbeck verklaart dat bij de meeste bereidingen van citalopram het 5-broomcitalopramderivaat als verontreiniging aanwezig is.

Het Bureau acht het dan ook niet uitgesloten dat dit voorbeeld schadelijk is voor de nieuwheid van de beperkte werkwijzeconclusie.

Ter afbakening van voorbeeld 3 van D1 zou dan ook in conclusie 3 tevens dienen te worden opgenomen de maatregel van conclusie 4, dat het ruwe mengsel van citalopram wordt bereid door een verbinding met formule II, waarin Z staat voor broom of chloor, aan een cyanide-uitwisselingsreactie met een cyanidebron te onderwerpen.

5.2.3.2.3 Conclusies 3 en 5 en PCT-aanvraag WO 00/11926 (D3) en PCT aanvraag WO 00/13648(D29)

Voorts merkt het Bureau op dat een aldus beperkte werkwijzeconclusie nog naar nieuwheid moet worden afgebakend van D3 en D29, waarin zoals gezegd het voornoemde inzicht eveneens ontbreekt. Immers, deze documenten gaan ook uit van een ruw mengsel van citalopram dat wordt bereid door een uitwisselingsreactie van een verbinding met formule II, waarin Z staat voor broom of chloor, met een cyanidebron.

Zo vermeldt voorbeeld 1 van D3 dat onder basische condities het ruwe mengsel van citalopram wordt bereid door de bedoelde uitwisselingsreactie in de aanwezigheid van een nikkelkatalysator. Het ruwe mengsel *was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue* (zijnde de citaloprabase)...wordt omgezet in het oxaalzuuradditiezout.

Ook hier zal altijd wel enig restant van het 5-broom/5-chloor-uitgangsmateriaal als verontreiniging aanwezig zijn en is evenmin uitgesloten, dat het residu, de citaloprabase, in kristallijne vorm, zoals op pag. 4, regels 13-14 van D3 is gestipuleerd, is verkregen en daarmee onder de maatregel van het precipiteren in kristallijne vorm volgens de beperkte conclusie 3 valt.

Dezelfde opmerkingen als die zijn gemaakt voor D3, kunnen worden gemaakt ten aanzien van D29 waarin het ruwe mengsel van citalopram wordt bereid door de bedoelde uitwisselingsreactie in aanwezigheid van een palladiumkatalysator.

Terzijde wordt opgemerkt dat D29 op 16 maart 2000 is gepubliceerd en derhalve tijdig is voor het tweede, bij het onderhavige octrooi ingeroepen recht van voorrang van 13 april 2000 en aldus bekende stand der techniek vormt voor de materie die voor het eerst beschreven wordt in het tweede prioriteitsstuk, tot welke materie kennelijk, althans door Multipharma niet anders is gesteld, de inhoud van de conclusies 3, 4 en 5 van NL 1017413 behoort, omdat deze materie niet in octrooi 1016435 is terug te vinden (vergelijk het nietigheidsadvies betreffende laatstgenoemd octrooi).

Teneinde ten opzichte van D3 en D29 de werkwijzeconclusie af te bakenen, dienen in de beperkte conclusie 3 nog de in D3 en D29 toegepaste uitwisselingsreacties te worden ‘gedisclaimd’, hetgeen kan geschieden door daarin te vermelden, dat de bedoelde uitwisselingsreactie wordt uitgevoerd *bij afwezigheid van een nikkel- of palladiumkatalysator*.

5.2.3.2.4 Conclusies 3 - 5 en Nederlands octrooi 192.451 (D4)

Bij het opstellen van een nieuwe en inventieve werkwijzeconclusie, die gebaseerd is op de inhoud van de conclusies 3, 4 en 5 met daarin aangebracht de hiervoor aangegeven beperkingen, zou, naar de mening van het Bureau, als uitgangspunt in de stand van de techniek kunnen dienen Lundbeck's *basisoctrooi* voor citalopram, Nederlands octrooi 192.451 (D4) (dat overeenkomt met de reeds in het octrooi als stand der techniek genoemde geschriften Duitse octrooiaanvraag 2.657.013 (D2) en Amerikaanse octrooipublicatie 4.136.193).

Evenals het octrooi 1017413 heeft dit *basisoctrooi* betrekking op een werkwijze voor het bereiden van citalopram base of een zout daarvan, waarbij een ruw mengsel van citalopram wordt bereid door een verbinding met formule II van het formuleblad, waarin Z staat voor broom of chloor, aan een cyanide-uitwisselingsreactie met een cyanidebron te onderwerpen bij afwezigheid van een nikkel- of

palladiumkatalysator, welk ruw mengsel van citalopram aan een zuivering wordt onderworpen, waarbij een of meer verontreinigingen met formule II, waarin Z broom of chloor is, worden verwijderd en waarbij desgewenst de base in een zout ervan wordt omgezet.

5 Van dit bekende onderscheidt zich de inventieve werkwijze volgens het octrooi nu daardoor, dat de zuivering een stap inhoudt waarin citalopram als kristallijne base uit een oplossing wordt geprecipiteerd.

Hierbij merkt het Bureau op, dat de woorden *uit een oplossing* als maatregel zijn opgenomen gezien het gestelde in het antwoord van Lundbeck op het verzoekschrift dat *onder in kristallijne vorm precipiteren wordt niet verstaan het indampen van citalopram omdat bij indampen het citalopram*
 10 *samen met de andere niet-vluchtige stoffen achter blijft en dat in dat geval niet kan worden gesproken van een zuivering.*

Naar het oordeel van het Bureau wordt een aldus van Nederlands octrooi 192.451 afgebakende conclusie 3 met daarin opgenomen de materie van de conclusie 4 en 5 alsmede de genoemde disclaimers als hoofdconclusie niet getroffen door de nietigheidsbezwaren aangevoerd door
 15 Multipharma.

Het Bureau merkt daarbij nog, wellicht ten overvloede, op dat de beperking van de uitsluitende rechten van het octrooi tot een dergelijke conclusie voor een gemiddelde vakman reeds voldoende duidelijk was uit het octrooi (Spiro/Flamco).

5.2.4 Conclusies 6-10

20 De conclusies 6-10 omvatten initiële zuiveringen. Dit soort zuiveringen is op zichzelf bekend, vergelijk hetgeen hiervoor is gezegd onder 5.2.1.1.2. Op zichzelf bevatten deze conclusies derhalve geen nieuwe maatregelen, doch als afhankelijke conclusies van een herformulering van de nieuw en inventief te achten hoofdconclusie kunnen zij wel gehandhaafd blijven.

5.2.5 Stofconclusies 11-13

25 De conclusies 11-13 omvatten geen nieuwe maatregelen.

De kristallijne base van citalopram is na het hiervoor onder 5.2 overwogene niet nieuw te achten; dientengevolge zijn ook de stoffen genoemd in de conclusies 11 en 12 niet nieuw.

Aangezien volgens de jurisprudentie een stof na zijn openbaring in al zijn zuiverheden bekend wordt geacht en aangezien Lundbeck niet verdedigd heeft dat citalopram als base op geen enkele wijze in de
 30 geclaimde hoge zuiverheid te verkrijgen is, is het Bureau van oordeel dat ook conclusie 13 niet nieuw is na D1.

5.2.6 Conclusies 14-16

Ook de farmaceutische samenstellingen van de conclusies 14-16 omvatten geen nieuwe materie Het gebruik van de kristallijne citaloprambase in farmaceutische formuleringen is reeds bekend uit D1 en
 35 D3. Voorts heeft Multipharma in het verzoekschrift onweersproken gesteld dat uit D4 farmaceutische samenstellingen die citaloprambase, citalopramhydrobromide of citalopramhydrochloride bevatten, bekend zijn.

6. Het advies

Het advies van het Bureau luidt op grond van het bovenstaande dat slechts de materie van de conclusies 3 – 5, na herformulering als hierboven aangegeven, in een nieuwe hoofdconclusie in stand kan blijven (samen met eventuele afhankelijke volgconclusies) en dat alle overige conclusies van octrooi 1017413 voor vernietiging in aanmerking komen.

Aldus gedaan door mr. J.L. Driessen, mr.ir. R.A. Grootoenk en ir. F.D.V.M van Boxel op 5 september 2002

w.g. J.L. Driessen

w.g. R.B. Boers