

vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel
Zittingsplaats Den Haag

Vonnis van 22 april 2015 (bij vervroeging)

in de zaak met zaaknummer / rolnummer: C/09/468857 / HA ZA 14-759 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
SYNTHON B.V.,
gevestigd te Nijmegen,
eiseres,
advocaat mr. D. Knottenbelt te Den Haag,

tegen

de rechtspersoon naar buitenlands recht
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.,
gevestigd te Petach Tikva, Israël,
gedaagde,
advocaat mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te Den Haag,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer C/09/468861 / HA ZA 14-760 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
SYNTHON B.V.,
gevestigd te Nijmegen,
eiseres,
advocaat mr. D. Knottenbelt te Den Haag,

de rechtspersoon naar buitenlands recht
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.,
gevestigd te Petach Tikva, Israël,
gedaagde,
advocaat mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te Den Haag,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer C/09/468867 / HA ZA 14-761 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
SYNTHON B.V.,
gevestigd te Nijmegen,
eiseres,
advocaat mr. D. Knottenbelt te Den Haag,

tegen

de rechtspersoon naar buitenlands recht
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.,
gevestigd te Petach Tikva, Israël,
gedaagde,
advocaat mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te Den Haag,

Partijen zullen hierna Synthon en Teva genoemd worden. De zaken zijn voor Synthon behandeld door mrs. M.G.R. van Gardingen en H.J. Pot, advocaten te Amsterdam. Voor Teva zijn opgetreden S.C. Dack, barrister en mr. G. Theuws, advocaat te Amsterdam, alsmede octrooigemachtigde dr. J.H.J. den Hartog.

1. De procedure

in de zaak 14-759

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking voor een versneld regime in octrooizaken van 5 juni 2014,
- de dagvaarding van 11 juni 2014 (Synthon),
- de akte houdende overlegging producties van 2 juli 2014 met producties S1-31 (Synthon),
- de conclusie van antwoord van 10 september 2014 met producties 1-6 (Teva),
- de akte houdende overlegging aanvullende productie van 17 december 2014 met productie 33 (Synthon),
- de akte houdende overlegging nadere productie van 17 december 2014 met productie 7 (Teva),
- de brief van 4 februari 2015 met bijlage (Teva),
- de akte houdende overlegging reactieve producties van 20 februari 2015 met producties 34-42 (Synthon),
- de akte houdende overlegging reactieve producties van 20 februari 2015 met producties 8-10 (Teva),
- de pleidooien van 20 maart 2015 en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities.

1.2. Ten slotte is vonnis bepaald op 6 mei 2015.

in de zaak 14-760

1.3. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking voor een versneld regime in octrooizaken van 5 juni 2014,
- de dagvaarding van 11 juni 2014 (Synthon),
- de akte houdende overlegging producties van 2 juli 2014 met producties S1-32 (Synthon),
- de conclusie van antwoord van 10 september 2014 met producties 1-6 (Teva),
- de akte houdende overlegging aanvullende productie van 17 december 2014 met productie 33 (Synthon),
- de akte houdende overlegging nadere productie van 17 december 2014 met productie 7 (Teva),
- de brief van 4 februari 2015 met bijlage (Teva),
- de akte houdende overlegging reactieve producties van 20 februari 2015 met producties 34-42 (Synthon),
- de akte houdende overlegging reactieve producties van 20 februari 2015 met producties 8-10 (Teva),

- de pleidooien van 20 maart 2015 en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities.

1.4. Ten slotte is vonnis bepaald op 6 mei 2015.

in de zaak 14-761

1.5. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking voor een versneld regime in octrooizaken van 5 juni 2014,
- de dagvaarding van 11 juni 2014 (Synthon),
- de akte houdende overlegging producties van 2 juli 2014 met producties S1-31 (Synthon),
- de conclusie van antwoord van 10 september 2014 met producties 1-6 (Teva),
- de akte houdende overlegging aanvullende productie van 17 december 2014 met productie 33 (Synthon),
- de akte houdende overlegging nadere productie van 17 december 2014 met productie 7 (Teva),
- de brief van 4 februari 2015 met bijlage (Teva),
- de akte houdende overlegging reactieve producties van 20 februari 2015 met producties 34-42 (Synthon),
- de akte houdende overlegging reactieve producties van 20 februari 2015 met producties 8-10 (Teva),
- de pleidooien van 20 maart 2015 en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities.

1.6. Ten slotte is vonnis bepaald op 6 mei 2015.

in alle zaken

1.7. Teva heeft verzocht het vertrouwelijkheidsregime van artikel 29 van het Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (hierna: Rv) toe te passen op haar producties 4, 5 en 6 en de behandeling van die stukken ter zitting achter gesloten deuren te laten plaatsvinden. Ter zitting heeft de rechtbank dat verzoek gehonoreerd. In verband daarmee is betreffende informatie weggelaten in de kopieën van dit vonnis die aan derden worden verstrekt.

2. De feiten

2.1. Synthon is een Nederlands bedrijf, wereldwijd actief op het gebied van zowel innovatieve als complexe generieke geneesmiddelen.

2.2. Teva is een farmaceutisch bedrijf gevestigd in Israël en brengt onder meer een geneesmiddel voor de behandeling van multiple sclerose onder de merknaam Copaxone op de markt. Copaxone bevat een oplossing van glatirameer acetaat in water.

2.3. Het basisoctrooi voor glatirameer acetaat, EP 0 762 888 B1 (hierna EP 888), gebaseerd op de internationale aanvraag WO 95/31 990 (hierna WO 990), is eigendom van Yeda Research & Development Co. Ltd. (hierna Yeda), met Teva als exclusief licentienemster. Het Nederlandse deel van EP 888 is in stand gehouden door deze rechtbank bij vonnis van 2 oktober 2013 in een procedure tussen Mylan en Yeda/Teva (C/09/468857 / HA ZA 14-759). EP 888 heeft een indieningsdatum van 23 mei 1995 en zal derhalve per 23 mei 2015 aflopen.

2.4. Teva was ten tijde van dagvaarding houdster van het Europees octrooi EP 1 799 703, aangevraagd op 9 september 2005 onder inroeping van prioriteit op basis van de Amerikaanse octrooiaanvraag US 608 843 van 9 september 2004 voor een "process for preparation of mixtures of polypeptides using purified hydrobromic acid" (hierna ook EP 703). De conclusies van het octrooi zoals verleend op 6 januari 2010 in de oorspronkelijke Engelse taal luiden als volgt:

1. In a process for obtaining trifluoroacetyl glatiramer acetate, wherein during the process a batch of a mixture of polypeptides, each of which consists essentially of alanine, γ -benzyl glutamate, tyrosine and trifluoroacetyl lysine is deprotected with a solution of hydrobromic acid in acetic acid, the improvement comprising a step of pretreatment of the solution of hydrobromic acid with a bromine scavenger in order to remove free bromine.

2. A process for obtaining a pharmaceutical composition containing glatiramer acetate, which comprises

- a) polymerizing N-carboxyanhydrides of tyrosine, alanine, γ -benzyl glutamate and trifluoroacetyl lysine to form protected glatiramer acetate;*
- b) deprotecting the protected glatiramer acetate with a solution of hydrobromic acid in acetic acid, which solution has been pretreated with a bromine scavenger in order to remove free bromine, to form trifluoroacetyl glatiramer acetate;*
- c) reacting the trifluoroacetyl glatiramer acetate with aqueous piperidine to form a solution of aqueous glatiramer acetate; and*
- d) purifying the glatiramer acetate.*

3. The process of claim 2, further comprising subjecting the product of the step d) to ultrafiltration to remove polypeptide species with molecular weight less than 5000 daltons.

4. The process of any of claims 1-3, wherein the hydrobromic acid in acetic acid solution is 10%-36% hydrobromic acid in acetic acid.

5. The process of claim 4, wherein the hydrobromic acid in acetic acid solution is 33% hydrobromic acid in acetic acid.

6. The process of any of claims 1-5, wherein the bromine scavenger is phenol.

7. The process of any of claims 1-6, wherein the color of the hydrobromic acid in acetic acid solution is less than 2000 APHA.

8. A process for preparing a pharmaceutical composition containing glatiramer acetate, wherein the glatiramer acetate has a predetermined percentage of brominated tyrosine acceptable for inclusion in a pharmaceutical composition, which comprises obtaining a batch of glatiramer acetate; measuring the percentage of brominated tyrosine of the batch by a process comprising

- a) hydrolyzing the batch to obtain a hydrolyzate;*
- b) eluting the hydrolyzate through a chromatographic column;*
- c) measuring the level of bromotyrosine in the hydrolyzate;*
- d) preparing sample solutions of the amino acid components of the batch and of bromotyrosine;*

- e) eluting the sample solutions through the column of step b); and*
- f) calculating the percentage of brominated tyrosine in the batch; and*

including in the pharmaceutical composition a batch only if its percentage of brominated tyrosine so measured is less than 0.3%.

9. The process of claim 8, wherein the batch is acceptable for inclusion in the pharmaceutical composition only if its percentage of brominated tyrosine so measured is less than 0.2%.

10. The process of claim 9, wherein the batch is acceptable for inclusion in the pharmaceutical composition only if its percentage of brominated tyrosine so measured is less than 0.1%.

11. Glatiramer acetate having no more than 0.1% brominated tyrosine and less than 1000 ppm metal ion impurities.

12. The glatiramer acetate of claim 11, having an average molecular weight of 4,700 daltons to 11,000 daltons.

13. In a process of producing glatiramer acetate comprising the step of deprotecting the protected glatiramer acetate with a solution of hydrobromic acid in acetic acid, the improvement comprising:

pretreating the solution of hydrobromic acid in acetic acid with a bromine scavenger prior to use of the solution for deprotecting the protected glatiramer acetate.

14. The process of claim 13, wherein the hydrobromic acid in acetic acid solution is from 10% to 36% hydrobromic acid in acetic acid.

15. The process of claim 13, wherein the hydrobromic acid in acetic acid solution is 33% hydrobromic acid in acetic acid.

16. Trifluoroacetyl glatiramer acetate having no more than 0.1% brominated tyrosine and less than 1000 ppm metal ion impurities.

17. The trifluoroacetyl glatiramer acetate of claim 16, having an average molecular weight of 4,700 daltons to 11,000 daltons.

2.5. In vertaling luiden die conclusies als volgt:

1. Werkwijze voor het verkrijgen van trifluoroacetylglatirameeracetaat, waarbij tijdens de werkwijze een batch van een mengsel van polypeptiden, dat elk in wezen uit alanine, γ -benzylglutamaat, tyrosine en trifluoroacetyllysine bestaat, wordt ontschermd met een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur, waarbij de verbetering een stap omvat, waarbij de oplossing van waterstofbromide wordt voorbehandeld met een broomvanger om het vrije broom weg te nemen.

2. Werkwijze voor het verkrijgen van een glatirameeracetaat bevattende farmaceutische samenstelling, omvattende

- a) polymeriseren van N-carboxyanhydriden van tyrosine, alanine, γ -benzylglutamaat en trifluoroacetyllysine, zodat beschermd glatirameeracetaat wordt gevormd;*

- b) ontschermen van het beschermde glatirameeracetaat met een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur, waarbij de oplossing is voorbehandeld met een broomvanger om het vrije broom weg te nemen, zodat trifluoracetylglatirameeracetaat wordt gevormd;
- c) omzetten van het trifluoracetylglatirameeracetaat met waterig piperidine, zodat een oplossing van waterig glatirameeracetaat wordt gevormd; en
- d) zuiveren van het glatirameeracetaat.

3. Werkwijze volgens conclusie 2, die bovendien het onderwerpen van het product van stap d) aan ultrafiltratie omvat, zodat polypeptiden met een molecuulgewicht van minder dan 5.000 dalton worden verwijderd.

4. Werkwijze volgens een der conclusies 1-3, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur bestaat uit 10%-36% waterstofbromide in azijnzuur.

5. Werkwijze volgens conclusie 4, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur bestaat uit 33% waterstofbromide in azijnzuur.

6. Werkwijze volgens een der conclusies 1-5, waarbij de broomvanger fenol is.

7. Werkwijze volgens een der conclusies 1-6, waarbij de kleur van de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 2000 APHA bedraagt.

8. Werkwijze voor de bereiding van een glatirameeracetaat bevattende farmaceutische oplossing, waarbij het glatirameeracetaat een vooraf bepaald percentage aan gebromeerd tyrosine bevat, dat aanvaardbaar is om te worden opgenomen in een farmaceutische samenstelling, waarbij de werkwijze omvat:

verkrijgen van een batch glatirameeracetaat;

bepalen van het percentage aan gebromeerd tyrosine in de batch met een werkwijze, omvattende

- a) hydrolyseren van de batch, zodat een hydrolysaat wordt verkregen;
- b) elueren van het hydrolysaat over een chromatografiekolom;
- c) bepalen van het gehalte aan broomtyrosine in het hydrolysaat;
- d) bereiden van monsteroplossingen van de aminozuurcomponenten van de batch en van broomtyrosine;
- e) elueren van de monsteroplossingen over de kolom van stap b); en

berekenen van het percentage aan gebromeerd tyrosine in de batch;

waarbij een batch alleen in de farmaceutische samenstelling wordt opgenomen als het aldus bepaalde percentage aan gebromeerd tyrosine ervan minder dan 0,3% bedraagt.

9. Werkwijze volgens conclusie 8, waarbij de batch alleen aanvaardbaar is om te worden opgenomen in de farmaceutische samenstelling als het aldus bepaalde percentage aan gebromeerd tyrosine ervan minder dan 0,2% bedraagt.

10. Werkwijze volgens conclusie 9, waarbij de batch alleen aanvaardbaar is om te worden opgenomen in de farmaceutische samenstelling als het aldus bepaalde percentage aan gebromeerd tyrosine ervan minder dan 0,1% bedraagt.

11. Glatirameeracetaat, met niet meer dan 0,1% gebromeerd tyrosine en minder dan 1000 ppm metaalion-verontreinigingen.

12. Glatirameeracetaat volgens conclusie 11, met een gemiddeld molecuulgewicht van 4,700 dalton tot 11.000 dalton.

13. Werkwijze voor de bereiding van glatirameeracetaat, omvattende de stap waarin het beschermde glatirameeracetaat wordt ontschermd met een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur, waarbij de verbetering omvat:

voorbehandelen van de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur met een broomvanger, voordat de oplossing voor het ontschermen van het beschermde glatirameeracetaat wordt gebruikt.

14. Werkwijze volgens conclusie 13, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur uit 10%-36% waterstofbromide in azijnzuur bestaat.

15. Werkwijze volgens conclusie 13, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur uit 33% waterstofbromide in azijnzuur bestaat.

16. Trifluoroacetylglatirameeracetaat, met niet meer dan 0,1% gebromeerd tyrosine en minder dan 1000 ppm metaalion-verontreinigingen.

17. Trifluoroacetylglatirameeracetaat volgens conclusie 16, met een gemiddeld molecuulgewicht van 4,700 dalton tot 11.000 dalton.

2.6. Synthon heeft oppositie ingesteld tegen de verlening van EP 703. Het octrooi is door de Oppositieafdeling (hierna OD) van het Europees octrooibureau (hierna EOB) in gewijzigde vorm in stand gelaten. Tegen die beslissing is beroep ingesteld. Na een voor Teva negatieve preliminaire opinie van de Technische Kamer van Beroep (hierna TKB) van het EOB heeft Teva voor de zitting haar goedkeuring van de tekst van het octrooi zoals verleend ingetrokken. Bij beslissing van 10 februari 2015, T 1020/12, is EP 703 daarop door de TKB herroepen.

2.7. Teva is tevens houdster van het Europees octrooi EP 2 177 528, met aanvraagdatum 9 september 2005 als afsplitsing van de aanvraag voor EP 703, eveneens onder inroeping van prioriteit op basis van de Amerikaanse octrooiaanvraag US 608 843 van 9 september 2004 voor een "process for preparation of mixtures of trifluoroacetyl glatiramer acetate using purified hydrobromic acid" (hierna ook EP 528). De conclusies van het octrooi zoals verleend op 7 december 2011 in de oorspronkelijke Engelse taal luiden als volgt:

1. A process for obtaining a mixture of trifluoroacetyl glatiramer acetate, wherein during the process a batch of a mixture of polypeptides, each of which consists of alanine, γ -benzyl glutamate, tyrosine and trifluoroacetyllysine is deprotected with a solution of hydrobromic acid in acetic acid, the improvement comprising use of a solution of hydrobromic acid in acetic acid, which solution comprises less than 1000 ppm of metal ion impurities, and less than 0.5% of free bromine.

2. The process of claim 1, wherein the solution of hydrobromic acid in acetic acid comprises less than 0.1 % of free bromine, less than 0.05% of free bromine, less than 0.01 % of free bromine, less than 0.001 % of free bromine, or is free of free bromine.

-
3. *The process of claim 1 or 2, wherein the solution of hydrobromic acid in acetic acid comprises less than 500 ppm of metal ion impurities, less than 100 ppm of metal ion impurities, less than 10 ppm of metal ion impurities, or is free of metal ion impurities.*
 4. *The process of anyone of claims 1-3, wherein the solution is 10-36% hydrobromic acid in acetic acid.*
 5. *The process of claim 4, wherein the solution is 33% hydrobromic acid in acetic acid.*
 6. *The process of anyone of claims 1-5, further comprising a step of pretreating the solution with a bromine scavenger in order to remove free bromine.*
 7. *The process of claim 6, wherein the bromine scavenger is phenol.*
 8. *The process of anyone of claims 1-7, wherein the solution is produced in a non-metallic reactor.*
 9. *The process of anyone of claims 1-8, wherein the solution is prepared in a glass-lined or polytetrafluoroethylene-lined reactor.*
 10. *The process of anyone of claims 1-9, wherein the color of the hydrobromic acid in acetic acid solution is less than 2000 APHA, less than 1000 APHA, less than 700 APHA, or less than 500 APHA.*
 11. *A trifluoroacetyl product produced by the process of anyone of claims 1-10.*
 12. *A composition comprising the trifluoroacetyl product produced by the process of any of claims 1-10, and a carrier.*
 13. *A method of analyzing the percentage of brominated tyrosine in a sample of glatiramer acetate comprising the steps of:*
 - a) *hydrolyzing glatiramer acetate to obtain a hydrolyzate;*
 - b) *eluting the hydrolyzate through a chromatographic column;*
 - c) *measuring the level of bromotyrosine in the hydrolyzate;*
 - d) *preparing sample solutions of the amino acid components of glatiramer acetate and of bromotyrosine;*
 - e) *eluting the sample solutions through the column of step b); and*
 - f) *calculating the percentage of brominated tyrosine in the glatiramer acetate.*

2.8. In vertaling luiden die conclusies als volgt:

1. *Werkwijze voor het verkrijgen van trifluoroacetylglatirameeracetaat, waarbij tijdens de werkwijze een batch van een mengsel van polypeptiden, dat elk uit alanine, γ -benzylglutamaat, tyrosine en trifluoroacetyllysine bestaat, wordt ontschermd met een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur, waarbij de verbetering het gebruik van een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur omvat, waarbij de oplossing minder dan 1000 ppm metaalion-verontreinigingen en minder dan 0,5% vrij broom omvat.*
2. *Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 0,1% vrij broom, minder dan 0,05% vrij broom, minder dan 0,01% vrij broom, minder dan 0,001% vrij broom omvat of vrij is van vrij broom.*

3. *Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 500 ppm metaalion-verontreinigingen, minder dan 100 ppm metaalion-verontreinigingen, minder dan 10 ppm metaalion-verontreinigingen omvat of vrij is van metaalion-verontreinigingen.*
4. *Werkwijze volgens een der conclusies 1-3, waarbij de oplossing bestaat uit 10%- 36% waterstofbromide in azijnzuur.*
5. *Werkwijze volgens conclusie 4, waarbij de oplossing bestaat uit 33% waterstofbromide in azijnzuur.*
6. *Werkwijze volgens een der conclusies 1-5, die bovendien een stap omvat, waarbij de oplossing wordt voorbehandeld met een broomvanger om het vrije broom weg te nemen.*
7. *Werkwijze volgens conclusie 6, waarbij de broomvanger fenol is.*
8. *Werkwijze volgens een der conclusies 1-7, waarbij de oplossing wordt bereid in een niet-metalen reactor.*
9. *Werkwijze volgens een der conclusies 1-8, waarbij de oplossing wordt bereid in een met glas beklede of met polytetrafluorethyleen beklede reactor.*
10. *Werkwijze volgens een der conclusies 1-9, waarbij de kleur van de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 2000 APHA, minder dan 1000 APHA, minder dan 700 APHA of minder dan 500 APHA bedraagt.*
11. *Trifluoracetylproduct bereid met de werkwijze volgens een der conclusies 1-10.*
12. *Samenstelling, omvattende het trifluoracetylproduct bereid met de werkwijze volgens een der conclusies 1-10 en een drager.*
13. *Werkwijze voor de analyse van het percentage aan gebromeerd tyrosine in een monster van glatirameeracetaat, omvattende de stappen:*
 - a) *hydrolyseren van glatirameeracetaat, zodat een hydrolysaat wordt verkregen;*
 - b) *elueren van het hydrolysaat over een chromatografiekolom;*
 - c) *bepalen van het gehalte aan broomtyrosine in het hydrolysaat;*
 - d) *bereiden van monsteroplossingen van de aminozuurcomponenten van glatirameeracetaat en van broomtyrosine;*
 - e) *elueren van de monsteroplossingen over de kolom van stap b); en*
 - f) *berekenen van het percentage aan gebromeerd tyrosine in het glatirameeracetaat.*

2.9. In de beschrijving - waarin "glatirameer acetaat" wordt aangeduid als "GA" - is onder meer het volgende opgenomen:

Free Bromine

[0084] *In the manufacturing process for mixtures of polypeptides, such as GA, 33% hydrobromic acid in acetic acid is used to deprotect protected GA. For example, during the development of the production process for GA it was found that some of the tyrosine residues in trifluoroacetyl GA (TFA GA) and in GA were brominated. This*

impurity was isolated and identified using an analytical procedure that is described in detail in the examples. The tyrosine residue was found to react with bromine to form a mono-bromotyrosine moiety comprising either 2-bromotyrosine or 3-bromotyrosine.

[0085] After much investigation the inventors discovered that the brominated tyrosine impurity was introduced into the GA through free bromine in HBr/acetic acid. The free bromine was present in 33% HBr/acetic acid bought from a supplier and used in the production process.

[0086] Measures were taken in order to decrease the level of free bromine in 33% HBr/acetic acid. For example, pretreatment of HBr/acetic acid with a bromine scavenger was effective in removing some of the free bromine from the HBr/acetic acid solution.

[0087] One of the bromine scavengers used in the HBr purification process was phenol. In addition to phenol, other reducing agents, such as sodium bisulfite, may be used. Phenol was chosen as a bromine scavenger because it and its reaction product with bromine (bromophenols) are both non-reactive with protected polypeptides, such as protected GA, TFA polypeptides, such as TFA GA and polypeptides, such as GA, and they are easy to remove from the solution of GA during the purification process. Similarly, any bromine scavenging agent may be used provided that it, and its reaction product with bromine, are not reactive with protected polypeptides, such as protected GA, TFA polypeptides, such as TFA GA and polypeptides, such as GA, and it is easily removable during the final purification process.

Metal Impurities

[0088] GA is marketed in two pharmaceutical dosage forms, lyophilized powder and pre-filled syringes. The syringes, marketed under the trade name Copaxone® Injection, generally contained clear solution. The storage instructions were to keep the syringes refrigerated. However, red color in aqueous solutions of Copaxone® pre-filled solutions was detected. The source of the color in the solutions was unknown.

[0089] The color appeared when the solutions were kept at room temperature for 12 to 24 hours.

[0090] It was determined that production of HBr in metal apparatus led to trace metallic ion impurities in the HBr. When HBr was later mixed with protected GA, the metallic ion impurities in the HBr were chelated by TFA GA and GA. These TFA GA and GA metal complexes contributed to the coloration.

[0091] As a result, another measure taken to ensure purity e.g., in the GA product, was the use of a non-metal reactor for the production of 33% HBr/acetic acid solution. The reactor used for the production of HBr/acetic acid solution was glass lined in order to prevent the formation of impurities which could later affect the purity of, e.g., the GA. In order to prevent contact of HBr solution with metal, parts of the piping used were Teflon-lined. Similarly, other types of non-reactive, acid resistant non-metal apparatus can be used to prevent the formation of trace metal ions in the HBr/acetic acid solution. The use of a non-metal apparatus for the production of HBr/acetic acid solution was successful in eliminating the red color from the GA. When the non-metal apparatus was used for the production of the HBr/acetic acid solution, the result was that the solution was free of metal ions and the red GA was not formed.

[0092] In addition, the color of every batch of HBr/acetic acid is measured to determine level of impurities before being used to deprotect protected GA. It was found that levels of metal ion impurity in HBr solution could be determined by visual analysis. HBr solution with a color below 2000 APHA was shown to produce glatiramer acetate without red color.

[0093] The invention will be exemplified but not limited by the following examples.

2.10. Onder meer Synthron heeft oppositie ingesteld tegen de verlening van EP 528. Het octrooi is door de OD van het EOB in stand gelaten, met uitzondering van conclusie 13 die werd herroepen wegens gebrek aan inventiviteit. Tegen die beslissing is beroep ingesteld. Naar verwachting zal de TKB op 14 en 15 oktober 2015 beslissen.

2.11. Teva is tevens houdster van het Europees octrooi EP 2 361 924, met aanvraagdatum 9 september 2005 als afsplitsing van de aanvraag voor EP 528 (welke

aanvraag een afsplitsing was van EP 703), eveneens onder inroeping van prioriteit op basis van de Amerikaanse octrooiaanvraag US 608 843 van 9 september 2004 voor een "process for preparation of mixtures of trifluoroacetyl glatiramer acetate using purified hydrobromic acid" (hierna ook EP 924). De conclusies van het octrooi zoals verleend op 11 december 2013 in de oorspronkelijke Engelse taal luiden als volgt:

1. In a process for obtaining a mixture of trifluoroacetyl glatiramer acetate, wherein the mixture has a desired average molecular weight and wherein during the process a batch of a mixture of polypeptides, each of which consists of alanine, γ -benzyl glutamate, tyrosine and trifluoroacetyllysine is deprotected with a solution of hydrobromic acid in acetic acid, the improvement comprising use of a solution of hydrobromic acid in acetic acid, which solution comprises less than 0.1 % of free bromine.

2. The process of claim 1, wherein the improvement further comprises use of a solution of hydrobromic acid in acetic acid that comprises less than 500 ppm of metal ion impurities.

3. In a process for obtaining a mixture of trifluoroacetyl glatiramer acetate, wherein the mixture has a desired average molecular weight and wherein during the process a batch of a mixture of polypeptides, each of which consists of alanine, γ -benzyl glutamate, tyrosine and trifluoroacetyllysine is deprotected with a solution of hydrobromic acid in acetic acid, the improvement comprising use of a solution of hydrobromic acid in acetic acid, which solution comprises less than 500 ppm of metal ion impurities.

4. A process of producing a mixture of trifluoroacetyl glatiramer acetate, wherein the mixture has a desired average molecular weight comprising deprotecting a mixture of polypeptides each consisting of alanine, γ -benzyl glutamate, tyrosine and trifluoroacetyllysine with a solution of hydrobromic acid in acetic acid, which solution comprises less than 0.5% of free bromine and less than 500 ppm of metal ion impurities.

5. A process for obtaining a pharmaceutical composition containing a mixture of glatiramer acetate, and wherein the mixture has a desired average molecular weight, which comprises

- a) polymerizing N-carboxyanhydrides of tyrosine, alanine, γ -benzyl glutamate and N-trifluoroacetyl lysine to form a mixture of protected polypeptides;*
- b) deprotecting the protected polypeptides with a solution of hydrobromic acid in acetic acid, which solution comprises less than 0.5% of free bromine and less than 1000 ppm of metal ion impurities, to form a mixture of trifluoroacetyl polypeptides;*
- c) reacting the a mixture of trifluoroacetyl polypeptides with aqueous piperidine to form a solution of aqueous mixture of polypeptides, each of which consists of alanine, glutamic acid, tyrosine and lysine; and*
- d) purifying the mixture of polypeptides.*

6. A process of producing glatiramer acetate comprising the steps of:

- a) polymerizing N-carboxyanhydrides of tyrosine, alanine, γ -benzyl glutamate and N-trifluoroacetyl lysine to form protected glatiramer acetate;*
- b) deprotecting protected glatiramer acetate with a solution of hydrobromic acid in acetic acid, the solution comprises less than 0.5% of free bromine and less than 1000 ppm of metal ion impurities, to form trifluoroacetyl glatiramer acetate;*
- c) reacting trifluoroacetyl glatiramer acetate with aqueous piperidine to form a solution of glatiramer acetate; and*

d) purifying the glatiramer acetate.

7. The process of anyone of claims 1-6, wherein the solution of hydrobromic acid in acetic acid comprises less than 0.05% of free bromine, preferably less than 0.01 % of free bromine, more preferably less than 0.001 % of free bromine, yet more preferably the solution of hydrobromic acid in acetic acid is free of free bromine.

8. The process of claim 7, wherein the solution of hydrobromic acid in acetic acid comprises less than 100 ppm of metal ion impurities.

9. The process of claim 8, wherein the solution of hydrobromic acid in acetic acid comprises less than 30 ppm of metal ion impurities.

10. The process of claim 9, wherein the solution of hydrobromic acid in acetic acid comprises less than 20 ppm of metal ion impurities.

11. The process of claim 10, wherein the solution of hydrobromic acid in acetic acid comprises less than 10 ppm of metal ion impurities.

12. The process of claim 11, wherein the solution of hydrobromic acid in acetic acid is free of metal ion impurities.

13. The process of anyone of claims 1-12, wherein the color of the solution of hydrobromic acid in acetic acid is less than 2000 APHA.

14. The process of claim 13, wherein the color of the solution of hydrobromic acid in acetic acid is less than 1000 APHA.

15. The process of claim 14, wherein the color of the solution of hydrobromic acid in acetic acid is less than 700 APHA.

16. The process of claim 15, wherein the color of the solution of hydrobromic acid in acetic acid is less than 500 APHA.

17. The process of anyone of claims 1-18, wherein the hydrobromic acid in acetic acid solution is produced in a non-metallic reactor.

18. The process of anyone of claims 18, wherein the hydrobromic acid in acetic acid solution is prepared in a glasslined or Teflon lined reactor.

19. A mixture of trifluoroacetyl glatiramer acetate, wherein the mixture has a desired average molecular weight, no more than 0.1 % brominated tyrosine and less than 1000 ppm metal ion impurities.

20. A mixture of glatiramer acetate wherein the mixture has a desired molecular weight and less than 1000 ppm metal ion impurities.

21. The mixture of anyone of claims 19-20, wherein the mixture comprises less than 500 ppm of metal ion impurities.

-
22. *The mixture of claim 21, wherein the mixture comprises less than 100 ppm of metal ion impurities.*
23. *The mixture of claim 22, wherein the mixture comprises less than 30 ppm of metal ion impurities.*
24. *The mixture of claim 23, wherein the mixture comprises less than 20 ppm of metal ion impurities.*
25. *The mixture of claim 24, wherein the mixture comprises less than 10 ppm of metal ion impurities.*
26. *The mixture of claim 25, wherein the mixture is free of metal ion impurities.*
27. *The mixture of anyone of claims 19-26, wherein the color of the mixture is less than 1000 APHA, preferably less than 700 APHA.*
28. *The mixture of claim 28, wherein the color of the mixture is less than 500 APHA.*
29. *A process for preparing a pharmaceutical composition containing a mixture of glatiramer acetate, wherein the mixture has a predetermined percentage of brominated tyrosine acceptable for inclusion in a pharmaceutical composition, which comprises obtaining a batch of glatiramer acetate; measuring the percentage of brominated tyrosine of the batch by a process comprising*
- a) hydrolyzing the batch to obtain a hydrolyzate;*
 - b) eluting the hydrolyzate through a chromatographic column;*
 - c) measuring the level of bromotyrosine in the hydrolyzate;*
 - d) preparing sample solutions of the amino acid components of the batch and of bromotyrosine;*
 - e) eluting the sample solutions through the column of step b); and*
 - f) calculating the percentage of brominated tyrosine in the batch; and*
- including in the pharmaceutical composition a batch only if its percentage of brominated tyrosine so measured is less than 0.3%.*
30. *Trifluoroacetyl glatiramer acetate produced by the process of anyone of claims 1-4 or 7-18.*
31. *Glatiramer acetate produced by the process of anyone of claims 5-18.*
32. *Use of the mixture of trifluoroacetyl glatiramer acetate anyone of claims 19 or 21-28 or the trifluoroacetyl glatiramer acetate of claim 30 in the manufacture of glatiramer acetate.*

2.12. In vertaling luiden die conclusies als volgt:

1. *Bij een werkwijze voor het verkrijgen van een mengsel van trifluoroacetylglatirameeracetaat, waarbij het mengsel een gewenst gemiddeld molecuulgewicht heeft en waarbij tijdens de werkwijze een partij van een mengsel van polypeptiden, die elk bestaat uit alanine, γ -benzylglutamaat, tyrosine en trifluoroacetyllysine, wordt ontschermd met een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur,*

waarbij de verbetering de toepassing van een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur omvat, waarbij de oplossing minder dan 0,1% vrij broom omvat.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de verbetering voorts toepassing van een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur omvat die minder dan 500 ppm metaaliononzuiverheden omvat.

3. Bij een werkwijze voor het verkrijgen van een mengsel van trifluoracetylglatirameeracetaat, waarbij het mengsel een gewenst gemiddeld molecuulgewicht heeft en waarbij tijdens de werkwijze een partij van een mengsel van polypeptiden, die elk bestaat uit alanine, γ -benzylglutamaat, tyrosine en trifluoracetyllysine, wordt ontschermd met een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur, waarbij de verbetering de toepassing van een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur omvat, waarbij de oplossing minder dan 500 ppm metaaliononzuiverheden omvat.

4. Werkwijze voor de bereiding van een mengsel van trifluoracetylglatirameeracetaat, waarbij het mengsel een gewenst gemiddeld molecuulgewicht heeft, omfattende ontschermen van een mengsel van polypeptiden, die elk bestaat uit alanine, γ -benzylglutamaat, tyrosine en trifluoracetyllysine, met een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur, waarbij de oplossing minder dan 0,5% vrij broom en minder dan 500 ppm metaaliononzuiverheden omvat.

5. Werkwijze voor het verkrijgen van een farmaceutische samenstelling die een mengsel van glatirameeracetaat bevat en waarbij het mengsel een gewenst gemiddeld molecuulgewicht heeft, omfattende:

- a) polymeriseren van *N*-carboxyanhydriden van tyrosine, alanine, γ -benzylglutamaat en *N*-trifluoracetyllysine onder vorming van een mengsel van beschermde polypeptiden;
- b) ontschermen van de beschermde polypeptiden met een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur, waarbij de oplossing minder dan 0,5% vrij broom en minder dan 1000 ppm metaaliononzuiverheden omvat, onder vorming van een mengsel van trifluoracetylpolypeptiden;
- c) omzetten van het mengsel van trifluoracetylpolypeptiden met waterig piperidine onder vorming van een oplossing van een waterig mengsel van polypeptiden, die elk bestaat uit alanine, glutaminezuur, tyrosine en lysine; en
- d) zuiveren van het mengsel van polypeptiden.

6. Werkwijze voor de bereiding van glatirameeracetaat, omfattende de stappen van:

- a) polymeriseren van *N*-carboxyanhydriden van tyrosine, alanine, γ -benzylglutamaat en *N*-trifluoracetyllysine onder vorming van beschermd glatirameeracetaat;
- b) ontschermen van beschermd glatirameeracetaat met een oplossing van waterstofbromide in azijnzuur, waarbij de oplossing minder dan 0,5% vrij broom en minder dan 1000 ppm metaaliononzuiverheden omvat, onder vorming van trifluoracetylglatirameeracetaat;
- c) omzetten van trifluoracetylglatirameeracetaat met waterig piperidine onder vorming van glatirameeracetaat; en
- d) zuiveren van het glatirameeracetaat.

7. Werkwijze volgens een der conclusies 1-6, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 0,05% vrij broom, bij voorkeur minder dan 0,01% vrij broom, met meer voorkeur minder dan 0,001% vrij broom omvat en met nog meer voorkeur de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur vrij van vrij broom is.

8. *Werkwijze volgens conclusie 7, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 100 ppm metaalionzuiverheden omvat.*
9. *Werkwijze volgens conclusie 8, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 30 ppm metaalionzuiverheden omvat.*
10. *Werkwijze volgens conclusie 9, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 20 ppm metaalionzuiverheden omvat.*
11. *Werkwijze volgens conclusie 10, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 10 ppm metaalionzuiverheden omvat.*
12. *Werkwijze volgens conclusie 11, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur vrij is van metaalionzuiverheden.*
13. *Werkwijze volgens een der conclusies 1-12, waarbij de kleur van de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 2000 APHA bedraagt.*
14. *Werkwijze conclusie 13, waarbij de kleur van de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 1000 APHA bedraagt.*
15. *Werkwijze conclusie 14, waarbij de kleur van de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 700 APHA bedraagt.*
16. *Werkwijze conclusie 15, waarbij de kleur van de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur minder dan 500 APHA bedraagt.*
17. *Werkwijze volgens een der conclusies 1-16, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur wordt bereid in een reactor die niet van metaal is.*
18. *Werkwijze volgens een der conclusies 1-17, waarbij de oplossing van waterstofbromide in azijnzuur wordt bereid in een met glas of teflon beklede reactor.*
19. *Mengsel van trifluoracetylglatirameeracetaat, waarbij het mengsel een gewenst gemiddeld molecuulgewicht heeft en, niet meer dan 0,1% gebromeerd tyrosine en minder dan 1000 ppm metaalionzuiverheden omvat.*
20. *Mengsel van glatirameeracetaat, waarbij het mengsel een gewenst gemiddeld molecuulgewicht heeft en minder dan 1000 ppm metaalionzuiverheden omvat.*
21. *Mengsel volgens een der conclusies 19-20, waarbij het mengsel minder dan 500 ppm metaalionzuiverheden omvat.*
22. *Mengsel volgens conclusie 21, waarbij het mengsel minder dan 100 ppm metaalionzuiverheden omvat.*
23. *Mengsel volgens conclusie 22, waarbij het mengsel minder dan 30 ppm metaalionzuiverheden omvat.*
24. *Mengsel volgens conclusie 23, waarbij het mengsel minder dan 20 ppm metaalionzuiverheden omvat.*

omvat.

25. *Mengsel volgens conclusie 24, waarbij het mengsel minder dan 10 ppm metaaliononzuiverheden omvat.*

26. *Mengsel volgens conclusie 25, waarbij het mengsel vrij is van metaaliononzuiverheden.*

27. *Mengsel volgens een der conclusies 19-26, waarbij de kleur van het mengsel minder dan 1000 APHA, bij voorkeur minder dan 700 APHA bedraagt.*

28. *Mengsel volgens conclusie 27, waarbij de kleur van het mengsel minder dan 500 APHA bedraagt.*

29. *Werkwijze voor de bereiding van een farmaceutische samenstelling die een mengsel van glatirameeracetaat bevat, waarbij het mengsel een vooraf bepaald percentage gebromeerd tyrosine omvat dat aanvaardbaar is voor opname in een farmaceutische samenstelling, waarbij de werkwijze omvat:*

*verkrijgen van een partij van glatirameeracetaat;
meten van het percentage gebromeerd tyrosine van de partij volgens een werkwijze, omvattende:*

- a) hydrolyseren van de partij om een hydrolysaat te verkrijgen;*
- b) elueren van het hydrolysaat over een chromatografiekolon;*
- c) meten van de concentratie broomtyrosine in het hydrolysaat;*
- d) vervaardigen van monsteroplossingen van de aminozuurcomponenten van de partij en van broomtyrosine;*
- e) elueren van de monsteroplossingen over de kolom van stap b); en*
- f) berekenen van het percentage gebromeerd tyrosine in de partij; en*

opnemen van een partij in de farmaceutische samenstelling, maar alleen indien het aldus gemeten percentage gebromeerd tyrosine ervan minder dan 0,3% bedraagt.

30. *Trifluoracetylglatirameeracetaat bereid volgens de werkwijze volgens een der conclusies 1-4 of 7-18.*

31. *Glatirameeracetaat bereid volgens de werkwijze volgens een der conclusies 5-18.*

32. *Toepassing van het mengsel van trifluoracetylglatirameeracetaat volgens een der conclusies 19 of 21-28 of het trifluoracetylglatirameeracetaat volgens conclusie 30 bij de bereiding van glatirameeracetaat.*

2.13. Tegen EP 924 is door onder andere Synthron oppositie ingesteld. Teva moet nog op die opposities antwoorden.

3. De vorderingen

in de zaak 14-759

3.1. Synthon vorderde bij dagvaarding vernietiging van het Nederlandse deel van EP 703 met veroordeling van Teva in de volledige proceskosten op de voet van art. 1019h Rv, uitvoerbaar bij voorraad. In het licht van de herroeping van EP 703 door de TKB van het EOB (zie r.o. 2.6) heeft Synthon haar vordering tot vernietiging bij pleidooi ingetrokken en vordert thans nog slechts veroordeling van Teva in de volledige proceskosten op de voet van art. 1019h Rv.

in de zaak 14-760

3.2. Synthon vordert vernietiging van het Nederlandse deel van EP 924 en subsidiair de conclusies 2, 4, 7, 8, 11-19, 29 en 32 niet-inroepbaar te verklaren, met veroordeling van Teva in de volledige proceskosten op de voet van art. 1019h Rv, uitvoerbaar bij voorraad. Synthon stelt daartoe het volgende:

- a. De geöctrooieerde uitvinding is niet nieuw, omdat zij op de prioriteitsdatum reeds deel uitmaakte van de stand van de techniek (artikel 75 lid 1 sub a Rijksoctrooiwet 1995 (hierna ROW) jo. artikel 138 jo. 52 jo. artikel 54 Europees Octrooioverdrag (hierna EOV).
- b. Als de geöctrooieerde uitvinding wel als nieuw moet worden beschouwd, dan berust de uitvinding niet op enige uitvinderswerkzaamheid (artikel 75 lid 1 sub a ROW jo. artikel 138 jo. artikel 52 jo. artikel 56 EOV).
- c. Het onderwerp van het octrooi wordt niet gedekt door de inhoud van de ingediende aanvraag (artikel 75, lid 1 sub c ROW jo. artikel 138 lid 1 sub c EOV).
- d. Er is ten aanzien van de conclusies 2, 4, 7, 8, 11-19, 29 en 32 sprake van dubbele octrooiering ten opzichte van EP 703 en EP 528.

3.3. Teva voert gemotiveerd verweer, hetgeen hierna voor zover relevant aan de orde zal komen.

in de zaak 14-761:

3.4. Synthon vordert vernietiging van het Nederlandse deel van EP 528 met veroordeling van Teva in de volledige proceskosten op de voet van art. 1019h Rv, uitvoerbaar bij voorraad. Synthon stelt daartoe het volgende:

- a. De geöctrooieerde uitvinding is niet nieuw, omdat zij op de prioriteitsdatum reeds deel uitmaakte van de stand van de techniek (artikel 75 lid 1 sub a ROW jo. artikel 138 jo. artikel 52 jo. artikel 54 EOV).
- b. Als de geöctrooieerde uitvinding wel als nieuw moet worden beschouwd, dan berust de uitvinding niet op enige uitvinderswerkzaamheid (artikel 75 lid 1 sub a ROW jo. artikel 138 jo. artikel 52 jo. artikel 56 EOV).

3.5. Teva voert gemotiveerd verweer, hetgeen hierna voor zover relevant aan de orde zal komen.

4. Inleiding

4.1. Technische achtergrond van EP 528 en EP 924¹

4.1.1. De octrooien hebben betrekking op het (bekende) productieproces van glatirameeracetaat (hierna GA). GA is ook bekend onder de naam "Copolymer-1" en wordt door Teva op de markt gebracht onder de merknaam "Copaxone". GA is het acetaat zout van een mengsel van synthetische polypeptiden dat vier in de natuur voorkomende aminozuren bevat in een specifieke verhouding (maar in een willekeurige volgorde): L-tyrosine, L-alanine, L-glutaminezuur en L-lysine. GA is goedgekeurd voor gebruik bij de behandeling van een specifieke vorm van multiple sclerosis (hierna "MS").

4.1.2. GA als zodanig en het nut ervan bij de behandeling van MS waren reeds lang voor de prioriteitsdatum van EP 528 (9 september 2004) bekend. GA is ontwikkeld in het Weizmann Institute of Science in Israël. Het productieproces wordt in meer detail beschreven in WO 990 (de aanvraag die ten grondslag ligt aan EP 888; gepubliceerd in 1995, zie r.o. 2.3), bijvoorbeeld in voorbeeld 4 op pagina 8/9:

15 EXAMPLE 4

Preparation of Trifluoroacetyl-Copolymer-1

Protected copolymer-1 is prepared as described by

Teitelbaum et al. Eur. J. Immun. Vol. 1 p. 242 (1971)

from the N-carboxyanhydrides of tyrosine (18g), alanine

20 (50g), γ -benzyl glutamate (35g) and trifluoroacetyllysine (83g) dissolved in 3.5 liters of dioxane.

The polymerization process is initiated by the addition of 0.01 - 0.02% diethylamine. The reaction mixture is

25 stirred at room temperature for 24 hours and then poured into 10 liters water. The product (protected copolymer-1) is filtered, washed with water and dried.

¹ Onderdelen van het navolgende zijn ontleend aan de toelichting door partijen. EP 703 wordt niet besproken omdat dit octrooi definitief is herroepen, zie r.o. 2.6.

Protected copolymer-1 is treated with 33% HBr in acetic
30 acid which removes the omega benzyl protecting group from
the 5-carboxylate of the glutamate residue and cleaves
the polymer to smaller polypeptides. The time needed for
obtaining copolymer-1 of molecular weight $7,000 \pm 2,000$ Da
depends on the reaction temperature and the size of
35 protected copolymer-1. At temperatures of between 20-
28°C a test reaction is performed on every batch at
different time periods for example, from 10-50 hours.
The results concerning the molecular weights of these
small scale reactions are calculated and a curve of
molecular weight against time is drawn. The time needed
for obtaining molecular weight $7,000 \pm 2,000$ Da is
5 calculated from the curve and performed a larger scale
reaction. On average, working at 26°C the time period is
17 hours. The product is poured into excess water,
filtered, washed and dried, yielding the trifluoroacetyl-
copolymer-1.

10 Preparation of low-toxicity copolymer-1

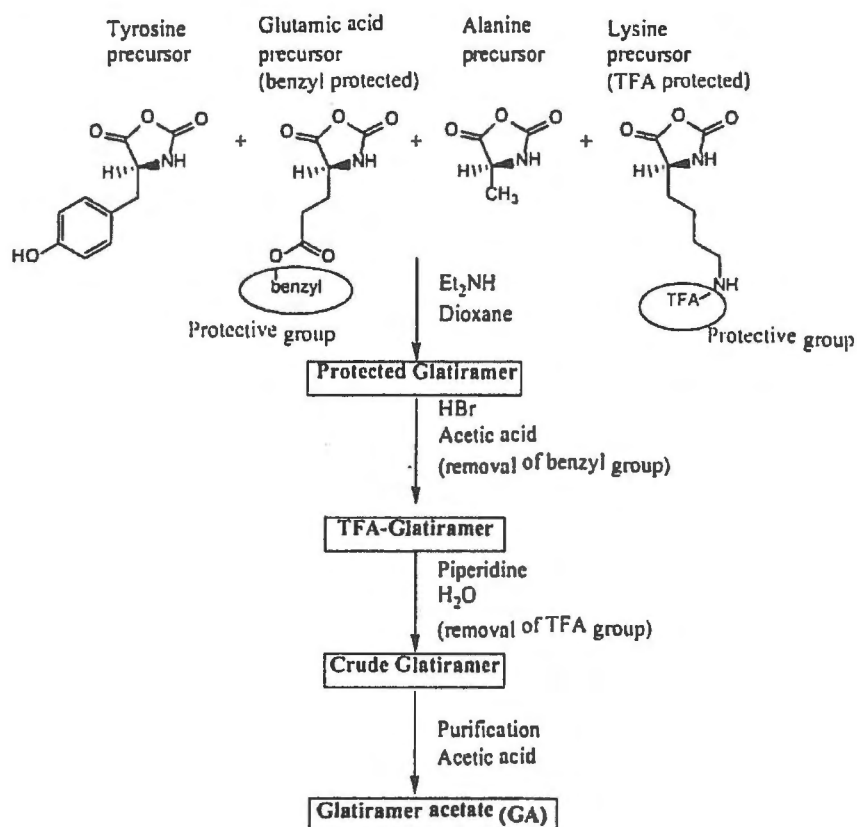
20g of trifluoroacetyl-copolymer-1 are dispersed in 1
liter of water to which 100g piperidine are added. The
mixture is stirred for 24 hours at room temperature and
filtered. The solution of crude copolymer-1 is
15 distributed into dialysis bags and dialyzed at 10°-20°C
against water until a pH = 8 is attained. It is then
dialyzed against about 0.3% acetic acid and again water
until a pH = 5.5-6.0 is obtained. This solution is then
concentrated and lyophilized to dryness.

4.1.3. Deze werkwijze uit de stand van de techniek voor de productie van GA kan als volgt worden samengevat en omvat de volgende 3 stappen (voor zover van belang voor de onderhavige zaak):

- De precursors van de vier aminozuren (waarvan er twee meer reactieve sites hebben en daarom een zogenaamde beschermgroep bevatten om ongewenste nevenreacties te voorkomen) worden gepolymeriseerd door de toevoeging van diethylamine. Dat levert een peptide op, het zogenaamde (di-)beschermd glatirameer ("protected copolymer-1" in voorbeeld 4 van WO 990). Vervolgens worden de twee beschermgroepen in twee vervolgstappen verwijderd:
- De eerste ontschermingsstap wordt uitgevoerd door het (di-)beschermd glatirameer te laten reageren met een oplossing van broomwaterstofzuur (HBr) in azijnzuur ("HBr in acetic acid" in WO 990), wat het peptide ook gedeeltelijk knipt ("cleaves"), waarmee het (mono-beschermd) tussenproduct trifluoroacetyl glatirameer (hierna TFA GA) wordt verkregen.

- De tweede ontshieldingsstap wordt uitgevoerd door dit TFA GA gedispergeerd in water te laten reageren met piperidine, hetgeen onzuiver glatirameer oplevert. Dit onzuivere glatirameer wordt dan gezuiverd, bijvoorbeeld door middel van dialyse en ultrafiltratie en omgezet in een acetaat.

4.1.4. De figuur hieronder toont deze werkwijze schematisch, met het product van elke hierboven beschreven stap zwart omkaderd:



4.2. De inhoud van EP 528 en EP 924

4.2.1. Volgens par. [0004] van EP 528 en par. [0005] van EP 924 is het doel van de octrooiën te voorzien in een verbetering van de werkwijze volgens de stand der techniek voor de productie van GA. In par. [0084] - [0093] van EP 528², in het onderdeel "discussion", worden de (vermeende) verbeteringen van de productiewerkwijze volgens de stand van de techniek in enig detail beschreven. Dit onderdeel heeft twee sub-onderdelen: "Free Bromine" en "Metal Impurities", zie r.o. 2.9.

Gebromeerde tyrosine onzuiverheden (vrij broom reageert met tyrosine)

4.2.2. Volgens par. [0084] van EP 528 zouden in het 'oude' productieproces van GA

² De tekst is woordelijk gelijk aan [0090] - [0099] van EP 924. Hierna zal gemakshalve aan de passages in EP 528 worden gerefereerd.

de tyrosine delen (één van de vier aminozuren waaruit de polypeptiden zijn opgebouwd) in TFA GA (het tussenproduct) en GA (het eindproduct) worden gebromeerd: “(t)he tyrosine residue was found to react with bromine to form a monobromotyrosine moiety comprising either 2-bromotyrosine or 3-bromotyrosine”. Volgens par. [0085] was het eerst “(a)fter much investigation the inventors discovered that the brominated tyrosine impurity was introduced into the GA through free bromine in HBr/acetic acid” - het reagens dat gebruikt wordt om beschermd glatirameer te ontschermen (“deprotect”) - om TFA GA te vormen (stap 2 in de hiervoor in r.o. 4.1.2 en 4.1.3 beschreven synthese). De slotzin van [0085] luidt “The free bromine was present in 33% HBr/acetic acid bought from a supplier and used in the production process.” Volgens par. [0086] kan de vorming van dat gebromeerde tyrosine worden vermeden door de hoeveelheid vrij broom in de HBr/azijnzuur te verminderen, door behandeling van de HBr/azijnzuur voorafgaand aan gebruik met een zogenaamde broomvanger (“pre-treatment of HBr/acetic acid with a bromine scavenger”), bijv. fenol (maar iedere geschikte broomvanger kan gebruikt worden, zie par. [0087]).

Metaalion onzuiverheden (HBr/azijnzuur reageert met metaal)

4.2.3. In par. [0090] is vermeld dat “(i)t was determined that the production of HBr in metal apparatus led to trace metallic ion impurities in the HBr” en voorts dat “the metallic ion impurities were chelated by TFA GA and GA”. Van de resulterende TFA GA and GA/metal complexes wordt gezegd dat deze een rode kleur veroorzaken in met een waterige oplossing van Copaxone voorgevulde injectiespuiten wanneer deze spuiten 12-tot 24 uur op kamertemperatuur bewaard zijn, althans dat deze daaraan bijdragen (par. [0088 - 0090]). Om deze metaalion onzuiverheden en rode verkleuring te vermijden, stelt het octrooi in par. [0091] voor om een niet-metalen reactorvat te gebruiken voor de productie van de oplossing van HBr in azijnzuur. Paragrafen [0094] - [0113] beschrijven experimentele details van de (vermeende) uitvinding door behandeling van verschillende voorbeelden.

5. De beoordeling

5.1. EP 703

5.1.1. EP 703 is door de TKB van het EOB definitief herroepen (zie r.o. 2.6). Dat betekent dat Synthron in zoverre geen belang meer heeft bij vernietiging van dat octrooi, zoals zij zelf ook al heeft aangegeven door intrekking van die vordering. Zij handhaaft echter de vordering tot vergoeding van de proceskosten, waaromtrent de rechtbank als volgt overweegt. Ofschoon de vordering door Synthron wordt ingetrokken, voert zij terecht aan dat niet zij maar Teva in deze zaak als de in het ongelijk gestelde partij is te beschouwen. Zowel de ingestelde oppositie, waarin Teva zodoende heeft opgegeven, als deze procedure hebben en hadden in wezen dezelfde inzet: herroeping en/of vernietiging van EP 703. Het is die capitulatie die maakt dat deze procedure thans overbodig is geworden. Op het moment van dagvaarden had Synthron evenwel – onbestreden – nog wel een belang. Een redelijke uitleg van de artikelen 237 en 1019h Rv brengt met zich dat Teva de kosten van de procedure heeft te dragen, indachtig voorts dat niet is aangevoerd (noch valt in te zien) dat Synthron kosten nodeloos heeft veroorzaakt. De kosten zullen hierna in rechtsoverweging 5.4.2 worden begroot.

5.2. Productconclusies 20-28 en 31 van EP 924

5.2.1. Teva heeft ter zitting aangegeven de geldigheid van de conclusies 20-28 en 31 van EP 924 die zien op het -product glatirameer acetaat niet langer te verdedigen. De vordering in zaak 14-760 ligt in zoverre dan ook voor toewijzing gereed.

5.3. Inventiviteit

5.3.1. De rechtbank is van oordeel dat EP 528 en EP 924, zoals thans nog verdedigd, niet inventief zijn waartoe als volgt wordt overwogen. Met partijen zal de rechtbank daarbij uitgaan van WO 990, meer specifiek voorbeeld 4 zoals hiervoor in r.o. 4.1.2 weergegeven, als meest nabije stand van de techniek. Voorts zal er met partijen vanuit worden gegaan dat de maatregelen in de conclusies van beide octrooien betreffende enerzijds het vrije broom en anderzijds de metaalionenconcentratie in het te gebruiken HBr/azijnzuur-mengsel van elkaar te onderscheiden deelproblemen zijn voor wat betreft de inventiviteitsvraag. Teva heeft immers tegenover deze gemotiveerde stelling van Synthon onder verwijzing naar jurisprudentie van het EOB (Case Law EPO 2013, p. 206) niet aangevoerd dat die opsplitsing in deelproblemen onjuist zou zijn of dat er niettemin een synergetisch effect is te ontwaren tussen het verlagen van de concentratie vrij broom en metaalionen. Dit betekent dat de inventiviteit van beide problemen op zichzelf dient te worden beschouwd.

5.3.2. Voorts is er in het hierna volgende vanuit te gaan dat de gemiddelde vakman kan worden gedefinieerd als een chemicus die enerzijds bekend is met industriële toepassing en de procestechnologie voor het opschalen van een productieproces voor geneesmiddelen en anderzijds ervaring heeft met peptidesynthese. Beide partijen hebben zich desgevraagd ter zitting in gelijke bewoordingen over die vakman uitgelaten.

Metaalionen

5.3.3. Synthon heeft onderbouwd aangevoerd dat voormelde gemiddelde vakman die HBr/azijnzuur in voorbeeld 4 van WO 990 in de eerste ontschermingsstap zal toepassen, dit mengsel volgens zijn algemene vakkennis zal bereiden in niet-metalen, dat wil zeggen "glass lined" of gecoat, apparatuur. Gewezen wordt op de volgende publicaties:

- Francis X. McConville, *The Pilot Plant Real Book - A Unique Handbook for the Chemical Process Industry*, Worcester: FXM Engineering and Design, 2002, p. 10-18 (productie S21 Synthon), vermeldt in de "material compatibility table" de compatibiliteit van HBr met de meeste metalen als "*D – Unacceptable*", inhoudende "*Significant degradation is expected to occur. Material should not be used.*" Het in conclusie 9 van EP 528 genoemde polytetrafluorethyleen (Teflon) wordt aangeduid als "*A – Excellent*", hetgeen betekent: "*Material is acceptable for continuous use over a wide range of temperatures and operating conditions.*"

- het Certificate of Analysis van 1 augustus 2000 van Albemarle, een fabrikant van HBr/azijnzuur (productie S22 Synthon), vermeldt dat HBr/azijnzuur wordt getransporteerd in polyethyleen-beklede vaten en dat het corrosief is.

- De Spectra Gases Material Safety Datasheet (MSDS) voor Hydrogen Bromide uit 2000 (productie S23 Synthon), dat openbaart dat HBr in oplossing hoog-reactief en incompatibel met metalen is, zie bijvoorbeeld op p. 3, SECTION 7. HANDLING AND STORAGE, onder MATERIALS OF CONSTRUCTION: "*Although Hydrogen Bromide is normally inert to*

metals under normal conditions of temperature and pressure, Hydrogen Bromide becomes extremely corrosive when it comes into contact with moisture, forming Hydrobromic acid."

- The Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (2002) (productie S24 Synthron), die vermeldt dat: *"Most metals, concrete and other construction materials are corroded by HBr. Suitable materials of construction include some fiber glass-reinforced plastics, some chemically resistant rubbers, polyvinyl chloride (PVC), Teflon, polypropylene and ceramic-, rubber-, and glass-lined steel."*

- The NFPA3 Guide to Hazardous materials (1994) (productie S25 Synthron) die vermeldt dat broomwaterstof *"Reacts violently with a broad range of materials, including most metals"*

- Het DSBG 4 HBr Safety Handbook (productie S26, DSBG is een grote producent van broom), waarin is vermeld op pagina 42, onder "Handling": *"Avoid the use of metals which are attacked by hydrobromic acid. Non-metallic materials are typically used for handling hydrobromic acid, either as construction materials, such as polyethylene, polypropylene, Teflon and Kynar, or as a lining for metallic materials."*

5.3.4. Teva heeft die algemene vakkennis als zodanig niet bestreden. Teva heeft wel aangevoerd dat de gemiddelde vakman niet zou hebben geweten dat de hoeveelheid metaalionen voor dit proces kritisch was en dat daarmee verkleuring kan worden voorkomen. Naar het oordeel van de rechtbank laat dit echter onverlet dat een gemiddelde vakman die HBr/azijnzuur-mengsel produceert op basis van voormelde algemene vakkennis daarvoor geen metalen apparatuur zal gebruiken omdat die apparatuur dan zal corroderen en zodoende snel onbruikbaar zal worden. De gemiddelde vakman zal daarbij tevens voor ogen hebben dat er bij contact tussen metaal en HBr/azijnzuur het laatste verontreinigd kan en zal raken door die corrosie. Desgevraagd heeft ook de deskundige van Teva, dr. V. Bille, ter terechtzitting aangegeven dat het niet toepassen van metalen productievaten "industry standard" is.

5.3.5. EP 528 en EP 904 leren dat het verkleuringsprobleem is opgelost zodra niet-metalen apparatuur voor de productie van HBr/azijnzuur wordt gebruikt (zie slotzin [0091] van EP 528 en [0097] van EP 924): *"When the non-metal apparatus was used for the production of the HBr/acetic acid solution, the result was that the solution was free of metal ions and the red GA was not formed."* Daarvan uitgaande moet worden geconcludeerd dat een gemiddelde vakman die volgens zijn algemene vakkennis zijn apparatuur wil beschermen (en corrosieve vervuiling wil voorkomen) en dus geen metalen apparatuur toepast, zonder meer dan ook de rode verkleuring voorkomt. Anders gezegd, door eenvoudige toepassing van zijn vakkennis zal hij het door Teva genoemde probleem onvermijdelijk al opgelost hebben. Het niet optreden van de verkleuring is als een "bonus effect" van de toepassing van de stand van de techniek volgens algemene vakkennis te kenschetsen. Het vinden van dat bonus effect mag dan eventueel de nodige inspanningen en onderzoek van Teva hebben geveerd, dat kan op zichzelf echter de octrooien geen inventief karakter verlenen.

5.3.6. De door Teva opgeworpen omstandigheid dat in het aan haar geleverde HBr/azijnzuur-mengsel niettemin op enig moment mogelijk te veel metaalionen hebben gezeten, waardoor verkleuring is ontstaan, doet daar niet aan af. Ervan uitgaande dat die verontreiniging toch aan contact met metaal tijdens het productieproces van HBr/azijnzuur is te wijten, heeft die productie dan niet plaatsgevonden volgens de maatstaven die daarvoor naar algemene vakkennis hebben te gelden. In de stand van de techniek zijn evenwel geen

aanwijzingen te vinden (althans daar heeft Teva niet op gewezen) om af te wijken van het gebruikelijke productieproces van HBr/azijnzuur. Hierbij weegt voorts mee dat de octrooien ook geen andere oplossing suggereren dan toepassing van niet-metalen productie apparatuur. Om dezelfde reden gaat het verwijt van Teva aan het adres van Synthron mank dat zij niet heeft onderzocht of alle commercieel verkrijgbare HBr/azijnzuur-mengsels voldoende vrij van metaalionen zijn.

5.3.7. Voor zover Teva stelt dat de niet-toepassing van algemene vakkennis en aldus ontstane problemen mogen meewegen bij de beoordeling van inventiviteit, moet die stelling worden verworpen. Langs de achterdeur zou dan immers per saldo onder bescherming worden gesteld hetgeen de gemiddelde vakman al zou doen op basis van de meest nabije stand van de techniek en zijn algemene vakkennis. Aldus zou de gebruikelijke toepassing van de stand van de techniek alsnog kunnen worden verboden. Synthron wijst er terecht op dat dit resultaat niet kan worden aanvaard, zelfs niet als er een probleem (met een oplossing) wordt gevonden – zoals hier – voor het geval een gemiddelde vakman het anders zou doen dan zijn gemiddelde vakkennis hem leert. Het loutere inzicht dat de metaalionenconcentratie in het HBr/azijnzuur mengsel kritisch kan zijn, maar dit – zo voegt de rechtbank toe – bij productie van dat mengsel volgens “industry standard” geen probleem is, vermag de conclusies dan ook geen inventiviteit verlenen.

5.3.8. Ter zitting heeft Teva zich nog op het standpunt gesteld dat er naast toepassing van de niet-metalen apparatuur mogelijk aanvullende maatregelen nodig zijn om de metaalionenconcentratie voldoende (lees: verder) terug te dringen. De rechtbank overweegt dat die stelling in strijd komt met hetgeen de octrooien leren. Uit de hiervoor aangehaalde slotzin van [0091] van EP 528 en [0097] van EP 924 kan immers worden afgeleid dat door enkele toepassing van niet-metalen apparatuur de concentratie van metaalionen voldoende laag is om verkleuring te voorkomen. Uit voorbeeld 5 kan voorts worden afgeleid dat bij productie van HBr/azijnzuur zonder metalen apparatuur deze volgens visuele inspectie kan worden beschouwd als “free of metal ion impurities”, zie [0113] van EP 528 en [0119] van EP 924. Gelet hierop heeft Synthron voldoende gemotiveerd en onderbouwd gesteld dat door toepassing van niet-metalen apparatuur alle in de conclusies van zowel EP 528 als EP 924 geclaimde concentraties metaalionen (1000-10 ppm tot zelfs vrij van metaalionen) en aan de metaalionenconcentratie gekoppelde APHA-kleurwaarden worden behaald. De stelling van Teva dat toepassing van niet-metalen apparatuur onvoldoende zou zijn om – naar de rechtbank begrijpt – voormelde concentraties te behalen, heeft zij niet alleen te laat ingenomen maar ook, in het licht van het voorgaande, onvoldoende toegelicht. De rechtbank kan bij die stand van zaken de vraag of het tot de algemene vakkennis zou behoren hoe de metaalionenconcentratie verder kan worden teruggedrongen in het midden laten.

5.3.9. Het voorgaande heeft tot consequentie dat toepassing van niet-metalen apparatuur, de metaalionenconcentraties (in ppm) en APHA-waarden genoemd in de conclusies van EP 528 en EP 924 geen van de stand van de techniek onderscheidende kenmerken zijn en zodoende niet kunnen meetellen voor de inventiviteit.

Vrij broom

5.3.10. Veronderstellenderwijs met Teva ervan uitgaande dat het vermijden, althans terugdringen of afvangen, van vrij broom in het HBr/azijnzuur-mengsel een stap is die de gemiddelde vakman niet al op basis van zijn algemene vakkennis bij de werkwijze van

voorbeeld 4 van WO 990 zou toepassen, geldt dit als een van de stand van de techniek onderscheidende maatregel. Het technische effect van die maatregel is dat bromering van de tyrosine-residuen in het (TFA) GA wordt voorkomen. Partijen twisten over de vraag wat het objectief te formuleren probleem is volgens de PSA³-methode. Synthon stelt dat dit is te formuleren als hoe het productieproces van voorbeeld 4 van WO 990 zo aan te passen dat verontreiniging van het GA door gebromeerde residuen zoveel mogelijk wordt voorkomen. Teva daarentegen stelt dat het probleem veel algemener moet worden geformuleerd, namelijk als het verbeteren van de productiewijze van TFA GA als geopenbaard in voorbeeld 4 van WO 990.

5.3.11. De rechtbank verwerpt de aldus door Teva geformuleerde probleemstelling. Volgens vaste jurisprudentie dient het te formuleren probleem enerzijds zo specifiek mogelijk te zijn, maar mag het anderszins geen elementen van of pointers naar de oplossing bevatten (zie o.a. Hof Den Haag 10 juni 2014, Sandoz v. AstraZeneca (quetiapine SR), r.o. 19). Indien een specifiek probleem naar aanleiding van het technische effect van de hier aan de orde zijnde verschilmaatregel wordt geformuleerd, moet met Synthon worden geconcludeerd dat deze formulering dient te luiden als het voorkomen van de gebromeerde verontreiniging in het peptide-mengsel. De door Teva geformuleerde probleemstelling is te algemeen en daardoor te zeer losgezongen van het door de verschilmaatregel behaalde technische effect. Anders gezegd, indien de probleemstelling als door Teva beoogd zou worden aanvaard, zou in wezen iedere verbetering van het productieproces een oplossing vormen, ook door daarin bijvoorbeeld geheel andere (ontschermings)stappen te volgen of geheel andere verontreinigingen te voorkomen, , terwijl dit op geen enkele wijze nog verband houdt met het technische effect van de verschilmaatregel. Het verwijt dat Teva Synthon maakt dat in de door Synthon geformuleerde probleemstelling verboden pointers naar de oplossing zouden zijn opgenomen, snijdt bovendien geen hout. Het is een specifieke verontreiniging die door de verschilmaatregel wordt voorkomen; dat is dan ook de bijdrage die het octrooi doet aan de stand van de techniek. De omstandigheid dat aan die specifieke verontreiniging wellicht eenvoudig is te zien waar het aan schort en hoe dat op te lossen, waarover hierna, maakt niet dat alsdan een verboden pointer is opgenomen in een probleemstelling die is toegespitst op die verontreiniging.

5.3.12. Teva betoogt voorts dat een gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum niet bekend was met broomverontreinigingen in het tussen- of eindproduct en dat dit verontreinigingsprobleem daarom niet mag worden opgenomen in de probleemstelling. Teva wijst er daarbij op dat in WO 990 de broomverontreinigingen niet genoemd worden en betoogt dat de inventiviteit (mede) is gelegen in de onderkenning van dat probleem. Ook dit betoog kan naar het oordeel van de rechtbank niet slagen. Zelfs als om deze reden zou moeten worden uitgegaan van de algemene probleemstelling zoals Teva die heeft geformuleerd, ligt de geclaimde uitvinding voor de hand omdat de vakman daarvan uitgaande op het verontreinigingsprobleem en de daarvoor geboden oplossing zou stuiten. De rechtbank kan de door Synthon opgeworpen stelling daarlaten dat een gemiddelde vakman, mede gelet op het feit dat het vermijden van verontreinigingen op het gebied van geneesmiddelen een gebruikelijk streven is, al op basis van routinematig handelen (door routinematige analyse van het eindproduct van voorbeeld 4 van WO 990) op de broomverontreiniging zou zijn gekomen. Synthon heeft namelijk gewezen op het FDA rapport uit 1996 van Dr. Jessop over farmacologische toxicologische data over GA

³ Problem and Solution Approach, Case Law EPO 2013 p. 165 e.v.

(productie S28 Synthon). Dat rapport zou een vakman die de productiewijze van TFA GA als geopenbaard in voorbeeld 4 van WO 990 wil verbeteren, raadplegen.

5.3.13. Naar het oordeel van de rechtbank wordt de gemiddelde vakman in dit FDA rapport voldoende duidelijk aangespoord bij de productie van GA ervoor te zorgen dat hoeveelheden broomverontreinigingen zo laag mogelijk blijven. Zie in het bijzonder p. 93 en 94 van het rapport over onderzoek met ratten waaruit het negatieve effect blijkt van verontreiniging van Copolymer-1 (GA) met Bromo-Copolymer-1 (gebromeerd GA). Aan Teva kan worden toegegeven dat bij dat onderzoek in ratten relatief hoge doseringen zijn getest. Teva heeft echter onvoldoende de uitleg van Synthon weersproken dat die onderzoeken niettemin relevant zijn nu die hoge doseringen éénmalig werden toegediend terwijl bij mensen GA dagelijks wordt toegepast (of wekelijks drie keer in hogere doseringen) voor langere duur. De hoogste dosering van met broom verontreinigde GA die in de FDA rapport wordt besproken resulteerde in de dood van 7 van de 10 proefdieren binnen 3 uur. Over langere-termijn toxiciteit wordt niet gerapporteerd, maar het was voor de onderzoeker voldoende voor de conclusie dat de broom-verontreiniging “*as low as physically possible*” moet worden gehouden. Die aansporing vindt de vakman ook op p. 122 van het rapport, onder het kopje “*Bromide contaminant*”: “*We agreed that the limit should be set as low as physically possible with respect to the removal of the contaminant*”. Daar wordt voorts aangegeven dat het innemen van broomverbindingen bij mensen leidt tot neurologische symptomen, en wordt ook verduidelijkt – anders dan Teva stelt in par. 110 van de conclusie van antwoord – dat het gaat om gebromeerde tyrosine (“*bromotyrosine-contaminated copolymer-1*”). In diezelfde passage wordt voorts opgemerkt dat de “sponsor” (Teva) een verontreinigingslimiet van 0,2% had voorgesteld. De FDA onderzoekers vinden evenwel dat de limiet “*should be set as low as physically possible*”.

5.3.14. Teva heeft eerst ter zitting hiertegen ingebracht dat dit rapport op de prioriteitsdatum van 9 september 2004 niet openbaar was. Dit verweer wordt gepasseerd. Gelet op de gemotiveerde en met bewijsstukken onderbouwde stellingen van Synthon (zie producties S29 en S33 Synthon), kan Teva niet volstaan met de enkele, verder niet gemotiveerde of onderbouwde, ontkenning dat het rapport niet openbaar zou zijn geweest. Hierbij weegt tevens mee dat Teva bij antwoord de openbaarheid van het rapport nog niet had betwist doch dit eerst bij pleidooi heeft gedaan, derhalve in beginsel in strijd met de concentratie van verweer die zich in een VRO-procedure als de onderhavige extra doet gevoelen, zonder dat zij daarvoor een bevredigende reden heeft aangedragen.

5.3.15. Vervolgens wordt overwogen dat Synthon voldoende onderbouwd heeft gesteld en Teva onvoldoende steekhoudend heeft bestreden dat een gemiddelde vakman zonder meer ertoe zou worden gebracht om bij het tegengaan van de ongewenste broomverontreiniging het vrije broom in het HBr/azijnzuur-mengsel te verminderen, al dan niet door het afvangen daarvan door een “scavenger” als fenol. Ten eerste zal het de gemiddelde vakman zonder meer duidelijk zijn waar in het productieproces de ongewenste bromering ontstaat, omdat alleen bij de eerste ontschermingsstap van voorbeeld 4 van WO 990 het tussenproduct in aanraking komt met een substantie die broom bevat, het HBr/azijnzuur. Ten tweede heeft Synthon voldoende onderbouwd gesteld – en is door Teva als zodanig niet bestreden – dat de gemiddelde vakman direct zal onderkennen dat de verontreiniging te wijten is aan het vrije broom in het HBr/azijnzuur-mengsel, alsmede hoe dit te voorkomen. Zo dit al niet tot zijn algemene vakkennis behoort, dan vindt de gemiddelde vakman dit zonder meer in de volgende passages in handboeken en publicaties waarop Synthon wijst:

-
- Stewart & Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd edition 1984 (productie S13 Synthon). Dit is een handboek dat algemene vakkennis over de productie van (poly)peptiden bevat. Op p. 40, onder "K. Side reactions in solid phase synthesis" is vermeld: "Several undesirable side reactions which can take place in SPPS have been mentioned from time to time throughout this chapter. Certain of these will be considered here in greater detail." op p. 45: "Halogenation of tyrosine residues occurs very readily, and particular pains must be taken to avoid the presence of any free halogen or conditions which can generate free halogen throughout the procedures of SPPS. When HBr is used for cleavage, the gas must be scrubbed to remove bromine by passing it through a solution of anisole or resorcinol."
 - Barany and Merrifield, *The Peptides, Vol 2(A)*, 1980, p. 214 - 215 (productie S15 Synthon): "The "scrubbing" of HBr gas by bubbling through resorcinol solutions is necessary to prevent bromination of tyrosine by contaminating bromine".
 - Marglin and Merrifield, *JACS* vol. 88 (1966), p. 5051 (productie S16 Synthon): "Cleavage of the peptide from the resin by hydrogen bromide was done as described except that the HBr was first bubbled through a solution of resorcinol in TFA in order to prevent bromination of tyrosine residues"
 - Konopka et al, 'Only Site-Directed Antibodies Reactive with the Highly Conserved src-Homologous Region of the v-abl Protein Neutralize Kinase Activity', *Journal of Virology* July 1984, p. 225 (productie S17 Synthon) en een octrooi gebaseerd op het verdere onderzoek van de betrokken auteurs, US 4,599,305, kolom 5, regel 19 (productie S18 Synthon): "Peptides were cleaved (...) in the presence of bubbling hydrogen bromide gas. To prevent the formation of bromotyrosine, the hydrogen bromide gas was scrubbed in the presence of a 5 X molar excess to peptide of anisole as a scavenger."

5.3.16. Naast voorgaande publicaties in relatie tot peptiden en tyrosine, wist de gemiddelde vakman ook hoe hij vrij broom kon vermijden, namelijk door toepassing van een broomvanger, uit diverse andere publicaties buiten het veld van peptide synthese:

- GB 676,037 (Weisblat et al) ingediend op 27 januari 1950, kolom 2, regel 59 e.v. (productie S19 Synthon):
"[T]he splitting of benzenesulphonanilide with hydrogen bromide in a glacial acetic acid medium following the heretofore known procedures leads invariably to the formation of bromoanilines rather than to unbrominated aniline. This is often highly undesirable (...). It has now been found that the sulphonyl derivative of easily brominated aryl amines, can be split readily to remove the sulphonyl group and recover the amine in unbrominated form by mixing the sulphonyl derivative in an aliphatic acid medium with hydrogen bromide and a bromine acceptor, viz. a phenol or an unsaturated compound which absorbs bromine more readily than the amine."
- Pfannemuller et al, "Comb-like derivatives of amylose having (1→6)-linked malto-oligosaccharide side-chains", *Carbohydrate research*, 47 (1976), p. 64 (productie S20 Synthon):
"Under-bromination was frequently observed and this was due to traces of bromine, formed in the solutions within short periods of time. The interfering bromine could be scavenged by the addition of red phosphorus. Even commercial solutions of hydrogen bromide-acetic acid could then be used and the bromine content of the product was in the range calculated for acetylated maltoheptaosyl bromide (Br, 3.73%)"

5.3.17. Het voorgaande wordt bevestigd door de deskundige van Synthron, professor Liskamp. Hij verklaart dat de vakman vóór de prioriteitsdatum wist dat vrij broom gemakkelijk reageert met tyrosine, en dat hij daarom noodzakelijkerwijs hetzij waterstofbromide vrij van vrij broom gekocht of gemaakt zou hebben, hetzij HBr/azijnzuur zou hebben voorbehandeld met een broomvanger. Zie par. 4 (productie S14 Synthron): *“It is known to a chemist well before 2004 that the amino acid tyrosine can be brominated very easily, and that even with very diluted bromine solution bromination of tyrosine derivatives will probably readily occur.”*

En par. 8:

“I am of the opinion that a skilled person already before 2004 would have used hydrogen bromide which is free of bromine when he had to deprotect a polypeptide with this reagent since the skilled person will be well aware that free bromine will react with tyrosine. If he would not have such bromine free hydrogen bromide available he would have known that he could use a scavenger to remove the free bromine from the hydrogen bromide.”

Zie voorts de aanvullende verklaring van Liskamp (productie 34 Synthron, nr. 19).

5.3.18. Teva stelt daar tegenover de verklaring van de door haar ingeschakelde deskundige dr. Bille die aangeeft dat hij het vrije broom niet als probleem zou hebben gezien in de werkwijze van voorbeeld 4 van WO 990, noch dat hij zou zijn gekomen op het gebruik van een “scavenger” om dat broom af te vangen (nr. 102 en 103 van productie 7 Teva). Die verklaring gaat echter uit van de hiervoor verworpen, onjuiste probleemstelling waarbij naar (algemene) verbetering van de productiewijze en niet naar een oplossing van de specifieke broomverontreiniging wordt gezocht. Bille stelt een alternatieve productiewijze voor zonder gebruik van HBr/azijnzuur maar zelfs als die productiewijze zou werken, hetgeen door Liskamp in twijfel wordt getrokken, maakt het enkele bestaan van een dergelijke alternatieve oplossing – zoals Synthron terecht tegenwerpt – de meer voor de hand liggende aanpassing om de bron van de verontreiniging, het vrije broom, af te vangen niet inventief. Evenmin is in de verklaring van Bille voldoende onderbouwd dat gebruik van een “scavenger” aanvullende problemen zou opleveren omdat deze gevaarlijk of toxisch is en nadien verwijderd moet worden, gelet op de reactie van Liskamp daarop in zijn aanvullende verklaring (nr. 20 productie 34 Synthron) en ter zitting dat deze verwijdering aan het einde van de productie eenvoudig kan plaatsvinden door bijvoorbeeld te wassen met ether.

5.3.19. De omstandigheid waarop Teva voorts wijst dat er ook handboeken (productie 9 en 10 Teva) zijn waarin niet het probleem van de bromering van tyrosine wordt genoemd, doet aan het voorgaande onvoldoende af. Daargelaten dat Teva ook dit argument niet bij antwoord gevoerd heeft, betekent de enkele omstandigheid dat een bepaalde nevenreactie niet in elk handboek genoemd wordt, niet dat de gemiddelde vakman zijn vakkennis niet kan opdoen in andere handboeken en publicaties en zo op de hoogte zal zijn van die nevenreactie. Dit zou anders worden indien de informatie opgenomen in de door Teva genoemde handboeken in strijd zou komen met de vakkennis in de door Synthron aangehaalde handboeken en publicaties, bijvoorbeeld doordat in het ene handboek de bromering als probleem wordt genoemd en in het andere dat probleem juist zou worden gebagatelliseerd. Dit is evenwel niet door Teva gesteld noch valt dit anderszins in te zien. Evenmin heeft Teva aangevoerd dat de gemiddelde vakman geen kennis zou hebben van de door Synthron genoemde publicaties en handboeken. Het is voorts niet nodig voor algemene vakkennis dat dit in elk handboek terug komt. De gemiddelde vakman is bovendien door het FDA-rapport en de aanwijzingen daarin dat de broomtyrosine een probleem vormt al

ondubbelzinnig op het spoor gezet om op zoek te gaan naar waar die bromering vandaan komt, en zal dan zonder meer op die vakkennis stuiten.

5.3.20. Zelfs echter indien ervan uit zou moeten worden gegaan dat de bromeringsreactie van tyrosine en de oplossing van het vermijden van vrij broom in het HBr/azijnzuur-mengsel niet tot de algemene vakkennis behoorde, zou de gemiddelde vakman daartoe na lezing van bijvoorbeeld het hiervoor genoemde handboek van Stewart & Young zonder inventieve denk arbeid worden gebracht.

5.3.21. Net als hiervoor ten aanzien van de verschillende geclaimde metaalionen-concentraties is overwogen, geldt ook in dit verband dat EP 528 noch EP 924 voorschrijft meer te doen dan de HBr/azijnzuur voor te behandelen met een "scavenger" als fenol. De octrooien onthullen niet hoe de geclaimde lage concentraties vrij broom op andere wijze zouden kunnen worden behaald. Integendeel, volgens voorbeelden 3 en 4 van de octrooien, levert behandeling met fenol GA op waarin de gebromeerde tyrosine ondetecteerbaar is. Er dient daarom vanuit te worden gegaan dat de verschillende concentraties, die overigens ook verder geen basis in het octrooi hebben, door de niet-inventieve toepassing van fenol worden behaald waardoor ook die conclusies inventiviteit ontberen.

Slotsom inventiviteit en volgconclusies

5.3.22. Gelet op het voorgaande en op het feit dat Synthron per conclusie uiteen heeft gezet dat en waarom de daarin opgenomen aanvullende kenmerken evenmin inventiviteit kunnen bieden, hetgeen Teva onvoldoende heeft weersproken, moeten de octrooien in hun geheel worden vernietigd.

5.3.23. Hetgeen partijen overigens nog ter zake hebben gesteld en aangevoerd, behoeft gelet op het voorgaande geen bespreking meer.

5.4. Slotsom en proceskosten

5.4.1. De gevorderde vernietiging van EP 528 en EP 924 voor Nederland komt voor toewijzing in aanmerking, die voor EP 703 zal worden afgewezen. De rechtbank is zich ervan bewust dat haar oordeel afwijkt van dat van de OD van het EOB met betrekking tot EP 528. Enerzijds heeft dit ermee te maken dat de OD geen incentive leest in het FDA rapport om bromering te voorkomen, omdat de doses te hoog zouden zijn geweest. Dit argument heeft de rechtbank evenwel in het voorgaande verworpen (zie r.o. 5.3.13). Anderzijds heeft de OD niet (kenbaar) stilgestaan bij de omstandigheid dat de gemiddelde vakman bij toepassing van algemene vakkennis en langs normale productiewijze ("industry standard") van het HBr/azijnzuur-mengsel dit niet met metalen apparatuur in aanraking zal laten komen. Volgens het octrooi zelf is die gebruikelijke bereidingswijze zonder metalen apparatuur echter de oplossing van het probleem van de verkleuring, zodat het inherent is aan hetgeen de stand van de techniek al leert.

5.4.2. Teva dient als de in het ongelijk gestelde partij de proceskosten te dragen. Deze kosten zijn te begroten volgens artikel 1019h Rv. Er is immers door Synthron onderbouwd gesteld dat sprake is van een voldoende concrete dreiging jegens haar van een

inbreukprocedure (zoals in Hof Den Haag, 26 februari 2013, *Danisco v Novozymes*⁴) gelet op de navolgende omstandigheden in onderling verband beschouwd. Synthon heeft onbetwist gewezen op een tweetal buitenlandse inbreukprocedures tegen haar betreffende buitenlandse varianten van de octrooien. Teva wil voor Nederland desgevraagd niet bevestigen niet op basis van de octrooien tegen Synthon op te zullen treden in Nederland. Integendeel, Teva geeft in haar conclusie van antwoord (paragraaf 2-5) aan dat zij alvorens die bevestiging te geven inzicht wenst in de werkwijze van Synthon en dat zij zich wat de inbreuk betreft het recht voorbehoudt inbreukprocedures te beginnen, terwijl het basisoctrooi EP 888 al snel, namelijk op 23 mei a.s., verloopt. Tot slot speelt mee dat Teva zich refereert aan het oordeel van de rechtbank en in zoverre zich niet verzet tegen voormelde typering van de zaak door Synthon. Het betreft hier naar het oordeel van de rechtbank derhalve geen zuivere nietigheidsprocedure maar een vooruitgeschoven nietigheidsverweer in het zicht van de spoedige marktintroductie van generiek GA na afloop van de bescherming door het basisoctrooi. Partijen zijn overeengekomen dat de kosten per procedure, ook die waarin de hoofdvordering is ingetrokken betreffende EP 703, op € 90.000⁵ zijn te begroten, met wettelijke rente als gevorderd en waartegen geen bezwaar is gemaakt.

6. De beslissing

De rechtbank

in de zaak 14-759

6.1. wijst de vordering af,

6.2. veroordeelt Teva in de proceskosten, aan de zijde van Synthon tot op heden begroot op € 90.000, te voldoen binnen twee werkdagen na heden, bij gebreke waarvan voormeld bedrag wordt vermeerderd met de wettelijke rente als bedoeld in artikel 6:119 BW vanaf de derde werkdag na de datum van dit vonnis tot de dag van volledige betaling,

6.3. verklaart dit vonnis in deze zaak wat betreft de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad,

in de zaak 14-760

6.4. vernietigt het Nederlandse deel van EP 2 361 924,

6.5. veroordeelt Teva in de proceskosten, aan de zijde van Synthon tot op heden begroot op € 90.000, te voldoen binnen twee werkdagen na heden, bij gebreke waarvan voormeld bedrag wordt vermeerderd met de wettelijke rente als bedoeld in artikel 6:119 BW vanaf de derde werkdag na de datum van dit vonnis tot de dag van volledige betaling,

⁴ Hof Den Haag 26 februari 2013, ECLI:NL:GHDHA:2013:BZ1902 (*Danisco – Novozymes*).

⁵ De rechtbank is er hierbij vanuit gegaan dat de kosten voor dagvaarding en griffierechten in het overeengekomen bedrag begrepen zijn.

6.6. verklaart dit vonnis in deze zaak wat betreft de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad,

6.7. wijst het meer of anders gevorderde af,

in de zaak 14-761

6.8. vernietigt het Nederlandse deel van EP 2 177 528,

6.9. veroordeelt Teva in de proceskosten, aan de zijde van Synthon tot op heden begroot op € 90.000, te voldoen binnen twee werkdagen na heden, bij gebreke waarvan voormeld bedrag wordt vermeerderd met de wettelijke rente als bedoeld in artikel 6:119 BW vanaf de derde werkdag na de datum van dit vonnis tot de dag van volledige betaling,

6.10. verklaart dit vonnis in deze zaak wat betreft de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad,

6.11. wijst het meer of anders gevorderde af.

Dit vonnis is gewezen door mr. P.H. Blok, mr. E.F. Brinkman en mr. C.T. Aalbers en in het openbaar uitgesproken op 22 april 2015.



Voor grosse/~~afschrift~~

22 APR. 2015

De griffier,

