

# vonnis

---

## RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 416220 / KG ZA 12-335

### Vonnis in kort geding van 27 juni 2012

in de zaak van

de vennootschap naar buitenlands recht

**BAYER PHARMA AG** (voorheen genaamd Bayer Schering Pharma AG),  
gevestigd te Berlijn, Duitsland,

eiseres,

advocaat mr. drs. A.F. Kupecz te Amsterdam,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

**SANDOZ B.V.**,

gevestigd te Weesp,

gedaagde,

advocaat mr. P. Burgers te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Bayer en Sandoz genoemd worden.

De zaak is voor Bayer mede behandeld door mr. D.F. de Lange, voor Sandoz door mr. B.J. Berghuis van Woortman, beiden advocaat te Amsterdam.

### 1. De procedure

1.1 Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding 10 april 2012;

- de producties 1 tot en met 11 van Bayer;

-de conclusie van antwoord in kort geding van Sandoz met producties A 1 tot en met 15 en B;

-de schriftelijke reactie op de conclusie van antwoord van Bayer met producties 12 tot en met 14;

- de schriftelijke reactie van Sandoz met producties C en D;

- de producties 15 en 16 van Bayer;

-de mondelinge behandeling op 30 mei 2012 en de daarbij door partijen overgelegde pleitnotities.

1.2 Vonnis is bepaald op heden.

---

## 2. De feiten

In dit kort geding wordt uitgegaan van de navolgende, niet bestreden feiten.

2.1. Bayer brengt onder de merknaam YASMIN orale anticonceptiva op de Nederlandse markt. YASMIN bevat de werkzame stoffen drospirenon en ethinylestradiol.

2.2. Bayer is houdster van Europees octrooi EP 1 149 840 voor ‘*Drospirenon (6b, 7b, 15b, 16b-Dimethylene-3-oxo-17alpha-pregn-4-ene-21, 17-carbolactone, DRSP) mit weniger als 0,2% Verunreinigung*’ (verder: EP 840). EP 840 is verleend op een aanvraag van 11 augustus 1997 met inroeping van de prioriteitsdatum 12 augustus 1996. De verlening van EP 840 is gepubliceerd op 7 januari 2009. De aanvraag van 11 augustus 1997 is afgesplitst van een aanvraag met nummer 97937562.3 die voortvloeit uit een internationale aanvraag PCT/EP97/04342, gepubliceerd als WO 98/06738 (verder: WO 738). EP 840 heeft gelding voor onder meer Nederland.

2.3. Tegen EP 840 is oppositie ingesteld door derde partijen. Bij beslissing van 3 november 2011 heeft de oppositie-afdeling van het Europees Octrooibureau (EOB) EP 840 in gewijzigde vorm volgens hulpverzoek 1 geldig geacht. De conclusies volgens dit hulpverzoek luiden in de authentieke Duitse taal als volgt:

1. Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, **DRSP**) durch Wasserabspaltung aus 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylen-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstan-21,17-carbolacton durch Zugabe einer Säure oder Lewissäure.

2. Verfahren nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, dass** die anschließende Wasserabspaltung durch Zugabe von p-Toluolsulfonsäure stattfindet.

In de Nederlandse vertaling:

1. Werkwijze voor de bereiding van drospirenon (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethyleen-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolacton, **DRSP**) door afsplitsing van water uit 6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethyleen-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstaan-21, 17-carbolacton door toevoeging van een zuur of Lewis-zuur.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, **met het kenmerk** dat de daaropvolgende afsplitsing van water plaatsvindt door toevoeging van p-tolueensulfonzuur.

2.4 Van de beslissing van de oppositie-afdeling is beroep ingesteld.

2.5 WO 738 houdt het navolgende in.

WO 98/06738

PCT/EP97/04342

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -  
Dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)

5

sowie

7 $\alpha$ -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-  
5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol (ZK 92836) und 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -  
dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone  
(90965)

10

als Zwischenprodukte des Verfahrens.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16  
 $\beta$ -Dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP), sowie

15

7 $\alpha$ -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -  
triol (ZK 92836) und 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -  
androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) als Zwischenprodukte des  
Verfahrens.

20

Drospirenon (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-  
carbolactone, DRSP, INN) ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt  
(DE 26 52 761 C2 und DE 30 22 337 A1) und die Herstellung der letzten 4  
Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von

25

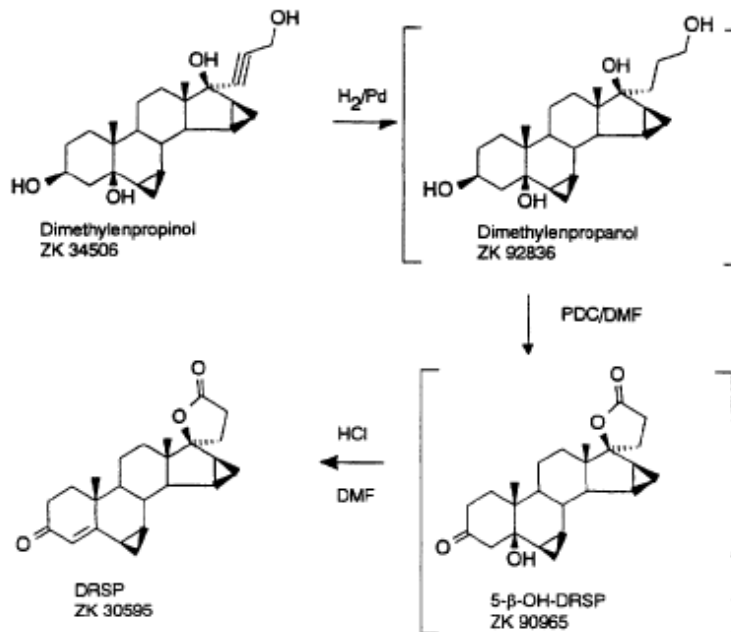
Dimethylenpropinol

ZK 34506 keine der durchlaufenen Zwischenstufen Dimethylenpropanol und  
5- $\beta$ -OH-DRSP isoliert werden (siehe nachfolgendes Schema).

WO 98/06738

-2-

PCT/EP97/04342



Das Dimethylenpropinol ZK 34506 wird in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle zum Dimethylenpropanol ZK 92836 hydriert. Die so erhaltene  
5 Hydrierlösung, die das Propanol ZK 92836 als Hauptprodukt und schwankende Anteile an Lactol enthält, wird ohne Isolierung und Zwischenaufarbeitung zum Drospiroenon ZK 30595 (DRSP) umgesetzt.

Hierzu wird zuerst ein Lösungsmittelwechsel von Tetrahydrofuran zu  
10 Dimethylformamid vollzogen und anschließend das Propanol bei 40° C mit einem Überschuß von 3,7 Äquivalenten Pyridiniumdichromat (PDC) zu einem Gemisch von DRSP und 5- $\beta$ -OH-DRSP oxidiert. Die 5- $\beta$ -OH-Funktion im Oxidationsprodukt ist labil gegenüber Säuren, Lewissäuren und basischen Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, da in allen Fällen mit der Ausbildung  
15 des  $\Delta$ -4,5-ungesättigten Ketons im Drospirenon ein thermodynamisch stabileres Produkt erhalten wird. Die Eliminierung der  $\beta$ -OH-Funktion im 5- $\beta$ -OH-DRSP

WO 98/06738

-3-

PCT/EP97/04342

verläuft zum thermodynamisch stabileren Drospirenon und konnte nicht unterdrückt werden konnte.

Die Mischung enthält in der Regel wechselnde Anteile der beiden Komponenten, wobei das 5- $\beta$ -OH-DRSP im allgemeinen als Hauptkomponente

5 im Verhältnis von

2-3:1 vorliegt. In der letzten Stufe der Eintopfsequenz wird das

Zweikomponenten-Gemisch durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in das DRSP, roh überführt.

10 In der nachstehenden Tabelle sind die letzten vier Betriebsansätze zusammengefaßt.

Ansatz	Ausbeute, roh (%)	Reinheit (100%-Methode)
537201	57,2	98,9
202	63,7	99,09
203	46,5	99,18
204	58,3	98,81
Gesamt	mittlere Ausbeute: 56,4	mittlere Reinheit: 98,9

Im Mittel aller Betriebsansätze wird ausgehend vom Dimethylenpropinol eine theoretische Ausbeute von 56% DRSP, roh in einer HPLC-Reinheit von 98,9%

15 erzielt.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen

Herstellungsverfahrens für Drospirenon, welches selektiver und einfacher in der

20 Durchführung ist, als jenes aus dem Stand der Technik und außerdem

ökologischer ist; (Einsparung einer Chromtrioxid-Oxidation).

---

**WO 98/06738**

**-4-**

**PCT/EP97/04342**

Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Lehre der Ansprüche.

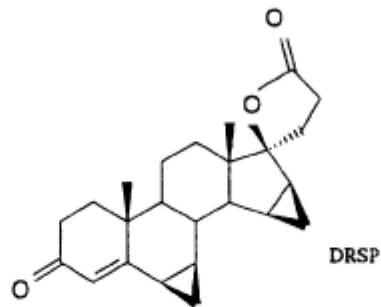
WO 98/06738

-5-

PCT/EP97/04342

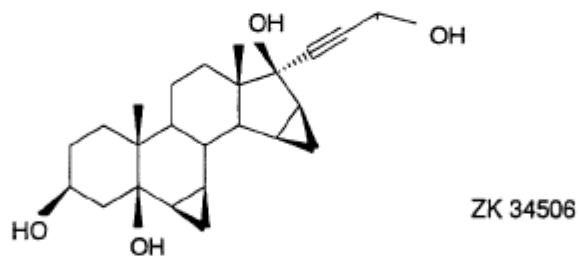
Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Drospirenon  
(6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,  
DRSP)

5



durch katalytische Hydrierung von 17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -  
dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol (ZK 34506)

10

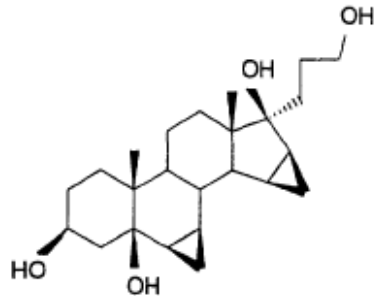


in das 7 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-  
3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol (ZK 92836)

WO 98/06738

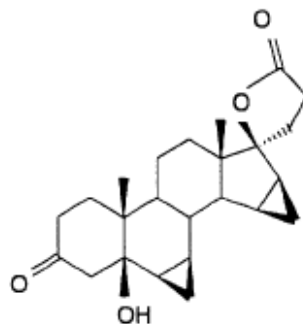
PCT/EP97/04342

-6-



ZK 92836

anschließende Oxidation mittels käuflicher Rutheniumsalze wie  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{RuO}_2$ ,  $\text{KRuO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{RuO}_4$ , vorzugsweise jedoch in Gegenwart katalytischer Mengen von  $\text{RuCl}_3$  (1 mol%), und herkömmlichen, einfachen Oxidationsmitteln wie <sup>t</sup>Butylhydroperoxyd, N-Methyl-morpholin-N-oxid,  $\text{M}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (M=Na, K),  $\text{MXO}_y$  (M=Li, Na, K; X=B, Cl, Br, I; y=1-4), vorzugsweise jedoch 1-3 Äquivalenten  $\text{NaBrO}_3$ , in Lösungsmitteln wie Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Wasser, Tetrahydrofuran, tert-Butanol, Ethylacetat oder Kombinationen hiervon, vorzugsweise jedoch in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch in der Zusammensetzung Acetonitril: Wasser = 1:1, in das 6 $\beta$ ,7 $\beta$ :15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



ZK 90965

15 und anschließende Wasserabspaltung.



WO 98/06738

-7-

PCT/EP97/04342

Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxidation von Dimethylenpropanol ZK 92836 zum 5- $\beta$ -OH-DRSP ZK 90965 und die anschließende Wassereeliminierung zum Drospirenon ZK 30595 in einem zweistufigen Verfahren.

5

Analog zum bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik wird im erfindungsgemäßen Verfahren Dimethylenpropinol ZK 34506 in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle hydriert. Die Hydrierlösung wird anschließend einem Lösungsmittelwechsel von  
10 Tetrahydrofuran auf Acetonitril unterworfen. Die Acetonitril-Lösung wird mit einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid (1 mol%) und 3 Äquivalenten Natriumbromat bei 40°-60° C gezielt zum 5- $\beta$ -OH-DRSP oxidiert. Trotz der großen Labilität des 5- $\beta$ -OH-DRSP gegenüber Säuren, Lewissäuren wie beispielsweise der Chromverbindungen im alten Betriebsverfahren, starken  
15 Basen oder hohen Temperaturen, die in allen Fällen auf die hohe Triebkraft zur Bildung des thermodynamisch stabileren  $\Delta$ -4,5-ungesättigten Ketons zurückzuführen ist, gelingt unter den gewählten Reaktionsbedingungen die selektive Synthese des  
5- $\beta$ -OH-DRSP, ohne das eine Drospiroenonbildung zu beobachten ist. Das  
20 5- $\beta$ -OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.

Die Ausbeuten liegen im Bereich von 68% bis 75% über die beiden Stufen Hydrieren und anschließende Oxidation.

25

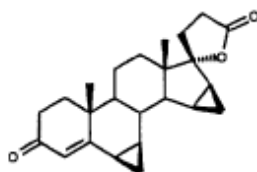
Aus eigenen Versuchen ist bekannt, daß das Drospiroenon bei Säureeinwirkung nach zwei Reaktionswegen zersetzt werden kann. Einmal wird

WO 98/06738

-8-

PCT/EP97/04342

das Drospiroenon unter sauren Bedingungen leicht in das epimere Isolacton ZK 35096 überführt.

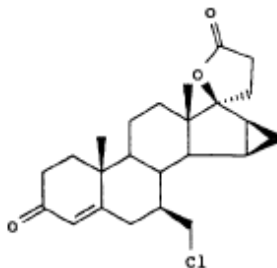


5

**ZK 35096**

Das zweite Nebenprodukt entsteht durch einen HCl-Angriff auf die 6,7-Methylengruppe, der zu dem Ringöffnungsprodukt ZK 95673 führt.

10



**ZK 95673**

15 Beide Nebenprodukte werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.

Bei der Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt. Die

20 Gesamtausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis 72% d. Theorie.

---

WO 98/06738

-9-

PCT/EP97/04342

Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form der Pyridiniumdichromat -Salze bislang zur Oxidation verwendet wurden und hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyceln, so daß auch keine Gefahr für die Umwelt zu erwarten ist.

10

Weiter beinhaltet die Erfindung die Zwischenprodukte,  $7\alpha$ -(3-Hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836) und  $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -Dimethylene- $5\beta$ -hydroxy-3-oxo- $17\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone (90965).

15

**Beispiele:**

**6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-**  
5 **carbolactone**

50 g 17 $\alpha$ -(3-Hydroxy-1-propynyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-  
3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol wird in 1000 ml THF in der Gegenwart von 10 g Palladium auf  
Kohle (10%) und 3 ml Pyridin hydriert bis 2 Equivalente Wasserstoff  
10 aufgenommen werden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die  
Lösung bis zur Trockne eingeengt, wobei 52,7 g 7 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;  
15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-  
5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol erhalten werden, die ohne Reinigung weiter  
umgesetzt werden.

15  
50, 2 g 7 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-5 $\beta$ -androstane-  
3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol werden in 250 ml Acetonitril suspendiert und auf 45° C erwärmt.  
Hierzu werden 0,52g Rutheniumtrichlorid gelöst in 10 ml Wasser und 62,46 g  
Natriumbromat gelöst in 250 ml Wasser getropft. Es wird 2 Stunden bei 50° C  
20 nachgerührt und die Lösung anschließend durch Zugabe von 1000 ml Wasser  
gequenchet. Es werden 200 ml Ethylacetat zugesetzt, die Phasen getrennt und  
anschließend die wäßrige Phase mit 600 ml Ethylacetat extrahiert. Die  
vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und  
anschließend bis zur Trockne eingeengt. Hierbei werden 43,44 g 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$   
25 -Dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone als  
Rohprodukt erhalten. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Isoether erhält man  
35,7g 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylene-5 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -androstane-21,17-

WO 98/06738

-11-

PCT/EP97/04342

carbolactone mit einem Schmelzpunkt von 216°-218°C. Der Drehwert liegt bei -65,6° (Natriumlinie, c=1,02 in CHCl<sub>3</sub>).

5

**6β,7β; 15β,16β-Dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone**

28 g 6β,7β;15β,16β-dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-carbo-lactone werden in 280 ml THF suspendiert und anschließend mit 10  
10 mol%,  
1,5g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 30 Minuten werden 125 ml ges. NaCl-Lösung und 8,2 ml 1n NaOH-Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt, wobei 25,67g 6β,7β; 15β,16β-dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-  
15 21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten, dessen Reinheit nach HPLC-Bestimmung bei 93% liegt.

Die weitere Aufreinigung kann durch Chromatographie erfolgen.

20 Der Schmelzpunkt der chromatographierten Substanz liegt bei 197,5° -200° C.

WO 98/06738

-12-

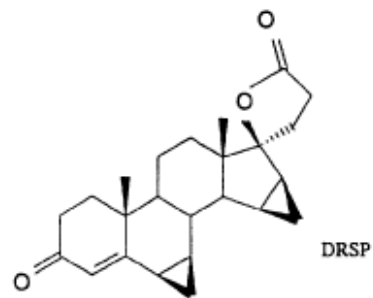
PCT/EP97/04342

### Patentansprüche

1.) Verfahren zur Herstellung von Drospirenon

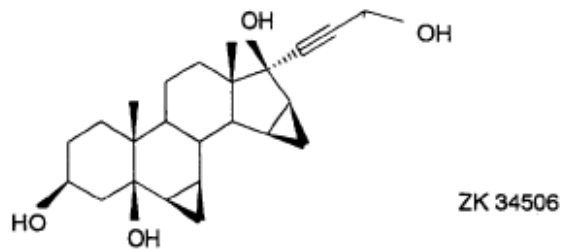
(6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,

5 DRSP)



durch katalytische Hydrierung von 17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -

10 dimethylene-5 $\beta$ -androstane-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol (ZK 34506)

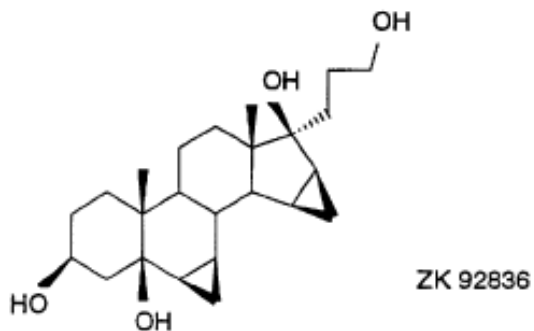


WO 98/06738

-13-

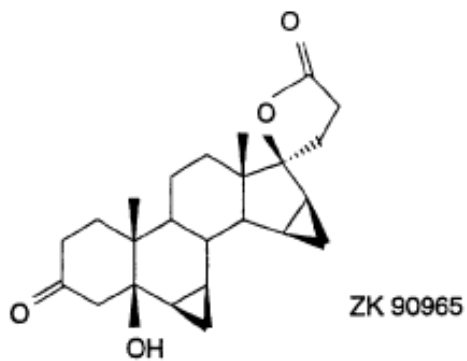
PCT/EP97/04342

in das  $7\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta$ ;  $15\beta,16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836),



5

Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalzes in das  $6\beta,7\beta$ ;  $15\beta,16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -hydroxy-3-oxo- $17\alpha$ -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



10

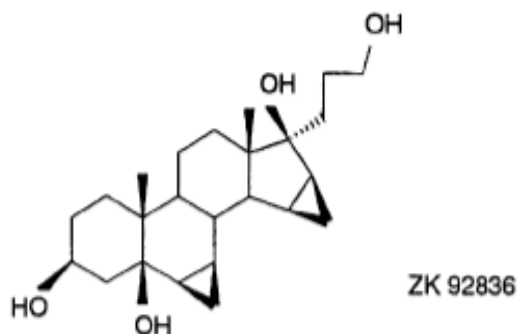
und anschließende Wasserabspaltung.

WO 98/06738

PCT/EP97/04342

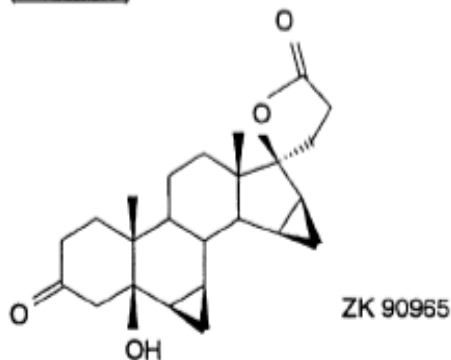
-14-

- 2.)  $7\alpha$ -(3-hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene- $5\beta$ -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836)



5

- 3.)  $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -Dimethylene- $5\beta$ -hydroxy-3-oxo- $17\alpha$ -androstane- $21,17$ -carbolactone (ZK 90965)



In het hierna volgende wordt  $6\beta, 7\beta, 15\beta, 16\beta$ -dimethyleen- $5\beta$ -hydroxy-3-oxo- $17\alpha$ -androstaan-21, 17-carbolacton evenals in WO 738 aangeduid als 5- $\beta$ -OH-DRSP.

2.6. Op 20 januari 2012 heeft Sandoz in Nederland een generieke variant van YASMIN op de markt gebracht. Naar dit product, Ethinylestradiol / Drospirenon Sandoz, wordt verder verwezen als EE/DRSP Sandoz. EE/DRSP Sandoz bevat DRSP dat wordt gemaakt volgens de in conclusie 1 en conclusie 2 van EP 840 geclaimde werkwijze.



---

2.7. Sandoz heeft samen met een derde partij een bodemprocedure bij deze rechtbank aanhangig gemaakt waarin zij vernietiging van EP 840 vordert.

### 3. Het geschil

3.1. Bayer heeft bij dagvaarding gevorderd, zakelijk weergegeven:

- a) een verbod op inbreuk op EP 840 door verhandeling in Nederland van inbreukmakende producten, waaronder EE/DRSP Sandoz, op straffe van een dwangsom van € 1.000.000 voor iedere niet-nakoming of voor ieder dag dat de niet-nakoming voortduurt;
- b) opgave van de navolgende gegevens met betrekking tot de inbreukmakende producten:
  - de hoeveelheid verkochte inbreukmakende producten, de daarmee gegenereerde omzet en gemaakte winst;
  - de wijze waarop de winst is berekend;
  - een lijst van professionele afnemers van de inbreukmakende producten;
  - de hoeveelheid opgeslagen inbreukmakende producten;

op straffe van een dwangsom van € 50.000 voor iedere niet-nakoming of voor ieder dag dat de niet-nakoming voortduurt;

- c) een recall van inbreukmakende producten, op straffe van een dwangsom van € 50.000 voor iedere niet-nakoming of voor ieder dag dat de niet-nakoming voortduurt;
- d) veroordeling van Sandoz in de volgens artikel 1019h Rv<sup>1</sup> te begroten proceskosten;
- e) vaststelling van de termijn als bedoeld in artikel 1019i Rv op zes maanden vanaf vonnisdatum.

3.2. Ter zitting heeft Bayer haar vordering vermeerderd door toevoeging van een subsidiaire vordering inhoudende een gebod om de verhandeling van EE/DRSP Sandoz te beperken tot een maximum van x eenheden, waarbij x gelijk is aan het gemiddeld aantal verkochte producten in de maanden maart, april en mei en een verbod op elke vorm van aanprijzing en/of reclame van EE/DRSP Sandoz, een en ander op straffe van dwangsommen zoals primair gevorderd. Sandoz heeft zich tegen deze eisvermeerdering verzet.

3.3. Bayer legt aan deze vorderingen ten grondslag dat EE/DRSP Sandoz moet worden aangemerkt als een product dat direct is verkregen door toepassing van de geotrooieerde werkwijze en dat Sandoz door de verhandeling van EE/DRSP Sandoz daarom inbreuk maakt op EP 840.

3.4. Sandoz bestrijdt niet, zoals zij ter zitting desgevraagd heeft bevestigd, dat EE/DRSP Sandoz wordt vervaardigd volgens de geotrooieerde werkwijze. Zij meent echter dat een inbreukverbod achterwege moet blijven omdat er een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat EP 840 in de oppositieprocedure wordt herroepen of in de al aanhangig gemaakt bodemprocedure wordt vernietigd. Zij bestrijdt de geldigheid van zowel conclusie

---

<sup>1</sup> Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering

---

1 als conclusie 2. De geldigheid van conclusie 1 wordt in dit kort geding verder buiten beschouwing gelaten. De stellingen van Sandoz met betrekking tot de gestelde nietigheid van conclusie 2, die zij deels heeft toegelicht door verwijzing naar de dagvaarding in de bodemprocedure, kunnen worden samengevat als volgt.

3.4.1. In strijd met artikel 123 lid 2 / 76 lid 1 EOV<sup>2</sup> is aan EP 840 ten opzichte van WO 738 materie toegevoegd. In WO 738 wordt de watereliminatie gepresenteerd als deel van de gehele beschreven werkwijze. De werkwijzestappen worden in de beschrijving tezamen beschouwd als één uitvinding. De aan de watereliminatie voorafgaande stappen, in het bijzonder het kenmerk van de ruthenium-gekatalyseerde oxidatie van dimethyleenpropynol is ontoelaatbaar uit de oorspronkelijke conclusies verwijderd. Deze reactie is in de WO 738 aangemerkt als ‘*Schlüsselreaktion*’ en dus als een wezenlijk kenmerk, waarmee de meeste, zo niet alle voordelen van EP 840 verband houden. Dit kenmerk kan niet worden weggelaten. Verwezen wordt naar uitspraken van de technische kamers van beroep T260/85, T331/87 en T220/01.

3.4.2. Conclusie 2 specificceert dat afsplitsing van water plaatsvindt door toevoeging van p-tolueensulfonzuur (pTSA). Dit is een ontoelaatbare generalisatie van het in WO 738 opgenomen voorbeeld waarin het gebruik van pTSA is gekoppeld aan bepaalde reactieomstandigheden. Uit de overgelegde resultaten van ‘*Tests on acid dehydration of 5-OH-DRSP to DRSP*’ (productie C van Sandoz, document D22 uit de beroepsprocedure bij het EOB) blijkt dat het soort zuur, de sterkte van het zuur en de reactieomstandigheden bepalend zijn voor de uitkomst van de watereliminatiestap. Ook in dit opzicht is sprake van toegevoegde materie.

3.4.3. Conclusie 2 is afhankelijk van conclusie 1. Conclusie 1 wordt geanticipeerd door Example 5(c) van het Amerikaans octrooi US 4,416,985 (verder: US 985). Example 5(c) beschrijft een éénpotsproces voor het vervaardigen van DRSP. Het voorbeeld noemt niet expliciet 5-β-OH-DRSP, maar deze verbinding ontstaat bij nawerking. De geclaimde werkwijze van conclusie 1 is daarom het onvermijdelijk resultaat van het nawerken van dit voorbeeld. Als de werkwijze van conclusie 1 al nieuw is, dan is deze in ieder geval niet inventief te achten. Het gebruik van pTSA voor watereliminatie was algemeen bekend en voegt daarom aan conclusie 1 niets toe. Conclusie 2 is daarom evenmin inventief te achten.

3.4.4. Alle voordelen die in de aanvraag worden beschreven – hogere opbrengst, eenvoudigere werkwijze en ecologisch voordeel – hebben betrekking op de werkwijze als geheel en zijn het gevolg van het vervangen van de in de stand van de techniek gebruikte chroomverbindingen door ruthenium-gekatalyseerde oxidatie. De geclaimde watereliminatie van 5-β-OH-DRSP als zodanig heeft geen technisch effect zodat ook om die reden inventiviteit ontbreekt.

3.4.5. De gevorderde dwangsom is te hoog. Redelijk is een bedrag van € 10.000 per dag en € 1.000 per product.

3.4.6. Bayer heeft geen spoedeisend belang bij de vorderingen b) en c).

3.5. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

---

<sup>2</sup> Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooiverdrag)

#### 4. De beoordeling

##### *Verzet tegen de eisvermeerdering*

4.1. Sandoz heeft aangevoerd zich niet naar behoren te kunnen verweren tegen de pas ter zitting bij repliek vermeerderde eis. Dit standpunt wordt verworpen omdat aannemelijk is dat Sandoz voldoende in de gelegenheid is geweest zich over de subsidiaire eis te beraden en daarop bij dupliek adequaat te reageren. Het subsidiair gevorderde is slechts een minder vergaande variant van het primair gevorderde. De eisvermeerdering wordt daarom toegelaten.

##### *Spoedeisend belang*

4.2. Het gestelde spoedeisende belang bij het primair gevorderde inbreukverbod volgt uit de inbreuk op EP 840 die sinds januari 2012 zou plaatsvinden.

##### *Toegevoegde materie*

4.3. De wijzigingen in de conclusies van EP 840 ten opzichte van WO 738 zijn niet toelaatbaar indien aan de gemiddelde vakman, die gebruik maakt van zijn algemene vakkennis, informatie wordt verschaft die hij niet rechtstreeks en ondubbelzinnig uit de aanvraag heeft kunnen afleiden (vergelijk recent G 0002/10 onder 4.3).

4.4. Voorshands wordt geoordeeld dat de gemiddelde vakman de materie van afhankelijke conclusie 2 rechtstreeks en ondubbelzinnig uit WO 738 kan afleiden. Op pagina's 5 en 6 van WO 738 wordt de omzetting van dimethyleenpropinol (aangeduid als ZK 34506) in DRSP beschreven in drie stappen: 1) hydratatie van dimethyleenpropinol in dimethylpropanol (ZK 92836), 2) oxidatie van dimethylpropanol met behulp van een rutheniumkatalysator in 5- $\beta$ -OH-DRSP (ZK 90965) en 3) omzetting van 5- $\beta$ -OH-DRSP in DRSP door waterafplitsing. De omzetting wordt echter gepresenteerd als een werkwijze die kan worden opgesplitst in afzonderlijk te onderscheiden stappen, dit in tegenstelling tot de op pagina 1 beschreven bekende omzetting.

4.5. Dit volgt allereerst uit de titel: '*Verfahren zur Herstellung von Drospirenon... sowie... (ZK 92836) und (90965) als Zwischenprodukte des Verfahrens*'. Vergelijk verder pagina 1, regel 21 – 24 (*Drospirenon ... ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt ... und die Herstellung der letzten 4 Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von Dimethylenpropinol ZK 34506 keine der durchlaufenen Zwischenstufen Dimethylenpropanol und 5- $\beta$ -OH-DRSP isoliert werden*) en pagina 7, regel 1 – 4 (*Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxidation ... und die anschließende Wassereliminierung ... in einem zweistufigen Verfahren*'). De beschrijving geeft dan ook aan dat het 5- $\beta$ -OH-DRSP uit de reactieoplossing geïsoleerd kan worden (pagina 7, regel 19 – 21: '*Das 5- $\beta$ -OH-DRSP kann durch einde (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden*').

4.6. De twee in WO 738 opgenomen voorbeelden sluiten hierbij aan. Het eerste voorbeeld betreft de hiervoor weergegeven stappen 1) en 2), waarbij 35,7 gram 5- $\beta$ -OH-DRSP wordt verkregen. Het tweede voorbeeld ziet op stap 3) waarbij 28 gram 5- $\beta$ -OH-DRSP wordt omgezet in 25,67 gram DSRP.

4.7. De gemiddelde vakman zal uit dit alles afleiden dat de omzetting van stap 3) onafhankelijk kan plaatsvinden van stappen 1) en 2). De omzetting van stap 3) is daarmee rechtstreeks en ondubbelzinnig aan de gemiddelde vakman geopenbaard.

---

4.8. Evenmin kan voorshands worden geoordeeld dat sprake is van toegevoegde materie omdat de specifieke reactieomstandigheden van voorbeeld 2 van WO 738 niet zijn opgenomen in conclusie 2 van EP 840. WO 738 leert de gemiddelde vakman dat 5- $\beta$ -OH-DRSP kan worden omgezet in DRSP door waterafplitsing door toevoeging van pTSA. De voorzieningenrechter acht aannemelijk dat de gemiddelde vakman geen reden ziet om aan te nemen dat deze reactie uitsluitend bij de specifiek genoemde reactieomstandigheden zal plaatsvinden. De gemiddelde vakman zal begrijpen dat de geopenbaarde omzetting ook zal plaatsvinden onder andere reactieomstandigheden. Anderzijds zal de gemiddelde vakman begrijpen dat de variaties op de reactieomstandigheden niet onbegrensd zijn. Conclusie 2 van EP 840 leert de gemiddelde vakman niet meer of minder. Binnen welke grenzen de reactie nog aanvaardbaar verloopt zal de gemiddelde vakman eenvoudig kunnen vaststellen, te meer nu, zoals Sandoz zelf heeft aangevoerd, het gebruik van pTSA voor waterafplitsing van tertiaire alcoholen algemeen bekend was en dus tot de algemene vakkennis behoorde. De door Sandoz als productie C overgelegde testresultaten (waarvan alleen serie T 1471 relevant lijkt) doen daar niet aan af.

4.9. De voorzieningenrechter is daarom met de oppositie-afdeling voorshands van oordeel dat geen materie is toegevoegd.

#### *Inventiviteit*

4.10 Partijen zijn het er over eens dat Example 5(c) van US 985 als meest nabije stand van de techniek moet worden aangemerkt.

4.11 Volgens Bayer leidt de werkwijze van EP 840 tot de vorming van minder bijproducten. Bayer verwijst in dit verband naar de paragrafen 0015 tot en met 0018 van de beschrijving van EP 840 (welke overeenkomen met de pagina 7, regel 26 tot en met pagina 8, regel 21 van de beschrijving van WO 738). In ieder geval heeft de werkwijze van EP 840 volgens Bayer in zoverre een technisch effect dan een alternatieve werkwijze voor de bereiding van DRSP wordt verschaft.

4.12. In paragraaf 0015 wordt beschreven dat DRSP onder invloed van zuurinwerking gemakkelijk wordt omgezet in een tweetal bijproducten. De beschrijving geeft vervolgens aan dat de vorming van deze bijproducten door de nieuwe werkwijze wordt teruggedrongen. De beschrijving heeft hier specifiek het oog op stap 3). Dat blijkt daaruit dat wordt vermeld '*Bei der Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt*' en dat de beschrijving dit percentage vervolgens combineert met het opbrengstpercentage van de stappen 1) en 2) (68% tot 75%) tot een opbrengst voor de drie stappen tezamen van 65% tot 72%. Sandoz heeft niet aannemelijk gemaakt dat dit geclaimde voordeel van de werkwijze van conclusie 2 niet wordt bereikt. Ook is, zoals Bayer terecht aanvoert, het technisch effect van EP 840 daarin gelegen dat een alternatieve werkwijze voor de bereiding van DRSP wordt verschaft, namelijk uitgaande van 5- $\beta$ -OH-DRSP.

4.13. Voorts kan niet worden geoordeeld dat, met Example 5(c) van US 985 als vertrekpunt, de werkwijze van conclusie 2 voor de gemiddelde vakman voor de hand liggend is, al niet omdat Example 5(c) uitgaat van 3 $\beta$ ,5-dihydroxy-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethyleen-5 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregnane-21,17-carbolacton en niet is in te zien wat de gemiddelde vakman er toe zou brengen deze stof als uitgangspunt te vervangen door 5- $\beta$ -OH-DRSP.

4.14. Voorshands is er dus vanuit te gaan dat de werkwijze van conclusie 2 inventief is.

---

*nawerkbaarheid*

4.15. Voor zover Sandoz zich nog met verwijzing naar haar productie C heeft beroepen op niet-nawerkbaarheid van conclusie 2 moet aan die stelling voorbijgegaan worden. Dit standpunt heeft zij pas ter zitting ingenomen ofschoon haar met het oog op de gecompliceerdheid van de materie gelegenheid is geboden haar standpunt voor de zitting schriftelijk uiteen te zetten. Van Bayer kan dan niet worden verlangd dat zij adequaat op dit nieuwe verweer reageert.

*Conclusie*

4.16. Gezien het voorgaande bestaat op grond van wat in dit kort geding is aangevoerd niet zodanige verwachting dat EP 840, althans conclusie 2 daarvan, zal worden herroepen of vernietigd dat aan Bayer het gevorderde verbod op inbreuk moet worden onthouden. Nu bovendien inbreuk op conclusie 2 niet anders dan met de gestelde nietigheid is bestreden, dient het gevorderde verbod op inbreuk te worden toegewezen.

4.17. Bayer heeft gesteld spoedeisend belang bij de nevenvorderingen te hebben omdat, zonder opgave en recall, een aanzienlijke hoeveelheid inbreukmakend product in circulatie blijft, ten koste van de marktpositie van Bayer. Voor zover de nevenvorderingen zien op het voorkomen van verdere inbreuk zijn zij op die grond toewijsbaar. De nevenvorderingen dienen overigens te worden afgewezen omdat spoedeisend belang niet is in te zien.

4.18. De gevorderde dwangsom wordt gematigd en gemaximeerd als hierna aangegeven. Het verbod wordt ter vermijding van executiegeschillen gekoppeld aan een termijn voor nakoming en beperkt tot het concreet genoemde inbreukmakende product.

4.19. Sandoz wordt als hoofdzakelijk in het ongelijk gestelde partij veroordeeld in de overeenkomstig artikel 1019h Rv te begroten proceskosten. Partijen zijn het erover eens dat deze dienen te worden gesteld op € 70.000.

## **5. De beslissing**

De voorzieningenrechter:

5.1. veroordeelt Sandoz om zich na afloop van een termijn van drie werkdagen na betekening van dit vonnis te onthouden van het maken van inbreuk op EP 840 door (onder andere) het in Nederland produceren, aanbieden, verkopen, importeren en/of in voorraad houden van EE/DRSP Sandoz, op straffe van een dwangsom van € 50.000 voor ieder dag dat de veroordeling niet wordt nagekomen, een gedeelte van een dag daaronder begrepen, of € 1.000 voor ieder product waarmee inbreuk wordt gemaakt, tot een maximum van € 5.000.000;

5.2. veroordeelt Sandoz om binnen 30 dagen na betekening van dit vonnis aan de advocaat van Bayer een opgave te verstrekken van de professionele afnemers in Nederland van inbreukmakende producten met naam en adres van de afnemer, de hoeveelheid producten die aan de afnemer zijn geleverd, en de datum waarop is geleverd, welke opgave dient te zijn voorzien van een verklaring van een erkende registeraccountant, gebaseerd op een beoordeling van de administratie van Sandoz, inhoudende dat de opgave zoveel als mogelijk is gecontroleerd en juist is bevonden, op straffe van een dwangsom van € 50.000 voor iedere dag dat de veroordeling niet wordt nagekomen, een gedeelte van een dag daaronder begrepen, tot een maximum van € 500.000;

---

5.3. veroordeelt Sandoz om binnen zeven kalenderdagen na betekening van dit vonnis alle professionele afnemers in Nederland schriftelijk te verzoeken de geleverde inbreukmakende producten die nog in voorraad worden gehouden te retourneren, onder verzending van kopieën van het verzoek aan de advocaat van Bayer, op straffe van een dwangsom van € 50.000 voor iedere dag dat de veroordeling niet wordt nagekomen, een gedeelte van een dag daaronder begrepen, tot een maximum van € 500.000;

5.4. veroordeelt Sandoz in de proceskosten, tot aan dit vonnis aan de zijde van Bayer begroot op € 70.000;

5.5. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

5.6. wijst af het meer of anders gevorderde;

5.7. stelt de termijn als bedoeld in artikel 1019i Rv op zes maanden na de datum van dit vonnis.

Dit vonnis is gewezen door mr. P.G.J. de Heij en in het openbaar uitgesproken door mr. Chr. A.J.F.M. Hensen op 27 juni 2012.