

mr. J.L. Driessen

mr. ir. R.A. Grootoenk

ir. F.D.V.M. van Boxel

drs. R.B. Boers, secretaris

Advies ex artikel 84 Rijksoctrooiwet 1995

Nederlands octrooi 1016435

Verzoekster: Multipharma B.V. te Weesp

Gemachtigden: dr. R. Jorritsma en dr. A.A.P. Meekel

Octrooihoudster: H. Lundbeck A/S te Valby, Denemarken

Gemachtigden: mr. drs. C.J.J. van Loon en drs. K.M.L. Bijvank

1. Het geding

Verzoekster (hierna: Multipharma) heeft op 21 maart 2002 een verzoekschrift met bijlagen ingediend, met het verzoek een advies volgens artikel 84 Rijksoctrooiwet 1995 (ROW 95) uit te brengen omtrent de toepasselijkheid van de in artikel 75, eerste lid, ROW 95 genoemde nietigheidsgronden op het
5 Nederlands octrooi 1016435.

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

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

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

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

2. De feiten

20 *2.1 Nederlands octrooi 1016435*

Het Nederlands octrooi 1016435 van Lundbeck heeft betrekking op 'Kristallijne base van Citalopram', en is met dagtekening 6 november 2000 voor de duur van 6 jaren verleend op een aanvraag ingediend op 18 oktober 2000, onder inroeping van een recht van voorrang uit de Deense octrooiaanvraag 200000402 d.d. 13 maart 2000.

5 Het octrooi omvat 12 conclusies, waarvan de conclusie 1 als volgt luidt:

Een kristallijne base van de verbinding citalopram, 1-[3-(dimethyl-amino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile, met de formule van het formuleblad.

De onafhankelijke conclusie 5 luidt:

10 *Een werkwijze voor de bereiding van een zout van citalopram, met het kenmerk, dat de base van citalopram wordt vrijgemaakt en in kristallijne vorm wordt geprecipiteerd en dan in het zout wordt omgezet.*

De conclusies van het octrooi kunnen voorts als volgt worden ingedeeld:

Stofconclusies 1-4 (gericht op de base);

Werkwijzeconclusies 5-9;

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

Preparaatconclusie 12.

2.2 Nederlands octrooi 1017413

Lundbeck is tevens rechthebbende op octrooi 1017413, waarvoor Multipharma eveneens op 21 maart 2002 een advies volgens artikel 84 Rijksoctrooiwet 1995 (ROW 95) heeft gevraagd. Dit laatste octrooi 20 betreft ook 'Kristallijne base van Citalopram'. Het desbetreffende advies wordt eveneens heden uitgebracht.

De conclusies van dit octrooi kunnen voorts als volgt worden ingedeeld:

Werkwijzeconclusies 1-10;

Stofconclusies 11-13 (gericht op de base) en

25 Preparaatconclusies 14-16.

2.3 Overeenkomst tussen beide octrooien

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

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

3. De door Multipharma aangevoerde nietigheidsgronden

Multipharma heeft in het verzoekschrift om een advies gevraagd omtrent de toepasselijkheid van de in artikel 75, eerste lid ROW 95 genoemde nietigheidsgronden op Nederlands octrooi 1016435, wegens 35 gebrek aan nieuwheid van conclusies 1-5, 7 en 9-12, en gebrek aan uitvinderwerkzaamheid van de conclusies 1-12.

3.1. Nieuwheidsbezwaren

3.1.1. Conclusies 1-4

Multipharma heeft betoogd dat de kristallijne base van citalopram bekend is uit de Europese octrooiaanvraag 0347066 (D1, voorbeeld 3) en PCT-aanvraag WO 00/11926 (D3, pag., 4, r. 9-14) en dat beide documenten tevens de racemische vorm van citalopram openbaren. Met de openbaring van kristallijn citalopram worden tegelijkertijd zijn inherente eigenschappen, zoals smeltpunt, geopenbaard. De conclusies 1–3 bevatten dientengevolge geen nieuwe materie. Aangezien uit D1, Duitse octrooiaanvraag 2657013 (D2), D3, Nederlands octrooi 192451 (D4) en Europese octrooiaanvraag 0171943 (D8) citalopram zowel als olie als in kristallijne vorm bekend is, zijn ook alle gewenste graden van zuiverheid bekend, zodat ook conclusie 4 niet nieuw is.

10 3.1.2. Conclusies 5, 7, 9

Multipharma heeft betoogd dat de werkwijze-stappen van conclusie 5 bekend zijn uit D1 (voorbeeld 3) en uit D3 (pag., 4, r. 9-14). Ook is uit deze beide documenten de bereiding van het hydrobromide zout van citalopram bekend, zodat de werkwijze van conclusie 7 niet nieuw is, alsmede de ruwe oplossingen ervan, en dus ook de werkwijze van conclusie 9 niet nieuw is.

15 3.1.3. Conclusies 10-12

Multipharma heeft gesteld dat conclusies 10 en 11, die beogen het product van o.m. de conclusies 5, 7 en 9 te beschermen, op grond van de bovengenoemde argumenten ook niet nieuw zijn, en dat farmaceutische samenstellingen (conclusie 12) die citalopram base bevatten uit D4 bekend zijn.

3.2. Inventiviteitsbezwaren

20 Multipharma heeft betoogd dat het octrooi in zijn geheel uitvinderswerkzaamheid ontbeert op grond van de gemiddelde kennis van een deskundige op het onderhavige gebied. Het wezen van de uitvinding is blijkens de beschrijving (blz. 2, rg. 28 – 29) dat citalopram in de vorm van zijn vrije base kan worden gekristalliseerd, resp. dat de base van citalopram kristallijn is en gemakkelijk kan worden uitgekristalliseerd. Multipharma betoogt uitvoerig dat en waarom uit ieder van de documenten D1, D3, D4 en D8 afzonderlijk, de uitvinding volgens het octrooi voor de hand lag.

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

30

4. Het verweer van Lundbeck

4.1 Lundbeck heeft in haar verweerschrift aangegeven alleen de werkwijzeconclusies te willen handhaven en verdedigen. Zij heeft daartoe bij haar verweer nieuwe werkwijzeconclusies 1-5 gevoegd, die overeenkomen met de inhoud van de conclusie 5-9 van het verleende octrooi. Daarnaast heeft Lundbeck een alternatief stel werkwijzeconclusies 1-5 overgelegd. Dienaangaande is verdedigd dat deze beide stellen conclusies steunen op de beschrijving van het octrooi.

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

4.2 In het verweer is verder aangegeven, dat de opmerking van Multipharma dat de werkwijze van conclusie 5 (de nieuwe conclusie 1) 3 stappen omvat, niet juist is: de als verschillende stappen aangeduide handelingen kunnen ook tegelijkertijd worden verricht. Voorts wordt betwist dat in D1 de kristallijne citalopram base is geopenbaard. De vermelding van citalopram base zou een “slip of the pen” zijn en bovendien zou het hier geen zuivering betreffen. Ook in D3 is kristallijne citalopram base niet geopenbaard: hier zou een kristallijn zuuradditie zout bedoeld worden. Deze opvattingen worden door Lundbeck onderbouwd met verwijzingen naar D1, D3, D4, D8, Europese octrooiaanvraag 1125907 (D17), en PCT aanvragen WO 98/19511, WO 98/19512, WO 98/19513 en WO 00/23431, waaruit blijkt dat tot het moment van indiening van de aanvraag, die heeft geleid tot het onderhavige octrooi citalopram bekend stond als olie. Voor de zuivering waren combinaties van oplosmiddelenextracties, actieve kool adsorptie, destillatie van citalopram base en (her)kristallisatie van citalopram-zouten nodig.

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

5. Overwegingen van het Bureau

5.1 Het onderwerp van het advies

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

5.2 De stofconclusies 1-4 (gericht op de base)

5.2.1 Conclusie 1

Met betrekking tot conclusie 1 die is gericht op de kristallijne base van citalopram merkt het Bureau het volgende op:

5.2.1.1 Europese octrooiaanvraag 347066 (D1)

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

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

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

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

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

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

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

Het Bureau is dienaangaande de volgende mening toegedaan:

De vakman die ervan op de hoogte is dat de base van citalopram als olie placht te worden verkregen
30 en nu wordt geïnformeerd dat die stof ook in kristallijne vorm bestaat, zal daaruit afleiden dat hij te maken heeft met een (uiterst) moeilijk kristalliseerbare stof. Als hij zich dan tot taak ziet gesteld om deze chemische verbinding (met relatief laag molecuulgewicht) in kristallijne vorm te bereiden, dan zal hij ongetwijfeld die standaard handelingen uitvoeren die de kristallisatie van deze stof bevorderen, zoals het kiezen van een geschikt oplosmiddel, het oplossen van de reeds in verre gaande mate
35 gezuiverde, te kristalliseren olie, het tot (over)verzadiging concentreren van de oplossing, het desgewenst vormen van kristallisatiekernen, derhalve maatregelen die tot zijn normale vakkennis

behoren, doch die gewoonlijk in octrooipublicaties worden weggelaten, omdat ze vanzelfsprekend zijn.

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

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

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

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

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

Het Bureau is op grond hiervan van oordeel dat conclusie 1 na D1 niet nieuw is.

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

5.2.1.2 PCT-aanvraag WO 00/11926 (D3)

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

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

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

Het Bureau is met Multipharma van oordeel (vergelijk de pleitnotitie van dr Jorritsma, par. 23) dat gezien de tekst van D3 logischerwijze met het *improved crystalline product* de citalopram-base bedoeld is, waarbij bedacht dient te worden dat dit de vakman niet vreemd voorkomt, omdat hij uit D1 reeds weet dat de citaloprambase in kristallijne vorm kan bestaan. Daarmee is naar het oordeel van het Bureau, ook D3 bezwarend voor de nieuwigheid van voornoemde conclusie 1 van NL 1016435.

5.2.2 Conclusie 2

Conclusie 2 betreft in feite het racemische mengsel van de kristallijne base van citalopram.

10 Aangezien in voorbeeld 3 van D1 als uitgangsstof een racemisch mengsel van een “diol base” wordt gebruikt, zal de kristallijne citalopram base ook als een racemisch mengsel worden verkregen en is door de aanduiding (\pm) citalopram als zodanig vermeld. Het Bureau is dan ook van oordeel dat conclusie 2 na D1 niet nieuw is.

5.2.3 Conclusie 3

15 Conclusie 3 betreft de kristallijne base met een smeltpunt van 90-93 °C.

Aangezien het smeltpunt een intrinsieke eigenschap van een verbinding is, wordt dit smeltpunt impliciet geopenbaard bij de openbaring van de vaste stof zelf.

Het Bureau is van oordeel dat ook conclusie 3 hierdoor ten opzichte van D1 niet nieuw is.

5.2.3 Conclusie 4

20 Conclusie 4 betreft de kristallijne base met een bepaalde zuiverheid.

Aangezien volgens de jurisprudentie een stof na zijn openbaring in al zijn zuiverheden bekend wordt geacht en aangezien Lundbeck niet verdedigd heeft dat citalopram als base op geen enkele wijze in de geclaimde hoge zuiverheid te verkrijgen is, is het Bureau van oordeel dat conclusie 4 evenmin nieuw is na D1.

25 5.3 De werkwijzeconclusies 5-9

5.3.1 Conclusies 5 en 6

Ten aanzien van de werkwijzeconclusies 5 en 6 wordt het volgende opgemerkt:

5.3.1.1. In de beschrijving van het octrooi (pag. 5, regel 34- pag. 6, regel 6) is vermeld:

30 *Derhalve is gevonden dat de werkwijze volgens de uitvinding voor de bereiding van zouten van citalopram de zouten oplevert als zeer zuivere producten van farmaceutisch aanvaardbare kwaliteit. Derhalve kan de citalopramopbrengst tijdens de bereiding van citalopram aanzienlijk worden verbeterd door een of meer conventionele herkristallisatiestappen te vermijden.*

5.3.1.2. De door Lundbeck overgelegde experimenten verricht door Laird (D20) en Petersen (D21) tonen echter, dat niet alle verontreinigingen via de herkristallisatie van de citaloprambase beter kunnen worden verwijderd, dan via de herkristallisatie van het citalopramzuuradditieozout. Het voordeel van minder kristallisatiestappen blijkt te gelden voor 5-chloor- en 5-broom-citalopram ongeacht het toegepaste oplosmiddel (zie pag. 8-9 van D21). Echter dit voordeel wordt niet verkregen bij de op pag.

7 van D21 getoonde verontreinigingen: het verwijderen van 5-amidecitalopram, of desmethylcitalopram blijkt bij het kristalliseren van de citaloprambase (uit hexaan) in een groter aantal kristallisatietrappen te moeten geschieden dan bij het kristalliseren van het oxalaatzout (uit acetonitril) (waarbij de invloed van het oplosmiddel buiten beschouwing is gelaten, omdat ook de
5 werkwijzeconclusies wat betreft de (aard van de) oplosmiddelen zwijgen).

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

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

15 *“Het opgeloste probleem is het kunnen verwijderen van allerlei verontreinigingen met name ook lastig te verwijderen verontreinigingen.”*

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

20 Dit inzicht, dat door kristallisatie van de base het 5-broom- en 5-chloor-citalopram zich veel beter laten verwijderen dan door kristallisatie van de zouten of andere zuiveringstechnieken, heeft er volgens Lundbeck toe geleid dat de syntheseroutes voor het bereiden van citalopram volgens Lundbeck's "oude" basisoctrooi, Nederlands octrooi 192.451 (D4; corresponderend met het in het onderhavige octrooi (en in octrooi 1017413) genoemde Duitse octrooiaanvraag 2.657.013 (D2) en
25 Amerikaans octrooi 4.136.139) op industriële schaal kunnen worden toegepast (vergelijk in dit verband de uitvoerige uiteenzettingen in het antwoord-verzoekschrift terzake van het octrooi 1017413, par.7.3 en 7.4).

5.3.1.4. Op grond van het bovenstaande is het Bureau van oordeel dat een werkwijzeconclusie die beperkt is tot de zuivering van een product met verontreinigingen waarmee het gestelde voordeel wel
30 wordt verkregen in beginsel een octrooieerbare uitvinding zou kunnen betreffen.

Echter merkt het Bureau hierbij op dat in de beschrijving van het onderhavige octrooi (1016435) geen basis is te vinden voor een onderscheid tussen verontreinigingen die wél en die níet in minder kristallisatiestappen zoals boven bedoeld zijn te verwijderen. Het is naar het oordeel van het Bureau dan ook niet mogelijk door opnemen van materie uit de beschrijving, de te ruim geredigeerde
35 werkwijzeconclusies 5-6 van dit octrooi in die zin te specificeren resp. te beperken.

Uit het bovenstaande volgt dat het Bureau van oordeel is dat ook de werkwijzeconclusies 5-6 voor vernietiging in aanmerking komen.

Het vorenstaande acht het Bureau eveneens van toepassing op de eveneens in ruime zin geredigeerde werkwijzeconclusies 1-2 van octrooi 1017413 (zie het advies aldaar).

5.3.2 Conclusies 7-9

5 *Conclusie 7* betreft een voorkeur voor de te bereiden citalopram zouten in de conclusies 5 en 6. Aangezien de in deze conclusie genoemde zuuradditiezouten reeds bekend zijn uit D1-D4 en D8, omvat deze conclusie op zichzelf geen nieuwe materie.

Conclusie 8 betreft een voorkeur voor de te gebruiken ruwe zouten. Ook deze zouten zijn bekend en gebruikelijk. Op zichzelf is deze conclusie evenmin inventief.

10 *Conclusie 9* betreft de voorkeur dat het citalopram wordt vrij gemaakt uit een ruwe oplossing. Het vrijmaken van de citalopram base uit een ruwe oplossing van citalopramzouten uit een reactiemengsel is bekend uit voorbeeld 3 van D1, waarin tijdens de reactie een hoeveelheid van het citalopram zuuradditiezout van methaansulfonzuur en van HCl gevormd wordt en wat vervolgens door wassen met NaOH wordt vrijgemaakt.

15 Het vrijmaken van de citaloprambase uit een ruwe oplossing is ook bekend uit voorbeeld 1 van D3, waarin onder basische condities citaloprambase gevormd wordt, dat vervolgens door gebruikelijke opwerkingsstappen wordt vrijgemaakt. Conclusie 9 betreft derhalve op zichzelf bekende materie.

5.3.3 Conclusies 10-11

Deze conclusies zijn gericht op het voortbrengsel dat rechtstreeks wordt verkregen met de werkwijzen volgens de conclusies 5-9. Deze conclusies dienen te vallen met die conclusies.

20 5.3.2 Conclusie 12

Conclusie 12 betreft farmaceutische formuleringen van de kristallijne citaloprambase. Dit gebruik is reeds bekend uit D1 en D3.

6. Het advies

Het advies van het Bureau luidt op grond van het bovenstaande dat alle conclusies van octrooi 1016435 voor vernietiging in aanmerking komen.

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

w.g. J.L. Driessen
w.g. R.B. Boers