



SVEA HOVRÄTT
Patent- och
marknadsöverdomstolen
Rotel 020112

DOM
2017-07-10
Stockholm

Mål nr
PMT 6900-16

ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE

Stockholms tingsrätts dom 2016-06-30 i mål nr T 16565-10, se bilaga A

KLAGANDE

AstraZeneca AB (publ), 556011-7482
151 85 Södertälje

Ombud: Advokaten P.S.

MOTPART

Krka Sverige AB, 556664-2079
Göta Ark 175
118 72 Stockholm

Ombud

1. Advokaten G.G.

2. Advokaten M.N.

SAKEN

Patentintrång

DOMSLUT

1. Patent- och marknadsöverdomstolen fastställer tingsrättens domslut.

Dok.Id 1340049

Postadress
Box 2290
103 17 Stockholm

Besöksadress
Birger Jarls Torg 16

Telefon
08-561 670 00
08-561 675 00

Telefax
08-561 675 09

E-post: svea.avd2@dom.se
www.patentochmarknadsoverdomstolen.se

Expeditionstid
måndag – fredag
09:00-15:00

2. AstraZeneca AB ska ersätta Krka Sverige AB för dess rättegångskostnad i Patent- och marknadsöverdomstolen med 657 000 kr för ombudsarvode samt betala ränta enligt 6 § räntelagen på beloppet från dagen för Patent- och marknadsöverdomstolens dom till dess betalning sker.

3. Det som tingsrätten har beslutat om sekretess ska fortsätta att gälla.

4. Sekretessbestämmelsen i 36 kap. 2 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) ska fortsätta att vara tillämplig på uppgifter i tingsrättens aktbilaga 136 som har lagts fram vid Patent- och marknadsöverdomstolens huvudförhandling inom stängda dörrar.

YRKANDEN

AstraZeneca AB (*AstraZeneca*) har, såsom talan slutligen bestämts, yrkat att Patent- och marknadsöverdomstolen ska fastställa

- i första hand,

att *Krka Sverige AB* (*Krka*) gjort intrång i det europeiska patentet nr EP 1020461 genom att, under dess giltighetstid, i Sverige bjuda ut och föra ut på marknaden läkemedel som beskrivs i tingsrättens aktbilaga 4, benämnt *Esomeprazol Krka*, samt till Sverige importera *Esomeprazol Krka* och här inneha läkemedlet för något av dessa ändamål, samt

att *Krka* på grund av nämnda intrång är skyldigt att till *AstraZeneca* betala dels skälig ersättning för utnyttjande av uppfinningen enligt patentet under den tid patentet var gällande i Sverige, dels ersättning för den ytterligare skada intrånget medfört.

- i andra hand, för det fall Patent- och marknadsöverdomstolen finner att det första yrkandet inte kan tillåtas,

att *AstraZeneca* på grund av det europeiska patentet nr EP 1020461, under patentets giltighetstid, i Sverige åtnjutit skydd mot att *Krka* bjudit ut eller fört ut på marknaden läkemedlet *Esomeprazol Krka* samt till Sverige importerat eller här innehaft läkemedlet för något sådant ändamål, samt

att *Krka* är skyldigt att till *AstraZeneca* betala dels skälig ersättning för utnyttjande av uppfinningen enligt patentet under den tid patentet var gällande i Sverige, dels ersättning för den ytterligare skada intrånget medfört.

AstraZeneca har också yrkat att *Krka* ska förpliktas att ersätta *AstraZenecas* rättegångskostnad i tingsrätten och att *AstraZeneca* ska befrias från skyldigheten att utge ersättning för *Krkas* rättegångskostnad där.

Krka har motsatt sig att tingsrättens dom ändras. *Krka* har, för det fall Patent- och marknadsöverdomstolen finner att patentintrång gjorts, vidhållit sitt medgivande i fråga om ersättningsskyldighet.

Parterna har yrkat ersättning för rättegångskostnader i Patent- och marknadsöverdomstolen.

PARTERNAS TALAN

Parterna har i Patent- och marknadsöverdomstolen åberopat samma grunder och utvecklat sin talan på i huvudsak samma sätt som i tingsrätten.

Krka har preciserat sin talan enligt följande.

Krka har inte importerat, lagerhållit, marknadsfört och i Sverige sålt esomeprazol som gjort intrång i patentet. Esomeprazol *Krka* framställs inte genom användning av ett magnesiumsalt av (-)-omeprazol med optisk renhet av $\geq 99,8$ procent enantiomeriskt överskott (e.e.) och innehåller inte heller ett så rent magnesiumsalt.

Patentkrav 1 omfattar inte ett förfarande utan ett användande av nämnda magnesiumsalt för framställande av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra.

Patentkrav 9 skyddar inte en produkt som i och för sig kan innehålla esomeprazolsalt med en optisk renhet på 99,8 procent enantiomeriskt överskott (e.e.) om produkten samtidigt även innehåller esomeprazolsalt som har ett enantiomeriskt överskott som understiger nämnda nivå och där den totala mängden sammantaget understiger 99,8 procent e.e.

UTREDNINGEN

Utredningen är i allt väsentligt densamma som i tingsrätten. Den muntliga bevisningen har lagts fram genom hänvisning till ljud- och bildinspelningar av förhören i tingsrätten.

DOMSKÄL*Frågorna i målet och utgångspunkter för prövningen*

Det är ostridigt i målet att Krka, under den tid som AstraZenecas patent nr EP 1020461 (patentet) var giltigt, har importerat, lagerhållit och sålt läkemedlet Esomeprazol Krka i Sverige. För det fall detta skulle innebära intrång i patentet har Krka medgett ersättningsskyldighet. De huvudsakliga frågorna i målet är därför om Esomeprazol Krka innehöll ett sådant optiskt rent magnesiumsalt som skyddas av patentet samt om ett sådant magnesiumsalt har använts för framställning av Esomeprazol Krka och därför kommit att ingå i Esomeprazol Krka.

Patentkraven 1 och 9 i patentet är självständiga patentkrav. Patent- och marknadsöverdomstolen kommer att återkomma till tolkningen av patentkraven, men redan här kan konstateras att patentkrav 9 är ett produktkrav avseende ett magnesiumsalt av viss renhet, medan patentkrav 1 ger ett skydd för användning av en produkt enligt patentkrav 9 för framställning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra. Patent- och marknadsöverdomstolen väljer att bedöma skyddsomfånget för patentkrav 9 före skyddsomfånget för patentkrav 1. Patentkraven 2 och 12 är i förhållande till patentkraven 1 respektive 9 osjälvständiga patentkrav och för dessa saknas anledning att göra en särskild prövning.

För att bedöma en fråga om patentintrång måste först patentets skyddsomfång fastställas. Enligt 39 § patentlagen (1967:837) bestäms skyddsomfånget för ett patent av patentkraven, och för förståelse av patentkraven får ledning hämtas från beskrivningen. Bestämmelsen ska tolkas i ljuset av den motsvarande artikel 69 i den europeiska patentkonventionen från år 2000 och det kompletterande tolkningsprotokollet (se NJA 2000 s. 497). Enligt artikel 1 i protokollet gäller följande. Artikel 69 får inte förstås så att ett europeiskt patents skyddsomfång ska bestämmas genom en strikt bokstavs-tolkning av patentkraven och att beskrivningen och ritningarna får användas endast för att tolka oklarheter i patentkraven. Artikel 69 ska inte heller förstås så att patentkraven endast tjänar som riktlinjer för att fastställa skyddsomfånget och att skyddet omfattar allt som en fackman, som studerat beskrivningen och ritningarna, anser att patent-

havaren avsett att skydda. Artikelns ska i stället ges en tolkning som ligger mellan dessa ytterligheter samt bereder patenthavaren ett skäligt skydd och samtidigt ger tredje man en rimlig säkerhet.

Skyddsomfånget ska bestämmas mot bakgrund av uppfinningstanken, som den framgår av patentskriften, och med beaktande av vad som vid ansökningsdagen, eller i förekommande fall prioritetdagen, var känd teknik (jfr Westlander och Törnroth, Patent, 1995, s. 281 f.).

När det därefter gäller bedömningen av om det skett patentintrång krävs som huvudregel att uppfinningen enligt patentkraven och det påstådda intrångsföremålet i alla delar sammanfaller.

I målet förekommer olika benämningar av omeprazolets två enantiomerer – R och S. S-enantiomeren benämns även S-omeprazol, esomeprazol eller (-)-omeprazol. Patent- och marknadsöverdomstolen kommer i denna dom i huvudsak att använda benämningen esomeprazol.

Uppfinningstanken enligt patentet

I patentets beskrivning anges inledningsvis att uppfinningen avser nya föreningar med hög optisk renhet, deras användning inom medicin och deras användning vid tillverkning av farmaceutiska preparat. I beskrivningen redovisas sedan bl.a. följande. Omeprazol och dess alkaliska salter är effektiva inhibitorer mot utsöndring av magsyra och är användbara medel mot magsår. Föreningarna förekommer som två optiska isomerer (enantiomerer). Det är önskvärt att erhålla föreningar med bättre farmakokinetiska och metaboliska egenskaper som kommer att ge en förbättrad terapeutisk profil som t.ex. en lägre grad av variation mellan individer. Genom uppfinningen föreslås sådana föreningar som utgör nya salter av enskilda enantiomerer av omeprazol (s. 1, rad 10–16).

Vidare redovisas i beskrivningen de problem som var förknippade med befintliga lösningar för att separera enantiomererna av omeprazol. Enligt beskrivningen hade de

befintliga lösningarna nackdelar i form av stor risk för att pH-värden mellan 1 och 6 uppnåddes lokalt, vilket skulle vara förstörande för substansen (s. 1, rad 17–27).

Av beskrivningen framgår att uppfinningen i form av ett magnesiumsalt med hög optisk renhet innebär en förbättring i förhållande till där angiven känd teknik, att detta magnesiumsalt kan finnas som en kristallin produkt och att magnesiumsaltet är stabilt mot racemisering både vid neutralt och basiskt pH (s. 2, rad 7–19). Av beskrivningen framgår också att magnesiumsaltet kan användas för tillverkning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra (s. 2, rad 4–6 och 23–24).

Mot bakgrund av det ovan redovisade bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att den centrala uppfinningstanken utgörs just av ett specifikt magnesiumsalt med hög optisk renhet som är stabilt mot racemisering både vid neutralt och basiskt pH samt att detta magnesiumsalt kan användas för framställning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra.

Skyddsomfånget för patentkrav 9

Bedömningen av skyddsomfånget ska göras med utgångspunkt i patentkravens ordalydelse samt i ljuset av uppfinningstanken och med beaktande av känd teknik. Patentkrav 9 ger uttryck för uppfinningstanken. Som Patent- och marknadsöverdomstolen redan har konstaterat är patentkrav 9 ett produktkrav. Det ger den däri definierade produkten ett absolut produktskydd.

Patentkrav 9 skyddar ett magnesiumsalt av esomeprazol med begränsningen att saltet ska ha en optisk renhet av $\geq 99,8$ procent enantiomeriskt överskott (e.e.). Att saltet har en optisk renhet av $\geq 99,8$ procent enantiomeriskt överskott (e.e.) innebär att andelen S-enantiomer i saltet är $\geq 99,9$ procent och att andelen R-enantiomer i saltet är $\leq 0,1$ procent. I avsaknad av en angiven övre gräns för förekomsten av S-enantiomeren, måste patentkravet tolkas så att andelen S-enantiomer i saltet kan vara 100 procent och att andelen R-enantiomer i saltet kan vara 0 procent. Detta innebär att den vidaste tolkningen av patentkravet medger ett magnesiumsalt som innehåller både S- och R-enantiomeren med en optisk renhet av 99,8 procent enantiomeriskt överskott (e.e.),

vilket motsvarar 99,9 procent S-enantiomer och 0,1 procent R-enantiomer. Detta innebär vidare att den snävaste tolkningen av patentkravet medger ett magnesiumsalt som innehåller endast S-enantiomeren.

AstraZeneca har gjort gällande att patentet skulle skydda även en isolerad kristall av esomeprazol. Det är ostridigt att en sådan kristall, sedd för sig, har en sådan optisk renhet som anges i patentet.

Av den redovisning av tidigare känd teknik som finns i beskrivningen (se s. 1, rad 17–19 och s. 2, rad 7–8) framgår att möjligheten att separera enantiomererna av omeprazol inte var någon nyhet. Detta talar enligt Patent- och marknadsöverdomstolen emot att skyddsomfånget skulle vara utsträckt till enskilda kristaller av esomeprazol.

När den yttre gränsen för ensamrättens omfattning ska bestämmas för produktkrav med absolut produktskydd, som det alltså här är fråga om, måste den tekniska effekten hos uppfinningen tillmätas betydelse (se Domeij, Läkemedelspatent, 1998, s. 204). Den tekniska effekten av den i patentkrav 9 angivna optiska renheten hos magnesiumsaltet är, enligt vad som framgår av patentets beskrivning, att saltet är stabilt mot racemisering både vid neutralt och basiskt pH (se s. 2, rad 14–17).

Om patentkrav 9 skulle tolkas på sådant sätt att även enskilda kristaller av esomeprazol skyddades skulle det innebära att skyddsomfånget för patentkrav 9 blir större än det skyddsomfång som patentkravet har med begränsningen att den optiska renheten ska vara $\geq 99,8$ procent, eftersom en sådan tolkning skulle medföra att alla magnesiumsalter av omeprazol som innehåller rena kristaller av esomeprazol skulle omfattas av patentkravet. Det skulle innebära att även magnesiumsalter med en optisk renhet som kan vara långt under den i patentkrav 9 angivna, och för uppnående av den tekniska effekten så viktiga, optiska renheten skulle omfattas av patentkrav 9.

Mot denna bakgrund finner Patent- och marknadsöverdomstolen att skyddsomfånget för patentkrav 9 inte omfattar enskilda kristaller av esomeprazol.

Skyddsomfånget för patentkrav 1

Patentkrav 1 avser användning av ett magnesiumsalt enligt patentkrav 9 för framställning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra. Patent- och marknadsöverdomstolen konstaterar att patentkrav 1 har ett snävare skyddsomfång än patentkrav 9, eftersom det är begränsat till viss användning av den produkt som definieras i det sistnämnda patentkravet.

Enligt ordalydelsen i patentkrav 1 skyddas användning för framställning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra. Framställningen av läkemedlet är, enligt Patent- och marknadsöverdomstolens mening, inte detsamma som framställningen av magnesiumsaltet. Av de skäl som tingsrätten har anfört bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att det saknar betydelse vilken optisk renhet magnesiumsaltet må ha haft under framställningsprocessen av själva magnesiumsaltet. Patent- och marknadsöverdomstolen konstaterar således att det inte finns något i beskrivningen eller uppfinningstanken som talar för att i förhållande till ordalydelsen utöka patentkravets skyddsomfång till att omfatta framställningen av själva magnesiumsaltet.

När det gäller frågan om användning av enskilda kristaller av esomeprazol skyddas av patentkrav 1 följer det redan av den bedömning som Patent- och marknadsöverdomstolen har gjort för patentkrav 9 att skyddsomfånget för patentkrav 1 inte omfattar användning av enskilda kristaller av esomeprazol.

Frågan om patentintrång

AstraZeneca har gjort gällande att det av patentet skyddade magnesiumsaltet p.g.a. användning vid framställning av läkemedlet Esomeprazol Krka kommit att ingå i Esomeprazol Krka, vilket Krka därefter bl.a. har importerat till Sverige. Enligt Patent- och marknadsöverdomstolens mening medför det s.k. indirekta produktskyddet att frågan om användning av magnesiumsaltet i Slovenien ska prövas som ett led i påståendet om patentintrång i Sverige (se prop. 1966:40 s. 94 f. samt Nilsson och Holtz, Patentlagen, 2012, s. 83).

Enligt Patent- och marknadsöverdomstolens bedömning i det föregående omfattas inte enskilda kristaller av esomeprazol av patentets skyddsomfång. För att något intrång ska föreligga är det nödvändigt att magnesiumsaltet, och inte endast enskilda kristaller av esomeprazol, hade en sådan optisk renhet som anges i patentkrav 9.

Som Patent- och marknadsöverdomstolen har angett ovan omfattar patentkrav 1 inte framställningen av själva magnesiumsaltet. Det är därför inte relevant att bedöma den optiska renheten hos magnesiumsaltet under dess framställningsprocess, utan enbart hos den slutprodukt av magnesiumsaltet som använts för framställning av läkemedlet och det magnesiumsalt som ingick i det framställda läkemedlet.

Den bevisning som AstraZeneca har åberopat i fråga om magnesiumsaltets optiska renhet tar sikte på renheten under dess framställningsprocess. Men enligt Patent- och marknadsöverdomstolens bedömning ovan saknar detta relevans. Som tingsrätten har konstaterat har AstraZeneca inte ifrågasatt Krkas påstående om att slutprodukten av magnesiumsaltet innehöll 0,2–0,6 procent av R-enantiomeren och AstraZeneca har inte heller lagt fram någon bevisning i detta avseende. Någon bevisning angående den optiska renheten hos magnesiumsaltet i det framställda läkemedlet har AstraZeneca inte heller förebringat. Patent- och marknadsöverdomstolens slutsats av detta är att AstraZeneca inte har visat att Krka har använt ett magnesiumsalt som omfattas av patentkrav 9 för framställning av läkemedlet Esomeprazol Krka och inte heller att läkemedlet innehöll ett sådant magnesiumsalt. Därmed är det inte visat att Krka har gjort något patentintrång.

Sammanfattning

Patent- och marknadsöverdomstolen har kommit fram till att AstraZeneca inte har visat att läkemedlet Esomeprazol Krka innehöll ett sådant optiskt rent magnesiumsalt som skyddas av patentkrav 9 och inte heller att ett sådant magnesiumsalt använts för framställningen av Esomeprazol Krka. Slutsatsen är därför att patentintrång inte är visat. Talan kan alltså inte bifallas och tingsrättens domslut ska därför inte ändras.

Rättegångskostnader

Vid denna utgång ska AstraZeneca ersätta Krkas rättegångskostnad även i Patent- och marknadsöverdomstolen. Om skäligheten av yrkat belopp råder inte tvist.

Överklagande

Det saknas skäl att göra undantag från huvudregeln att Patent- och marknadsöverdomstolens domar inte får överklagas (se 1 kap. 3 § tredje stycket lagen, 2016:188, om patent- och marknadsdomstolar). Denna dom får därför inte överklagas.

I avgörandet har deltagit hovrättsråden Ulrika Beergrehn, Kajsa Bergkvist och Adrian Engman, referent, samt patentråden Anders Brinkman och Marianne Bratsberg.



STOCKHOLMS TINGSRÄTT

DOM

2016-06-30

Meddelad i

Stockholm

Mål nr

T 16565-10

PARTER**KÄRANDE**

AstraZeneca AB, 556011-7482, 151 85 Södertälje

Ombud: Advokaterna P.S. och K.W.

SVARANDE

Krka Sverige AB, 556664-2079, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm

Ombud: Advokaterna G.G. och M.N.

DOMSLUT

1. Tingsrätten lämnar AstraZeneca AB:s talan utan bifall.
2. AstraZeneca AB ska ersätta Krka Sverige AB för rättegångskostnader med 1 505 180 kr, varav 1 356 000 kr för ombudsarvode, jämte ränta enligt 6 § räntelagen (1975:635) från denna dag till dess betalning sker.
3. Sekretessen enligt 36 kap. 2 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) ska, i den mån uppgifterna inte tagits in i denna dom, bestå för uppgifterna i tingsrättens aktbilaga 136, vilka har lagts fram vid förhandling inom stängda dörrar.

Dok.Id 1597795

Postadress
Box 8307
104 20 Stockholm**Besöksadress**
Scheelegatan 7**Telefon**
08-561 654 70**E-post:**
stockholms.tingsratt.avdelning5@dom.se
www.stockholmstingsratt.se**Telefax**
08-561 650 05**Expeditionstid**
måndag – fredag
08:00-16:00

SAKEN	3
YRKANDEN M.M.....	5
PARTERNA HAR ANFÖRT	7
AstraZeneca:	7
Inledning	7
Patentet.....	9
Patentkrav 1.....	9
Patentkrav 9.....	10
Intrånget	11
Allmänt.....	11
Krkas ofullständiga DMF.....	12
B.:s experiment	12
Krkas kompletta DMF	16
Krkas Process Description	17
Inspektionen i Novo mesto	17
Intrång i kraven	20
Kraven 1 och 2	20
Kraven 9 och 12	21
Krka:.....	21
Inledning	21
Patentetbeskrivningen m.m.	23
Intrångsfrågan	24
Information om Krkas framställningsmetod m.m.	25
BEVISNING	28
DOMSKÄL.....	28
Inledning	28
Patentintrång?.....	29
Rättegångskostnader	33

SAKEN

AstraZeneca AB innehade det europeiska patentet med ansökningsnummer 00108480.5, som hade verkan i Sverige. Ansökan om patentet gjordes den 27 maj 1994, med prioritet från den 28 maj 1993. Patentet meddelades den 22 juli 2009. Patentet benämndes: Användning av alkaliska salter av (-)-enantiomeren av omeprazol.

Ett flertal invändningar gjordes mot patentet. Efter beslut under 2015 av besvärskammare vid det europeiska patentverket (EPO) upprätthölls patentet efter mindre omformuleringar av patentkrav 11 och av patentbeskrivningen, vilka inte är av betydelse i detta mål. Patentskriften respektive kraven har, efter invändnings- och besvärsförfarandet, den lydelse (översättning) som framgår av bilaga 1 och 2. Patentet innehåller 13 patentkrav, varav det första och det nionde är självständiga.

Uppfinningen enligt patentet avser nya föreningar med hög optisk renhet, deras användning inom medicin och deras användning vid tillverkning av farmaceutiska preparat. Enligt vad som anges i patentskriften (s. 1, rad 10-16) är omeprazol och dess alkaliska salter effektiva inhibitorer mot utsöndring av magsyra och är användbara medel mot magsår. Föreningarna, som är sulfoxider, har en asymmetrisk mittpunkt i svavelatomen, dvs. de förekommer som två optiska isomerer (enantiomerer). Det var önskvärt att i förhållande till omeprazol och dess alkaliska salter erhålla föreningar med förbättrade farmakokinetiska och metaboliska egenskaper som ger en förbättrad terapeutisk profil som t.ex. en lägre grad av variation mellan individer. Genom uppfinningen föreslogs sådana föreningar som utgör nya salter av enskilda enantiomerer av omeprazol.

Patentets krav 1 lyder:

Användning av ett magnesiumsalt av (-)-5-metoxi-2[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol ((-)-omeprazol) med en optisk renhet av $\geq 99,8\%$ enantiomeriskt överskott (e.e.) för framställning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra.

Krav 2 lyder:

Användning enligt patentkrav 1, varvid saltet är kristallint.

Patentkrav 9 lyder:

Magnesiumsalt av (-)-5-metoxi-2[[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ((-)-omeprazol) med en optisk renhet av $\geq 99,8\%$ enantiomeriskt överskott (e.e.).

Krav 12 lyder:

Salt enligt något av patentkraven 9-11 som är kristallint.

Omeprazol marknadsförs bl.a. under varumärket Losec. Losec tillhör en grupp läkemedel som benämns protonpumpshämmare, vars funktion är att inhibera utsöndringen av magsyra. Omeprazol är en substituerad 2-(2-pyridinyl-metylsulfinyl)-1H-benzimidazol. Det är en kiral molekyl som förekommer i enantiomererna R-omeprazol och S-omeprazol. S-omeprazol benämns även esomeprazol eller (-)-omeprazol

AstraZeneca tillverkar, marknadsför och säljer esomeprazol i form av dess magnesiumtrihydrat (esomeprazolmagnesiumtrihydrat) under varumärket Nexium.

Den 27 augusti 2010 erhöll Krka Sverige AB (Krka) försäljningsgodkännanden i Sverige för Esomeprazol Krka innehållande 20 respektive 40 mg esomeprazol som esomeprazolmagnesiumdihydrat. Esomeprazol Krka tillverkas i Slovenien av Krka d.d.

AstraZeneca väckte i oktober 2010 talan mot Krka för patentintrång och yrkade bl.a. att Krka skulle förbjudas att bjuda ut, föra ut på marknaden eller använda läkemedlet Esomeprazol Krka eller att inneha läkemedlet för sådana ändamål eller vidta förberedande åtgärder för detta så länge som patentet gällde i Sverige.

Krka bestred bifall till intrångstalan.

Tingsrätten tog den 17 juni 2011 ställning till ett yrkande om interimistiskt förbud för Krka att marknadsföra sitt läkemedel. Yrkandet lämnades utan bifall.

I oktober 2011 beslutade tingsrätten att vilandeförklara målet i avvaktan på slutligt avgörande av Europeiska patentverket i det inledda invändningsförfarandet. I maj 2015 återupptog tingsrätten handläggningen. AstraZeneca justerade därvid – eftersom patentets giltighetstid då gått ut – sin talan till att avse fastställelse att bolaget åtnjutit skydd mot Krkas marknadsföringsåtgärder under patentets giltighetstid och rätt till ersättning.

YRKANDEN M.M.

AstraZeneca har yrkat att tingsrätten ska fastställa att

1. bolaget på grund av det europeiska patentet, under patentets giltighetstid, i Sverige åtnjutit skydd mot att Krka bjudit ut, fört ut på marknaden eller använt läkemedlet Esomeprazol Krka samt till Sverige importerat eller här innehaft läkemedlet för något sådant ändamål, samt att

2. Krka är skyldigt att till AstraZeneca betala dels skälig ersättning för utnyttjande av uppfinningen enligt patentet under den tid patentet var gällande i Sverige, dels ersättning för den ytterligare skada intrånget medfört.

Krka har bestritt bifall till AstraZenecas talan. Bolaget har, för det fall tingsrätten finner att patentintrång gjorts, medgett yrkandet om fastställelse av ersättningsskyldighet.

Parterna har yrkat ersättning för rättegångskostnader.

AstraZeneca har som grund för talan åberopat:

Krka har under den tid som patentet varit giltigt importerat, lagerhållit, marknadsfört och sålt läkemedlet Esomeprazol Krka i Sverige.

Esomeprazol Krka är ett läkemedel som tillverkas med användning av den metod som anges i krav 1 i patentet, varvid det salt som används under tillverkningen är kristallint, dvs. en användning enligt krav 2.

Krav 1 gav ett indirekt produktskydd med avseende på produkter som var ett resultat av den tillverkningsprocess som beskrivs i kravet. Således hindrade kravet att Esomeprazol Krka importerades till Sverige liksom att det lagerhölls, marknadsfördes eller såldes här.

Krkas slutprodukt – Esomeprazol Krka – innehåller vidare ett kristallint magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone $\geq 99,8$ % e.e. varför Krka genom att importera, lagerhålla, marknadsföra och sälja produkten i Sverige gjort intrång även i kraven 9 och 12 i patentet.

Intrånget har skett med uppsåt eller i vart fall av oaktsamhet.

Esomeprazol Krka marknadsförs i direkt konkurrens med AstraZenecas produkt Nexium och intrånget har orsakat betydande skada.

Krka har invänt:

Bolaget har inte importerat, lagerhållit, marknadsfört och i Sverige sålt esomeprazol som gjort intrång i patentet. Esomeprazol Krka framställs inte genom användning av ett magnesiumsalt av (-)-omeprazol med optisk renhet av $\geq 99,8$ procent enantiomeriskt överskott (e.e.).

Patentkrav 1 omfattar inte ett förfarande utan ett användande av nämnda magnesiumsalt för framställande av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra.

PARTERNA HAR ANFÖRT

AstraZeneca:

Inledning

Patentkrav 9 är ett produktkrav och avser ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om $\geq 99,8$ % e.e. Krav 1 avser användning av detta nya högre magnesiumsalt av esomeprazol vid framställning av ett läkemedel för inhibering av utsöndring av magsyra.

Krka har under en stor del av den tid som denna rättegång pågått vägrat tillhandahålla fullständig information om den metod som användes vid framställningen av Esomeprazol Krka. Krka har bestritt att ett magnesiumsalt av esomeprazol med nämnda renhet används vid tillverkningen av Esomeprazol Krka samt att Esomeprazol Krka innehåller ett sådant magnesiumsalt av esomeprazol.

AstraZeneca har utvecklat varför den information om framställningen av läkemedlet Esomeprazol Krka som varit tillgänglig för AstraZeneca när talan väcktes visar att Krka måste använda ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om ca 100 % e.e. (eller i vart fall minst 99,8 % e.e.) vid tillverkningen av läkemedlet. Detta kom också att bekräftats genom de experiment som utfördes och övervakades. Dessa experiment bekräftade att Krkas tillverkningsmetod, som den partiellt hade redovisats vid tidpunkten, resulterade i ett magnesiumsalt med en optisk renhet om 100 % e.e. redan efter en enda kristallisering.

I februari 2015 genomfördes en inspektion vid Krkas produktionsanläggning i Slovenien. Inspektionen bekräftade att Krka vid tillverkningen av Esomeprazol Krka

använder ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om minst 99,8 % e.e. På detta sätt utnyttjar Krka uppfinningen och dess fördelar, t.ex. den ökade optiska stabiliteten hos esomeprazol magnesium med en mycket hög optisk renhet. Likaså står det efter inspektionen klart att ett sådant magnesiumsalt också förekommer i det slutliga läkemedlet Esomeprazol Krka.

Efter att ha utvecklat omeprazol inledde AstraZeneca ett omfattande forskningsprogram i syfte att finna en protonpumpshämmare med bättre verkningsgrad än Losec®. Orsaken till detta var att omeprazol hade vissa brister, särskilt i form av variationer från patient till patient med konsekvensen att läkemedlet inte förmådde inhibera, och/eller upprätthålla inhiberingen, av syrasekretionen hos vissa patienter. Arbetet innefattade syntetisering och tester av hundratals olika föreningar.

På patentets prioritetsdag var det välkänt att omeprazol är en inaktiv pro-drog som omvandlas till en aktiv inhibitor av protonpumpen först på den aktiva platsen i magen. Det var även känt att nämnda aktiva inhibitor är akiral, dvs. att molekylen saknar kiralitet. Någon stereokemisk skillnad mellan enantiomererna var därför inte att förvänta. På patentets prioritetsdag var känt att båda enantiomerna var lika potenta samt att de hade samma aktivitet i magen (protonpumpen). Det var därför överraskande att ett magnesiumsalt av esomeprazol med hög optisk renhet har fördelaktiga farmakokinetiska egenskaper och kliniska fördelar.

Eftersom de enantiomer som ingår i ett racemat har identiska fysiokemiska egenskaper, som smältpunkt och förmåga att bilda kristaller, kan de inte separeras med användning av konventionella metoder såsom t.ex. kristallisering eller destillation. Det var därför överraskande när AstraZeneca lyckades utveckla en metod med vilken det för första gången blev möjligt att isolera optiskt rena enantiomerer av omeprazol. Detta åstadkom forskarna genom att framställa alkaliska salter av enantiomererna.

Det var också oväntat att det optiskt rena saltet av esomeprazol är stabilt mot racemisering – dvs. att den eftersträlvade enantiomeren (esomeprazol) inte partiellt

omvandlas till den andra enantiomeren (R-omeprazol) – även vid förhållanden då man förväntade sig att racemisering skulle äga rum (patentet s. 2, r. 14-19). Detta är en stor fördel bl.a. i samband med framställningen av ett läkemedel innehållande esomeprazol. Stabilitet mot racemisering är närmast en direkt nödvändighet vid sådan tillverkning.

Patentet

Patentkrav 1

Krav 1 är ett självständigt krav som omfattar användningen av ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % enantiomeriskt överskott för tillverkning av ett läkemedel för inhibering av utsöndring av magsyra. Enantiomeriskt överskott (e.e.) är en enhet som anger överskottet av en enantiomer i förhållande till den andra.

Det magnesiumsalt som används i metoden enligt krav 1 ska således innehålla minst 99,9 % av det önskade esomeprazolet, vilket motsvarar ett överskott om åtminstone 99,8 % i förhållande till R-enantiomeren.

Slutresultatet av användningen enligt krav 1 kännetecknas av att det är ett läkemedel för inhibering av utsöndring av magsyra. Några ytterligare särdrag hos slutprodukten anges inte. Graden av optisk renhet hos magnesiumsaltet av esomeprazol i det slutliga läkemedlet är således ovidkommande för krav 1.

Kravet är således brett avfattat på så sätt att det endast innefattar *en* specifik anvisning om hur framställningen ska gå till (att ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om minst 99,8 % e.e. ska användas) och *en* specifik anvisning om egenskaperna hos slutprodukten (att det ska vara fråga om ett läkemedel för inhibering av utsöndring av magsyra).

Några begränsningar avseende hur det mycket rena magnesiumsaltet ska användas eller vid vilket skede av framställningen användningen ska förekomma uppställs

däremot inte. Krav 1 skyddar således ett förfarande där det optiskt mycket rena saltet används i något skede av den process med vilken läkemedlet framställs.

För fackmannen är det uppenbart att framställningen av den aktiva substansen utgör en del av – och är ett helt centralt moment – i denna tillverkningsmetod.

Att Krka är införstått med att tillverkningen av den aktiva substansen är en del av den metod som används för att framställa läkemedlet (och således omfattas av krav 1) bekräftas av ett brev den 24 maj 2010 till företrädare för Astra Zeneca. I brevet diskuterar Krka innehållet i sin europeiska Drug Master File (DMF) avseende Esomeprazol Krka, vilken innehåller en redogörelse för just den del av processen vid vilken den aktiva substansen framställs. Krka anger i brevet att dessa processteg används ”to manufacture all the esomeprazole products for Danish markets”. Den process genom vilken den aktiva substansen tillverkas är således ofrånkomligen ett led i framställningen av läkemedlet.

Eftersom krav 1 inte avser en produkt, utan ger anvisningar om produktens framställning, ställs AstraZeneca inför de bevissvårigheter som alltid gör sig gällande när en patenthavare ska styrka att en metod/användning nyttjas. Följaktligen är, i utgångsläget, den bevislätnadsregel som fastlagts i rättspraxis tillämplig i detta fall.

Patentkrav 9

Kravet 9 skyddar ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om minst 99,8 % e.e. Eftersom patentets giltighet inte ifrågasatts avser kravet en ny och patenterbar uppfinning. Patentkrav 1 avser därför inte användning av en ”känd” substans för en ny indikation, utan innefattar användning av en produkt som var ny.

Eftersom krav 1 avser en användning/metod vid vilken en ny produkt används för framställning av ett läkemedel är det följaktligen inte fråga om ett s.k. ”swiss type claim”.

IntrångenAllmänt

Fråga i målet är om det magnesiumsalt av esomeprazol som används vid framställningen av Esomeprazol Krka, och som också återfinns i det slutliga läkemedlet, har en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e.

Det står numera klart att Esomeprazol Krka tillverkas med användning av ett kristallint magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e. Detta optiskt rena magnesiumsalt av esomeprazol återfinns även i slutprodukten.

Krav 1 och 2 samt 9 och 12 hindrar därmed att Esomeprazol Krka importeras, lagervärdas, marknadsförs och säljs i Sverige.

Krka vägrade länge att tillhandahålla AstraZeneca fullständig information om den metod som Krka använder vid framställningen av Esomeprazol Krka. Krka försåg inledningsvis AstraZeneca (inom ramen för en rättegång i Danmark) med delar av den DMF, som Krka använt för att erhålla försäljningsgodkännanden för Esomeprazol Krka från europeiska läkemedelsmyndigheter. I denna ofullständiga DMF beskrivs den metod med vilken den aktiva substansen tillverkas. Ett antal parametrar hade emellertid dolts i den DMF som AstraZeneca erhöll.

AstraZeneca lät därför dr M.B. och professor K.A.J. att baserat på den information som återfanns i Krkas ofullständiga DMF – kompletterad med parametrar som framgår av Krkas egna patentansökningar – utföra vissa experiment i syfte att undersöka om processtegen i Krkas ofullständiga DMF resulterar i en aktiv substans med en renhetsgrad om åtminstone 99,8 % e.e. Detta bekräftades av B./J.:s experiment. Denna högrena aktiva substans används därefter vid de efterföljande beredningssteg som leder fram till det slutliga läkemedlet.

AstraZeneca fick långt senare del även av Krkas kompletta DMF samt Krkas s.k. ”process description”. Vidare kom det slutligen att genomföras en inspektion av den metod Krka använder vid framställningen av Esomeprazol Krka.

Vad som framkommit visar att det vid framställningen av Esomeprazol Krka används ett kristallint magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8% och att detta optiskt rena salt därefter används i den färdiga tabletten.

Krkas ofullständiga DMF

Av Krkas ofullständiga DMF framgår att den metod Krka använder vid tillverkningen av den aktiva substansen är uppdelad i två steg. Det första av dessa steg resulterar i ett obearbetat magnesiumsalt av esomeprazol, vilket sedan kristalliserar i det andra steget. Krkas ofullständiga DMF innefattar två alternativa sätt att genomföra det första steget på. Dessa alternativ benämns ROS1 och ROS2. I ett brevsvaret klargjorde Krka att företaget använder ROS1 med de alternativa lösningsmedlen i-propanol (version c) och toluen (version b). Därefter följer, enligt vad som framgår av DMF:en, ett kristalliseringssteg (benämnt ROS3).

B.:s experiment

Allmänt om kristallisering av magnesiumsalt av esomeprazol

När ett magnesiumsalt av esomeprazol med rimlig optisk renhet kristalliserar med lämpliga lösningsmedel, eller blandningar av lösningsmedel, är det oundvikligt att den optiska renheten ökar drastiskt. Detta visas av exempel 6 i US 6,875,872 ('872-patentet). I exemplet används denna egenskap för att öka den optiska renheten hos esomeprazol från 80 % e.e. till 98,4 % e.e. genom att framställa ett magnesiumsalt av esomeprazol och sedan kristallisera detta med användning av aceton, metanol och vatten.

Samma lösningsmedel används i kristalliseringssteget i Krkas metod (figur 7 i den ofullständiga DMF:en) varför en avsevärd ökning av den optiska renheten kan förväntas efter kristalliseringen.

Medan exempel 6 i '872-patentet utgår från ett obearbetat magnesiumsalt med en optisk renhet om endast 80 % e.e., utförs Krkas kristallisering på en produkt med väsentligt högre optisk renhet. Av Krkas ofullständiga DMF (s. 10) framgår nämligen att det esomeprazol BINOL-komplex som används tidigare i syntesen inte innehåller mer än högst 1 % av R-enantiomeren (benämnd impurity F), vilket innebär att esomeprazolen har en optisk renhet om ≥ 98 % e.e. Efter kristalliseringssteget i Krkas metod (ROS3) kommer magnesiumsaltet därmed oundvikligen att ha en optisk renhet väl över 98 % e.e.

B.:s inledande experiment

I det exemplar av Krkas ofullständiga DMF som AstraZeneca inledningsvis fick del av hade vissa processparametrar dolts (DMF s. 9 n och s. 10 ö).

Redogörelsen för ROS3 – kristalliseringen – i Krkas ofullständiga DMF överensstämmer dock mycket nära med vad som anges i exempel 19 i Krkas patentansökan WO 2008/092939 ('939-ansökan).

I det exemplet genomförs närmare bestämt kristalliseringen på ett sätt som motsvarar de processteg som följer efter IPC-4 i figur 7 i Krkas ofullständiga DMF (de processteg som inleds med att aceton och vatten tillsätts).

Att de närmare parametrarna i Krkas metod avslöjas i '939-ansökan har bekräftats av Krkas egna återförsäljare på den portugisiska marknaden. Krkas portugisiska samarbetspartners Generis Farmacêutica, S.A. och MER Medicamentos, Lda. har, i en inlaga i en pågående rättsprocess i Portugal, uppgett att Krka, som tillhandahåller läkemedlet, också utvecklat en egen innovativ metod för att framställa esomeprazol vilken bolaget patentsökt i WO2008/092939.

AstraZeneca lät, genom M.B., utföra de processteg i ROS1 som följer på hydrolysen av BINOL-komplexet, dvs. utfällning av obearbetat esomeprazol magnesium följt av kristallisering därav med användning av processtegen i ROS3 i kombination med de anvisningarna i '939-ansökan.

Som framgått innefattar Krkas metod att kristallisering utförs på ett obearbetat ("crude") esomeprazol magnesiumsalt med en optisk renhet om minst 98 % e.e. Av den anledningen utgick B.:s experiment från ett esomeprazol kaliumsalt med en optisk renhet om åtminstone 98 % e.e. (eller närmare bestämt 98,66 % e.e.).

Med användning av en vattenlösning av esomeprazol kalium med en optisk renhet om 99,8 % e.e. utfördes processtegen i Krkas ofullständiga DMF. Följaktligen späddes lösningen av esomeprazol kalium ut med metanol och behandlades sedan med en magnesiumkälla (magnesiumklorid upplöst i vatten). Det obearbetade esomeprazol magnesium som erhöles rekristalliserades därefter från en blandning av metanol, aceton och vatten med tillämpning av processtegen i ROS3. B.:s erhöles på så sätt ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om 100 % e.e. efter en enda kristallisering.

Krka har försökt dra otillbörlig nytta av att B. saknade tillgång till en komplett redogörelse för Krkas metod genom att peka på detaljer kring processparametrar som Krka ännu inte hade redovisat. Det ska emellertid noteras att Krka inte närmare redogjort för hur (eller på vilket sätt) B.:s genomförande av kristalliseringssteget skulle avvika från det sätt på vilket detta steg (steg 2) utförs i Krkas metod. I stället inriktar Krka sin kritik på detaljer i processparametrar i det steg (steg 1) som leder fram till det material som sedan underkastas kristallisering. Den kritik som avser genomförandet av steg 1 är dock ovidkommande eftersom det enda av betydelse i sammanhanget är att steg 2 ska utföras på ett obearbetat esomeprazol magnesiumsalt med en optisk renhet om minst 98 % e.e., vilket – som sagt – var fallet vid B.:s försök.

B.:s kompletterande experiment

Krka har ifrågasatt varför B. endast genomfört ett experiment. Enligt Krka skulle detta tyda på att det endast var vid detta tillfälle som AstraZeneca "lyckats" erhålla önskat resultat.

Ifrågasättandet saknar grund eftersom samma resultat erhöles vid efterföljande, kompletterande, försök där B. i stället fyllt ut luckorna i Krkas ofullständiga DMF med processparametrar som redovisas i en annan av Krkas patentansökningar (WO 2010/072759; '759-ansökan).

Vid det kompletterande experimentet kristalliserades ett obearbetat magnesiumsalt av esomeprazol som i utgångsläget hade en något lägre optisk renhet än motsvarande salt vid B.:s inledande försök (eller närmare bestämt 98,6 % e.e.). Likväl erhöles även denna gång ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om 100 % e.e.

Att den metod som B. använde svarar mot den metod Krka faktiskt använder bekräftas bl.a. av den textmässiga överensstämmelsen mellan Krkas ofullständiga DMF och aktuella passager i '759-ansökan.

Kritik har riktats mot att B. inte beaktat hur tidsfaktorn påverkar kristalliseringen. B. har därför upprepat sitt kompletterande experiment med den skillnaden att kristalliseringssteget denna gång tilläts pågå under avsevärt längre tid, eller närmare bestämt under 45,5 timmar (jämfört med 16 timmar vid tidigare försök).

Under kristalliseringssteget tog B. prover för att mäta den optiska renheten. Vid varje mättillfälle uppgick renheten till 100 % e.e. Experimentet visar således att den tid under vilken kristalliseringen tilläts fortgå, i motsats till vad Krka hävdade, inte sänker den optiska renheten och att kritiken är obefogad.

Överensstämmelsen mellan B.:s experiment och den metod Krka använder

AstraZeneca fick senare del av ett ”omaskat” exemplar av en DMF som getts in till det franska läkemedelsverket (Krkas kompletta DMF).

Krkas kompletta DMF (avsnitt 3.2.S.2.2.) bekräftar att de processparametrar som nyttjas i B.:s metod, i samtliga relevanta avseenden, motsvarar den metod Krka använder i praktiken (det finns endast obetydliga detaljskillnader som uppenbart saknar betydelse för den optiska renheten).

Krka har också senare gett in en ”process description” som bl.a. innehåller en beskrivning av den metod som Krka påstår sig använda vid tillverkningen av sitt esomeprazolmagnesium (Krkas Process Description).

Krkas kritik av B.:s experiment baserar sig bl.a. på Krkas Process Description. Det ska emellertid noteras att B. inte hade tillgång till denna beskrivning vid tidpunkten för hans försök. Beskrivningen innehåller vidare en redogörelse för de metodsteg i vilka Krka påstår sig sänka den optiska renheten av magnesiumsaltet av esomeprazol (steg 37-41). Dessa metodsteg återfinns varken i Krkas patent-ansökningar (’939-ansökan eller ’759-ansökan) eller i Krkas kompletta DMF.

Krkas kompletta DMF

Av Krkas kompletta DMF (avsnitt 3.2.S.3.2.2, Impurities) framgår att Krka testat tio batcher för att detektera ett antal orenheter, inklusive R-enantiomeren av omeprazol (”Impurity F”). I 9 av 10 av de testade batcherna var halten R-omeprazol lägre än 0,05 %. Halten S-omeprazol var med andra ord över 99,9 % e.e. i dessa batcher. Krkas metod resulterar således uppenbarligen i esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e.

Den kompletta DMF:en (avsnitt 3.2.S.4.4, Batch Analyses) innehåller även analyscertifikat för batcherna K44035 och K44048 om 64 kg vardera. Certifikaten

bekräftar att metoden resulterar i kristaller med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e. Det kan noteras att de två partierna uppenbarligen avser storskalig tillverkning eftersom totalt 128 kg aktiv substans erhöles.

De två batcher som producerades i maj respektive juli 2009 (K44323 och K44479) är inte ägnade att påverka intrångsbedömningen eftersom det är uppenbart att Krkas metod innebär att ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e. kristalliseras i reaktorn och att denna fasta kristallina form sedan används i Krkas läkemedel Esomeprazol Krka.

Krkas Process Description

Vad gäller Krkas Process Description kom domstolsutsedda experter (i dansk rättegång) till slutsatsen att det är “very likely that the optical purity of the esomeprazole magnesium dihydrate which is found in the reactor around steps 35-36 [i Krkas Process description] is 99.8 % e.e.”

Inspektionen i Novo mesto

I anslutning till en rättegång i Slovenien besökte representanter för AstraZeneca och Krka, samt en oberoende tysk expert – dr H.K. – Krkas produktions-anläggning under tiden den 9-13 februari 2015, för att inspektera den metod Krka använder vid tillverkningen av Esomeprazol Krka.

Dr E.D.L. representerade AstraZeneca vid inspektionen. L. iakttog kristalliseringen av esomeprazolmagnesium och fick del av det tillverknings-protokoll/batch record som upprättades och de analysresultat som erhöles.

Av tillverkningsprotokollet/batch record och analysresultatet framgår att Krka snabbt erhåller kristalliserad esomeprazolmagnesium med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e. Dessa rena kristaller av esomeprazolmagnesium finns, enligt Krkas egna analysresultat, kvar i reaktorn under åtminstone 29 timmar.

De prover som togs från reaktionskärlet under inspektionen analyserades av Krkas eget analyslaboratorium, varvid följande resultat erhöles:

Order	Start	Duration	Analysis (R-omeprazole)
Order 61	05:01	01:02:00	<0,05%
Order 62	06:01	00:51:00	<0,05%
Order 63	07:01	00:59:00	<0,05%
Order 64	08:01	00:50:00	<0,05%
Order 65	09:43	00:53:00	<0,05%
Order 66	11:47	00:50:00	<0,05%
Order 67	12:47	01:00:00	<0,05%
Order 68	13:47	00:48:00	<0,05%
Order 69	14:47	01:02:00	<0,05%
Order 70	15:47	00:43:00	<0,05%
Order 71	16:47	00:43:00	<0,05%
Order 72	17:47	00:43:00	<0,05%
Order 73	18:47	00:43:00	<0,05%
Order 74	19:47	00:48:00	<0,05%
Order 75	20:47	00:53:00	<0,05%
Order 76	21:47	01:00:00	<0,05%
Order 77	22:47	00:48:00	<0,05%
Order 78	23:47	00:54:00	<0,05%
Order 79	00:47	00:53:00	<0,05%
Order 80	01:47	00:53:00	<0,05%
Order 81	02:47	00:53:00	<0,05%
Order 82	03:47	00:53:00	<0,05%
Order 83	04:47	00:58:00	<0,05%
Order 84	05:47	00:43:00	<0,05%
Order 85	06:47	00:49:00	<0,05%
Order 86	07:47	00:47:00	<0,05%
Order 87	08:47	01:18:00	<0,05%

Order 88	09:47	01:33:00	0,09%
Order 89	10:47	00:43:00	0,10%
Order 90	11:47	00:43:00	0,12%
Order 91	12:47	00:52:00	0,16%
Order 92	13:47	00:43:00	0,19%
Order 93	14:47	00:33:00	0,21%
Order 104			0,52

Samtliga analysresultat gavs till L. Resultaten från de mätningar där halten R-omeprazolmagnesium steg från att ligga under kvantifieringsgränsen (0,05 %) till att bli kvantifierbar redovisades dock inte i det tillverkningsprotokoll/batch record som L. fick del av under inspektionen. Dessa resultat (order nr 87-93) tillhandahölls i själva verket av Krka först fem månader efter inspektionen.

När all vätska hade dränerats från reaktionskärlet till en centrifug var kärlets väggar och blandningsanordningens axel kraftigt täckta av kristaller av esomeprazolmagnesium. Dessa kristaller tillfördes direkt till centrifugen i ett efterföljande (separat) steg för att utgöra en del av den aktiva substans som används vid framställningen av den slutliga Esomeprazol Krka-tabletten (L.:s utlåtande, punkt 35, 42 och 43).

Krka påstår att det är den optiska renheten av reaktionsblandningen (dvs. både den fasta delen och vätskedelen av provet) som är relevant vid bedömningen av om Krkas metod innefattar användning av ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e.

Krkas produkt utgörs emellertid av en fast kristallin form av esomeprazolmagnesium och inte en lösning därav. Krka tillverkar ett magnesiumsalt av esomeprazol med en renhet om åtminstone 99,8 % e.e. i en fast kristallin form och använder sedan denna fasta kristallina form för att framställa sin produkt (tabletter). Detta innebär vidare att

Krka's tabletter innehåller ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e.

Sammanfattningsvis är det från tillverkningsprotokollet/batch record från inspektionen och L:s utlåtande uppenbart att ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e. kristalliseras i reaktorn och finns kvar där under åtminstone 29 timmar.

Att ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e. kristalliseras i reaktorn bekräftades också av K., som i ett utlåtande angav att "det utvunna kristalliset i de olika proverna hade en R-enantiomerandel på 0,01 – 0,03 %" (K s. 15).

Intrång i kraven

Kraven 1 och 2

Att ett magnesiumsalt av esomeprazol med den optiska renhet som anges i krav 1 erhålls under kristalliseringssteget visar att ett sådant salt används under tillverkningen av Esomeprazol Krka, vilket är tillräckligt för att konstatera att intrång i kravet föreligger.

De många prover som togs av en substans med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e. (order nr 61-87) visar att substansen är identifierbar och således har kommit att bli en fast substans som, till skillnad från resten av lösningen, föreligger i kristallin form i reaktionskärlet.

Som framgår av aktuellt tillverkningsprotokoll/batch record ökade halten R-enantiomeren efter 29 timmar. Detta kan endast ha åstadkommit genom tillsats av racemisk omeprazol magnesium eller R-enantiomeren. Renheten hos de kristaller av esomeprazolmagnesium som hade bildats dessförinnan förblir dock densamma även efter en sådan tillsats. Med andra ord, när det väl bildats kristaller av esomeprazolmagnesium kommer renheten hos dessa att förbli oförändrad. Att

innehållet av R-enantiomeren ökar efter 29 timmar förändrar inte detta. De fasta kristallerna av esomeprazolmagnesium, med en renhet om åtminstone 99,8 % e.e., kommer i detta skede vara närvarande i en blandning av separata kristaller av antingen omeprazolmagnesium eller R-omeprazol magnesium (med andra kemiska och fysiska egenskaper än de hos esomeprazolmagnesium) .

Det är endast den optiska renheten hos dessa kristaller som är relevant medan det – av uppenbara skäl – är irrelevant vad den optiska renheten skulle bli om kristallerna (enbart i analytiskt syfte) skulle lösas upp i en lösning som även innehåller R-enantiomeren. Krkas produkt innehåller fasta kristaller av esomeprazolmagnesium och inte en lösning därav. Detta innebär att Krkas tablett innehåller ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e.

Genom inspektionen i Novo mesto står det således klart att Krka vid sin tillverkning använder kristaller av ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8 % e.e. På motsvarande sätt har det bekräftats att dessa rena kristaller återfinns i Krkas slutliga produkt.

Kraven 9 och 12

Eftersom det numera är klarlagt att Ezomeprazol Krka innehåller ett kristallint magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om åtminstone 99,8% e.e. har Krka – genom att ha importerat produkten till Sverige för att sedan lagrhålla, marknadsföra och sälja densamma här i landet – gjort intrång även i krav en 9 och 12.

Krka:

Inledning

AstraZeneca ansökte inledningsvis om patentskydd för en generisk användning av ett magnesiumsalt av esomeprazol för tillverkning av en farmaceutisk formulering för behandling av magsyrarelaterade sjukdomar genom hämmande av

magsyrautsöndringen (EP 652 872). I denna ansökan begärdes skydd för bl.a. användning av magnesiumsalt av esomeprazol. Efter att ansökan beviljats upphävde EPO det patentet.

Vid ansökan om det i målet aktuella patentet – som var en s.k. avdelad ansökan från EP 652 872 – framhöll AstraZeneca att uppfinningen avsåg esomeprazolmagnesiumprodukter med hög optisk renhet. I ansökningsförfarandet avseende patentet argumenterade bolaget för att det var avgörande för den påstådda uppfinningen att åstadkomma ett magnesiumsalt av esomeprazol i en form med särskilt hög optisk renhet, med ett enantiomeriskt överskott $\geq 99,8\%$ e.e., för att vara patenterbar i förhållande till känd teknik.

Patentkraven i patentet kan inte omfatta mer än patentets tekniska bidrag. Esomeprazol i sig har inte vunnit skydd som ett nytt ämne/läkemedel, varför varje konkurrent fritt kan tillverka och sälja läkemedel som innehåller esomeprazol i Sverige, under förutsättning att den optiska renheten inte är lika med eller överstiger 99.8% e.e. Esomeprazolhaltiga produkter med en optisk renhet under 99.8% e.e. omfattas alltså inte av patentets skyddsomfång.

Patentet utnyttjas inte av den, som inte gör mer än att tillverka och sälja esomeprazolpreparat, som mycket väl kan vara generellt lämpliga för att hämma magsyreutsöndring, om dessa inte omfattas av definitionerna i patentkraven för stridspatentet, dvs. om det inte har en optisk renhet på $\geq 99,8\%$ (e.e.).

Krka framställer inte ett läkemedel för inhibering av magsyra med användning av ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet om 99,8 % e.e. Vid Krkas framställningsprocess varken framställs eller används något magnesiumsalt med en sådan optisk renhet.

Patentetbeskrivningen m.m.

Det optiskt rena magnesiumsaltet av esomeprazol ska enligt patentkrav 1 ha den ultrahöga renheten vid framställningen av läkemedlet. Av patentskriften (s. 2, rad 4-6) föreslås enligt uppfinningen ”ett magnesiumsalt av (-)-omeprazol med en optisk renhet av $\geq 99,8\%$ e.e. och användningen av ett sådant salt för tillverkning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra”. Det är alltså vid beredningen av själva läkemedlet som den ultrahöga optiska renheten ska föreligga hos magnesiumsaltet.

I patentet (s. 1, rad 13-16) sägs att det är ”önskvärt att erhålla föreningar med förbättrade farmakokinetiska och metaboliska egenskaper som kommer att ge en förbättrad terapeutisk profil som t ex en lägre variation mellan individer”. Dessa egenskaper ska alltså föreligga vid terapins utövande, dvs. när läkemedlet administreras. Patentet (s. 4, rad 27-30) säger vidare: ”För klinisk användning bereds de enskilda enantiomererna, dvs. de optiskt rena föreningarna enligt uppfinningen till farmaceutiska beredningar för oralt, rektalt, parenteralt eller andra tilldelningssätt. De farmaceutiska beredningarna innehåller normalt de enskilda enantiomererna enligt uppfinningen i kombination med farmaceutiskt godtagbar bärare.”

Vidare uttalas i patentet (s. 4, rad 36-s. 5, rad 4) om beredningen av läkemedlet att vid beredningen av farmaceutiska beredningar i form av doseringsenheter för oral tilldelning kan den optiskt rena föreningen blandas med en mängd olika bärarsubstanser. Blandningen behandlas därefter för att bilda granulat eller pressas till tabletter.

Det är också av intresse i sammanhanget att undersöka vilken den tekniska effekten utöver den terapeutiska är med uppfinningen. Det framgår därvid att den relevanta tekniska effekten ur kemisk synpunkt hos uppfinningen är att de optiskt rena salterna enligt stridspatentet är stabila mot racemisering (patentet s. 2, rad 14-19). Den föreskrivna höga optiska renheten måste alltså föreligga vid framställningen, dvs. beredningen, av själva läkemedlet för att uppnå den tekniska effekten.

De tekniska problem med uppfinningen som anges lösas av patentet sammanhänger med framställningen av optiskt renare salter av omeprazol (jämfört med känd teknik), med bättre farmakokinetiska och metaboliska egenskaper och därmed en bättre terapeutisk profil (s. 1, rad 13-15).

De två oberoende kraven i patentet gäller alltså produkten esomeprazolmagnesium med en optisk renhet på $\geq 99.8\%$ e.e. (krav 9), samt medicinsk användning av nämnda produkt (krav 1). Med andra ord avser inget av kraven i patentet ett förfarande för framställning av esomeprazolmagnesium med en optisk renhet $\geq 99.8\%$ e.e.

En jämförelse mellan det upphävda ”moderpatentet” och det beviljade patentet visar tydligt att AstraZeneca utelämnade alla patentkrav som hänvisar till en metod för framställning av esomeprazolmagnesium, sannolikt på grund av att sådana patentkrav inte skulle uppfylla villkoren för nyhet och uppfinningshöjd eftersom kristallisering är en av de mest använda rutinprocesserna för optisk rening.

Uppfinningen enligt patentet ligger därför uteslutande i de påstådda förbättrade farmakokinetiska egenskaperna för särskilt optiskt rena esomeprazolmagnesiumprodukter jämfört med mindre optiskt rena produkter och för dessas stabilitet mot racemisering.

Intrångsfrågan

AstraZeneca gör gällande att intrång i patentet sker under tillverkningsprocessen och att Krka framställer esomeprazolmagnesium genom att först framställa en esomeprazolmagnesium-produkt med en optisk renhetsgrad på $\geq 99,8\%$ e.e. för att sedan, före framställande av läkemedlet Esomeprazol Krka, förorena detta högt renade esomeprazolmagnesium genom att tillsätta antingen R-enantiomerer av omeprazol eller racemiskt omeprazol. Krkas framställningsprocess sker inte på detta sätt. Även om så vore fallet, skulle detta inte utgöra patentintrång, eftersom det inte skulle innebära användande av ett magnesiumsalt av esomeprazol med en optisk renhet av

$\geq 99,8\%$ e.e. för att framställa ett läkemedel, dvs. om esomeprazolmagnesiumsaltet under ett stadium av framställningen skulle ha denna höga optiska renhet används det inte för framställning av ett läkemedel, vilket är en förutsättning enligt patentkravet 1. Det är först om en sådan optiskt ren produkt används för beredning av läkemedlet som det omfattas av kravet 1.

Krka använder en process för framställningen av esomeprazolmagnesium, som leder till en produkt med en optisk renhet som inte faller inom skyddsområdet för patentet. Krka har inte marknadsfört eller sålt, och importerat eller använt, ett läkemedel innehållande esomeprazolmagnesium med en optisk renhet på $\geq 99,8\%$ på den svenska marknaden.

AstraZeneca har heller inte visat eller ens gjort sannolikt att Esomeprazol Krka faktiskt har en optisk renhet $\geq 99,8\%$ e.e.

Information om Krkas framställningsmetod m.m.

För att visa att Krka inte gjort intrång i patentet har Krka tillhandahållit AstraZeneca information för att kunna utvärdera intrångsfrågan. Följande material översänts till AstraZeneca.

- en kopia av "Drug Master File" (DMF) som beskriver Krkas process,
- ett prov på slutprodukten, "Esomeprazol Krka", för analys av AstraZeneca,
- ett prov på den aktiva substansen, magnesiumsalt av esomeprazol, vilket används för tillverkning av slutprodukten Esomeprazol Krka och
- kopior av "Certificates of Analysis" som utvisar att den optiska renheten för olika tillverkningsbatcher av den aktiva substans som används är lägre än 99.8 % e.e.

Av de översända kopiorna av Certificates of Analysis framgår att innehållet av R-enantiomer i tillverkningsbatcherna K44323 och K44479 är 0,54 % respektive 0,38 %.

Krkas Process Description

Generellt omfattar Krkas process enligt "Process Description", följande tre steg med omeprazol (dvs. racematet) som utgångsmaterial:

Steg A - Krka producerar esomeprazolbinol-komplex. Förekomsten av R-isomer är ca 1,1 %, andelen S= 98,9 % (optisk renhet 97,8% e.e.).

Steg B - Från binolkomplexet producerar Krka magnesiumsalt av esomeprazol. Förekomsten av R-isomer är ca 0,9% (optisk renhet 98,2% e.e.). Magnesiumsalt av esomeprazol har för mycket orenheter och förekomsten av R-isomerer är över specifikationen.

Steg C- esomeprazolmagnesium med för hög orenhet måste renas, där orenheter avlägsnas. För sådan rening används den konventionella metoden kristallisering. Fast form av esomeprazolmagnesium löses upp i metanol, renas med aktivt kol filtreras till en klar lösning i ett kärl (fast esomeprazolmagnesium med alla orenheter löses upp och transformeras till vätska). Vätskan behöver bli tillräckligt koncentrerad, annars kommer inte fast form (av esomeprazolmagnesium) börja bildas igen.

Kristalliseringen stoppas när materialet, vilket möter de specifikationer som efterfrågats, har uppnåtts och kan därefter separeras från resten (överskjutande orenheter tas bort i form av vätska/moderlut).

Slutligt steg är att torka upp fukt från produkten/esomeprazolmagnesium, vilket sker i en tumlare i enlighet med föreskriven tid och temperatur.

Inspektionen i Novo mesto

Vid inspektionen framkom att efter det att två batcher av fast magnesiumesomeprazol i rå form (crude) med innehåll av R-enantiomerer om 0,8 % respektive 0,79 % blivit

upplösta i ett reaktionskärl, var innehållet av R-enantiomerer i reaktionsblandningen (upplöst magnesiumesomeprazol) 0,81 %. Detta visar att innehållet av R-enantiomerer i reaktionsblandningen (vätskan) var nästan lika hög som i magnesiumesomeprazol (crude) innan den var upplöst (fast material). En utförlig analys av ytterligare prover från reaktionsblandningen utvisade att den optiska renheten av magnesiumesomeprazol som upplöstes i reaktionsblandningen (vätskan) förblir oförändrad under hela kristalliseringen, dvs. att innehållet av R-enantiomerer i upplöst magnesiumesomeprazol (vätskan) blev ca 0,87 %.

En avgörande aspekt i detta avseende är korrekt förståelse av analysen av provtagningen av reaktionsblandningen, dvs. magnesiumesomeprazol som upplösts i reaktionskärlet. En provtagning av reaktionsblandningen (magnesiumesomeprazol upplöst i kärlet) består av två delar nämligen en vätskedel och en fast del. Analys av optisk renhet (eller annan typ av analys) av en reaktionsblandning sker genom separata mätningar, dvs. vätskedelen uppmäts som en del av provet och den fasta delen som den andra delen av provet. För att få fram information avseende den optiska renheten av reaktionsblandningen (magnesiumesomeprazol upplöst i kärlet) måste värdet från båda delarna/mätningarna räknas samman. Detta innebär att optisk renhet av den fasta delen av provet, dvs. den del där kristallisering redan skett och vätskedelen av provet, dvs. resterande del av magnesiumesomeprazol vilken fortfarande är i vätskeform måste slås samman. Resultatet av R-enantiomerer var återigen 0,8 % (K.:s utlåtande, s. 15 n.)

R-isomerer som stoppas i reaktionskärlet som del av magnesiumesomeprazol (fast materia) försvinner inte från kärlet, R-isomererna finns kvar i kärlet, men i en vätskeform (upplöst form).

BEVISNING

Parterna har åberopat skriftligt bevisning

Astra Zeneca har som sakkunniga vittnen hört M.B. och E.D.L.

På Krkas begäran har M.H., Krka d.d., B.L., chefsjurist hos Krka d.d. och H.K., hörts som sakkunniga vittnen.

DOMSKÄL***Inledning***

Krka har – enligt vad bolaget vidgått – under tid som patentet var giltigt importerat, lagerhållit, marknadsfört och sålt sitt läkemedel Esomeprazol Krka i Sverige.

AstraZenecas talan om patentintrång för dessa utnyttjanden grundar sig på att Krkas produkt (läkemedel) omfattades av patentkraven 1 och 2 samt 9 och 12. Patentkravet 1 avser en användning av ett magnesiumsalt av (-)-omeprazol med den angivna renheten för framställning av ett läkemedel. Enligt Astra Zeneca anger kravet en tillverkningsprocess. Kravet innebar, enligt bolaget, därför ett s.k. indirekt produktskydd och därmed att läkemedel som tillverkats utomlands enligt det patentskyddade förfarandet föll inom ensamrätten för patentet. Krka menar däremot att kravet är ett ”användningsbegränsat produktkrav”.

Patentkravet 9 avser magnesiumsaltet av (-)-omeprazol med den angivna renheten som sådant, dvs. patentskydd för en produkt.

Patentkraven 2 och 12 anger utföringsformer av det som anges i patentkraven 1 och 9 såtillvida att magnesiumsaltet med den angivna renheten ska vara kristallint.

Omeprazol består – som berörts inledningsvis – av två optiska isomerer (enantiomerer). Den i patentkraven angivna renheten avser endast förhållandet mellan S- och R-enantiomeren av omeprazol, och inte innehåll av eventuella ämnen utöver enantiomererna. Ett enantiomeriskt överskott (e.e.) större än eller lika med 99,8%, innebär att av det ingående magnesiumsaltet av omeprazol utgörs till minst 99,9% av saltets S-enantiomer, även benämnd esomeprazol eller (-)-omeprazol, medan högst 0,1% utgörs av saltets R-enantiomer ($99,9 - 0,1 = 99,8\%$ e.e.).

Det har framkommit att det i Krkas tillverkningsprocess bildas rena kristaller av S-enantiomeren. Huruvida R-formen förekommer i rena kristaller eller i racemiska kristaller är inte av betydelse för målets utgång.

Det har i målet inte gjorts gällande att magnesiumsaltet med angivna minsta renhet inte skulle ha varit nytt. Nyheten av uppfinningarna enligt patentkraven 1 och 9 följer av det rena saltets nyhet.

Patentintrång?

AstraZeneca grundar sin talan på

- att Krka i sin tillverkningsprocess i Slovenien under magnesiumsaltets rening – ett skede i den process under vilket läkemedlet framställs – uppnår den i patentkraven 1 och 9 föreskrivna renheten och
- att läkemedlet Esomeprazol Krka innehåller det rena omeprazolsaltet, dvs. att det däri finns kristaller med den föreskrivna renheten.

M.H., som varit tillverkningschef hos Krka d.d. och alltjämt är anställd i bolaget, har i förhör beskrivit hur tillverkningsprocessen av magnesiumsaltet går till i enlighet med vad Krka uppgett. Han har därvid uppgett att Krka bedriver framställningen av magnesiumsaltet av omeprazol så att 0,2 till 0,6 % av det slutligen framställda saltet utgörs av R-enantiomer. AstraZeneca har inte ifrågasatt detta påstående. Bolaget har inte heller gjort gällande eller presenterat någon utredning om

att den totala mängden omeprazol i läkemedlet Esomeprazol Krka har den föreskrivna enantiomerrenheten.

Enligt patentkravet 1 används ett magnesiumsalt med angiven renhet för framställning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra.

Den inledande frågan blir då om patentkravet 1 ska anses vara ett förfarandekrav för framställning av ett läkemedel, som ostridigt mellan parterna är ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra, varvid det under något skede vid denna framställning använts ett magnesiumsalt med angiven optisk renhet. Eller om patentkravet såvitt avser skyddsomfånget kan jämföras med ett krav avseende användningsbundet produktskydd för ett magnesiumsalt av esomeprazol för behandling av ett visst besvärstillstånd, vilket ska förstås så att det avser användning av det optiskt rena magnesiumsaltet i den färdiga farmaceutiska kompositionen.

Ett patents skyddsomfång bestäms enligt 39 § patentlagen (1967:837) av patentkraven. För förståelsen av patentkraven får ledning hämtas från patentbeskrivningen.

Tingsrätten konstaterar inledningsvis att patentkravet 1 i redaktionellt hänseende kan sägas likna ett s.k. Swiss type-claim, som under 1973 års europeiska patentkonvention (EPC 1973) kunde användas för att skydda ett läkemedel för en ny terapeutisk användning. Denna typ av patentkrav har i praxis utvecklats till att – utöver att ange en ny medicinsk indikation för en känd läkemedelsprodukt – kunna ange såväl en viss behandlingsregim som behandling av en viss patientgrupp, även där indikationen som sådan inte var ny för produkten.

Avgörande för tolkningen av patentkravet 1 är i vilket skede av tillverkningsprocessen det rena saltet ska föreligga. För förståelsen av kravet måste det därför vidare tolkas med ledning av patentbeskrivningen.

I patentbeskrivningen (s. 1, rad 13-16) framhålls det som önskvärt att erhålla föreningar med förbättrade farmakokinetiska och metaboliska egenskaper som kommer att ge en förbättrad terapeutisk profil som t. ex. en lägre grad av variation mellan individer. Det anges vidare att det genom uppfinningen föreslås sådana föreningar som utgörs av enskilda enantiomerer av omeprazol.

Därutöver beskrivs (s. 1, rad 28-31) ett förfarande för beredning av de nya föreningarna i stor skala som en aspekt av uppfinningen. Någon uppfinning av ett sådant förfarande anges dock inte i patentkraven. Krka har också hänvisat till att AstraZeneca i patentet, jämfört med EP 652 872-patentet, utelämnat patentkrav avseende framställning av esomeprazolmagnesium. Tingsrätten kan därför inte finna att de uppfinningar som patentkraven anger löser något framställningstekniskt problem.

Vidare beskrivs (s. 2, rad 14-19) att de optiskt rena salterna är stabila mot racemisering, dvs. omvandling av en enantiomeriskt ren blandning till en blandning där mer än en av enantiomererna föreligger. Det har i målet inte gjorts gällande att stabiliteten har någon fördel i sig, vid sidan av att det går att använda ett enskilt enantiomert salt enligt uppfinningen vid terapi. Förhållandet får därmed anses vara hänförbart till den angivna terapeutiska fördelen, som uppnås när renheten hos S-enantiomeren behålls.

Mot bakgrund av vad nu sagts om en förbättrad terapeutisk profil, står det – enligt tingsrätten – klart att omeprazolsaltet i läkemedlet i dess färdiga form, som ges till patienten, ska bestå av magnesiumsaltet av (-)-omeprazol med en optisk renhet av $\geq 99,8\%$ enantiomeriskt överskott. Patentbeskrivningen kan nämligen inte förstås på annat sätt än att de önskade farmakokinetiska och metaboliska egenskaperna inte erhålls, eller i vart fall uppnås i otillräcklig utsträckning, när renheten understiger den föreskrivna. Patentkravet 1 måste därför förstås så att det avser en användning av produkten esomeprazol med viss renhet i ett läkemedel för behandling av ett visst

besvärstillstånd. Ett indirekt produktskydd utifrån patentkravet 1 måste således avse det färdiga läkemedel som är resultatet av användningen.

En förutsättning för att patentintrång ska föreligga är således att magnesiumsaltet i Esomeprazol Krka är ett magnesiumsalt med den ovan angivna renheten. Ett läkemedel som, i enlighet med AstraZenecas inställning, i och för sig innehåller kristaller av ett magnesiumsalt av S-omeprazol med en optisk renhet av $\geq 99,8\%$ enantiomeriskt överskott men, som också innehåller R-omeprazol i sådan mängd att renheten av den totala mängden omeprazolsalt understiger 99,8% enantiomeriskt överskott, kan inte grunda patentintrång. Förekomsten av en sådan mängd R-omeprazol upphäver nämligen enantiomerrenheten hos saltet i läkemedlet. Som tingsrätten tidigare har konstaterat har AstraZeneca varken gjort gällande eller presenterat någon utredning som visar att omeprazolsaltet i Esomeprazol Krka består av ett magnesiumsalt med angiven renhet. Vilken renhet omeprazolsaltet må ha haft under dess framställning saknar därvid betydelse. Esomeprazol Krka omfattas därför inte av patentkravet 1.

Av den i patentkraven 1 och 9 angivna renheten uttryckt som enantiomeriskt överskott följer att mindre än 0,1 % av omeprazolsaltet får vara R-omeprazol. I ett läkemedel måste den renheten föreligga i en hel doseringsenhet. Patentkravet 9 ger ett produktskydd för ett magnesiumsalt av esomeprazol med föreskriven enantiomerrenhet. Detta kan, som tingsrätten kommit fram till vid bedömningen av patentkravet 1, inte anses omfatta ett omeprazolsalt som i och för sig innehåller S-omeprazol med en optisk renhet av $\geq 99,8\%$ enantiomeriskt överskott, men också innehåller R-omeprazol i sådan mängd att renheten av den totala mängden omeprazolsalt understiger det föreskrivna värdet. AstraZeneca har varken gjort gällande eller visat att den totala mängden omeprazolsalt i en doseringsenhet har den föreskrivna renheten. Esomeprazol Krka omfattas därför inte heller av patentkravet 9.

Då patentkraven 2 och 12 anger utföringsformer, kan de inte omfatta något utöver det som anges i patentkraven 1 och 9. De omfattar därför inte heller Esomeprazol Krka i något avseende.

Tingsrätten finner till följd av vad nu sagts att Krkas utnyttjanden av Esomeprazol Krka inte inneburit intrång i AstraZenecas patent. AstraZenecas fastställelseyrkanden ska därför lämnas utan bifall.

Rättegångskostnader

Utgången av målet innebär att AstraZeneca ska ersätta Krka för rättegångskostnader. Tvist råder inte om skäligheten av den av Krka begärda ersättningen.

HUR MAN ÖVERKLAGAR, se bilaga 3 (DV 401)

Överklagande, ställt till Svea hovrätt, senast den 21 juli 2016. Prövningstillstånd krävs.

Tomas Norström

Annette Carlsson

I avgörandet har f.d. patenträttsrådet Rune Näsman och civ. ing. Andreas Gustafsson deltagit som tekniskt sakkunniga ledamöter.

Bilaga 1

Sverige
(19) SE



Korrigerad översättning av europeisk patentskrift (T9)

(97) Europeiskt publ nr: 1020461 2010:27

(96) Europeiskt ansökningsnr: 00108480.5

(51) Internationell klass:
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(66) Ingivningsdag för ansökan
om europeiskt patent:
1994-05-27

(45) Meddelandedatum för
det europeiska patentet:
2009-07-22

(62) Stamansökans nummer:
0652872

(24) Löpdag: **STOCKHOLMS TINGSRÄTT**
Avd. 5

(30) Prioritetsuppgifter:
1993-05-28 SE 9301830-7

Ink 2010-10-26

Akt.....
Aktbil.....5.....

(54) Benämning:
Användning av alkaliska salter av (-)-enantiomeren av omeprazol

(73) Patenthavare:
AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje SE

(72) Uppfinnare
Per Lennart Lindberg, Mölndal SE
Sverker Von Unge, Fjärås SE

(74) Ombud

(84) Designerade stater:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

EP00108480.5

Området för uppfinningen

Föreliggande uppfinning avser nya föreningar med hög optisk renhet, deras användning inom medicin och deras användning vid tillverkning av farmaceutiska preparat.

5

Bakgrunden till uppfinningen

Föreningen 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, vilken har den allmänna benämningen omeprazol, och de terapeutiskt godtagbara alkaliska salterna av denna beskrivs i dokumentet EP5129 respektive EP124 495. Omeprazol och dess alkaliska salter är effektiva inhibitorer mot utsöndring av magsyra och är användbara medel mot magsår. Föreningarna, som är sulfoxider, har en asymmetrisk mittpunkt i svavelatomen, dvs att de förekommer som två optiska isomerer (enantiomerer). Det är önskvärt att erhålla föreningar med förbättrade farmakokinetiska och metaboliska egenskaper som kommer att ge en förbättrad terapeutisk profil som t ex en lägre grad av variation mellan individer. Genom föreliggande uppfinning föreslås sådana föreningar som utgör nya salter av enskilda enantiomerer av omeprazol.

15

Separationen av enantiomererna av omeprazol i analytisk skala finns beskriven i t ex dokumentet J. Chromatography, 532 (1990), 305-19 och i preparativ skala i dokumentet DE4035455. Det senare har skett med användning av en diastereomerer som separerats och därefter hydrolyserats i en sur lösning. Under de sura förhållanden som krävs för hydrolysen av den förenade gruppen är omeprazol mycket känslig och syran måste snabbt neutraliseras med en bas för undvikande av en nedbrytning av den syrakänsliga föreningen. Vid den ovan nämnda tillämpningen sker detta genom tillsats av reaktionsblandningen, som innehåller koncentrerad svavelsyra, till en koncentrerad lösning av NaOH. Detta är ofördelaktigt eftersom det finns en stor risk för att pH-värden mellan 1-6 uppnås lokalt, vilket skulle vara förstörande för substansen. Vidare kommer en ögonblicklig neutralisering att skapa värme som kommer att vara svår att hantera inom en storskalig produktion.

25

Vid ytterligare en aspekt av föreliggande uppfinning föreslås ett förfarande för beredning av de nya föreningarna enligt uppfinningen i stor skala. Detta nya förfarande kan även användas i stor skala för erhållande av enskilda enantiomerer av omeprazol i neutral form.

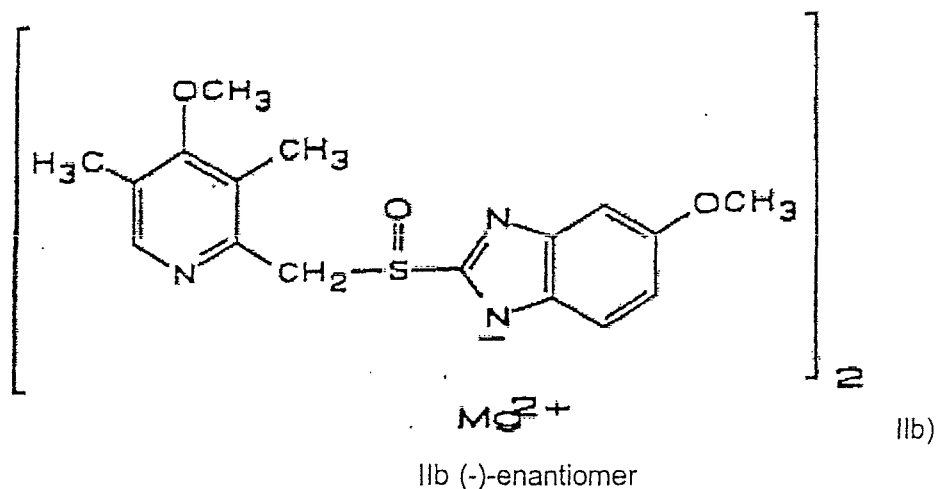
30

Inom tidigare känd teknik finns inget exempel på något isolerat eller karakteriserat salt av optiskt ren omeprazol, dvs av enskilda enantiomerer av omeprazol och inte heller av något isolerat eller karakteriserat salt av någon optiskt ren omeprazolanalog.

35

Detaljerad beskrivning av uppfinningen

Föreliggande uppfinning avser nya optiskt rena magnesiumsalter av omeprazol enligt föreningen IIb



Enligt uppfinningen föreslås ett magnesiumsalt av (-)-omeprazol med en optisk
 5 renhet av $\geq 99,8\%$ e.e. och användningen av ett sådant salt för tillverkning av ett läkemedel
 för inhibering av utsöndringen av magsyra.

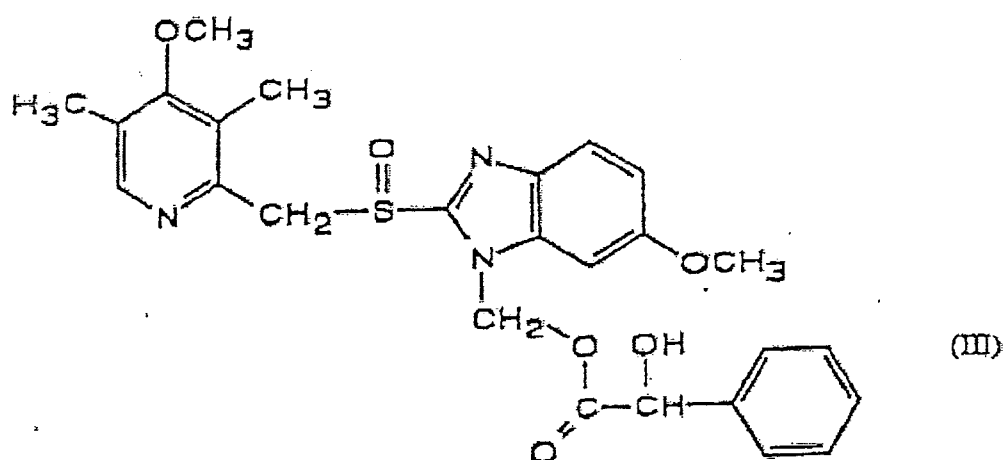
Enskilda enantiomerer av omeprazol har hitintills bara erhållits som siraper och inte
 som kristallina produkter. Med hjälp av det nya specifika förfarandet enligt en aspekt av
 uppfinningen för beredning av de enskilda enantiomererna av omeprazol kan salterna som
 10 definierats genom föreliggande uppfinning erhållas på ett enkelt sätt. Dessutom erhålls
 salterna, även om inte de neutrala formerna, som kristallina produkter. Eftersom det är
 möjligt att rena optiskt rena salter av enantiomerer av omeprazol genom kristallisering kan
 de erhållas med en mycket hög optisk renhet, närmare bestämt $\geq 99,8\%$ enantiomert
 överskott (e.e.) även utgående från ett optiskt förorenat preparat. Vidare är de optiskt rena
 15 salterna stabila mot racemisering både vid neutralt pH och basiskt pH, vilket var förvånande
 eftersom den kända deprotoneringen vid kolatomen mellan pyridinringen och den kirala
 svavelatomen förväntades förorsaka en racemisering under alkaliska förhållanden. Denna
 höga stabilitet mot racemisering gör det möjligt att använda ett enskilt enantiomert salt enligt
 uppfinningen vid terapi.

20 Det specifika förfarandet vid beredning av de enskilda enantiomererna av
 omeprazol beskrivs även här och kan användas för erhållande av de enskilda
 enantiomererna av omeprazol i neutral form liksom även salterna av denna.

Föreningarna enligt uppfinningen kan användas för inhibering av utsöndringen av
 magsyra hos däggdjur och människa. I en mer allmän betydelse kan föreningarna enligt
 25 uppfinningen användas för behandling av magsyrarelaterade sjukdomar och
 inflammatoriska gastrointestinala sjukdomar hos däggdjur och människa som t ex magsår,
 tolvfingertarmssår, refluxesofagit eller gastrit. Vidare kan föreningarna användas för
 behandling av andra gastrointestinala störningar där en gastrisk utsöndningsmotverkande
 effekt är önskvärd, t ex hos patienter som genomgår behandling med NSAID, hos patienter
 30 med gastrinom, och hos patienter med akut övre gastrointestinal blödning. De kan även

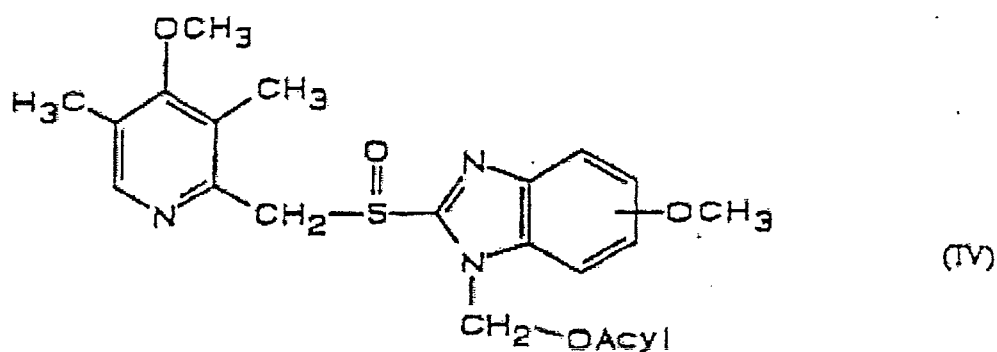
användas hos patienter i en intensivvårdssituation, och före och efter en operation för att förhindra aspiration av syra och stressrelaterad sårbildning. Föreningen enligt uppfinningen kan även användas för behandling eller profylax under inflammatoriska förhållanden hos däggdjur, inklusive människan, särskilt de som involverar lysozymala enzymer. Förhållanden som särskilt kan nämnas är reumatoid artrit och gikt. Föreningen enligt uppfinningen kan även användas vid behandling av psoriasis liksom även vid behandling av infektioner p g a *Helicobacter*.

Föreningen III är en intermediär produkt som används vid det specifika beredningsförfarandet.



Beredning

De optiskt rena föreningarna enligt uppfinningen, dvs de enskilda enantiomererna, bereds genom separation av två stereoisomerer av en diastereomer blandning av följande typ, 5- eller 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1-[acyloximetyl]-1H-benzimidazol, formel IV



varvid metoxisubstituenten i benzimidazoldelen är i position 5 eller 6, och varvid acylradikalen är enligt vad som definieras här nedan, vilket följs av en solvolys av varje separerad diastereomer i en alkalisk lösning. De bildade enskilda enantiomererna av omeprazol isoleras därefter genom neutralisering av vattenhaltiga lösningar av salterna av

de enskilda enantiomererna av omeprazol med ett neutraliseringsmedel som kan utgöras av en syra eller en ester som t ex metylformiat.

Acyldelen av den diastereomera estern kan utgöras av en kiral acylgrupp som t ex mandeloyl och den asymmetriska mittpunkten i den kirala acylgruppen kan uppvisa antingen en R- eller en S-konfiguration.

De diastereomera esterna kan separeras antingen genom kromatografi eller fraktionskristallisering.

Solvolysen sker vanligtvis tillsammans med en bas i ett protiskt lösningsmedel som t ex alkohol eller vatten, men acylgruppen kan även avhydrolyseras av en bas i ett aprotiskt lösningsmedel som t ex dimetylsulfoxid eller dimetylformamid. Den reagerande basen kan utgöras av OH^- eller R^1O^- , där R^1 kan utgöras av varjehanda alkyl- eller arylgrupp.

För att erhålla de optiskt rena Na^+ -salterna, dvs de enskilda enantiomererna av Na^+ -salter av omeprazol behandlas den resulterande föreningen med en bas som t ex NaOH , i ett vattenhaltigt eller icke vattenhaltigt medium, eller med NaOR^2 , varvid R^2 är en alkylgrupp innehållande 1-4 kolatomer, eller med NaNH_2 . Även alkaliska salter där katjonen är Li^+ eller K^+ kan prepareras med användning av litium- eller kaliumsalter av de ovan nämnda baserna. För erhållande av den kristallina formen av Na^+ -saltet föredras tillsats av NaOH i ett icke vattenhaltigt medium som t ex en blandning av 2-butanon och toluen.

För att erhålla de optiskt rena Mg^{2+} -salterna enligt uppfinningen behandlas optiskt rena Na^+ -salter med en vattenlösning av ett oorganiskt magnesiumsalt som t ex MgCl_2 , varpå Mg^{2+} -salterna fälls ut. De optiskt rena Mg^{2+} -salterna kan även prepareras genom behandling av enkla enantiomerer av omeprazol med en bas som t ex $\text{Mg}(\text{OR}^3)_2$, varvid R^3 är en alkylgrupp innehållande 1-4 kolatomer, i en icke vattenhaltig lösning som t ex alkohol (endast för alkoholater), t ex ROH , eller i en ester som t ex tetrahydrofuran. På motsvarande sätt kan även alkaliska salter prepareras där katjonen är Ca^{2+} , med användning av en vattenlösning av ett oorganiskt kalciumsalt som t ex CaCl_2 .

För klinisk användning bereds de enskilda enantiomererna, dvs de optiskt rena föreningarna enligt uppfinningen till farmaceutiska beredningar för oralt, rektalt, parenteralt eller andra tilldelningssätt. De farmaceutiska beredningarna innehåller normalt de enskilda enantiomererna enligt uppfinningen i kombination med farmaceutiskt godtagbar bärare. Bäraren kan vara i form av ett fast ämne, ett halvfast ämne eller ett flytande spädningsmedel eller en kapsel. Dessa farmaceutiska preparat utgör ett annat föremål för uppfinningen. Vanligtvis motsvarar mängden aktiv förening mellan 0,1-95 vikt-% av preparatet, mellan 0,2-20 vikt-% i preparat för parenteral användning och mellan 1-50 vikt-% i preparat för oral tilldelning.

Vid beredningen av farmaceutiska beredningar i form av doseringsenheter för oral tilldelning kan den optiskt rena föreningen blandas med en fast, pulverformad bärare som t ex laktos, saccharos, sorbitol, mannitol, stärkelse, amylopektin, cellulosaderivat, gelatin eller andra lämpliga bärare, stabiliseringssubstanser som t ex alkaliska föreningar, t ex

karbonater, hydroxider och oxider av natrium, kalium, kalcium, magnesium och liknande, liksom även med smörjmedel som t ex magnesiumstearat, kalciumstearat, natriumstearyl-fumarat och polyetylenglykolvaxer. Blandningen behandlas därefter för att bilda granulat eller pressas till tabletter. Granulaten och tabletterna kan beläggas med en enterisk beläggning som skyddar den aktiva föreningen från sur katalyserad nedbrytning så länge som doseringsformen stannar kvar i magsäcken. Den enteriska beläggningen väljs bland farmaceutiskt godtagbara enteriska beläggningssmaterial som t ex bivax, shellack eller filmbildande anjonpolymerer och liknande, om så föredras i kombination med en lämplig mjukgörare. Olika färgämnen kan tillsättas i beläggningen för att göra skillnad mellan tabletter eller granulat med olika mängd av den närvarande aktiva föreningen.

Mjuka gelatinkapslar kan prepareras med kapslar innehållande en blandning av den aktiva föreningen, vegetabilisk olja, fett eller något annat lämpligt bindemedel för mjuka gelatinkapslar. Mjuka gelatinkapslar kan även vara försedda med en enterisk beläggning enligt vad som beskrivits här ovan.

Hårda gelatinkapslar kan innehålla granulat eller granulat av den aktiva föreningen försedda med en enterisk beläggning. Hårda gelatinkapslar kan även innehålla den aktiva föreningen i kombination med en fast pulverformig bärare som t ex laktos, saccharos, sorbitol, mannitol, potatisstärkelse, amylopektin, cellulosaderivat eller gelatin. Kapslarna kan vara försedda med en enterisk beläggning enligt vad som beskrivits här ovan.

Doseringsenheter för rektal tilldelning kan beredas i form av stolpiller vilka innehåller den aktiva substansen blandad med en neutral fet bas, eller de kan beredas i form av en rektal gelatinkapsel som innehåller den aktiva substansen i en blandning med en vegetabilisk olja, paraffinolja eller något annat lämpligt bindemedel för rektala gelatinkapslar, eller de kan beredas i form av ett användningsfärdigt mikrolavemang, eller de kan beredas i form av en torr mikrolavemangberedning som skall rekonstitueras i ett lämpligt lösningsmedel omedelbart innan tilldelning.

Flytande preparat för oral tilldelning kan prepareras i form av siraper eller suspensioner, t ex lösningar eller suspensioner innehållande från 0,2 till 20 vikt-% av den aktiva ingrediensen och resten bestående av socker eller sockeralkoholer och en blandning av etanol, vatten, glycerol, propylenglykol och/eller polyetylenglykol. Om så önskas kan sådana vätskeberedningar innehålla färgmedel, aromämnen, saccharin och karboxymetylcellulosa eller andra förtjockningsmedel. Vätskepreparat för oral tilldelning kan även beredas i form av ett torrt pulver som skall rekonstitueras med ett lämpligt lösningsmedel innan användning.

Lösningar för parenterala tilldelningar kan beredas som lösningar av de optiskt rena föreningarna enligt uppfinningen i farmaceutiskt godtagbara lösningar, företrädesvis i en koncentration från 0,1 till 10 vikt-%. Dessa lösningar kan även innehålla stabiliseringsämnen och/eller buffertämnen och kan tillverkas i olika enhetsdosampuller eller vialer. Lösningar för

parenteral tilldelning kan även beredas som torra preparat för att rekonstrueras med ett lämpligt lösningsmedel extemporerat innan användning.

Den typiska dagliga dosen av den aktiva föreningen kommer att bero på olika faktorer som t ex det individuella kravet hos varje patient, tilldelningsvägen och sjukdomen. I allmänhet kommer orala och parenterala doser att ligga inom området 5-500 mg per dag av aktiv substans.

Uppfinningen illustreras i de följande exemplen.

Exempel 1. Beredning av (-)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolmagnesiumsalt

10 A. (+)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolnatriumsalt (0,165 g, 0,45 mmol) upplöstes i vatten (3 ml). Till denna blandning tillsattes droppvís 2 ml av en vattenlösning av $MgCl_2 \cdot xH_2O$ (46 mg, 0,23 mmol) och den bildade fällningen isolerades genom centrifugering. 85 mg (51%) av produkten erhöles som ett vitt pulver. Produktens optiska renhet (ee) var 99,9% vilket var samma optiska renhet eller bättre än hos utgångsmaterialet. Den optiska renheten fastställdes genom kromatografi i en analytisk kiral kolonn.

$[\alpha]_D^{20} = -128,2^\circ$ (c=1%, metanol).

20 B. Utgångsföreningen i exempel 1A, dvs (+)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolnatriumsalt bereddades enligt följande.

100 mg (0,3 mmol) av (-)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (förorenat med 3% av (+)-isomeren) löstes upp i 1 ml av 2-butanon under omrörning. 60 μ l av en vattenlösning av 5,0 M natriumhydroxid och 2 ml toluen tillsattes. Den resulterande blandningen var icke homogen. För att erhålla en klar lösning tillsattes mer 2-butanon (ca 1 ml) och blandningen omrördes i rumstemperatur under natten. Den bildade fällningen filtrerades bort och tvättades med eter. 51 mg (46%) av rubrikföreningen erhöles som vita kristaller med smältpunkt (upplösning) vid 246-248°C. Den optiska renheten (e.e.) som analyserades genom kiral kolonnkromatografi motsvarande $\geq 99,8\%$. $[\alpha]_D^{20} = +42,8^\circ$ (c=0,5%, vatten).

Här nedan anges NMR-data (1B).

35 C. Utgångsföreningen i exempel 1B, dvs (-)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol bereddades enligt följande.

0,23 g (0,45 mmol) av den mer hydrofila diastereomeren av 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]-(R/S)-sulfinyl]-1-[(R)-mandeloyloximetyl]-

- 5 $1H$ -benzimidazol upplöstes i 15 ml metanol. En lösning med 36 mg (0,9 mmol) natriumhydroxid i 0,45 ml vatten tillsattes och efter 10 minuter förångades blandningen i en rotationsförångare. Resten delades upp mellan 15 ml vatten och 15 ml diklormetan. Den organiska lösningen extraherades med 15 ml vatten och till de kombinerade vattenlösningarna tillsattes 85 μ l (1,4 mmol) metylformiat. Efter 15 minuter extraherades blandningen med 3x10 ml diklormetan. Den organiska lösningen torkades över Na_2SO_4 och förångades därefter. 0,12 g (77%) av rubrikföreningen erhöles som en färglös sirap. Den optiska renheten (e.e.) som analyserades genom kiral kolonnkromatografi motsvarade 94%. $[\alpha]_D^{20} = -155^\circ$ ($c=0,5\%$, kloroform). NMR-data anges här nedan (1C). Beredningen av utgångsföreningen i exempel 1C beskrivs i exempel 2B.
- 10

Exempel NMR-data δ ppm

Lösningsmedel

- 1B. DMSO- d_6 2,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,37
500 MHz (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,21 (s, 1H),
- 1C. $CDCl_3$ 2,18 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,83 (s, 3H),
300 MHz 4,77 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), $\approx 7,0$ (b, 1H), $\approx 7,5$ (b, 1H), 8,19 (s, 1H).

- 15 Beredningen av de syntetiska intermediära produkterna enligt uppfinningen kommer att beskrivas i de följande exemplen.

Exempel 2

- 20 A. Beredning av 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]-(R/S)-sulfiny]-1-[(R)-mandeloyloxymetyl]- $1H$ -benzimidazol

- 25 En lösning av 3,4 g natriumhydroxid i 40 ml vatten tillsattes till en blandning av 14,4 g (42 mmol) tetrabutylammoniumvätesulfat och 6,4 g (42 mmol) (R)-(-)-mandelsyra. Blandningen extraherades med 400 ml kloroform. Efter separation värmdes det organiska extraktet upp till återloppskokning med 16,6 g (42 mmol) av racematen av 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]-sulfiny]-1-[klormetyl]- $1H$ -benzimidazol.

- 30 Förångningen av lösningsmedlet följdes av en utspädning med 100 ml diklormetan och 700 ml etylacetat. Blandningen tvättades med 3x200 ml vatten och den organiska lösningen torkades över $MgSO_4$ och förångades därefter.

Råmaterialet renades genom omkristallisering från 100 ml acetonitril, vilket gav 8,1 g av rubrikföreningen (38%) som en diastereomer blandning.

NMR-data anges här nedan (2A).

- 5 B. Separation av den mer hydrofila diastereomeren av 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]-(R/S)-sulfinyl]-1-[(R)-mandeloyloxymetyl]-1H-benzimidazol

10 Diastereomererna av rubrikföreningen i ovanstående A separerades med användning av kromatografi med omkastad fas (HPLC). Approximativt 300 mg av den diastereomera blandningen löstes upp i 10 ml varm acetonitril som spädades med 10 ml av en blandning av vattenhaltigt 0,1 M ammoniumacetat och acetonitril (70/30). Lösningen sprutades in i kolonnen och föreningarna eluerades med en blandning av vattenhaltigt 0,1 M ammoniumacetat och
15 acetonitril (70/30). Den mer hydrofila isomeren var lättare att erhålla ren än den mindre hydrofila. Uppbearbetningsproceduren för den fraktion som innehöll ren isomer var enligt följande : extraktion med diklormetan, tvättning av den organiska lösningen med en 5% vattenlösning av natriumvätekarbonat, torkning över Na₂SO₄ och förångning av lösningsmedlet i en rotationsförångare
20 (i slutet av förångningen underlättades avlägsnandet av acetonitrilen genom tillägg av mer diklormetan). Med användning av 1,2 g av den diastereomera blandningen genom ovan nämnd teknik erhöles den mer hydrofila isomeren, 410 mg, i ett rent tillstånd som en färglös sirap.

25 NMR-data anges här nedan (2B).

Exempel 3

- 30 A. Beredning av 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]-(R/S)-sulfinyl]-1-[(S)-mandeloyloxymetyl]-1H-benzimidazol

35 Produkten erhöles utgående från 8,1 g (202 mmol) natriumhydroxid i 100 ml vatten, 34,4 g (101 mmol) tetrabutylammoniumvätesulfat, 15,4 g (101 mmol) (S)-(+)-mandelsyra och 39,9 (101 mmol) av racematen av 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]-sulfinyl]-1-[klormetyl]-1H-benzimidazol med användning av samma procedur som i exempel 2A. En omkristallisering utgående från 100 ml acetonitril gav 21,3 g, dvs 41% av rubrikföreningen som en diastereomer blandning.

NMR-data anges här nedan (3A).

- B. Separation av den mer hydrofila diastereomeren av 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]-(R/S)-sulfinyl]-1-[(S)-mandeloyloximetyl]-1H-benzimidazol

5

Diastereomererna enligt rubrikföreningen i A här ovan separerades med användning av en kromatografi med omkastad fas (HPLC) på samma sätt som i exempel 2B, men med användning av den diastereomera blandningen av 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]-(R/S)-sulfinyl]-1-[(S)-mandeloyloximetyl]-1H-benzimidazol i stället för den (R)-mandelester som används i exempel 2B. Med användning av 2,1 g av den diastereomera blandningen erhöles den mer hydrofila isomeren, 760 mg, i ett rent tillstånd som en färglös sirap.

10

15

NMR-data anges här nedan (3B).

<u>Exempel</u>	NMR-data δ ppm
<u>Lösningsmedel</u>	
2A. CDCl ₃	2,18 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H),
.....500 MHz	3,77(s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,0 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).
2B. CDCl ₃	2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H),
.....500 MHz	4,80(d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H)
3A. CDCl ₃	2,19 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,77
.....500 MHz	(s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,0 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).
3B. CDCl ₃	2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,80
500 MHz	(d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,37 (m, 2H) 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

Stabiliteten gentemot racemisering vid olika pH-värden

Stabiliteten hos den optiskt rena föreningen enligt uppfinningen med avseende på racemisering uppmättes vid låga koncentrationer i en kyl i buffertvattenlösningar vid pH-värden på 8, 9,3, 10 och 11,2. Den stereokemiska stabiliteten uppmättes genom en jämförelse av den optiska renheten för (-)-isomeren av 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol i en buffertlösning omedelbart efter upplösning och efter flera dagar. Mätningen utfördes genom kromatografi på en analytisk chiral kolonn. Den överraskande höga stereokemiska stabiliteten under alkaliska förhållanden för föreningen enligt uppfinningen exemplifieras genom det faktum att ingen racemisering för testföreningen uppnåddes vid pH 11,2, inte ens efter 21 dagar. Vid ett pH-värde på 8, 9,3 och 10 är den kemiska nedbrytningen av föreningen mer tydlig, vilket gör det svårare att utföra mätningen av racemiseringen, men inte vid något av dessa pH-värden erhöles emellertid en detekterbar racemisering efter 16 dagar.

EP00108480.5

Patentkrav

1. Användning av ett magnesiumsalt av (-)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol ((-)-omeprazol) med en optisk renhet av $\geq 99,8\%$ enantiomeriskt överskott (e.e.) för framställning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra.

2. Användning enligt patentkrav 1, varvid saltet är kristallint.

3. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, varvid läkemedlet är avsett för behandling av en magsyrarelaterad sjukdom och/eller en inflammatorisk gastrointestinal sjukdom.

4. Användning enligt patentkrav 3, varvid sjukdomen är ett magsår, ett tolvfingertarmssår, refluxesofagit eller gastrit.

5. Användning enligt patentkrav 4, varvid sjukdomen är refluxesofagit.

6. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, varvid patienten genomgår behandling med NSAID, uppvisar ett gastrinom och/eller uppvisar en akut övre gastrointestinal blödning.

7. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, varvid läkemedlet är avsett för behandling av en patient i en intensivvårdssituation och/eller är avsett att användas före och efter operation för att förebygga aspiration av syra och magsår orsakade av stress.

8. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, varvid läkemedlet används vid behandlingen av en infektion orsakad av *Helicobacter*.

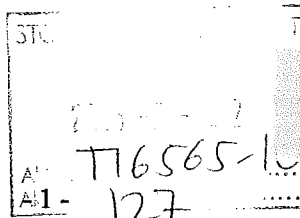
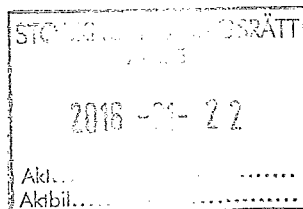
9. Magnesiumsalt av (-)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol ((-)-omeprazol) med en optisk renhet av $\geq 99,8\%$ enantiomeriskt överskott (e.e.).

10. Salt enligt patentkrav 9 för användning vid terapi.

11. Salt enligt patentkrav 10 för användning vid behandling eller profilax vid ett förhållande enligt vad som definieras i något av patentkraven 3 - 8.

12. Salt enligt något av patentkraven 9 - 11 som är kristallint.

13. Farmaceutisk beredning av ett salt enligt något av patentkraven 9 - 12 tillsammans med en farmaceutiskt godtagbar bärare.



Bilaga 2

EP1020461

Patentkrav

1. Användning av ett magnesiumsalt av (-)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol ((-)-omeprazol) med en optisk renhet av
5 ≥99,8% enantiomeriskt överskott (e.e.) för framställning av ett läkemedel för inhibering av utsöndringen av magsyra.
2. Användning enligt patentkrav 1, varvid saltet är kristallint.
- 10 3. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, varvid läkemedlet är avsett för behandling av en magsyrarelaterad sjukdom och/eller en inflammatorisk gastrointestinal sjukdom.
4. Användning enligt patentkrav 3, varvid sjukdomen är ett magsår, ett
15 tolvfingertarmssår, refluxesofagit eller gastrit.
5. Användning enligt patentkrav 4, varvid sjukdomen är refluxesofagit.
6. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, varvid patienten genomgår behandling
20 med NSAID, uppvisar ett gastrinom och/eller uppvisar en akut övre gastrointestinal blödning.
7. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, varvid läkemedlet är avsett för
25 behandling av en patient i en intensivvårdssituation och/eller är avsett att användas före och efter operation för att förebygga aspiration av syra och magsår orsakade av stress.
8. Användning enligt patentkrav 1 eller 2, varvid läkemedlet används vid
 behandlingen av en infektion orsakad av *Helicobacter*.
- 30 9. Magnesiumsalt av (-)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol ((-)-omeprazol) med en optisk renhet av
 ≥99,8% enantiomeriskt överskott (e.e.).

10. Salt enligt patentkrav 9 för användning vid terapi.
11. Salt enligt patentkrav 10 för användning vid behandling av ett förhållande enligt vad som definieras i något av patentkraven 3 - 8.

5

12. Salt enligt något av patentkraven 9 - 11 som är kristallint.
13. Farmaceutisk beredning av ett salt enligt något av patentkraven 9 - 12 tillsammans med en farmaceutiskt godtagbar bärare.



SVERIGES DOMSTOLAR

ANVISNING FÖR ÖVERKLAGANDE - DOM I TVISTEMÅL

Den som vill överklaga tingsrättens dom, eller ett i domen intaget beslut, ska göra detta skriftligen.

Skrivelsen ska skickas eller lämnas till tingsrätten. Överklagandet prövas av den hovrätt som finns angiven i slutet av domen.

Överklagandet ska ha kommit in till tingsrätten **inom tre veckor** från domens datum. Sista dagen för överklagande finns angiven på sista sidan i domen.

Har ena parten överklagat domen i rätt tid, får också motparten överklaga domen (s.k. **anslutningsöverklagande**) även om den vanliga tiden för överklagande har gått ut. Överklagandet ska också i detta fall skickas eller lämnas till tingsrätten och det måste ha kommit in till tingsrätten **inom en vecka** från den i domen angivna sista dagen för överklagande. **Om det första överklagandet återkallas eller förfaller kan inte heller anslutningsöverklagandet prövas.**

Samma regler som för part gäller för den som inte är part eller intervenient och som vill överklaga ett **i domen intaget beslut** som angår honom eller henne. I fråga om sådant beslut finns dock inte någon möjlighet till anslutningsöverklagande.

För att ett överklagande ska kunna tas upp i hovrätten fordras att **prövningstillstånd** meddelas. Hovrätten lämnar prövningstillstånd om

1. det finns anledning att betvivla riktigheten av det slut som tingsrätten har kommit till,
2. det inte utan att sådant tillstånd meddelas går att bedöma riktigheten av det slut som tingsrätten har kommit till,
3. det är av vikt för ledning av rättstillämpningen att överklagandet prövas av högre rätt, eller
4. det annars finns synnerliga skäl att pröva överklagandet.

Om prövningstillstånd inte meddelas står tingsrättens avgörande fast. Det är därför viktigt att det klart och tydligt framgår av överklagandet till hovrätten varför klaganden anser att prövningstillstånd bör meddelas.

Skrivelsen med överklagande ska innehålla uppgifter om

1. den dom som överklagas med angivande av tingsrättens namn samt dag och nummer för domen,
2. parternas namn och hemvist och om möjligt deras postadresser, yrken, personnummer och telefonnummer, varvid parterna benämns klagande respektive motpart,
3. den ändring av tingsrättens dom som klaganden vill få till stånd,
4. grunderna (skälen) för överklagandet och i vilket avseende tingsrättens domskäl enligt klagandens mening är oriktiga,
5. de omständigheter som åberopas till stöd för att prövningstillstånd ska meddelas, samt
6. de bevis som åberopas och vad som ska styrkas med varje bevis.

Har en omständighet eller ett bevis som åberopas i hovrätten inte lagts fram tidigare, ska klaganden i mål där förlikning om saken är tillåten förklara anledningen till varför omständigheten eller beviset inte åberopats i tingsrätten. Skriftliga bevis som inte lagts fram tidigare ska ges in samtidigt med överklagandet. Vill klaganden att det ska hållas ett förnyat förhör eller en förnyad syn på stället, ska han eller hon ange det och skälen till detta. Klaganden ska också ange om han eller hon vill att motparten ska infinna sig personligen vid huvudförhandling i hovrätten.

Skrivelsen ska vara undertecknad av klaganden eller hans/hennes ombud.

Ytterligare upplysningar lämnas av tingsrätten. Adress och telefonnummer finns på första sidan av domen.

Om ni tidigare informerats om att förenklad delgivning kan komma att användas med er i målet/ärendet, kan sådant delgivningssätt också komma att användas med er i högre instanser om någon överklagar avgörandet dit.