

Vzgr Rb Den Haag, 13 juli 2007, Applera v Stratagene

Applied Biosystem Real-Time PCR systeem



OCTROOIRECHT

Nietigheid

Afsplitsing in strijd met artikel 76(1) EOV?

[Gelet op beslissing Grote Kamer van Beroep niet aannemelijk dat in voortgezette oppositie octrooi zal worden vernietigd wegens strijd met artikel 76 EOV](#)

De bedoelde rechtsvraag is inmiddels, 28 juni 2007, ontkennend beantwoord door de Grote Kamer van Beroep in de zaak G 1/05 (B9 4306). Samengevat oordeelt de Grote Kamer van Beroep dat afgesplitste aanvragen mogen worden aangepast tijdens de procedure en weer tot de oorspronkelijke materie uit de moederaanvraag worden beperkt. De afgesplitste aanvragen zijn alsdan geldig ingediend ook als ze uitbreiding van materie ten opzichte van de eerdere aanvraag meebrengen. In het licht van de beslissing G 1/05 is zonder meer niet aannemelijk dat in de voortgezette oppositie EP 562 wegens strijd met artikel 76 lid 1 EOV alsnog zal worden vernietigd. Naar voorlopig oordeel slaagt dit onderdeel van het verweer niet.

Niet nieuwechadelijk proefschrift

[Onvoldoende aannemelijk dat geopenbaarde systeem geschikt is voor een geautomatiseerd OCR-proces](#)

Voorshands is de voorzieningenrechter dan ook van oordeel dat Stratagene cs onvoldoende aannemelijk hebben gemaakt dat het in het proefschrift van Otten geopenbaarde systeem geschikt is voor een geautomatiseerd PCR proces, nog minder wordt in dit document een geautomatiseerd PCR proces in zijn geheel geopenbaard. Het document is dan ook niet nieuwechadelijk.

Inventiviteit

[het door Otten beschreven systeem suggereert op geen enkele wijze de oplossing van het met de uitvinding opgeloste probleem](#)

In de Q β techniek, bijvoorbeeld Otten, was bekend dat de detectiestof in het begin van de reactie kon worden toegevoegd. Dit is bij de RNA Q β amplificatie ook lo-

gisch omdat het proces in beginsel batch gewijs verloopt en niet cyclisch. De interferentie van de detectiestof met het uitgangsmateriaal is bij Otten evenwel geen probleem doch eerder een doel. Het apparaat van Otten is immers bestemd voor Evolutionsexperimenten. Hierbij is het is niet de bedoeling een grotere hoeveelheid te krijgen van hetzelfde uitgangsmateriaal maar wordt er juist naar gestreefd dat het uitgangsmateriaal muteert tot een gewenst materiaal. Tezamen betekent dit dat het door Otten beschreven systeem op geen enkele wijze de oplossing van het met de uitvinding opgeloste probleem suggereert. Otten is dan ook geenszins als Closest Prior Art aan te merken. Het biedt geen basis voor een betwisting van de inventiviteit van EP 562.

Herziening materiaal oppositie

[Geen herziening oordeel Technische Kamer van Beroep in kort geding](#)

Tezamen betekent dit dat Stratagene cs de voorzieningenrechter vragen in wezen hetzelfde materiaal opnieuw te beoordelen en daarbij dezelfde maatstaf te hanteren. (...). Onder deze omstandigheden kan het voorlopig oordeel van de voorzieningenrechter niet anders zijn dan het oordeel van de Technische Kamer van Beroep. Voorshands moet derhalve worden aangenomen dat dit document niet openbaar toegankelijk was.

Indirecte inbreuk onvoldoende aannemelijk

[onvoldoende aannemelijk gemaakt dat de door Stratagene geleverde hulpstoffen geschikt en bestemd zijn voor toepassing van EP 562.](#)

Het verbod van indirecte inbreuk ziet met name op de levering van reagentia voor nucleïnezuuramplificatie en detecteerbare nucleïnezuurbindend middelen. Tegenover de betwisting door Stratagene cs heeft Applera onvoldoende aannemelijk gemaakt dat de door Stratagene geleverde hulpstoffen geschikt en bestemd zijn voor toepassing van EP 562. Het verbod zal daarom worden beperkt tot de verkoop en andere verhandeling van de inbreukmakend systemen.

PROCESRECHT

Geen grensoverschrijdend verbod

[Validatie in andere landen niet inzichtelijk gemaakt](#)

Applera vordert een grensoverschrijdend verbod. Applera heeft echter niet inzichtelijk gemaakt dat EP 562 in al de landen waarover het verbod zich zou moeten uitstrekken is gevalideerd, en nog minder heeft zij duidelijkheid heeft verschaft in welke omvang het octrooi in die landen geldt. Voorshands gaat de voorzieningenrechter ervan uit dat alleen in Nederland een akte van gedeeltelijke afstand van het octrooi is ingeschreven. Het verbod zal daarom alleen worden toegewezen voor Nederland.

Proceskosten

[€ 133.553 aan proceskosten mede in verband met bewijsbeslagen – dat inbreuk niet weersproken wordt neemt rechtvaardiging beslag niet weg](#)

De beslagen zijn gelegd ter bescherming van bewijs van inbreuk. Zij hebben Applera desalniettemin ook de gelegenheid gegeven – conform haar bedoeling – onderzoek te doen ter vaststelling van de inbreuk. Achteraf bezien zijn de beslagen niet van grote waarde gebleken nu Stratagene cs de inbreuk niet hebben weersproken. Dat neemt echter de rechtvaardiging voor de beslagen niet weg. Ten tijde van de beslagen was er voor Applera reden om rekening te houden met een fundamenteel inbreukverweer zoals Stratagene Corporation dat ook heeft gedaan in de Duitse procedure. Dit brengt met zich mee dat ook de kosten van de beslagen, waaraan ook een groot deel van de kosten van de octrooigemachtigde zijn toe te rekenen, door Stratagene cs moeten worden vergoed. De door Applera opgegeven kosten bedragen € 133.553,32 en zijn overigens niet betwist. Stratagene zal tot betaling van genoemd bedrag worden veroordeeld.

Vindplaatsen: IER 2007, nr. 93, p. 344; BIE 2008, nr. 7, p. 64.

Vzgr Rb Den Haag, 13 juli 2007

(Chr.A.J.F.M. Hensen)

(...).

zaaknummer / rolnummer: 287721 / KG ZA 07-586

Vonnis in kort geding van 13 juli 2007

in de zaak van

de vennootschap naar vreemd recht,

APPLERA CORPORATION,

gevestigd te Foster City, Californië, Verenigde Staten

eiseres,

procureur mr. W.E. Pors,

advocaat mr. W.E. Pors te Den Haag,

tegen

1. de vennootschap naar vreemd recht,

STRATAGENE CORPORATION,

gevestigd te La Jolla, Californië, Verenigde Staten,

2. de vennootschap naar vreemd recht,

BIOCREST CORPORATION,

gevestigd te La Jolla, Californië, Verenigde Staten,

3. de vennootschap naar vreemd recht,

BIOCREST MANUFACTURING L.P.,

gevestigd te Cedar Creek, Texas, Verenigde Staten,

4. de besloten vennootschap,

BIO CREST B.V.,

hoofd STRATAGENE EUROPE,

gevestigd te Amsterdam Zuidoost,

5. de besloten vennootschap,

BIO-CONNECT B.V.,

gevestigd te Huissen,

gedaagden,

procureur mr. W. Heemskerk,

advocaten mrs. P.J.M. Steinhäuser en A.E. Heezius te

Amsterdam. Partijen zullen hierna Applera en Stratagene cs voor gedaagden tezamen genoemd worden.

1. Het procesverloop

1.1. Bij exploit van 23 mei 2007 heeft Applera Stratagene cs gedagvaard om te verschijnen op de zitting van 4 juli 2007 bij de voorzieningenrechter van deze recht-

bank. Voorafgaand aan de zitting heeft Applera 19 producties en een dossier betreffende de gelegde beslagen overgelegd alsmede een opgave van de gemaakte proceskosten. Stratagene cs hebben 23 producties en een kostenopgave in geding gebracht.

1.2. De raadsman van Applera bijgestaan door de octrooigemachtigde dr. ir. H.W. Prins heeft de vorderingen aan de hand van pleitnotities en producties nader toegelicht. De advocaten van Stratagene cs hebben, eveneens aan de hand van pleitnotities en producties, verweer gevoerd met conclusie tot afwijzing van de vorderingen.

1.3. Partijen hebben vervolgens vonnis gevraagd, onder overlegging van stukken, waaronder de pleitnotities en opgaven van gemaakte kosten voor de procedure.

2. De feiten

2.1. Applera is houdster van het [Europese octrooi EP 0 872 562](#), hierna ook aangeduid als EP 562. De verlening van EP 562 is gepubliceerd op 11 september 2002, met prioriteitsdatum 2 mei 1991 en is van kracht voor onder meer Nederland.

2.2. De conclusies van EP 562 luiden in de B1 publicatie in de authentieke Engelse taal als volgt:

1. An apparatus for monitoring a nucleic acid amplification reaction over multiple thermal cycles, comprising:

(a) a thermal cycler capable of alternately heating and cooling, in a reaction vessel, an amplification reaction mixture comprising a target nucleic acid, reagents for nucleic acid amplification, and a detectable nucleic acid binding agent; and

(b) an optical system including a detector operable to detect an optical signal related to the amount or amplified nucleic acid in the reaction mixture over a multiple-cycle period, without opening the reaction vessel once the amplification reaction is initiated.

2. The apparatus of claim 1, wherein the thermal cycler is capable of alternately heating and cooling a plurality of reaction vessels, each containing an amplification reaction mixture.

3. The apparatus of claim 1 or 2, wherein the detector, in detecting the optical signal, is operable to sample optical signal values over multiple thermal cycles.

4. The apparatus of any one of the preceding claims wherein the detector is operable to detect a fluorescence optical signal.

5. The apparatus of claim 4 wherein the detector is operable to detect a fluorescence optical signal at a wavelength at or about 570 nm,

6. The apparatus of any one of the preceding claims, wherein the optical system includes a fiber optic cable.

7. The apparatus of any one of the preceding claims, further comprising a reaction vessel adapted to contain an amplification reaction mixture comprising a target nucleic acid, reagents for nucleic acid amplification, and a detectable nucleic acid binding agent.

8. The apparatus of claim 7 which comprises a plurality of reaction vessels, each adapted to contain an amplification reaction mixture.

9. *The apparatus of claim 7 or 8, wherein the reaction vessel(s) include a clear or translucent cap optically coupled to the detector.*

10. *Use of an apparatus according to any one of the preceding claims for monitoring a nucleic acid amplification reaction over multiple thermal cycles.*

2.3. De Nederlandse vertaling van deze conclusie luidt als volgt:

1. *Inrichting voor het volgen van een nucleïnezuuramplificatiereactie over meerdere temperatuurcycli, omvattende:*

(a) *een thermocycler die in staat is tot het in een reactievat afwisselend verwarmen en afkoelen van een amplificatiereactiemengsel omvattende een doelwitnucleïnezuur, reagentia voor nucleïnezuuramplificatie en een detecteerbaar nucleïnezuurbindend middel; en*

(b) *een optisch systeem omvattende een detector die in staat is een optisch signaal te detecteren dat gerelateerd is aan de hoeveelheid geamplificeerd nucleïnezuur in het reactiemengsel over een periode van meerdere cycli, zonder het reactievat te openen nadat de amplificatiereactie eenmaal is gestart.*

2. *Inrichting volgens conclusie 1, waarbij de thermocycler in staat is tot het afwisselend verwarmen en afkoelen van meerdere reactievaten die elk een amplificatiereactiemengsel bevatten.*

3. *Inrichting volgens conclusie 1 of 2, waarbij de detector bij het detecteren van het optische signaal optische signaalwaarden over meerdere temperatuurcycli kan bemonsteren.*

4. *Inrichting volgens één der voorgaande conclusies, waarbij de detector in staat is een optisch fluorescentiesignaal te detecteren.*

5. *Inrichting volgens conclusie 4, waarbij de detector in staat is een optisch fluorescentiesignaal te detecteren bij een golflengte van 570 of ongeveer 570 nm.*

6. *Inrichting volgens één der voorgaande conclusies, waarbij het optische systeem een vezeloptische kabel omvat.*

7. *Inrichting volgens één der voorgaande conclusies, verder omvattende een reactievat dat zo is uitgevoerd dat het een amplificatiereactiemengsel kan bevatten omvattende een doelwitnucleïnezuur, reagentia voor nucleïnezuuramplificatie en een detecteerbaar nucleïnezuurbindend middel.*

8. *Inrichting volgens conclusie 7, die meerdere reactievaten omvat die elk geschikt zijn om een amplificatiereactiemengsel te bevatten.*

9. *Inrichting volgens conclusie 7 of 8, waarbij de één of meer reactievaten een heldere of doorzichtige dop bevatten die optisch gekoppeld is aan de detector.*

10. *Gebruik van een inrichting volgens één der voorgaande conclusies voor het volgen van een nucleïnezuuramplificatiereactie over meerdere temperatuurcycli.*

2.4. Tegen EP 562 is door een aantal partijen oppositie ingesteld, waaronder Stratagene Corporation als interveniënt in het beroep bij de Technische Afdeling van Beroep. Naar aanleiding van de mondelinge behandeling op 8 december 2004 is EP 562 door de Oppositie Afdeling van het EOB herroepen, waartegen Applera

beroep heeft ingesteld. Tijdens de mondelinge behandeling op 6 juli 2006 heeft de Technische Afdeling van Beroep van het EOB de beslissing van de Oppositie Afdeling vernietigd en het octrooi in een ietwat gewijzigde vorm in stand gelaten. De wijzigingen welke door Applera waren voorgesteld betreffen de hoofdconclusie. De wijzigingen zijn in de weergave van de gewijzigde conclusie hieronder kenbaar gemaakt door een onderstreping.

2.5. Conclusie 1 luidt na vorenbedoelde wijzigingen in de authentieke Engelse taal als volgt:

1. *An apparatus for monitoring a polymerase chain reaction (PCR) for nucleic acid amplification over multiple thermal cycles, comprising:*

(a) *a thermal cyclor for carrying out an automated PCR process, said thermal cyclor capable of alternately heating and cooling, in a reaction vessel, a PCR amplification reaction mixture comprising a target DNA, reagents for said nucleic acid amplification, and a detectable nucleic acid binding agent; and*

(b) *an optical system including a detector operable to detect an optical signal related to the amount of amplified nucleic acid in the reaction mixture over a multiple-cycle period, without opening the reaction vessel once the amplification reaction is initiated.*

In Nederlandse vertaling:

1. *Inrichting voor het volgen van een polymerasekettingreactie (PCR) voor nucleïnezuuramplificatie over meerdere thermale cycli, omvattende:*

(a) *een thermocycler voor het uitvoeren van een geautomatiseerde PCRwerkwijze waarbij de genoemde thermocycler in staat is tot het in een reactievat afwisselend verwarmen en afkoelen van een PCR-amplificatiereactiemengsel omvattende een target DNA, reagentia voor de genoemde nucleïnezuuramplificatie en een detecteerbaar nucleïnezuurbindend middel; en*

(b) *een optisch systeem omvattende een detector die in staat is een optisch signaal te detecteren dat gerelateerd is aan de hoeveelheid geamplificeerd nucleïnezuur in het reactiemengsel over een periode van meerdere cycli, zonder het reactievat te openen nadat de amplificatiereactie eenmaal is gestart.*

2.6. De oppositie is terugverwezen naar de oppositieafdeling voor een beoordeling van de inventiviteit en van de nawerkbaarheid.

2.7. Op 12 april 2007 heeft Applera gedeeltelijk afstand gedaan van de materie van EP 562 en daartoe een akte met de geamendeerde conclusies in het Nederlandse octrooiregister doen inschrijven.

2.8. Stratagene Corporation (gedaagde sub 1) is het moederbedrijf van onder meer Biocrest Corporation (gedaagde sub 2), Biocrest Manufacturing L.P. (gedaagde sub 3) en Bio Crest BV (gedaagde sub 4). De fabricage van de litigieuze apparaten wordt in de Verenigde Staten verricht door de dochtervennootschap Biocrest Manufacturing L.P. Deze apparaten worden verhandeld door Biocrest Corporation. Bio Crest BV is verantwoordelijk voor de verkoop en distributie van de apparaten in Nederland en de West Europese landen. Deze onderneming voert ook de handelsnaam Stratagene

ne Europe. Bio Connect BV is gespecialiseerd is in de verkoop van apparatuur en producten in de biotechnologie. Zij is agent van meerdere fabrikanten. Sinds begin 2007 is zij agent van Bio Crest BV voor de verkoop van de Stratagene producten in de Benelux.

2.9. "Stratagene" biedt via de website www.stratagene.com de Mx3000P, Mx3005P en Mx4000 quantitative PCR systemen aan.

2.10. Applera heeft met verloop van de voorzieningenrechter te Amsterdam bij Bio Crest BV een beschrijving gemaakt van inbreukmakende producten en bewijsbeslag gelegd op telkens één exemplaar van de thermocyclers van de systemen Mx3000P, Mx3005P en Mx4000. Daarnaast is met verloop van de voorzieningrechter te Arnhem beslag gelegd onder Bio Connect BV.

2.11. Bij vonnis van 14 juni 2007 heeft het Landgericht Düsseldorf op vordering van Applera, kort gezegd, Stratagene Corporation verboden inbreuk te maken op de geamendeerde eerste conclusie van EP 562.

3. Het geschil

3.1. Applera vordert uitvoerbaar bij voorraad – zakelijk weergegeven – het volgende:

1. Gedaagde sub 1 tot en met 3 met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis iedere directe of indirecte inbreuk op EP 562 te verbieden in Nederland, met name door de verkoop of andere verhandeling van real-time thermocyclers en nader met name door de verkoop of andere verhandeling van de combinaties van reagentia voor nucleïnezuuramplificatie en detecteerbare nucleïnezuurbindend middelen en thermocycler Mx3000P System en/of Mx3005P System en/of Mx4000P System dan wel de afzonderlijke componenten van die systemen;
2. Gedaagde sub 4, Bio Crest BV, met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis iedere directe of indirecte inbreuk op EP 562 te verbieden in Nederland, alsmede in België, Denemarken, Frankrijk, Italië, Lichtenstein, Oostenrijk, Spanje, Zweden en Zwitserland met name door de verkoop of andere verhandeling van real-time thermocyclers en nader met name door de verkoop of andere verhandeling van de combinaties van reagentia voor nucleïnezuuramplificatie en detecteerbare nucleïnezuurbindend middelen en thermocycler Mx3000P System en/of Mx3005P System en/of Mx4000P System dan wel de afzonderlijke componenten van die systemen;
3. Gedaagde sub 5, Bio-Connect BV, met onmiddellijke ingang na betekening van het te dezen te wijzen vonnis iedere directe of indirecte inbreuk op EP 562 te verbieden in Nederland en in België, met name door de verkoop of andere verhandeling van real-time thermocyclers en nader met name door de verkoop of andere verhandeling van de combinaties van reagentia voor nucleïnezuuramplificatie en detecteerbare nucleïnezuurbindend middelen en thermocycler Mx3000P System en/of Mx3005P System en/of Mx4000P System dan wel de afzonderlijke componenten van die systemen;
4. Stratagene cs te gebieden ieder afzonderlijk binnen 14 (veertien) dagen na betekening van het ten deze te

wijzen vonnis aan de advocaat van Applera af te geven een correct en complete schriftelijke opgave van:

- a. Het aantal thermocyclers en de hoeveelheid reagentia voor nucleïnezuuramplificatie en detecteerbare nucleïnezuurbindende middelen die de betreffende gedaagde, door direct of indirect inbreuk te maken op EP 562, in of voor zijn bedrijf heeft vervaardigd, gebruikt, in het verkeer gebracht, verkocht, afgeleverd of anderszins heeft verhandeld of voor dit doeleinde heeft aangeboden, ingevoerd of in voorraad houdt, één en ander met betrekking tot de landen genoemd in de vorderingen sub 1 en 2;
 - b. Alle inkoop- en verkoopprijzen van dergelijke inbreukmakende producten;
 - c. Namen en adressen van alle eventuele leveranciers van de betreffende gedaagde die dergelijk inbreukmakende producten hebben geleverd, voorzien van de individuele leveringsdata en de individuele hoeveelheden die zijn besteld en geleverd;
 - d. Namen en adressen van alle afnemers van de betreffende gedaagde die dergelijke inbreukmakende producten hebben afgenomen, voorzien van de individuele afnamedata en de individuele hoeveelheden die zijn besteld en afgenomen, zulks vergezeld van een verklaring van een onafhankelijke registeraccountant, waarin staat vermeld dat hij door middel van onderzoek van de boeken en financiële administratie van de betreffende gedaagde heeft vastgesteld dat de schriftelijke opgave juist is alsmede vergezeld van alle kopieën van alle relevante order-, inkoop-, verkoop-, transport- en douanedocumenten;
5. Stratagene cs te gebieden ieder afzonderlijk binnen 14 (veertien) dagen na betekening van het ten deze te wijzen vonnis aan de advocaat van Applera af te geven een correcte en complete schriftelijk opgave van de bruto winst welke de betreffende gedaagde heeft gemaakt als gevolg van de hiervoor genoemde inbreuk op EP 562, zulks vergezeld van een verklaring van een onafhankelijke registeraccountant waarin staat vermeld dat hij door middel van onderzoek van de boeken en financiële administratie van de betreffende gedaagde heeft vastgesteld, dat deze schriftelijke opgave van de bruto winst juist is;
 6. Stratagene cs te gebieden ieder afzonderlijk binnen 7 (zeven) dagen na betekening van het ten deze te wijzen vonnis iedere partij die dergelijke inbreukmakende producten van de betreffende gedaagde heeft gekocht of besteld, ongeacht of deze daadwerkelijk geleverd zijn, schriftelijk (en waar het buitenlandse partijen betreft: vertaald in het Engels), te informeren.
 7. Stratagene cs ieder afzonderlijk binnen 10 (tien) dagen na betekening van het ten deze te wijzen vonnis te gebieden de advocaat van Applera te voorzien van alle kopieën van de hiervoor genoemde brieven inclusief de namen en adressen van de geadresseerden voor het controleren van de nakoming van het hiervoor onder 5. genoemde gebod;
 8. Te bepalen dat Stratagene cs ieder afzonderlijk een onmiddellijk opeisbare dwangsom verbeuren en verschuldigd zijn aan Applera van € 100.000 voor iedere keer dan wel - en zulks ter uitsluitende keuze van App-

lera - voor iedere dag dat de betreffende gedaagde met de tijdige en volledige nakoming van de hiervoor genoemde ge- of verboden in gebreke is;

9. Stratagene cs te veroordelen in de kosten van het geding.

3.2. Stratagene cs voeren verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. Het technisch gebied van de uitvinding

4.1. Navolgende technische inleiding is ontleend aan het gelijknamig onderdeel in de dagvaarding opgesteld door dr. Ir. H.W. Prins en dr. A. van Kooy, octrooigemachtigden van Applera.

Algemene introductie

4.2. De polymerase kettingreactie is een belangrijke biochemische en moleculair biologische techniek. In het vakgebied wordt de polymerase kettingreactie vaak aangeduid met de afkorting PCR die is afgeleid van de Engelse term voor de polymerase kettingreactie: Polymerase Chain Reaction. Sinds zijn ontdekking in 1983 door Kary Mullis (die hiervoor in 1993 de Nobelprijs ontving), is de techniek uitgegroeid tot één van de basistechnieken van medische en biologische onderzoeken en analyselaboratoria. De PCR-techniek wordt toegepast voor een zeer groot aantal doeleinden zoals de detectie van erfelijke ziekten, identificatie op basis van genetische vingerafdrukken, de diagnose van vele infectieuze ziekten, het gebruik van erfelijk materiaal voor het ontwikkelen van geneesmiddelen, ouderschap bepalingen, enzovoort.

De PCR-techniek

4.3. De polymerase kettingreactie of PCR is een werkwijze voor het vermenigvuldigen of amplificeren van nucleïnezuren (het erfelijk of genomisch materiaal). In feite is de PCR-techniek gebaseerd op een in vitro nabootsing van het in vivo kopiëren van erfelijk of genomisch materiaal tijdens de celdeling.

4.4. Het enzym (katalytisch eiwit) dat verantwoordelijk is voor het in vivo kopiëren van erfelijk of genomisch materiaal is het polymerase enzym. Zoals de naam polymerase kettingreactie reeds aangeeft wordt dit polymerase enzym ook gebruikt in de PCR-techniek voor het amplificeren van nucleïnezuren.

4.5. Naast het polymerase enzym maakt de PCR-techniek ook gebruik van twee synthetische korte stukjes nucleïnezuren, die primers worden genoemd. Deze primers bezitten de eigenschap om zich op specifieke plaatsen te hechten op het te kopiëren nucleïnezuur (hierna aangeduid als target DNA). De hechting van deze twee primers aan het target DNA vormt twee anker- en startpunten voor het polymerase enzym. Met behulp van deze anker- en startpunten is het polymerase enzym in staat om het gedeelte van het target DNA dat zich tussen de primers bevindt te kopiëren.

4.6. De eerste voorbereidende stap in de PCR-techniek is het in een reactievatje samenvoegen van het polymerase enzym, het target DNA, de twee primers en verdere reagentia die nodig zijn voor de amplificatie. Vervolgens kan de polymerase kettingreactie (PCR) worden gestart.

4.7. De polymerase kettingreactie (PCR) is gebaseerd op het vele malen cyclisch herhalen van het kopiëren van het target DNA door het polymerase enzym. Hierbij ontstaat een kettingreactie omdat het amplificaat van een eerdere cyclus in de daarop volgende cyclus samen met het target DNA opnieuw gekopieerd wordt. In andere woorden, tijdens elke cyclus wordt de hoeveelheid DNA in het reactievatje verdubbeld. Dit heeft tot gevolg dat na 20 cycli de oorspronkelijke hoeveelheid target DNA in het reactievatje is vermenigvuldigd met een factor van 220 (1 miljoen).

De PCR-cyclus

4.8. Een cyclus in de PCR amplificatie zoals aan de orde in deze procedure bestaat uit drie aparte stappen die algemeen worden aangeduid als de denaturatiestap, de annealingsstap en de elongatiestap. In de denaturatiestap wordt het target DNA geschikt gemaakt voor aanhechting van de primers. Dit vindt plaats door het PCR-mengsel in het reactievatje te verwarmen tot meer dan 90°C gedurende bijvoorbeeld 10 seconden. Het target DNA dat bestaat uit twee nucleïnezuur strengen die met een helix structuur in elkaar gewikkeld en verbonden zijn, wordt door het verwarmen "ontwikkeld". De twee nucleïnezuur strengen komen vrij en zijn beschikbaar voor het aanhechten van de primers. In de annealingsstap worden de anker- en startpunten op het target DNA gevormd door het laten aanhechten van de primers. Dit vindt plaats door de temperatuur van het PCR-mengsel van de denaturatiestap snel te verlagen tot bijvoorbeeld 54°C en deze temperatuur te handhaven gedurende ongeveer 30 seconden. Het eigenlijke kopiëren door het polymerase enzym vindt plaats in de derde stap van de cyclus, de elongatiestap. Nadat de anker- en startpunten op het target DNA zijn gevormd in de annealingsstap, wordt de temperatuur van het PCR mengsel snel verhoogd tot bijvoorbeeld 72°C en deze temperatuur wordt gehandhaafd gedurende ongeveer 2 minuten. Het polymerase enzym vormt op basis van elke nucleïnezuur streng opnieuw een dubbele streng die identiek is aan het target DNA (dat uit twee strengen bestaat). Na deze stap is de PCR-cyclus voltooid en het target DNA dat in het reactievatje aanwezig was, is verdubbeld. Vervolgens kan een nieuwe cyclus worden gestart met een nieuwe denaturatiestap door het PCR-mengsel opnieuw te verwarmen tot meer dan 90°C.

4.9. De PCR-techniek komt dus neer op het samenvoegen van de benodigde ingrediënten in een reactievatje en vervolgens dit reactievatje cyclisch in een specifieke volgorde snel te verwarmen en af te koelen. Meestal gebeurt dit snel verwarmen en afkoelen van het reactievatje met behulp van een geautomatiseerde en speciaal voor PCR ontwikkelde inrichting, de thermocycler.

4.10. Een thermocycler omvat een houder voor meestal een groot aantal reactievatjes, een verwarmingselement, een koelelement en besturingselementen. In de praktijk stelt een gebruiker op de thermocycler het aantal cycli in, de temperatuur en de tijdsduur van de denaturatiestap, van de annealingsstap en van de elongatiestap van elke cyclus. Vervolgens plaatst hij de reactievatjes in de houder en start de thermocycler.

Het resultaat hiervan is dat na ongeveer een tot twee uur zich in de betreffende reactievaatjes een bijzonder groot aantal exacte kopieën bevindt van het gedeelte van het target DNA dat zich tussen de primers bevindt.

Toepassing van de PCR-techniek

4.11. Het in staat zijn om (gedeelten van) nucleïnezuren (DNA) op grote schaal te vermenigvuldigen of te amplificeren is bijzonder gewenst, of zelfs noodzakelijk, voor vele klinische en wetenschappelijke toepassingen zoals de detectie van erfelijke ziekten, identificatie op basis van genetische vingerafdrukken, de diagnose van vele infectieuze ziekten, het gebruik van erfelijk materiaal voor het ontwikkelen van geneesmiddelen, ouderschap bepalingen, enzovoort.

4.12. De gebruikelijke bron van een nucleïnezuur is een cel van een organisme zoals een mens of een ééncellig organisme zoals een bacterie. Met name met betrekking tot klinische toepassingen leveren deze bronnen vaak te weinig nucleïnezuurmoleculen op voor een bruikbare analyse of diagnose. Het feit dat de PCR-techniek in staat is om deze kleine hoeveelheden nucleïnezuren (target DNA), met mogelijk daarin potentieel levensreddende diagnostische informatie, te vermenigvuldigen naar analyseerbare hoeveelheden heeft zeker bijgedragen aan de algemene toepassing van deze techniek. Daarnaast heeft de PCR-techniek bijgedragen aan de ontwikkeling van een nieuwe generatie (toekomstige) geneesmiddelen op basis van biotechnologie zoals geneesmiddelen voor het genezen van kanker, diabetes, reuma, spierziekten, enzovoort.

Beperkingen van de PCR-techniek

4.13. De grote kracht van de PCR-techniek, namelijk het in enorme hoeveelheden exact kopiëren van het target DNA is tegelijkertijd ook een groot nadeel van deze techniek. Een besmetting (contaminatie) van bijvoorbeeld een diagnostisch monster met een uiterst minieme hoeveelheid reeds geamplificeerd DNA afkomstig uit een vorige PCR amplificatie zal er al snel toe leiden dat een diagnose op basis van dit monster niet (meer) mogelijk is. Dit omdat vanwege de aanwezige besmetting altijd een amplificatie zal plaatsvinden zelfs indien het te onderzoeken target DNA niet in het diagnostisch monster aanwezig is. Een belangrijke bron van besmetting is het openen van een reactievaatje met daarin een voltooid PCR-amplificaat. Het ontsnappen van slechts een uiterst minieme hoeveelheid reactievloeistof daaruit (één biljardste deel van een liter) naar de omgeving is vaak voldoende om verdere diagnostiek onmogelijk te maken in het betreffende laboratorium. Het openen van de houder is echter vaak noodzakelijk om bijvoorbeeld de voortgang van de PCR vast te stellen. Dit leidt tot een (tijdelijke) onderbreking van de PCR-reactie. Het openen leidt tot een risico op monstercontaminatie en als gevolg een mogelijk fout PCR-resultaat. Daarnaast kan het nodig zijn om de diagnostische informatie die aanwezig is in de geamplificeerde nucleïnezuurmoleculen te analyseren. Is het eindresultaat van de PCR onbevredigend dan wordt de PCR herhaald onder aangepaste reactieparameters. Deze aanpassing vindt plaats zonder dat gebruik kan worden gemaakt van informatie over het verloop en afloop van

de PCR-reactie. Verregaande, tijdrovende en vaak kostbare maatregelen zijn dus noodzakelijk om het probleem van een PCR-besmetting het hoofd te kunnen bieden of te beheersen. Het is dus van belang om het aantal behandelingsstappen voor monstervoorbereiding, monsterverwerking en monsteranalyse te verminderen, met name nadat de amplificatie is voltooid.

Het analyseren van (geamplificeerde) nucleïnezuurmoleculen

4.14. Er is een groot aantal technieken bekend voor het analyseren van (geamplificeerde) nucleïnezuren. Het merendeel van de technieken berust op het toevoegen van een stof die aan nucleïnezuren bindt. Vervolgens wordt de aanwezigheid van (geamplificeerde) nucleïnezuren bepaald door het wel of niet detecteren van deze stof. De mate van binding is hierbij een maat voor het geamplificeerde nucleïnezuur. Deze detectie is vaak gebaseerd op het waarnemen van een optisch detecteerbaar signaal, zoals een fluorescerend signaal, afkomstig van de aan de (geamplificeerde) nucleïnezuurmoleculen gebonden (kleur)stof. Het gebruik van detectiestoffen die binden aan het target DNA en het amplificaat, houdt ook een potentieel gevaar voor het verloop van het amplificatieproces in. Zoals de naam reeds aangeeft binden deze stoffen aan het target DNA en het amplificaat, die beide in de volgende cyclus van de PCR worden gebruikt door het polymerase voor het maken van kopieën. In vivo is bekend dat vele genomisch of erfelijk materiaal (DNA) bindende stoffen, zoals bijvoorbeeld ethidium bromide, carcinogeen zijn (kanker wordt veelal veroorzaakt door kopieerfouten). Het gevaar bestaat dat door de binding van deze zelfde stoffen tijdens de PCR-amplificatie geen exacte kopie meer kan worden gemaakt van het target DNA. Dit zou desastreus voor het resultaat van een PCR-amplificatie. Elke reeds aanwezige kopieerfout wordt immers weer gekopieerd in de volgende cyclus waarin weer nieuwe kopieerfouten ontstaan die weer worden overgenomen in de volgende cyclus, enzovoort. Deze opeenstapeling van fouten zal uiteindelijk kunnen leiden tot een totaal onbruikbaar eindproduct. Het hierboven geschetste beeld, afgeleid van in vivo waarnemingen, kan één van de redenen zijn waarom men een in vitro techniek zoals de PCR-techniek rond 1991 gescheiden uitvoerde van een detectiestap met behulp nucleïnezuurbindende stoffen.

"Real-Time" PCR

4.15. Het is echter voordelig om al tijdens het plaatsvinden van de PCR-reactie in staat te zijn om het verloop van de PCR-reactie, dat wil zeggen de amplificatie van het target DNA, te kunnen volgen. In het Engels wordt hiervoor vaak de term "Real-Time" (RT) gebruikt. Met behulp van Real-Time PCR wordt het mogelijk de afloop van de PCR te optimaliseren, dus niet door middel van een analyse van het eindresultaat, dus na voltooiing van de cyclus, maar tijdens de cyclus zelf. Dit omdat de duur en temperatuur van de denaturatiestap, de annealingsstap en de elongatiestap belangrijke parameters zijn voor een succesvolle PCR-reactie. Bovendien zijn deze parameters vaak voor elke combinatie van target DNA en primers verschillend.

Omdat deze parameters door de gebruiker voor de PCR-reactie worden ingesteld is voor het testen van nieuwe parameters dus een nieuwe PCR nodig. Met behulp van Real-Time PCR kan deze optimalisatie aanzienlijk verkort worden. Het spreekt vanzelf dat het combineren van de detectie en de amplificatie ook sneller zal zijn ten opzichte van het gescheiden en na elkaar uitvoeren van deze stappen.

5. De beoordeling

Herroeping van EP 562

5.1. Het verweer van Stratagene cs concentreert zich op de stelling dat er een reële (serieuze), niet te verwaarlozen kans bestaat dat EP 562 zal worden herroepen. Stratagene cs betwisten niet dat de systemen Mx3000P, Mx3005P en Mx4000 de kenmerken bevatten van de conclusies 1 t/m 5 van EP 562.

5.2. Stratagene cs voeren drie gronden aan waarom volgens haar de conclusies van EP 562 bij voortzetting van de oppositieprocedure alsnog zullen worden verworpen. Zij stellen dat er (A) strijd is met artikel 76 (1) EOV; (B) gebrek aan nieuwheid in het licht van hierna verder te omschrijven proefschrift van Otten en (C) gebrek aan inventiviteit, ook in het licht van voornoemd proefschrift. Daarnaast (D) betwisten Stratagene cs de door de Technische Kamer van Beroep getrokken conclusies met betrekking tot het document Report on Evolution Research (in de oppositie genoemd D30). De voorzieningenrechter begrijpt dat Stratagene cs met dit laatste punt bedoelt dat de bodemrechter bij een herbeoordeling van de geldigheid van EP 562 het Nederlandse deel daarvan zal vernietigen omdat het in het licht van D30 niet nieuw is.

A. Artikel 76 (1) EOV

5.3. In haar beslissing van 6 juli 2006 heeft de Technische Kamer van Beroep overwogen:

18. *However, the board considers that claim 1 of the main request does not state any features which imply that the optical system is adapted for being optically coupled to the one or more nucleic acid amplification reaction volumes accommodated by the support. In contrast to claim 1 of the divisional application as filed, claim 1 of the main request encompasses the possibility that the optical system is optically coupled to the reaction vessel and the signal is detected while the vessel is not accommodated by the support of the thermal cycler, for instance by the action of a robot arm which moves the vessel between the thermal cycler and the optical system after each PCR cycle. In this regard, the board concludes that the scope of claim 1 of the main request is broader in scope than claim 1 of the divisional application as filed.*

19. *It follows from the above that the claims of the main request would not comply with the requirements of the EPC if the legal issue as set out above in point 14, namely that the scope of the claims of a divisional application cannot be broadened later, is answered in the affirmative by the Enlarged Board of Appeal. As to the consequence of this procedural situation see below point 62.*

5.4. De bedoelde rechtsvraag is inmiddels, 28 juni 2007, ontkennend beantwoord door de Grote Kamer

van Beroep in de zaak G 1/05 (B9 4306). Samengevat oordeelt de Grote Kamer van Beroep dat afgesplitste aanvragen mogen worden aangepast tijdens de procedure en weer tot de oorspronkelijke materie uit de moederaanvraag worden beperkt. De afgesplitste aanvragen zijn alsdan geldig ingediend ook als ze uitbreiding van materie ten opzichte van de eerdere aanvraag meebrengen.

5.5. In het licht van de beslissing G 1/05 is zonder meer niet aannemelijk dat in de voortgezette oppositie EP 562 wegens strijd met artikel 76 lid 1 EOV alsnog zal worden vernietigd. Naar voorlopig oordeel slaagt dit onderdeel van het verweer niet.

B. Niet nieuw in het licht van Otten

5.6. In de oppositieprocedure is niet aan de orde geweest het proefschrift van H. Otten: *Ein Beitrag zur Durchführung von kontrollierten Evolutionsexperimenten mit biologischen Makromolekullen, Fakultät Maschinenbau und Elektrotechnik der technischen Universität Carola-Wilhelmina zu Braunschweig, 1988*. Door Stratagene cs is deze publicatie overgelegd als productie 16.

5.7. De voorzieningenrechter merkt op dat in dit document het begrip PCR niet aan de orde komt. Besproken wordt de automatisering van een vermeerderingsproces van delen van het RNA molecuul. Hierbij wordt niet het enzym Polymerase gebruikt maar het zogenoemde Q β virus. De vermenigvuldiging van RNA behoeft niet drie doch slechts twee temperatuurbereiken te weten circa 0° C, waarbij geen reactie volgt en circa 37° C, bij welke temperatuur de vermenigvuldiging plaats vindt. De reactietijd is langer, wat met zich meebrengt dat de temperatuursprong niet zo snel behoeft te verlopen als bij de PCR techniek. Het proefschrift noemt op p.24 een afkoelingsperiode van 90 tot 120 seconde en een verwarmingsperiode van circa 30 seconde.

5.8. Wat Otten beschrijft is een koel/verwarmingsproces dat gebruik maakt van een vloeistofbad. Dit is naar de kern de techniek welke ook is gebruikt en wordt besproken in de publicatie Solution-Phase detection of Polynucleotides Using Interacting Fluorescent Labels and Competitive Hybridization uit 1989. Deze publicatie is als D11 in de oppositieprocedure besproken. De Technische Kamer van Beroep oordeelde dat de in D11 geopenbaarde techniek, welke ziet op de detectie van DNA na amplificatie, niet als nieuwheidschadelijk is aan te merken nu niet aannemelijk is gemaakt dat met de waterbadtechniek een verwarmings- respectievelijk afkoelingsnelheid kan worden bereikt die voldoende is voor een geautomatiseerd PCR proces.

5.9. Voorshands is de voorzieningenrechter dan ook van oordeel dat Stratagene cs onvoldoende aannemelijk hebben gemaakt dat het in het proefschrift van Otten geopenbaarde systeem geschikt is voor een geautomatiseerd PCR proces, nog minder wordt in dit document een geautomatiseerd PCR proces in zijn geheel geopenbaard. Het document is dan ook niet nieuwheidschadelijk.

C. Inventiviteit

5.10. De voorzieningenrechter begrijpt dat Stratagene cs voornoemd proefschrift in verband met de inventiviteitsvraag aanmerken als de Closest Prior Art. 5.11. Zoals hierboven is overwogen openbaart Otten niet een apparaat dat geschikt is voor een geautomatiseerd PCR proces. Het openbaart nog minder het probleem dat EP 562 oplost.

5.12. Uit conclusie 1 van EP 562 blijkt dat de uitvinding ziet op een samengebouwd PCR systeem en detectiesysteem waarbij de detector in staat is een optisch signaal te detecteren dat gerelateerd is aan de hoeveelheid geamplificeerd nucleïnezuur in het reactiemengsel over een periode van meerdere cycli, zonder het reactievat te openen nadat de amplificatiereactie eenmaal is gestart. (onderstreping toegevoegd, voorzieningenrechter.)

5.13. Het niet tussentijds behoeven te openen van het reactievat is wezenlijk voor de in EP 562 belichaamde uitvinding. De PCR techniek impliceert immers een groot aantal herhalingen van de reactiecyclus. Manipulaties zoals tussentijds openen van de reactievaten, bijvoorbeeld om een detectiestof toe te voegen, dienen te worden vermeden om contaminaties te voorkomen. Om deze manipulatie uit te sluiten dient de detectiestof reeds bij aanvang van het proces aan het reactiemengsel te worden toegevoegd. Daarnaast is de voortdurende aanwezigheid van de detectiestof een voorwaarde voor het Real Time kunnen volgen van het verloop van het PCR proces. Het probleem hierbij is dat gebruikelijke detectiestoffen interveniëren met het te vermenigvuldigen materiaal. Dit is inherent aan de kankerverwekkende eigenschappen van de gebruikelijke detectiestoffen zoals het Ethidiumbromide (EtBr) dat wordt gebruikt zowel in het door Otten beschreven systeem als in een systeem volgens de uitvinding. Deze interventie leidt ertoe dat het materiaal evolueert zodat er geen sprake meer is van een amplificatie van het oorspronkelijke uitgangsmateriaal.

5.14. In de Q β techniek, bijvoorbeeld Otten, was bekend dat de detectiestof in het begin van de reactie kon worden toegevoegd. Dit is bij de RNA Q β amplificatie ook logisch omdat het proces in beginsel batch gewijs verloopt en niet cyclisch. De interferentie van de detectiestof met het uitgangsmateriaal is bij Otten evenwel geen probleem doch eerder een doel. Het apparaat van Otten is immers bestemd voor Evolutionsexperimenten. Hierbij is het is niet de bedoeling een grotere hoeveelheid te krijgen van hetzelfde uitgangsmateriaal maar wordt er juist naar gestreefd dat het uitgangsmateriaal muteert tot een gewenst materiaal. Tezamen betekent dit dat het door Otten beschreven systeem op geen enkele wijze de oplossing van het met de uitvinding opgeloste probleem suggereert. Otten is dan ook geenszins als Closest Prior Art aan te merken. Het biedt geen basis voor een betwisting van de inventiviteit van EP 562.

D. Niet nieuw in het licht van het Report on Evolution Research

5.15. In de procedure bij de Technische kamer van Beroep is uitgebreid aan de orde geweest de vraag of het document D30 openbaar toegankelijk was. D30 is een

document met de titel Report on Evolution Research, uitgegeven door het Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie te Göttingen in 1990 in verband met een International Workshop Selection – Natural and Unnatural – in Biotechnology dat van 18 tot 20 april 1991 in voornoemd instituut is gehouden. 5.16. In dit rapport wordt in een bijdrage van Andreas Schober (p. 53 – 55) een “evolutiemachine” beschreven welk min of meer overeenkomt met het apparaat zoals dat naar voren komt in het proefschrift van Otten. Schober vervolgt evenwel met het volgende:

The evolution machine, which provides a temperature jump device, can easily be adapted to perform many nucleic acid amplification reactions (PCR.) (Mullis et al. 1987) in parallel. In contrast to other PCR machines, the temperature course is guaranteed from one well to the next, and large, rapid temperature jumps can be made: jumps of over 50° C can be made within several seconds. In addition, the fluorimeter permits the on line monitoring of nucleic acid amplification. Preliminary experiments, performed by Lindemann and Günther, showed that the nucleic acid concentrations can be measured during the PCR using a fluorescence indicator, which does not interfere with the amplification reaction. The multichannel fluorimeter will significantly reduce the effort required to detect the presence of or measure the concentration of specific nucleic acids by PCR. Patent applications for various technical devices involved have been filed (Eigen 1990).

5.17. Gelet hierop heeft de Technische Kamer van Beroep – evenals eerder de Oppositie Afdeling – D30 in beginsel als nieuwheidsschadelijk gekwalificeerd. Dit wordt door Applera erkent, maar Applera betwist dat D30 zonder voorbehoud op de workshop van 18 – 20 april 1991 is verspreid.

5.18. De Oppositie Afdeling oordeelde dat D30 door verspreiding tijdens de Workshop openbaar toegankelijk was geworden. In hoger beroep heeft de Technische Kamer van Beroep dit opnieuw beoordeeld en vastgesteld dat er onvoldoende bewijs was voor de publiekelijke beschikbaarheid van D30. Als noodzakelijke standard of proof hanteerde de Technische Kamer van Beroep de maatstaf van beyond reasonable doubt of up to the hilt. De maatstaf the balance of probabilities achtte de kamer in het gegeven geval waar de herroeping van een verleend Europees octrooi aan de orde is, niet passend. In de beoordeling betrof de kamer een groot aantal verklaringen van betrokken personen.

5.19. Stratagene cs hebben een aantal aanvullende verklaringen overgelegd. Zoals zij zelf opmerken behelzen deze voornamelijk een herhaling van de eerder afgelegde verklaringen met betrekking tot de beschikbaarstelling van D30. Stratagene cs betwisten niet de door de Technische Kamer van Beroep gehanteerde maatstaf beyond reasonable doubt. Deze wordt correct bevonden maar zou door de Technische Kamer van Beroep niet correct zijn toegepast.

5.20. Tezamen betekent dit dat Stratagene cs de voorzieningenrechter vragen in wezen hetzelfde materiaal

opnieuw te beoordelen en daarbij dezelfde maatstaf te hanteren.

5.21. Als het gaat om bewijslevering is het kort geding niet de meest passende procedure. Ook bij de beoordeling van beschikbare bewijsmiddelen heeft deze procedure haar beperkingen. Die beoordeling, en ook het debat ter zitting, roept nieuwe vragen op die roepen om bewijslevering. Zo is in dit geval de vraag aan de orde gekomen waarom er geen getuige is opgestaan die het betreffende document uit eerste hand, bijvoorbeeld vanuit zijn boekenkast, kon laten zien en dan daar de verklaring aan kon koppelen dat het document aan hem en anderen was uitgereikt ter gelegenheid van de Workshop. Voorts is de vraag opgeroepen waarom niet is aangetoond dat D30 op zekere datum is opgenomen in een voor het publiek toegankelijk technische of wetenschappelijke bibliotheek. Bij dit alles blijft de vraag overeind wat de status van D30 is. Het lijkt zo te zijn dat D30 "officieel" is gepubliceerd als bijlage bij het eindverslag van de Workshop. Dit verslag met de titel Report on the International Workshop, Selection – Natural and Unnatural – in Biotechnology, held from april 18 to 20 1991 at the Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie te Göttingen- Germany is door Stratagene cs als productie 9 overgelegd. De voorzieningenrechter heeft in dit eindverslag geen bijdrage gevonden omtrent de in D30 beschreven techniek. De enige verwijzing is de bijlage List of Posters, referring to laboratorium demonstrations alwaar een Temperatu-regradient PCR-Machine wordt genoemd. Het eindverslag omvat geen verwijzing naar enige bijlage zoals het document D30.

5.22. Onder deze omstandigheden kan het voorlopig oordeel van de voorzieningenrechter niet anders zijn dan het oordeel van de Technische Kamer van Beroep. Voorshands moet derhalve worden aangenomen dat dit document niet openbaar toegankelijk was.

5.23. Dit voert tot de conclusie dat Stratagene cs inbreuk maken op het octrooi van Applera. Applera heeft recht op een verbod op verdere inbreuk. Het verbod kan evenwel niet in alle opzichten worden gegeven met de door Applera gevorderde strekking en omvang.

5.24. Stratagene cs betwisten onder meer dat de inbreuk alle gedaagden kan worden toegerekend.

5.25. De voorzieningenrechter overweegt dat vast staat dat via de website www.stratagene.com de Mx3000P, Mx3005P en Mx4000 quantitative PCR systemen wereldwijd, dus ook in Nederland, worden aangeboden. Stratagene cs hebben niet betwist dat deze site wordt geëxploiteerd door Stratagene Corporation. Nu overigens is uit te gaan van de vennootschappelijke verhoudingen en afspraken zoals die zijn weergegeven onder 2.8 van dit vonnis dient de inbreuk aan alle gedaagden te worden toegerekend.

5.26. Applera vordert een grensoverschrijdend verbod. Applera heeft echter niet inzichtelijk gemaakt dat EP 562 in al de landen waarover het verbod zich zou moeten uitstrekken is gevalideerd, en nog minder heeft zij duidelijkheid heeft verschaft in welke omvang het octrooi in die landen geldt. Voorshands gaat de voorzieningenrechter ervan uit dat alleen in Nederland

een akte van gedeeltelijke afstand van het octrooi is ingeschreven. Het verbod zal daarom alleen worden toegewezen voor Nederland.

5.27. Het verbod van indirecte inbreuk ziet met name op de levering van reagentia voor nucleïnezuuramplificatie en detecteerbare nucleïnezuurbindend middelen. Tegenover de betwisting door Stratagene cs heeft Applera onvoldoende aannemelijk gemaakt dat de door Stratagene geleverde hulpstoffen geschikt en bestemd zijn voor toepassing van EP 562. Het verbod zal daarom worden beperkt tot de verkoop en andere verhandeling van de inbreukmakend systemen.

5.28. Als hoofdzakelijk in het ongelijk gesteld zullen Stratagene cs worden veroordeeld in de kosten van de procedure. Stratagene cs hebben de rechtvaardiging betwist van de kosten voor zover die zijn gemaakt voor de beslagen.

5.29. De beslagen zijn gelegd ter bescherming van bewijs van inbreuk. Zij hebben Applera desalniettemin ook de gelegenheid gegeven – conform haar bedoeling – onderzoek te doen ter vaststelling van de inbreuk. Achteraf bezien zijn de beslagen niet van grote waarde gebleken nu Stratagene cs de inbreuk niet hebben weersproken. Dat neemt echter de rechtvaardiging voor de beslagen niet weg. Ten tijde van de beslagen was er voor Applera reden om rekening te houden met een fundamenteel inbreukverweer zoals Stratagene Corporation dat ook heeft gedaan in de Duitse procedure. Dit brengt met zich mee dat ook de kosten van de beslagen, waaraan ook een groot deel van de kosten van de octrooigemachtigde zijn toe te rekenen, door Stratagene cs moeten worden vergoed. De door Applera opgegeven kosten bedragen € 133.553,32 en zijn overigens niet betwist. Stratagene zal tot betaling van genoemd bedrag worden veroordeeld.

6. De beslissing

De voorzieningenrechter:

verbiedt Stratagene cs met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis iedere inbreuk op EP 562 in Nederland, met name door de verkoop of andere verhandeling van real-time thermocyclers en met name door de verkoop of andere verhandeling van de thermocycler Mx3000P System en/of Mx3005P System en/of Mx4000P System;

gebiedt Stratagene cs ieder afzonderlijk binnen zes weken dagen na betekening van het ten deze te wijzen vonnis aan de advocaat van Applera af te geven een correcte en complete schriftelijke opgave van:

a. Het aantal thermocyclers die de betreffende gedaagde, door inbreuk te maken op EP 562, in of voor zijn bedrijf heeft vervaardigd, gebruikt, in het verkeer gebracht, verkocht, afgeleverd of anderszins heeft verhandeld of voor dit doeleinde heeft aangeboden, ingevoerd of in voorraad houdt, één en ander met betrekking tot Nederland;

b. Namen en adressen van alle afnemers in Nederland van de betreffende gedaagde die dergelijke inbreukmakende systemen hebben afgenomen, voorzien van de afnamedata en de aantallen systemen die zijn besteld en afgenomen;

zulks vergezeld van een verklaring van een registeraccountant, waarin staat vermeld dat hij door middel van onderzoek van de boeken en financiële administratie van de betreffende gedaagde heeft vastgesteld dat de schriftelijke opgave juist is;

gebiedt Stratagene cs ieder afzonderlijk binnen 6 weken na betekening van het ten deze te wijzen vonnis aan de advocaat van Applera af te geven een correcte en complete schriftelijk opgave van de bruto winst welke de betreffende gedaagde heeft gemaakt als gevolg van de hierboven vastgestelde inbreuk op EP 562, zulks vergezeld van een verklaring van een registeraccountant waarin staat vermeld dat hij door middel van onderzoek van de boeken en financiële administratie van de betreffende gedaagde heeft vastgesteld, dat deze schriftelijke opgave van de bruto winst juist is;

bepaalt dat Stratagene cs ieder afzonderlijk een onmiddellijk opeisbare dwangsom verbeuren en verschuldigd zijn aan Applera van € 100.000 voor iedere keer dan wel - en zulks ter uitsluitende keuze van Applera - voor iedere dag dat de betreffende gedaagde met de tijdige en volledige nakoming van de hiervoor genoemde ge- of verboden in gebreke is;

veroordeelt Stratagene cs tot betaling aan Applera van de kosten van de procedure tot heden begroot op € 133.553,32;

verklaart dit vonnis uitvoerbaar bij voorraad;

wijst af wat meer of anders gevorderd is;

bepaalt de termijn bedoelt in artikel 1019i Rv. op zes maanden.
