

**Rb Den Haag, 2 juli 2008, Novartis v Actavis en Pharmachemie****OCTROOIRECHT****Nieuwheid**

- Zwitsers octrooi moet worden aangemerkt als een 'generic disclosure' in die zin dat daarin geen specifieke voorbeelden van het algemene concept worden geopenbaard

Bij de beoordeling wordt vooropgesteld dat een maatregel niet nieuw is indien alle relevante kenmerken daarvan expliciet of impliciet op een directe en ondubbelzinnige wijze aan een gemiddelde vakman, gebruikmakend van zijn algemene vakkennis, worden geopenbaard in één enkele vindplaats behorend tot de stand van de techniek. Toetsend aan dat criterium, is de rechtbank van oordeel dat CH 013 niet nieuwheids-schadelijk is voor NL 781. CH 013 heeft betrekking op samenstellingen met een verbeterde opname van het antibioticum S7481/F-1, een stof die behoort tot de groep van cyclosporines. De in CH 013 beschreven samenstellingen kunnen in verschillende vormen bereid worden, te weten Trinklösungen, Trinkemulsionen of Parenterale Injektionslösungen (p.4, r.27-31). Er worden acht voorbeelden beschreven. Novartis heeft terecht aangevoerd dat Actavis Group om de aanwezigheid van de lipofiele fase, de hydrofiele fase en het oppervlakte-actieve middel aan te tonen verwijzen naar het algemene 'meerkeuze' concept ten aanzien van Trinklösungen. (...). Vooropgesteld wordt dat deze openbaring moet worden aangemerkt als een 'generic disclosure' in die zin dat daarin geen specifieke voorbeelden van het algemene concept worden geopenbaard

**Beschermingsomvang**

- Geen gebrek aan duidelijkheid voor de gemiddelde vakman die de grenzen van de beschermingsomvang wil vaststellen, zodat een restrictieve, letterlijk uitleg niet gerechtvaardigd is, mede in aanmerking nemende de mate van vernieuwing van octrooi, die een belangrijke verbetering ten opzichte van de stand van de techniek heeft voortgebracht

Onder deze omstandigheden is naar het oordeel van de rechtbank geen sprake van zodanig gebrek aan duidelijkheid voor de gemiddelde vakman die de grenzen van de door het octrooi geboden bescherming wil vaststellen, dat de rechtszekerheid van derden een restrictieve, meer bij de bewoordingen van de conclusies aansluitende uitleg zou rechtvaardigen. De door Actavis Group voorgestane letterlijke uitleg van de conclusies zou immers in strijd komen met artikel 69 EOV. In

een zodanig geval bestaat er geen rechtvaardiging voor een bij de letterlijke bewoordingen van de conclusies aansluitende uitleg, juist omdat de gemiddelde vakman, zoals hiervoor uiteengezet, daarvan niet zal uitgaan en de rechtszekerheid dus niet in het geding is. Daarbij komt dat ook rekening moet worden gehouden met de mate waarin de geoctrooieerde uitvinding vernieuwing heeft gebracht. Niet in geschil is dat de uitvinding een belangrijke verbetering ten opzichte van de stand van de techniek met zich heeft gebracht, te weten het vormen van een micro-emulsie, welke met name in de inter- en intra-patiënt relaties een substantiële verbetering heeft opgeleverd van de biologische beschikbaarheid van het actieve bestanddeel.

- Met inachtneming van de in r.o. 4.61. geformuleerde maatstaf is er naar het oordeel van de rechtbank sprake van inbreuk in het equivalentiebereik, waartoe het volgende wordt overwogen.

De gemiddelde vakman die de conclusies van het octrooi leest, in samenhang met de beschrijving en de tekeningen, zal begrijpen dat het probleem waarvoor het octrooi een oplossing aanreikt, is gelegen in het verbeteren van de biologische beschikbaarheid van het actieve bestanddeel cyclosporine. Die verbetering wordt bereikt doordat het cyclosporine wordt gedragen door kleine(re) deeltjes. Opnieuw de 1:5 test van Dr. Müllertz buiten beschouwing gelaten, laten de resultaten genoemd in de door prof. Fahr en Dr. Müllertz opgestelde rapportages zien dat circa 94 tot 99% van de deeltjesgrootte in Cyclosporin Actavis binnen de geclaimde range ligt, in een piek van circa 20 tot 22 nm. In de door Fahr uitgevoerde test onder in situ omstandigheden (1N HCl bij 37°C) werd bovendien een resultaat bereikt van 100% deeltjes kleiner dan 200 nm. Het betoog van Actavis Group dat die testomstandigheden niet juist zijn omdat het octrooi spreekt over contact met water, wordt verworpen. Het octrooi spreekt over water of waterige media. Gelet op de in het octrooi beschreven orale toedieningsvorm van het preparaat zal het voor de vakman duidelijk zijn dat de micro-emulsie ontstaat in in situ omstandigheden. Aldus kan het oplossen van Cyclosporin Actavis in zoutzuur bij lichaamstemperatuur niet als een onge-schikte methode worden aangemerkt.

**PROCESRECHT****Geen belang bij verklaring voor recht**

Nu Pharmachemie uitdrukkelijk heeft toegezegd product niet voor expiratedatum op de markt te zullen brengen

Na intrekking ter zitting van haar primaire vordering, vordert Novartis thans nog slechts een verklaring voor recht dat het product Cyclosporine PCH onder de beschermingsomvang valt van NL 781. Die vordering wordt afgewezen. Novartis heeft slechts gesteld dat zij daarbij belang heeft omdat, indien zij daarover niet zou beschikken, Novartis onherstelbare schade zal lijden aangezien haar geen instrumenten ter beschikking staan om adequaat te kunnen optreden indien Pharmachemie haar product vroegtijdig, i.e. voor de expiratie, zou lan-

ceren. Met de verklaring voor recht heeft zij, zo heeft Novartis betoogd, alle middelen in handen om zulks in een (ex parte) kort geding tegen te gaan. Pharmachemie heeft evenwel uitdrukkelijk toegezegd "that it will not commence any marketing, sale and distribution in the Netherlands of 'Deximunne' or any product identical thereto" voor de expiratiedatum van het octrooi behoudens de in r.o. 2.14. genoemde omstandigheden, die zich evenwel vooralsnog niet voordoen. Nu Pharmachemie ten pleidooie bovendien heeft erkend dat het product Ciclosporine PCH identiek is aan Deximunne en niet is gebleken van feiten en/of omstandigheden dat de toezegging is of zal worden geschonden, heeft Novartis bij haar subsidiaire vordering geen belang.

Vindplaatsen:

### **Rb Den Haag, 2 juli 2008**

(G.R.B. van Peursem, J.Th. van Walderveen, R. Kalden)

Vonnis in de zaak met zaaknummer / rolnummer 293668 / HA ZA 07-2628 van

de rechtspersoon naar vreemd recht NOVARTIS AG, gevestigd en kantoorhoudende te Basel, Zwitserland, eiseres in conventie, verweerster in (deels voorwaardelijke) reconventie,

procureur: voorheen mr. W. Heemskerk, thans mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt

advocaten: mrs. S. de Wit en F.I.S.A.L. van Velsen te Rotterdam, tegen

1. de rechtspersoon naar vreemd recht ACTAVIS GROUP HF, gevestigd en kantoorhoudende te Hafnarfirdi, IJsland,

2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid ACTAVIS B.V., gevestigd en kantoorhoudende te Baarn, gedaagden in conventie, eiseressen in (deels voorwaardelijke) reconventie,

procureur: mr. A. Killan, alsmede in de zaak met zaaknummer / rolnummer: 293670 / HA ZA 07-2629 van

de rechtspersoon naar vreemd recht NOVARTIS AG, gevestigd en kantoorhoudende te Basel, Zwitserland, eiseres in conventie, verweerster in voorwaardelijke reconventie,

procureur: voorheen mr. W. Heemskerk, thans mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

advocaten: mrs. S. de Wit en F.I.S.A.L. van Velsen te Rotterdam, tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid PHARMACHEMIE B.V., gevestigd te Haarlem, gedaagde in conventie,

eiseres in voorwaardelijke reconventie,

procureur: mr. M.A.A. van Wijngaarden.

Partijen worden hierna (ook in het dictum) aangeduid als Novartis enerzijds en Actavis Group, Actavis en Pharmachemie.

#### **1. De procedures**

1.1. Het verloop van de procedures blijkt uit:

- de beschikkingen van deze rechtbank van 6 respectievelijk 27 juli 2007 waarbij verlof is verleend aan Novartis om Actavis Group en Actavis respectievelijk Pharmachemie volgens het regime voor een versnelde bodemprocedure in octrooizaken te dagvaarden de dagvaarding van 17 juli 2007 betekend aan Actavis Group en Actavis

- de dagvaarding van 3 augustus 2007 betekend aan Pharmachemie - de akte houdende overlegging van producties zijdens Novartis van 22 augustus 2007 met de producties 1 t/m 7 (in de zaak tegen Actavis Group en Actavis)

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Novartis van 22 augustus 2007 met de producties 1 t/m 7 (in de zaak tegen Pharmachemie)

- de conclusie van antwoord in conventie tevens conclusie van eis in reconventie tevens akte houdende overlegging van producties zijdens Actavis Group en Actavis van 7 november 2007 met de producties 1 t/m 32

- de conclusie van antwoord in conventie tevens conclusie van eis in voorwaardelijke reconventie tevens akte houdende overlegging van producties zijdens Pharmachemie van 7 november 2007 met de producties 1 t/m 30

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Novartis van 7 november 2007 met de producties 8 en 9 (in de zaak tegen Actavis Group en Actavis)

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Novartis van 7 november 2007 met de producties 8 en 9 (in de zaak tegen Pharmachemie)

- de conclusie van antwoord in reconventie tevens akte houdende overlegging van producties zijdens Novartis van 2 januari 2008 met de producties 10 t/m 17 (in de zaak tegen Actavis Group en Actavis)

- de akte houdende wijziging van eis zijdens Novartis van 7 november 2007 (in de zaak tegen Pharmachemie)

- de conclusie van antwoord in reconventie tevens akte houdende overlegging van producties zijdens Novartis van 2 januari 2008 met de producties 10 t/m 17 (in de zaak tegen Pharmachemie)

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Novartis van 14 maart 2008 met de producties 18 t/m 25 (in de zaak tegen Actavis Group en Actavis)

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Novartis van 14 maart 2008 met de producties 18 t/m 25 (in de zaak tegen Pharmachemie)

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Actavis Group en Actavis van 14 maart 2008 met de producties 33 t/m 37

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Pharmachemie van 14 maart 2008 met de producties 31 t/m 42

- de brief van mr. Van Wijngaarden, mede namens mr. Killan, aan de rechtbank van 19 februari 2008, ingekomen ter griffie op 20 februari 2008

- de reactie hierop van mr. De Wit bij fax van 20 februari 2008

- de e-mail van de voorzitter van de rechtbank aan mrs. Van Wijngaarden, Killan en De Wit van 22 februari 2008

- de e-mail van mr. Van Velsen van 28 februari 2008 (opgave tussen partijen overeengekomen redelijke en evenredige gerechts- en andere kosten)

- de e-mail van de voorzitter van de rechtbank hierop van 4 maart 2008

- de pleitnota's van mr. Van Velsen voor de zitting van 14 maart 2008, met in deel 1 in paragraaf 24 op verzoek van mr. Van Velsen gecorrigeerd de tekst "(van para 17)" in "(van para 15)" en in deel 3 doorgehaald paragrafen 39 en 40, die niet zijn gepleit, en de pleitnota's van mrs. Killan en Van Wijngaarden voor deze zitting, met in deel 2 van de pleitnota van mr. Killan doorgehaald paragraaf 173, welke niet is gepleit en in deel 3 van de pleitnota van mr. Van Wijngaarden doorgehaald de paragrafen 15 en 16, welke eveneens niet zijn gepleit; tevens waren ter zitting aanwezig de octrooigemachtigden van Novartis, drs. J. Renes en dr. R. Jorritsma, alsmede de octrooigemachtigden van Actavis Group, Actavis en Pharmachemie, mw. ir. D.E. Hesselink, dr. T. Beetz en dr. T. Wittop Koning

- de e-mail van de rechtbank aan de raadslieden van partijen van 20 maart 2008

- de afzonderlijke reacties daarop van mr. Van Velsen en mr. Killan van gelijke datum

- de e-mail van de rechtbank aan de raadslieden van Novartis en Pharmachemie van 14 april 2008

- de afzonderlijke reacties daarop van mr. Van Velsen en mr. Van Wijngaarden van 15 april 2008, waarbij zij verklaren geen minnelijke regeling te hebben bereikt en vragen om het wijzen van vonnis. Aanvankelijk was het pleidooi in bovenstaande zaken weliswaar op dezelfde dag, doch op verschillende dagdelen bepaald. Voorafgaand aan het pleidooi heeft mr. Van Wijngaarden voornoemd bij brief van 19 februari 2008, ingekomen ter griffie op 20 februari 2008, mede namens mr. Killan voornoemd, de rechtbank verzocht om beide zaken gelijktijdig te behandelen en daartoe een pleitschema voorgesteld. Mr. De Wit heeft hierop bij fax van 20 februari 2008 gereageerd en een tegenvoorstel gedaan voor een pleitschema. De voorzitter van deze kamer heeft partijen bij e-mail van 22 februari 2008 bericht dat de zaken ter zitting gelijktijdig zouden worden behandeld en in drie gelijke delen zouden worden opgedeeld, te weten deel 1 omtrent de geldigheid, deel 2 omtrent de inbreuk door Actavis Group en Actavis (met nevenvorderingen) en deel 3 omtrent inbreuk door Pharmachemie (met nevenvorderingen), onder opgave van een pleitschema. Ter zitting hebben mrs. Van Velsen, Killan en Van Wijngaarden medegedeeld dat zij het pleidooi deel 3 omtrent de inbreuk door Pharmachemie (met nevenvorderingen) in onderling overleg hebben ingekort in die zin dat zij slechts specifieke op die zaak betrekking hebbende punten zullen pleiten om herhaling van hetgeen is gepleit omtrent de inbreuk door Actavis Group en Actavis te voorkomen. Partijen hebben daarbij aangegeven dat de pleitnota's in het pleidooi deel 3 worden overgelegd met daaraan gehecht de pleitnota's in het pleidooi deel 2 omtrent de inbreuk door Actavis Group en Actavis, alsmede van de conclusie van antwoord in reconventie zijdens Novartis, waarvan de inhoud in de respectieve pleitnota's

geacht moet worden te zijn herhaald en ingelast. Mr. Van Velsen heeft desgevraagd medegedeeld dat Novartis haar primaire vordering jegens Pharmachemie intrekt, onder handhaving van hetgeen zij subsidiair heeft gevorderd. Mr. Killan heeft desgevraagd medegedeeld dat Actavis Group en Actavis bereid zijn hun eis in reconventie alsnog gedeeltelijk voorwaardelijk maken, in die zin dat de vordering tot vernietiging van het octrooi slechts wordt ingesteld voor het geval de rechtbank van oordeel zou zijn dat Actavis Group en/of Actavis inbreuk maken op het octrooi van Novartis, waarvan akte is verleend.

1.2. Ten slotte is vonnis nader bepaald op heden.

## 2. De feiten

2.1. Novartis is houdster van het vooronderzochte Nederlands octrooi met nummer 194781 (hierna: het octrooi of NL 781), dat betrekking heeft op een 'Farmaceutisch preparaat voor orale toediening dat een cyclosporine bevat'. Het octrooi is verleend op 4 maart 2003 op een aanvraag daartoe van 15 september 1989 (aanvraagnummer 8902315), onder inroeping van prioriteit van twee Britse aanvragen van 16 september 1998 (GB 0008821754) en 9 februari 1989 (GB 0008902900). De publicatie van de verlening heeft plaatsgevonden op 1 mei 2003. Het octrooi expireert op 14 september 2009.

2.2. De Aanvraagafdeling van het (toen nog geheten) Bureau voor de Industriële Eigendom (Octrooiraad) nam verschillende documenten uit de stand van de techniek, waaronder EP 211258, NL 8802657, EP 32728, EP 100448, JP 61-249918 en US 4,388,307, in overweging en wees de aanvraag bij beschikking van 11 augustus 1999 af. Daarvan is Novartis in beroep gekomen.

2.3. De Afdeling van Beroep heeft bij beschikking van 17 mei 2002 de beschikking van de Aanvraagafdeling van 11 augustus 1999 vernietigd en het besluit genomen tot openbaarmaking van de aanvraag. Daartoe overwoog de Afdeling voor zover relevant als volgt:

*Uit het Amerikaans octrooischrift 4.388.307, van een medewerker van aanvraagster, is een farmaceutisch preparaat bekend dat een cyclosporine als actief bestanddeel bevat en onder andere geschikt is voor orale toediening. In een voorkeursuitvoeringsvorm volgens het Amerikaans octrooischrift omvat het farmaceutisch preparaat een uit drie bestanddelen bestaande drager en is het in aanwezigheid van water zelf-emulgerend. Dit zelf-emulgerende karakter is blijkens kolom 6, regels 13-20, van het Amerikaans octrooischrift van belang met betrekking tot de biobeschikbaarheid van het actief bestanddeel, omdat neerslaan in maagsap of bij intramusculaire injectie leidt tot een sterk verminderde resorptie. De drie betreffende bestanddelen in het Amerikaans octrooischrift 4.388.307 worden aangeduid als '(a)', '(i)' en '(iii)', waarbij:*

*'(a)' staat voor een trans-veresteringsproduct van een natuurlijke of gehydrogeneerde plantaardige olie triglyceride en een polyalkyleenpolyol, zoals de onder de handelsnaam Labrafil bekende veresteringsproducten;*

'(i)' ethanol is, en '(iii)' staat voor een plantaardige olie, zoals olijfolie of maisolie. De Afdeling van Beroep stelt vast dat '(a)' overeenkomt met de door aanvrager omschreven lipofiele [onderstreping toegevoegd, Rb] oppervlakte-actieve middelen met het codenummer 3.2.1, dat '(i)' een hydrofiele fase is en dat '(iii)' als vetzuurtriglyceride behoort tot de door aanvrager omschreven lipofiele fasen met het codenummer 2. beeld I uit het Amerikaans octrooischrift 4.388.307 beschrijft derhalve naar het oordeel van de Afdeling van Beroep een farmaceutisch preparaat voor orale toediening dat een cyclosporine als actief bestanddeel bevat en dat een hydrofiele fase, een lipofiele fase en een oppervlakte-actief middel omvat. (...) Het enige onderscheid tussen de farmaceutische preparaten volgens de gepatenteerde uitvinding en de uit het Amerikaans octrooischrift 4.388.307 bekende preparaten moet derhalve blijkbaar worden gezien in de omstandigheid dat de onderhavige preparaten bij contact met water spontaan of nagenoeg spontaan een micro-emulsie kunnen vormen met een deeltjesgrootte kleiner dan 200 nm. In het Amerikaans octrooischrift 4.388.307 wordt niet gesproken over het kunnen ontstaan van micro-emulsies en aanvrager heeft gesteld datvoornoemd octrooischrift een macro-emulsie beschrijft, aangezien voorbeeld 1c bij naverken daarvan volgens aanvrager leidt tot een emulsie met een deeltjesgrootte van meer dan 2500 nm. Het is echter naar het oordeel van de Afdeling van Beroep geenszins duidelijk geworden waarom de deskundige bij toepassing van dezelfde hydrofiele fase, dezelfde lipofiele fase en hetzelfde oppervlakte-actieve middel, volgens het Amerikaans octrooischrift 4.388.307 steeds een farmaceutisch preparaat zou verkrijgen dat bij contact met water een macroemulsie vormt. Aanvrager heeft weliswaar gesteld dat de gekozen hydrofiele fase en de gekozen lipofiele fase niet mengbaar zijn, maar voegt in voorbeeld 1.3 ethanol toe als co-oplosmiddel voor de hydrofiele fase terwijl ethanol, blijkens de voorbeelden 3 en 5 van het Amerikaans octrooischrift 4.388.307, tevens een oplosmiddel is voor het in voorbeeld 1.3 als lipofiele fase toegepaste Miglyol 812. Bovendien is volgens de oorspronkelijke beschrijving van de aanvraag, blz. 26, regel 18-blz. 27, regel 4, de met het codenummer 2 [Myglyol 812, Rb] aangeduide lipofiele fase een geschikt co-oplosmiddel voor de met codenummer 1.1 [Glycofurol 75, Rb] aangeduide hydrofiele fase. De uitvoeringsvoorbeelden van de onderhavige aanvraag geven in dezen geen bruikbare aanwijzingen, omdat in geen van deze voorbeelden een micro-emulsie is beschreven en/of de deeltjesgrootte is vermeld en ook bij het beschreven vergelijkend onderzoek op geen enkele wijze aandacht is besteed aan de – thans door aanvrager als het wezen van de uitvinding verdedigde – in vivo bereikte deeltjesgrootte na toedienen van het onderhavige farmaceutisch preparaat respectievelijk het vergelijkingspreparaat. De Afdeling van Beroep komt daarom tot de slotsom, dat er geen onderscheid is tussen de materie van conclusie 1 van de onderhavige aanvraag en hetgeen bekend is uit het Amerikaans octrooischrift 4.388.307 en dat deze conclusie, zo al op

nieuwe materie berustend, voor een deskundige niet nawerkbaar is. Aanvrager heeft in een bij brief van 12 april 2001 ingediend eerste hulpverzoek aangegeven de volgens conclusie 1 toe te passen hydrofiele fase eventueel te willen beperken tot 1,2-propyleenglycol, en daarna tijdens de zitting van 18 april 2001 bij wijze van alternatief nog te kennen gegeven het volgens conclusie 1 toe te passen oppervlakte-actieve middel eventueel te willen beperken tot de met het codenummer 3.1.1 aangeduide reactieproducten van natuurlijke of gehydrogeneerde plantaardige oliën en ethyleenglycol. Gelet op de oorspronkelijke beschrijving van de onderhavige aanvraag is de Afdeling van Beroep van mening dat het beschreven vergelijkend onderzoek een aanwijzing geeft dat het toepassen van hydrofiele [onderstreping toegevoegd, Rb] oppervlakte-actieve middel met het codenummer 3.1.1 een onverwacht gunstig effect oplevert ten opzichte van het toepassen van het lipofiele [onderstreping toegevoegd, Rb] oppervlakte-actieve middel met het codenummer 3.2.1. De Afdeling van Beroep is daarom bereid mee te werken aan het openbaar maken van de onderhavige aanvraag, indien in conclusie 1 alsnog wordt aangegeven dat het toe te passen oppervlakte-actief middel een reactieproduct van natuurlijke of gehydrogeneerde plantaardige oliën en ethyleenglycol is. (...)

Het besluit tot openbaarmaking werd gepubliceerd op 1 november 2002. Tegen de verlening van NL 781 is geen oppositie ingesteld.

2.4. De conclusies van het octrooi luiden als volgt:

1. Farmaceutisch preparaat voor orale toediening dat een cyclosporine als actief bestanddeel bevat, en dat

1) een hydrofiele fase,

2) een lipofiele fase en

3) een oppervlakte-actief middel omvat, met het kenmerk, dat het oppervlakte-actieve middel een reactieproduct van natuurlijke of gehydrogeneerde plantaardige oliën en ethyleenglycol omvat, en dat het preparaat een olie-in-water micro-emulsie voorconcentreert is dat, bij contact met water, spontaan of nagenoeg spontaan een micro-emulsie kan vormen met een deeltjesgrootte kleiner dan 2000 Å.

2. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het oppervlakte-actieve middel een reactieproduct van een natuurlijke of gehydrogeneerde ricinusolie of fracties daarvan met ethyleenoxide omvat.

3. Preparaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de hydrofiele fase 1.1) een farmaceutisch aanvaardbare C1-5-alkyl of tetrahydrofurfuryldi- of partiële ether van een mono- of poly-oxyalkaandiol met 2 tot 12 koolstofatomen of 1.2) 1,2-propyleenglycol bevat.

4. Preparaat volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat de hydrofiele fase Transcutol of Glycofurol bevat.

5. Preparaat volgens conclusie 1, 2, 3 of 4, met het kenmerk, dat de lipofiele fase een triglyceride van vetzuren met een ketenlengte van 6-12 koolstofatomen bevat.

6. Farmaceutisch preparaat voor orale toediening dat een cyclosporine als actief bestanddeel bevat, met het kenmerk, dat het preparaat een micro-emulsie met een

deeltjesgrootte kleiner dan  $2000 \text{ \AA}$  is, verkregen bij contact van een micro-emulsie voorconcentraat volgens conclusie 1, 2, 3, 4, of 5 en water.

2.5. Conclusie 1 van NL 781 zoals verleend bestaat uit de volgende deelkenmerken:

A. Een farmaceutisch preparaat voor orale toediening, dat

B. een cyclosporine als actief bestanddeel bevat, en dat

C. een olie-in-water micro-emulsie-voorconcentraat is en

D. een hydrofiele fase omvat,

E. een lipofiele fase omvat,

F. en een oppervlakte actief middel dat een reactieproduct van natuurlijke of gehydrogeneerde plantaardige oliën en ethyleenglycol omvat, waarin

G. het voorconcentraat volgens (C) bij contact met water spontaan of nagenoeg spontaan een micro-emulsie met een deeltjesgrootte kleiner dan  $2000 \text{ \AA}$  kan vormen.

2.6. Bij het octrooi behoren de volgende figuren:

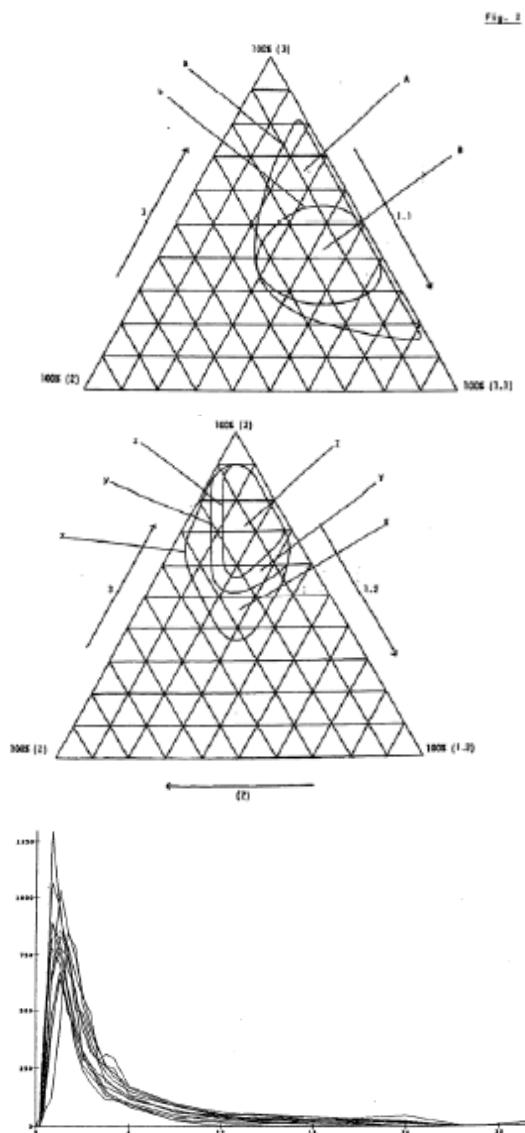
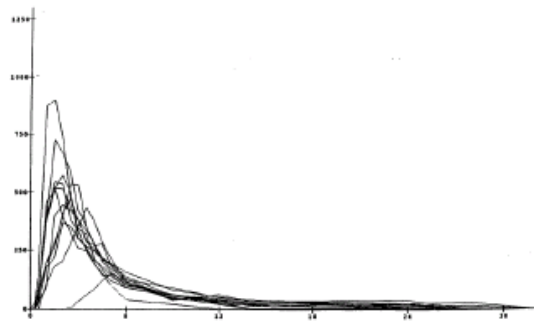


Fig. 19



2.7. Novartis is een van de grootste farmaceutische concerns ter wereld. Novartis AG is tot stand gekomen door een fusie in 1996 tussen Ciba Geigy AG en Sandoz AG. Novartis houdt zich primair bezig met het doen van onderzoek naar en het ontwikkelen van geneesmiddelen. Novartis heeft een groot aantal octrooien om de uitvindingen die voortvloeien uit R&D te beschermen, waaronder NL 781.

2.8. Actavis Group is een van de grotere internationale farmaceutische ondernemingen wereldwijd en produceert en distribueert generieke en innovatieve geneesmiddelen. Het hoofdkantoor van Actavis Group is gevestigd in IJsland. Actavis is een Nederlandse vennootschap die tot de Actavis-groep behoort.

2.9. Actavis Group heeft op 5 april 2007 onder RVG-nummers 34432, 34433 en 34434 marktregistraties verkregen van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (hierna: CBG) om het product Ciclosporin Actavis in Nederland op de markt te (doen) brengen in de doseringen 25 mg, 50 mg en 100 mg.

2.10. Pharmachemie maakt onderdeel uit van het wereldwijde Teva-concern dat zich bezighoudt met de ontwikkeling, productie en verkoop van onder andere generieke geneesmiddelen.

2.11. Op 5 april 2007 heeft Pharmachemie onder RVG-nummers 34435, 34436 en 34437 van het CBG marktregistraties verkregen om het product Ciclosporine PCH in Nederland op de markt te (doen) brengen in de doseringen 25 mg, 50 mg en 100 mg.

2.12. Bij brief van 1 juni 2007 heeft de advocaat van Novartis zowel Actavis Group als Pharmachemie gesommeerd te bevestigen dat zij de producten volgens de verkregen marktregistraties niet in Nederland zullen verhandelen voorafgaand aan het expireren van NL 781.

2.13. Bij brief van 14 juni 2007 heeft (de advocaat van) Actavis Group Novartis bericht dat zij voornemens is per 10 juli 2007 Ciclosporin Actavis op de Nederlandse markt te brengen.

2.14. Bij brief van 13 juni 2007 heeft de advocaat van Pharmachemie de advocaat van Novartis voor zover relevant als volgt bericht:

*In your letter, you state that your client has learned that my client has recently obtained marketing authorizations in The Netherlands for pharmaceuticals containing ciclosporin (RVG 34435, RVG 34436 and RVG 34437), registered under the name 'Ciclosporin PCH'. You refer to this as 'the Product'. In your letter,*

*you also state that your client has reasons to believe that the product is identical to the cyclosporine product 'Deximunne', and that based on analysis of samples of Deximunne, assuming the identical nature of the two products, Novartis concludes that the marketing of the Product in The Netherlands would constitute an infringement of its Dutch patent NL 194781. In response to your requests in your letter dated 1 June 2007, I herewith confirm on behalf of Pharmachemie B.V. that the product Ciclosporin PCH has not been launched by Pharmachemie B.V., and that no decision has been made to launch it at a point in time in the future. To be complete, I also confirm that there is no such product in my client's possession, nor any sample thereof.*

*To avoid conflict, Pharmachemie B.V. herewith confirms that it will not commence any marketing, sale and distribution in the Netherlands of 'Deximunne' or any product identical thereto:*

- either until expiry of the patent NL 194781, or*
- until a judgment is rendered that the patent is invalid, or*
- until there is a court decision in The Netherlands that would render such product (provisionally) non-infringing, whichever comes soonest.*

*I trust that this sufficiently explains the position of my client, and that your client should, as a consequence, refrain from instituting legal measures against my client. I herewith request your client to confirm this to me within 7 days from the date of this letter.*

2.15. Ten tijde van het pleidooi in deze zaak waren zowel Novartis Group als Pharmachemie niet met hun producten volgens de verkregen marktregistraties op de Nederlandse markt.

2.16. Dexcel Ltd (hierna: Dexcel) heeft op 30 december 1999 PCT-aanvraag WO 00/40219 (hierna: WO 219) ingediend voor een 'dispersible concentrate for the delivery of cyclosporin'. De PCT-aanvraag claimt prioriteit op basis van een Amerikaans octrooi vanaf 30 december 1998. Dexcel produceert en verhandelt ciclosporine- preparaten volgens WO 219 en is onder meer leverancier van Actavis Group.

2.17. Actavis Group heeft – voor zover uit de stukken bekend is geworden – in een tweetal landen nietigheidsprocedures ingesteld tegen het buitenlandse parallelle octrooi van NL 781, te weten Denemarken en Engeland. GB 770 is voor Engeland en Wales in stand gehouden door Pumfrey J in diens vonnis van 16 oktober 2006. Het England and Wales Court of Appeal heeft die beslissing bij vonnis van 18 oktober 2007 bekrachtigd. Op 21 mei 2007 heeft het District Court of Lyngby het met NL 781 parallelle Deense octrooi DK 171.433 B1 in stand gehouden. Die beslissing is bekrachtigd door de High Court of Eastern Denmark op 29 oktober 2007.

### **3. Het geschil in conventie**

3.1. In de procedure tegen Actavis Group en Actavis vordert Novartis – samengevat – Actavis Group en Actavis te verbieden inbreuk te maken op NL 781, op straffe van een dwangsom, met diverse nevenvorderingen, en Actavis Group en Actavis te veroordelen tot

betaling aan Novartis van de met de octrooibreuk genoten winst, overeenkomstig de gecertificeerde opgave van een onafhankelijk registeraccountant, dan wel – zulks ter keuze van Novartis – tot vergoeding van geleden schade, nader op te maken bij staat, met veroordeling van Actavis Group en Actavis in de redelijke en evenredige kosten van de procedure overeenkomstig artikel 1019h Rv, door partijen in onderling overleg begroot op € 75.000,00, vermeerderd met de wettelijke rente over dit bedrag ingaande vanaf de vijftiende dag na betekening van het in deze zaak te wijzen vonnis, en onder uitvoerbaar bij voorraad verklaring. Novartis legt aan haar vorderingen ten grondslag dat Actavis Group en Actavis door het aangekondigde voornemen het product Ciclosporin Actavis te gaan verhandelen in Nederland, inbreuk maken althans dreigen inbreuk te maken op de conclusies 1, 2 en 5 van NL 781.

3.2. Hiertegen voeren Actavis Group en Actavis gemotiveerd verweer, stellende – kort samengevat – dat haar product Ciclosporine Actavis geen inbreuk maakt op NL 781 respectievelijk dat Actavis geen octrooirechtelijke relevante handelingen verricht, en concluderen tot afwijzing van de vorderingen, onder veroordeling van Novartis, bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad op de minuut en op alle dagen en uren, in de redelijke en evenredige proceskosten overeenkomstig artikel 1019h Rv, door partijen in onderling overleg begroot op € 90.000,00, onder bepaling dat over deze kosten wettelijke rente verschuldigd zal zijn vanaf het moment dat de rechtbank vonnis heeft gewezen.

3.3 Na vermeerdering van eis bij akte van 7 november 2007 en na vermindering van eis ten pleidooie, waarbij zij haar primaire vordering (inbreukverbod) heeft ingetrokken, vordert Novartis in de procedure tegen Pharmachemie thans nog slechts een verklaring voor recht inhoudende dat het product Ciclosporine PCH onder de beschermingsomvang van NL 781 valt, met veroordeling van Pharmachemie in de redelijke en evenredige kosten van de procedure overeenkomstig artikel 1019h Rv, door partijen in onderling overleg begroot op € 75.000,00, vermeerderd met de wettelijke rente over dit bedrag ingaande vanaf de vijftiende dag na betekening van het in deze zaak te wijzen vonnis.

3.4. Pharmachemie voert eveneens gemotiveerd verweer. Zij voert primair aan – kort samengevat – dat Novartis niet ontvankelijk is in haar vordering, althans die dient te worden afgewezen nu Novartis daarbij ieder belang mist, althans dat het betrekken en betrokken houden van Pharmachemie in deze procedure misbruik van recht oplevert. Subsidiar heeft Pharmachemie aangevoerd dat het product Ciclosporine PCH, als beschreven in de marktregistraties, niet valt onder de beschermingsomvang van NL 781, zodat de gevorderde verklaring voor recht ook om die reden dient te worden afgewezen, onder veroordeling van Novartis in de redelijke en evenredige proceskosten overeenkomstig artikel 1019h Rv, door partijen in onderling overleg begroot op € 100.000,00, zulks uitvoerbaar bij voorraad op de minuut en op alle dagen en uren.

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

#### in (deels voorwaardelijke) reconventie

3.6. Na wijziging van hun eis vorderen Actavis Group en Actavis in voorwaardelijke reconventie, te weten ingeval de rechtbank van oordeel zou zijn dat zij inbreuk maken op het octrooi, bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad, nietigverklaring [bedoeld zal zijn vernietiging, Rb] van NL 781. Zij vorderen voorts, voor zover NL 781 geheel of gedeeltelijk in stand zou blijven, een verklaring voor recht dat het product Ciclosporin Actavis niet onder de beschermingsomvang valt van NL 781. Daarnaast vorderen Actavis Group en Actavis dat Novartis wordt veroordeeld tot vergoeding van de door hun geleden en nog te lijden schade als gevolg van de aanhangig gemaakte procedure en de onterechte handhaving van het octrooi, zulks nader op te maken bij staat en te vereffenen volgens de wet. Pharmachemie vordert in voorwaardelijke reconventie, te weten ingeval de rechtbank van oordeel zou zijn dat zij inbreuk maakt op het octrooi, eveneens vernietiging van NL 781. Actavis Group, Actavis en Pharmachemie vorderen ten slotte de veroordeling van Novartis in de redelijke en evenredige kosten van de procedure overeenkomstig artikel 1019h Rv, door partijen in onderling overleg aan de zijde van Actavis Group en Actavis begroot op € 60.000,00 en aan de zijde van Pharmachemie op € 70.000,00.

3.7. Aan hun vorderingen leggen Actavis Group, Actavis en Pharmachemie ten grondslag dat het octrooi nietig is omdat het niet nieuw is, uitvindingshoogte mist en niet-nawerkbaar is. Aan de door Actavis Group en Actavis gevorderde verklaring voor recht hebben zij ten grondslag gelegd de stelling dat het product Ciclosporin Actavis niet valt onder de beschermingsomvang van NL 781. Ter zake de vordering tot schadevergoeding, wordt door Actavis Group en Actavis ten grondslag gelegd dat, althans zo begrijpt de rechtbank, Novartis onrechtmatig jegens hen handelt waardoor zij schade lijden, bestaande uit gemiste omzet en winst.

3.8. Novartis voert hiertegen op haar beurt gemotiveerd verweer en concludeert tot afwijzing van de vorderingen in reconventie, met veroordeling van Actavis Group, Actavis en Pharmachemie in de redelijke en evenredige proceskosten overeenkomstig artikel 1019h Rv, door partijen in onderling overleg aan de zijde van Novartis begroot op € 50.000,00 in de zaak van Actavis Group en Actavis en eveneens € 50.000,00 in de zaak van Pharmachemie.

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

#### 4. De beoordeling

4.1. Actavis Group, Actavis en Pharmachemie hebben hun reconventionele vordering tot vernietiging van NL 781 uitdrukkelijk slechts ingesteld onder de voorwaarde dat de rechtbank zou oordelen dat zij inbreuk maken op het octrooi. Zij hebben in conventie bovendien niet bij wijze van verweer aangevoerd dat NL 781 nietig is. Zo beschouwd ligt het niet voor de hand eerst de gestelde nietigheid van het octrooi vanwege gebrek aan

nieuwheid, gebrek aan inventiviteit dan wel niet-nawerkbaarheid te beoordelen. Niettemin zal de rechtbank daar toch toe overgaan, nu – zoals hierna nog zal blijken – naar het oordeel van de rechtbank het product Ciclosporin Actavis onder de beschermingsomvang van NL 781 valt en inbreuk op een nietig octrooi niet mogelijk is.

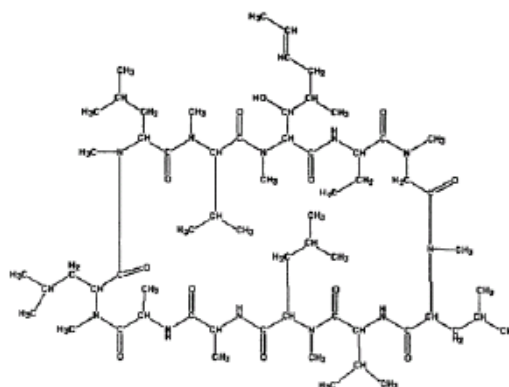
#### in voorwaardelijke reconventie

##### Inleiding in de techniek

4.2. De rechtbank zal een korte inleiding geven op de hier aan de orde zijnde techniek, welke is ontleend aan een toelichting door partijen.

4.3. Het immuunsysteem in het menselijk lichaam probeert om een getransplanteerd orgaan als lichaamsvreemd af te stoten. Afstotingsverschijnselen kunnen worden gereduceerd bijvoorbeeld door het immuunsysteem te onderdrukken met behulp van een immunosuppressieve stof.

4.4. Omstreeks de jaren tachtig van de vorige eeuw is ontdekt dat cyclosporine immunosuppressieve activiteit bezit. Cyclosporine is een in de natuur voorkomend cyclisch peptide. Het heeft de chemische formule  $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$  en ziet er (gesimplificeerd, zonder rekening te houden met de stereochemische eigenschappen) als volgt uit:



4.5. Cyclosporine is sterk hydrofobisch, dat wil zeggen het lost slecht op in water. De oplosbaarheid neemt af bij hogere temperaturen en bij lichaamstemperatuur is het praktisch onoplosbaar (rond 10 µg/ml). Daarentegen is cyclosporine sterk lipofiel, dat wil zeggen het lost goed op in lipiden (i.e. vetten en vetachtige stoffen).

4.6. Het sterk hydrofobe karakter van cyclosporine is een van de factoren geweest die het moeilijk maakte om er een geschikt farmaceutisch preparaat van te ontwikkelen. Slechte intrinsieke biobeschikbaarheid, dat wil zeggen dat gedeelte van het actieve bestanddeel dat uiteindelijk in het bloed wordt opgenomen, was het resultaat. Dat nadeel kon niet worden opgeheven door de dosis (sterk) te verhogen. Cyclosporine bleek namelijk onder meer nefrotoxisch, dat wil zeggen giftig voor de nieren. Cyclosporine heeft daarom een beperkte therapeutische breedte, van 100 ng/ml tot circa 300 ng/ml.

4.7. De eerste commerciële toepassing van cyclosporine was Sandimmune®, een oorspronkelijk door Sandoz

ontwikkeld farmaceutisch preparaat dat circa tien jaar na het ontdekken en isoleren van cyclosporine en de identificatie van de immunosuppressieve activiteit ervan, beschikbaar kwam. Het bevat een oplossing van cyclosporine in ethanol, olijf- of maisolie, glycerol en Labrafil M-2125 CS.

4.8. Bij gebruik van Sandimmune capsules, wordt de capsule gemengd met voor het innemen daarvan te gebruiken water en vervolgens met maagsappen in het maagarmkanaal, waardoor een emulsie wordt gevormd, waarbij (cyclosporine bevattende) olie-achtige druppels worden verdeeld over de waterige omgeving. Opname van de olie-oplossing is afhankelijk van de afbraak van de olie, hetgeen in het maagarmkanaal plaats vindt onder invloed van maaggal en enzymen. Daarbij is gebleken dat een onvoldoende aanwezigheid van maaggal leidt tot een extreem lage opname (door het bloed) van cyclosporine. Aangezien de afscheiding van gal gestimuleerd wordt door in voedsel aanwezige vetten, bleek de opname van cyclosporine sterk afhankelijk van de door de patiënt genoten voeding voorafgaande aan de inname van Sandimmune.

4.9. De formulering van Sandimmune was aldus niet erg bevredigend aangezien:

- de biobeschikbaarheid relatief laag was;
- de stabiliteit van de preparaten beperkt was, hetgeen tot verdere mogelijke problemen leidde in geval van uniforme dosering;
- de bovenstaande problemen leidde tot een aanzienlijke inter- en intrapatiënt-variatie<sup>1</sup>; dit was des te problematischer gegeven de beperkte therapeutische breedte van cyclosporine; en
- deze problemen noopten tot een permanente monitoring van patiënten, hetgeen reguliere hospitalisering van patiënten met zich bracht.

4.10. Samengevat had Sandimmune een onvoorspelbare farmacokinetiek en daardoor bleef een aanzienlijk risico op afstotingsverschijnselen aanwezig.

4.11. In de beschrijvingsinleiding van NL 781 wordt afgebakend van US 4,388,307 (hierna: US '307), ingediend door Sandoz en verbandhoudende met de ontwikkeling van Sandimmune.

4.12. Met betrekking tot de farmacokinetische eigenschappen volgens de stand van de techniek, stelt de beschrijvingsinleiding (p.1, r.32 e.v.):

*Ten tweede zijn de biobeschikbaarheidsspiegels die verkregen worden onder toepassing van de bestaande orale cyclosporinedoseringsystemen gering en vertonen zij een ruime variatie tussen personen, individuele patiëntentypes en zelfs voor enkelingen op verschillende tijden gedurende het verloop van de therapie. Zo vermelden literatuurpublicaties dat de gangbare, beschikbare therapie waarbij de in de handel verkrijgbare Cyclosporinedrankoplossing wordt toegepast, een gemiddelde, absolute biobeschikbaarheid van slechts ongeveer 30% geeft, met een duidelijke variatie*

*tussen individuele groepen, bijvoorbeeld tussen levertransplantaat- (betrekkelijk lage biobeschikbaarheid) en beenmergtransplantaat (betrekkelijk hoge biologische beschikbaarheid) ontvangers. De vermelde variatie van de biologische beschikbaarheid tussen patiënten varieerde van iets tussen 1 of enkele procenten voor enkele patiënten tot wel 90% of meer voor anderen. Zoals reeds werd opgemerkt, wordt vaak een duidelijke verandering van de biologische beschikbaarheid voor personen met de tijd waargenomen.*

*(...) Wegens de grote variaties van de biologische beschikbaarheidsspiegels die met de gebruikelijke doseringsvormen worden verkregen, zullen de dagelijkse doseringen die nodig zijn om de benodigde bloedserumspiegels te verkrijgen eveneens in aanzienlijke mate van persoon tot persoon en zelfs voor een enkeling variëren. Daarom is het nodig de bloedbloedserumspiegels van patiënten die een cyclosporinetherapie op regelmatige en veelvuldige tussenpozen ontvangen, te volgen. (...) Dit is onvermijdelijk tijdrovend en ongeschikt en draagt in aanzienlijke mate bij tot de totale kosten van de therapie. Bij deze zeer duidelijke praktische moeilijkheden komt nog het optreden van ongewenste nevenreacties, in het bijzonder nefrotoxische reacties, die waargenomen worden bij toepassing van beschikbare orale doseringsvormen. In de stand der techniek zijn voorstellen gedaan om deze verschillende moeilijkheden op te lossen, waaronder zowel vaste als vloeibare orale doseringsvormen. Een overheersende moeilijkheid die echter is gebleven is de inherente onoplosbaarheid van de cyclosporinen, bijvoorbeeld Cyclosporine, in waterige media, en dus het verschaffen van een doseringsvorm die cyclosporinen in een voldoende hoge concentratie kan bevatten om een geschikt gebruik ervan mogelijk te maken en toch aan de vereiste criteria wat betreft de biologische beschikbaarheid voldoet, dat wil zeggen een doeltreffende resorptie uit de maag of darm lumen mogelijk maakt en consistente en geschikte hoge bloed-bloedserumspiegels geeft.*

4.13. Het doel van de uitvinding volgens het octrooi is om een farmaceutisch preparaat te verschaffen dat een hoge biobeschikbaarheid van cyclosporine vertoont (p.2, r.21-22). De beschrijving vermeldt:

*Gevonden is dat het bovengenoemde doel wordt bereikt met een farmaceutisch preparaat zoals omschreven in de aanhef, daardoor gekenmerkt dat het oppervlakte-actieve middel een reactieproduct van natuurlijke of gehydrogeneerde plantaardige oliën en ethyleenglycol omvat, en dat het preparaat een olie-in-water micro-emulsie voorconcentreert is dat, bij contact met water, spontaan of nagenoeg spontaan een micro-emulsie kan vormen met een deeltjesgrootte kleiner dan 2000 Å.*

4.14. De oplossing die in het octrooi wordt gegeven voor de hiervoor beschreven problemen is de toepassing van een voorconcentreert dat, na toediening en daarbij contact met water en de (waterige) maag-darmsappen, een micro-emulsie vormt.

4.15. In een emulsie is een van de twee componenten of 'fases' aanwezig als de zogenaamde continue fase. De andere 'fase' is aanwezig in de vorm van afzonderlijke

<sup>1</sup> De biobeschikbaarheid varieerde bij verschillende patiënten onder gelijke en gelijktijdige indiening van het geneesmiddel (inter-patiënt-variatie) en de biobeschikbaarheid varieerde bij dezelfde patient onder gelijke indiening met reguliere tijdsintervallen (intra-patiënt-variatie).

deeltjes ('druppels') en wordt de gedispergeerde fase genoemd. Een emulsie waarin water de continue fase is, wordt een olie-in-water emulsie genoemd. Een voorbeeld is melk, waarin melkvet verdeeld is in de vorm van kleine druppeltjes. De 'druppels' van de gedispergeerde fase van een emulsie hebben doorgaans afmetingen in de orde van grootte van micrometers. Emulsies zijn thermodynamisch onstabiel, hetgeen zal resulteren in een geleidelijke scheiding van de oorspronkelijke componenten. Om fasescheiding te voorkomen, worden stabiliserende oppervlakactieve stoffen gebruikt. Een oppervlakactief middel is een molecuul met een hydrofiele kant (de 'kop') en een lipofiele kant (de 'staart'). De staart trekt de oliephase aan (eveneens lipofiel) terwijl de kop de waterfase aantrekt (eveneens hydrofiel), met als resultaat dat de twee fases bijeengehouden worden en scheiding wordt tegengegaan.

4.16. Net als emulsies zijn micro-emulsies innige mengsels van twee fasen die niet mengbaar met elkaar zijn, vaak water en olie. Een belangrijk verschil met emulsies bestaat in de druppelgrootte van de gedispergeerde fase. Waar de druppelgrootte in emulsies in de orde van grootte van micrometers ligt, ligt de druppelgrootte in micro-emulsies in de orde van grootte van nanometers, doorgaans 0.2 µm (200 nm) of minder. Als gevolg van de kleine druppelgrootte is er weinig interferentie met zichtbaar licht en dit maakt dat een (zuivere) micro-emulsie transparant of opaalachtig is. In tegenstelling tot emulsies, vormen micro-emulsies zich (nagenoeg) spontaan, dat wil zeggen zonder toevoer van een aanzienlijke hoeveelheid energie.

4.17. De term 'micro-emulsie-voorconcentraat' in het octrooi heeft betrekking op een formulering die bij opname in of verdunning met water of een waterige vloeistof zoals maagdarmsappen, spontaan een micro-emulsie vormt die bestaat uit een oliephase verdeeld in het waterige medium. Het voorconcentraat dient daartoe een oliephase-component te bevatten waarin het actieve bestanddeel is opgelost, één of meer oppervlakactieve middelen alsmede een hydrofiele component die de vorming van de micro-emulsie bij mengen met water of een waterige vloeistof ondersteunt. De stabiliteit van de te vormen deeltjes is een belangrijk aspect en daarmee is ook de keuze van het oppervlakactieve middel belangrijk. In het octrooi is, anders dan in de stand van de techniek waar een lipofiel (en dus hydrofoob) middel werd gebruikt, gekozen voor een (relatief) hydrofiel oppervlakactief middel van het Cremophor-type.

4.18. Door het gebruik van een micro-emulsie is een grote verbetering van de biobeschikbaarheid van cyclosporine bereikt.

#### **De gemiddelde vakman**

4.19. Zowel Actavis Group<sup>2</sup> als Novartis hebben uitgebreid aandacht besteed aan de kwaliteiten van de

betrokken vakman op de vroegste prioriteitsdatum, zijnde 16 september 1988.

4.20. De rechtbank zal uitgaan van de volgende kwaliteiten. De gemiddelde vakman is een formuleringsdeskundige met een stevige farmaceutische achtergrond en kennis van synthese van micro-emulsies, mogelijk werkend in teamverband met artsen die bekend zijn met transplantatieafstotingsmechanismen.

#### **Nietigheidsgronden**

##### **a. gebrek aan nieuwheid (artikel 75 lid 1 onder a ROW 1995)**

4.21. Ter onderbouwing van de nietigheid van NL 781 heeft Actavis Group gesteld dat de uitvinding niet nieuw is omdat alle kenmerken al zijn geopenbaard in de – niet door de Octrooiraad in aanmerking genomen – Zwitserse octrooiaanvraag CH 013.

4.22. Bij de beoordeling wordt vooropgesteld dat een maatregel niet nieuw is indien alle relevante kenmerken daarvan expliciet of impliciet op een directe en ondubbelzinnige wijze aan een gemiddelde vakman, gebruikmakend van zijn algemene vakkennis, worden geopenbaard in één enkele vindplaats behorend tot de stand van de techniek.

4.23. Toetsend aan dat criterium, is de rechtbank van oordeel dat CH 013 niet nieuwheidsschadelijk is voor NL 781. CH 013 heeft betrekking op samenstellingen met een verbeterde opname van het antibioticum S7481/F-1, een stof die behoort tot de groep van cyclosporines. De in CH 013 beschreven samenstellingen kunnen in verschillende vormen bereid worden, te weten Trinklösungen, Trinkemulsionen of Parenterale Injektionslösungen (p.4, r.27-31). Er worden acht voorbeelden beschreven. Novartis heeft terecht aangevoerd dat Actavis Group om de aanwezigheid van de lipofiele fase, de hydrofiele fase en het oppervlakactieve middel aan te tonen verwijzen naar het algemene 'meerkeuze' concept ten aanzien van Trinklösungen. CH 013 luidt voor zover relevant:

*Die erfindungsgemässen Kompositionen können in den nachfolgenden galenischen Formen verabreicht werden:*

- A) Trinklösungen
- B) Trinkemulsionen
- C) Parenterale Injektionslösungen

*Als Trinklösungen werden bevorzugt folgende Kompositionen verabreicht:*

2 Omwille van de leesbaarheid zullen Actavis Group, Actavis en Pharmachemie bij de bespreking van de nietigheidsargumenten gezamenlijk worden aangeduid als Actavis Group. Bij de bespreking van de door Novartis gevorderde inbreukvorderingen zullen partijen vervolgens weer afzonderlijk worden aangeduid.

1) Antibiotikum S 74481/F-1 und Sesamöl, gegebenenfalls zusammen mit den unter b)-d) beschriebenen Zusätzen,

2) Antibiotikum S 74481/F-1 und Äthyloleat und ein unter b) angegebene Tensid.

*Diese Trinklösungen enthalten gegebenenfalls Äthanol in einem Anteil von 1% bis 15%.*

<sup>2</sup> Omwille van de leesbaarheid zullen Actavis Group, Actavis en Pharmachemie bij de bespreking van de nietigheidsargumenten gezamenlijk worden aangeduid als Actavis Group. Bij de bespreking van de door Novartis gevorderde inbreukvorderingen zullen partijen vervolgens weer afzonderlijk worden aangeduid.

4.24. Vooropgesteld wordt dat deze openbaring moet worden aangemerkt als een ‘generic disclosure’ in die zin dat daarin geen specifieke voorbeelden van het algemene concept worden geopenbaard. Actavis Group heeft weliswaar gesteld dat een “Trinklösung” van de cyclosporine-achtige stof met als lipofiele fase ethyloleaat en als hydrofiele fase ethanol wordt geopenbaard, doch die samenstelling wordt slechts specifiek beschreven in voorbeeld 2, waarin – anders dan Actavis Group suggereert – niet het in NL 781 geclaimde oppervlaktestatieve middel Cremophor wordt genoemd. Cremophor wordt in CH 013 uitsluitend in voorbeeld 5 genoemd, doch dat voorbeeld ziet op een parenterale toedieningsvorm, i.e. een injectie of infuus, waarbij het doel van NL 781, te weten het verhogen van de biobeschikbaarheid, geen rol speelt, aangezien de biobeschikbaarheid in die toedieningsvormen al 100% is. Aldus is niet voldaan aan het vereiste van een directe en ondubbelzinnige openbaring.

4.25. Daarnaast heeft Novartis het eveneens bij het juiste einde waar zij stelt dat CH 013 ook de kenmerken C) en G) (zie r.o. 2.5.) ontbeert. Zoals Actavis Group heeft erkend (vgl. positum 145 van haar conclusie van antwoord in conventie tevens conclusie van eis in reconventie; positum 28 pleitnota mr. Killan), openbaart CH 013 immers niet de kenmerken dat het preparaat een olie-in-water micro-emulsie voorconcentraat is én dat dat voorconcentraat bij contact met water een micro-emulsie vormt met een deeltjesgrootte kleiner dan 2000 Å. Actavis Group stelt echter dat, onder verwijzing naar de beoordeling van de Octrooiraad ten aanzien van US ‘307 (zie r.o. 2.3.), van CH 013 niet gezegd kan worden dat de daarin beschreven uitvinding geen micro-emulsie zou vormen. Aan dat betoog wordt voorbijgegaan. In de eerste plaats geldt dat US ‘307 een “continuation in part” is van CH 013, hetgeen betekent dat eerstgenoemd document per definitie toegevoegde en weggelaten materie bevat. US ‘307 beschreef bijvoorbeeld een zelf-emulgerend systeem, iets dat in CH 013 niet wordt geopenbaard, terwijl US ‘307 beschrijft dat bij gebruik van een zelf-emulgerend systeem Cremophor 40 niet het aangewezen oppervlaktestatieve middel is. Het één-op-één toepassen van het argument van de Octrooiraad, gaat dan ook niet op. In de tweede plaats is de rechtbank met Novartis van oordeel dat de redeneerwijze van Actavis Group zich niet verdraagt met de relevante TBarechtspraak. Zoals blijkt uit T 943/93 is een ‘hypothetical possibility of operating within the claimed region per se (...) legally not sufficient to deprive this region of novelty, particularly if the skilled person had no technical motive and thus no practical necessity to work within this region’. Zoals hierna nog zal blijken, doen die laatstgenoemde situaties zich hier ook niet voor.

4.26. CH 013 anticipeert derhalve niet de in conclusie 1 van NL 781 beschreven uitvinding.

**b. gebrek aan inventiviteit (artikel 75 lid 1 onder a ROW 1995)**

4.27. Actavis Group heeft zich op het standpunt gesteld dat er wat betreft twee most promising springboards zijn, te weten CH 013 en US ‘307. CH013

wordt door haar achtereenvolgens gecombineerd met wat zij noemt algemene vakkennis, EP 0 211 258 (Abbott) en Ritschel. US ‘307 wordt door Actavis Group respectievelijk met algemene vakkennis, CH 013 en EP 0 249 587 (Hässle) gecombineerd.

**CH 013 en algemene vakkennis**

4.28. Actavis Group heeft gesteld dat de vakman, uitgaande van CH 013 als meest nabije stand van de techniek en gecombineerd met zijn algemene vakkennis zonder inventieve denkarbeid zou komen tot de uitvinding volgens NL 781. Voor die algemene vakkennis heeft Actavis Group onder meer verwezen naar publicaties van Kahan (productie 24 Actavis Group), Bhargava (productie 25 Actavis Group) en Tarr & Yalkowski (productie 26 Actavis Group). De publicatie van Kahan is gepubliceerd in november 1988, die van Tarr & Yalkowski in januari 1989. Daarmee zijn deze twee documenten niet tijdig, nu NL 781 prioriteit inroept van 16 september 1988 op basis van GB 0008821754 (GB 754).

4.29. Actavis Group heeft evenwel betoogd dat NL 781 ten onrechte de prioriteit inroept van 16 september 1988. Daartoe heeft zij gesteld dat in conclusie 1 van NL 781 een preparaat wordt geclaimd met een hydrofiele fase, terwijl die hydrofiele fase in GB 754 nergens als zodanig, dat wil zeggen in generieke termen, wordt genoemd. Weliswaar, aldus nog steeds Actavis Group, openbaart GB 754 in voorbeeld 3 het species Glycofurol 75 en anticipeert dit element het generiek geclaimde element hydrofiele fase, doch dat is volgens haar niet van belang omdat het specifieke element beperkt uitgelegd dient te worden en niet verbreed mag worden tot de generieke klasse van hydrofiele fasen. Dat betoog wordt verworpen.

4.30. Voor een geldig beroep op prioriteit voor ‘dezelfde uitvinding’ als bedoeld in artikel 87 EOJ jo. artikel 9 ROW 1995 is vereist dat de *subject-matter* van een conclusie *directly and unambiguously* kan worden afgeleid uit de openbaarmaking van de uitvinding in het prioriteitsdocument als geheel, daarbij ook in acht nemend alle kenmerken die aan de vakman, met gebruikmaking van zijn algemene vakkennis, impliciet worden geopenbaard (G2/98, OJ 2001, 413; zie ook Guidelines for Examination in the European Patent Office, 2007, part C, chapter V, paragraaf 2.2).

Uitgaande van deze maatstaf zal de vakman uit GB 754, met name pagina’s 9 en 10 en het in voorbeeld 3 genoemde Glycofurol, begrijpen dat naast het actieve bestanddeel, een lipofiele fase en een oppervlaktestatief middel, ook een hydrofiele fase nodig is om het met de uitvinding beoogde resultaat, te weten een hogere biobeschikbaarheid van het actieve bestanddeel, te bereiken. Dat betekent dat conclusie 1 van NL 781, en in het verlengde daarvan ook conclusie 2 en voor zover die conclusie terugverwijst naar conclusie 1 ook conclusie 5, een geldig beroep op prioriteit van 16 september 1988 op basis van GB 754 toekomt, zodat de niet-tijdige publicaties van Kahan en Tarr & Yalkowski niet tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman mogen worden gerekend, nog daargelaten of deze publicaties überhaupt wel kunnen kwalificeren als

indicaties voor algemene vakkennis, gelet op de daaraan volgens vaste rechtspraak te stellen eisen.

4.31. Hetgeen beschreven is in de door Actavis Group ook genoemde publicatie van Bhargava is, uitgaande van CH 013, onvoldoende om de vakman aan te zetten tot het gebruik van een micro-emulsie, laat staan een micro-emulsie voorconcentraat.

CH 013 noemt het probleem dat NL 781 oplost, te weten het verschaffen van een farmaceutisch preparaat voor orale toediening dat een hoge biologische beschikbaarheid van cyclosporine vertoont, niet. Het openbaart geen micro-emulsievoorconcentraat, noch een zelf-emulgerend systeem. Terecht wijst Novartis er in dit verband op dat het in CH 013 inlezen van het probleem dat NL 781 oplost, terwijl dat probleem daarin niet genoemd noch gesuggereerd wordt, neerkomt op een verboden ex post facto analyse. Daarbij is voorts van belang dat Bhargava, dat niet ziet op cyclosporine en evenmin het specifieke oppervlakte-actieve middel Cremophor openbaart, slechts in algemene termen spreekt over het gebruik van microemulsies voor geneesmiddelenafgifte. CH 013 gecombineerd met Bhargava zou de vakman dan ook niet tot de uitvinding hebben gebracht.

4.32. Ten aanzien van de overige door Actavis Group genoemde publicaties (producties 18-20 Actavis Group) geldt dat Novartis onweersproken heeft gesteld dat daarin nauwelijks iets wordt gezegd over microemulsies, terwijl zij al helemaal niet de voordelen openbaren die met micro-emulsies verkregen kunnen worden.

#### **CH 013 en EP 258 (Abbott)**

4.33. Ook de combinatie van CH 013 en Abbott brengt de vakman niet tot de uitvinding volgens het octrooi. Abbott heeft betrekking op een parenterale toediening, dat wil zeggen op intraveneuze wijze (door middel van een injectie of infuus), van met name voeding, en dus niet – zoals het octrooi openbaart – een (primair) farmaceutisch preparaat dat geschikt is voor orale toediening. Een biobeschikbaarheidsprobleem zoals dat zich manifesteert bij orale toedieningsvormen doet zich bij dergelijke preparaten niet voor. Het actieve bestanddeel wordt daarbij immers niet via het maag-darmstelsel in het bloed opgenomen, doch komt direct in de bloedbaan terecht. De verwijzing naar de passage op pagina 4, regels 1-4 moet, zoals Novartis terecht heeft opgemerkt, worden beschouwd binnen het bredere verband van het probleem dat door Abbott wordt opgelost, te weten het verkrijgen van een steriele parenterale oplossing en ziet daarmee op een ander probleem dan waarvoor NL 781 een oplossing biedt. Ook vergt het verkrijgen van de oplossing van Abbott toevoeging van aanzienlijke energie, bijvoorbeeld homogeniseren, iets dat voor het verkrijgen van een micro-emulsie volgens NL 781 nu juist niet nodig is aangezien die (nagenoeg) spontaan wordt gevormd.

#### **CH 013 en Ritschel**

4.34. Ritschel is, zo heeft Actavis Group gesteld, gepubliceerd in januari 1989, zodat het geen deel uitmaakt van de stand van de techniek op de eerste prioriteitsdatum van NL 781, zodat dit document wordt gepasseerd.

#### **US 307 en algemene vakkennis**

4.35. US 307 heeft betrekking op galenische samenstellingen, in het bijzonder meerdere formuleringen welke farmacologisch werkzame monocyclische peptiden bevatten. US 307 openbaart vele soorten preparaten, drink-oplossingen, drink-emulsies, injectie-oplossingen, pastilles etc. Een van deze preparaten kan een zelf-emulgerend systeem voor orale toediening zijn. NL 781 is van US 307 afgebakend en door de Octrooiraad en de Afdeling van Beroep ten opzichte daarvan nieuw en inventief geoordeeld. NL 781 onderscheidt zich door de volgende maatregelen:

- US 307 behelst een (macro-)emulsie en openbaart niet zoals NL 781 een micro-emulsie;
- US 307 bevat geen enkele verwijzing naar deeltjesgrootte, terwijl de conclusies van NL 781 claimen dat de deeltjesgrootte in de gevormde micro-emulsie kleiner dienen te zijn dan 200 nm;
- US 307 openbaart niet de specifiek onder bescherming gestelde oppervlakteactieve stof van NL 781

4.36. De overige in het octrooi genoemde kenmerken, te weten cyclosporine als actief bestanddeel van het farmaceutisch preparaat, een hydrofiel bestanddeel en een lipofiel bestanddeel worden wel in US 307 geopenbaard. Ten aanzien van het biobeschikbaarheidsprobleem wordt gezegd dat dit wordt opgelost door de preparaten van US 307. De beschrijving van US 307 luidt voor zover relevant:

*Because of the hydrophobic and/or lipophilic character of such peptides, pharmaceutical formulations thereof with conventional solid or liquid pharmaceutical excipients tend to have disadvantages. For example, the peptide may not be satisfactorily absorbed, the composition may not be well tolerated, the composition may not be sufficiently stable on storage, e.g. against crystallizing-out of the peptide, and/or the concentration of the peptide capable of being solubilized without crystallizing-out may be low, e.g. of the order of 3% or lower. Problems of this nature arise not only with liquid formulations, but such solid forms such as solid "solutions", e.g. in the form of oral pellets, produced for example by melting a solid carrier, mixing in the active ingredients and allowing the mixture to solidify.*

*While there are many known proposals to alleviate or overcome problems of this type, it has been found after exhaustive trials that many of these proposals are inadequate in the case of the monocyclic peptides, in particular cyclosporins, with which the invention is concerned. It has, however, surprisingly been found that certain classes of glycerides used as carrier components do assist in alleviating these difficulties, in particular they, for example, may enable achievement of higher blood levels of active agent or avoid other problems such as instability (kolom 1, r.31-56).*

(...)

*Compositions in accordance with the invention comprising a cyclosporine and a carrier comprising a component (a) together with (i) ethanol and (iii) a vegetable oil as set forth above are especially advantageous in that they provide solutions characterized by a high*

*degree of stability (kolom 5, r.48-53).*

4.37. Aan Novartis kan dan ook worden toegegeven dat er voor de vakman, uitgaande van US 307, geen incentive zal zijn om andere verbeteringen, bijvoorbeeld het gebruik van een micro-emulsie en het toepassen van een specifieke hydrofiële oppervlakte-actieve stof zoals in NL 781, te overwegen.

4.38. De door Actavis Group in dit verband aangehaalde publicatie van Natterman (EP 0 100 448) draagt daar niet aan bij. Natterman ziet niet op cyclosporine en heeft geen betrekking op farmaceutische preparaten voor orale toediening, maar op preparaten voor injecteerbare toepassing. Natterman noemt niet het specifieke oppervlakte-actieve middel van het type Cremophor. Het geopenbaarde gepolyethoxylerde caprylzuur/caprinezuurglyceride is hoogstens een van de mogelijke en optionele co-oppervlakte-actieve middelen als opgesomd in 3.2.2. van het octrooi. Zo er voor de vakman al aanleiding zou bestaan om het preparaat van US 307 te verbeteren, dan zou Natterman de vakman niet leiden naar de uitvinding volgens NL 781.

4.39. Het door Actavis Group eveneens onder de noemer van algemene vakkennis geschaarde artikel van Denis is niet tijdig gepubliceerd, zodat daaraan wordt voorbijgegaan.

#### **US 307 en CH 013**

4.40. In US 307 wordt, het zij herhaald, gezegd dat de daarin beschreven uitvinding het biobeschikbaarheidsprobleem oplost. Gelet op het feit dat het biobeschikbaarheidsprobleem in CH 013 in het geheel niet wordt genoemd, zou een vakman geen reden hebben om de twee documenten met elkaar te combineren. Zou hij dat al doen, dan geldt dat CH 013, anders dan US 307 (vgl. kolom 6, r.13-16), geen zelfemulgerende eigenschappen openbaart en Cremophor slechts als één van de vele mogelijke oppervlakte-actieve middelen noemt. Wanneer de wél zelf-emulgerende systemen van US 307 worden toegepast, wordt de vakman geleerd een lipofiel oppervlakte-actief middel van het type Labrafil te gebruiken, hetgeen de vakman derhalve wegleidt van de combinatie van een zelf-emulgerend systeem en een hydrofiel oppervlakte-actief middel van het type Cremophor.

#### **US 307 en EP 587**

4.41. US 307 met Hässle zal de vakman nog verder wegleiden van de toepassing van micro-emulsies aangezien laatstgenoemd document de vakman leert een vast farmaceutisch preparaat te maken met vertraagde afgifte-dosering.

#### **Slotsom inventiviteit**

4.42. Op grond van het vorenstaande luidt het oordeel dat conclusie 1 van NL 781 inventief moet worden geacht ten opzichte van de stand van de techniek.

#### **Onderconclusies**

4.43. Ten aanzien van conclusie 2 geldt dat deze afhankelijk is van de nieuwe en inventieve conclusie 1, zodat de nieuwheid en inventiviteit van conclusie 2 gegeven is. Datzelfde geldt voor de inventiviteit van de van conclusie 1 afhankelijke conclusies 3, 4 en 5. Ten aanzien van conclusie 6 ten slotte geldt het volgende. Deze conclusie verwijst naar elk van de farmaceutische pre-

paraten volgens de conclusies 1-5, met dien verstande dat het voorconcentraat van elk van de voorgaande conclusies reeds met water in contact is gebracht. Actavis Group heeft de inventiviteit onder verwijzing naar CH 013 betwist. Aan die betwisting wordt voorbijgegaan nu hiervoor reeds is komen vast te staan dat CH 013 niet alle kenmerken van conclusie 1 of een van de volgconclusies openbaart, terwijl deze publicatie bovendien geen enkele aanwijzing bevat die de vakman zou brengen tot de uitvinding volgens NL 781.

#### **c. niet nawerkbaarheid (artikel 75 lid 1 onder b ROW 1995)**

4.44. Actavis Group heeft zich ook beroepen op het feit dat het octrooi voor de vakman niet nawerkbaar zou zijn.

#### **'Micro-emulsie'**

4.45. Actavis Group heeft in de eerste plaats gesteld dat de beschrijving op het punt van de micro-emulsie dusdanig vaag is dat het voor de vakman niet duidelijk is wat nu precies wordt geopenbaard. Met name betoogt Actavis Group dat de door het octrooi gegeven definitie van een micro-emulsie, te weten 'één of een aantal van de volgende kenmerken', niet correct is zodat de vakman op het verkeerde been wordt gezet en niet zonder meer in staat zal zijn vast te stellen wat er nu precies in de beschrijving wordt bedoeld. Die stelling wordt verworpen. Hoewel, zoals ook hierna zal worden besproken, een (zuivere) micro-emulsie in beginsel alle in de beschrijving genoemde kenmerken dient te bezitten, zou de vakman die de conclusies leest in het licht van de beschrijving begrijpen wat met micro-emulsie wordt bedoeld, met name gelet op de passage die aangeeft dat de micro-emulsie in zijn 'gewoonlijk aanvaarde betekenis' wordt bedoeld en op de literatuurverwijzing naar Muller (zie hierna r.o. 4.67.). Dat de in de beschrijving gegeven definitie spreekt over 'één of een aantal van de volgende kenmerken' doet daar niet aan af nu hij zal inzien dat aan ten minste de kenmerken spontane vorming, thermodynamische stabiliteit en deeltjesgrootte kleiner dan 200 nm moet zijn voldaan.

#### **Geen uitgewerkte voorbeelden**

4.46. Actavis Group heeft verder betoogd – kort samengevat – dat de vakman op basis van de gegevens beschreven in het octrooischrift niet in staat zou zijn een onder het octrooi vallend voorconcentraat te maken, althans niet in alle gevallen. Daartoe heeft zij onder meer gesteld dat de relatieve hoeveelheden van de verschillende componenten in het preparaat van belang zijn. Weliswaar, aldus Actavis Group, worden deze hoeveelheden getoond in de figuren I en II van het octrooi (zie r.o. 2.7.), waarbij lijnen a en b de gebieden aangeven van de relatieve hoeveelheden waarbij micro-emulsies worden gevormd, doch deze gebieden zijn afhankelijk van de eigenschappen van de verschillende componenten en hun wisselwerking, hetgeen betekent dat de gebieden aanzienlijk kunnen veranderen als andere componenten worden gebruikt. In die gevallen is het voor de vakman noodzakelijk uitgebreid onderzoek te doen. De rechtbank overweegt daaromtrent als volgt.

4.47. Actavis Group stelt terecht dat bij de vorming van een micro-emulsie de relatieve hoeveelheden van de verschillende bestanddelen van belang zijn. Dit behoort, zoals Actavis Group ook heeft erkend, tot de algemene vakkenis van de gemiddelde vakman. Derhalve zal de vakman goed in staat zijn deze hoeveelheden naar behoefte aan te passen. De beschrijving bevat in dit opzicht voldoende handleiding hoe de verschillende bestanddelen te variëren met cyclosporine (p.10, r.15-20), de lipofiele fase (p.10, r.33-40), de hydrofiele fase (p.10, r.21-32) en het oppervlakteactieve middel (p.10, r.41-53), terwijl ook de plots van de figuren I en II worden uitgelegd (p.10, r.54-p.11, r.30). Dat de vakman in sommige gevallen onderzoek zou moeten doen, leidt niet zonder meer tot niet-nawerkbaarheid. Een redelijke mate van trial and error mag daarbij van iemand die het octrooi nawerkt worden verlangd (vgl. T 226/85, OJ 1988, 336), zolang er maar geen sprake is van undue burden. Dat daarvan in casu sprake zou zijn is onvoldoende gemotiveerd gesteld.

4.48. Onder verwijzing naar door haar uitgevoerd onderzoek ('droplet size measurements' – productie 32 Actavis Group) heeft Actavis Group in het verlengde van het vorenstaande verder nog gesteld dat bij nawerking van de voorbeelden van het octrooi niet alle verdunningen binnen het bereik van de deeltjesgrootte volgens de conclusie vallen, zodat er geen micro-emulsies worden gevormd. De door Actavis Group in dit verband overgelegde resultaten stroken niet met het door de deskundige van Novartis, prof. Fahr, uitgevoerde onderzoek. De resultaten van de nawerking van de in het octrooi genoemde voorbeelden door prof. Fahr laten het volgende zien:

Patent examples	Dilutions			
	1:5	1:10	1:50	1:100
1(a)	40,25 nm – 95,9 % 1929 nm – 4,1 %	33,49 nm – 100 %	39,77 nm – 100 %	50,57 nm – 100 %
1(b)	23,86 nm – 99 % 1264 nm – 1 %	23,55 nm – 99,9 % 5224 nm – 0,1 %	23,28 nm – 99,9 % 4982 nm – 0,1 %	22,9 nm – 99,9 % 4883 nm – 0,1 %
1(d)	357,7 nm – 100 %	258,7 nm – 100 %	143,4 nm – 100 %	180 nm – 100 %
1(e)	25,11 nm – 100 %	23,38 nm – 100 %	23,22 nm – 100 %	24,01 nm – 100 %
1(f)	19,36 nm – 100 %	18,55 nm – 100 %	18,46 nm – 100 %	20,10 nm – 99,7 % 3331 nm – 0,3 %
1(g)	36,22 nm – 76,7 % 943,6 nm – 23,3 %		40,25 nm – 99,8 % 2316 nm – 1,2 %	

Hieruit blijkt dat het doel van de uitvinding wordt bereikt, i.e. er wordt een microemulsie gevormd met een hogere biobeschikbaarheid met deeltjesgrootten ruim binnen de conclusies. Bedoelde resultaten zijn ten pleidooie niet weersproken door Actavis Group. Evenmin is Actavis Group ingegaan op de door Novartis gegeven kritiek ten aanzien van het door Actavis Group uitgevoerde onderzoek, te weten dat dat onderzoek geen feitelijke beschrijving bevat van de uitgevoerde proeven. Bij die stand van zaken zal de rechtbank de stelling van Actavis Group dat de voorbeelden van het octrooi niet (allen) nawerkbaar zijn, als gemotiveerd betwist en vervolgens niet nader onderbouwd verwerpen. Het had op de weg van Actavis Group gelegen om dienaangaande serieuze twijfels, onderbouwd door verifieerbare feiten te stellen (vgl. TBA 3 oktober 1990, T 19/90, OJ 1990, 476).

## 2.000 Å-grens

4.49. Actavis Group heeft gesteld dat het octrooi ook niet nawerkbaar zou zijn, omdat het niet voldoet aan de

eisen van duidelijkheid en volledigheid ter zake het kenmerk dat de micro-emulsie een deeltjesgrootte heeft die kleiner is dan 2000 Å. Die stelling wordt als ongegrond verworpen nu de conclusie op dit punt duidelijk is. Kennelijk beoogt Actavis Group met dit argument te stellen dat een product waarvan de deeltjesgrootte niet volledig onder de grens van 2000 Å ligt, niet als een micro-emulsie in de zin van NL 781 kan worden beschouwd. Dat argument ziet niet op een nawerkbaarheidsprobleem maar kwalificeert als een niet-inbreuk verweer, dat hierna nog zal worden behandeld.

## Verdunningsfactor

4.50. Actavis Group heeft zich voorts met een beroep op het voorrangsdocument GB 8902900, met name de tabel op pagina 23 daarvan, op het standpunt gesteld dat het octrooi niet nawerkbaar is omdat de deeltjesgrootte afhangt van de verdunning die wordt gebruikt. Vooropgesteld wordt dat, zoals Novartis terecht heeft aangevoerd, het betreffende voorrangsdocument strikt genomen niet relevant is voor de nawerkbaarheid van NL 781 omdat het octrooi zelf nawerkbaar moet zijn. Afgezien daarvan geldt dat de deeltjesgrootte inderdaad, zoals Actavis Group heeft betoogd, afhankelijk is van de gekozen verdunning. Om die reden leert de beschrijving (p.5, r.19-20):

Het zal natuurlijk duidelijk zijn dat, ter verkrijging van een micro-emulsie, geschikt water nodig zal zijn. Hoewel de bovengrens niet kritisch is, zal een verdunning van 1:1 of meer, bijvoorbeeld 1:5 gew.delen ("micro-emulsie voorconcentraat": H<sub>2</sub>O) in het algemeen geschikt zijn. Hieruit zal de vakman begrijpen dat het doel van de uitvinding kan worden bereikt uitgaande van 1:1 verdunningen als ondergrens tot een bovengrens die niet kritisch is, bijvoorbeeld een normale hoeveelheid waterige oplossing die nodig is om een capsule door te kunnen slikken. De vakman zal zich daarbij, daartoe aangezet door vornoemde passage waarbij het voorbeeld van 1:5 gew.delen wordt genoemd, realiseren dat de resultaten in het middenbereik beter zullen zijn dan bij de uitersten daarvan. Een aanwijzing voor een geschikte verdunning vindt de vakman verder in de beschrijving (p.15, r.15-18). Ter zake van het onderzoek betreffende de biologische beschikbaarheid van de preparaten volgens het octrooi bij honden, wordt daar vermeld dat die met 20 ml 0,9% NaCL waterige oplossing aan de dieren werden toegediend, zijnde een verhouding van 1:40.

## Meetmethode

4.51. Dat het octrooi geen methode geeft voor het bepalen van de deeltjesgrootte, leidt er in de visie van Actavis Group ook toe dat het octrooi wegens onduidelijkheid voor de vakman niet-nawerkbaar is. Daaraan wordt voorbij gegaan, reeds omdat de vakman op de prioriteitsdatum in staat was om een dergelijke meting uit te voeren. Zulks blijkt bijvoorbeeld uit Bhargava, welke publicatie als geschikte meetmethode bijvoorbeeld light-scattering noemt (p.50, tabel III). Dat is de methode die ook door zowel Dr. Müllertz als prof. Fahr is gebruikt en in dat kader wordt aangeduid als de Zetasizer-methode.

**Keuze voor hydrofiele- of lipofiele fase te ruim**

4.52. In het kader van haar niet-nawerkbaarheidsargumentatie heeft Actavis Group verder gesteld dat het octrooi te breed claimt wat de keuze van de hydrofiele- of lipofiele fase betreft. Ieder preparaat met een hydrofiele- of lipofiele fase is beschermd, terwijl het, aldus Actavis Group, onwaarschijnlijk is dat voor elke hydrofiele- en lipofiele fase een micro-emulsie kan worden verkregen.

4.53. Actavis Group heeft zich ook in dit verband op het reeds in r.o. 4.48. genoemde rapport beroepen. Nog afgezien van de al aangehaalde en door Actavis Group niet weersproken kritiek daarop door Novartis, geldt dat Novartis ter zake het variëren met betrekking tot de toe te passen hydrofiele- en lipofiele fases in aanvulling daarop nog heeft aangevoerd dat in het uitgevoerde onderzoek ten onrechte geen rekening is gehouden met de relatieve hoeveelheid van de gekozen fases. Novartis heeft daarbij verwezen naar het fasen-diagram van de figuren I en II (zie r.o. 2.7.) en gesteld dat het vervangen van de ene component, bijvoorbeeld Glycofurool door Ethyl Lactaat, zonder rekenschap te geven van de eigenschappen van het betreffende component, bijna logischerwijs niet zonder meer het gewenste resultaat oplevert. Die kritiek, die de rechtbank aannemelijk voorkomt, is door Actavis Group ten pleidooie niet weersproken, zodat het ervoor wordt gehouden dat die kritiek valide is. Om die reden zal het onderzoek ook in dit opzicht buiten beschouwing worden gelaten en wordt het daaraan ontleende betoog van Actavis Group verworpen.

4.54. Ten slotte voert Actavis Group aan dat het octrooi niet nawerkbaar is omdat onduidelijk zou zijn wat onder een hydrofiele- en lipofiele fase moet worden verstaan. Deze zelfde stelling heeft Actavis Group eveneens betrokken bij de bestrijding van de door Novartis gestelde inbreuk. De rechtbank verwerpt de stelling van Actavis Group onder verwijzing naar hetgeen daarover hierna, in nrs 4.70-4.75, wordt overwogen.

**Onderconclusies**

4.55. Actavis Group heeft haar niet-nawerkbaarheidsargumenten ten aanzien van de conclusies 2 t/m 6 niet afzonderlijk toegelicht, zodat ook ten aanzien van die conclusies geldt dat niet nawerkbaarheid niet is komen vast te staan.

**Slotsom**

4.56. In het kader van deze procedure dient er van te worden uitgegaan dat NL 781 geldig is, zodat de gevorderde vernietiging van het octrooi zal worden afgewezen.

**in conventie**

4.57. Daarmee wordt toegekomen aan de beoordeling van de vorderingen van Novartis in conventie.

**Actavis**

4.58. De vorderingen tegen Actavis dienen te worden afgewezen reeds omdat zij geen houder is van de marktregistratie en betrokkenheid van deze vennootschap bij de gestelde inbreuk door Actavis Group niet is komen vast te staan. Dat Novartis, zoals zij bij pleidooi nog heeft betoogd, in antwoord op de reactie van

Actavis Group naar aanleiding van de sommatie van Novartis van 1 juni 2007 heeft gecommuniceerd dat zij aannam dat Actavis als medegedaagde mocht worden beschouwd, welke aanname door Actavis volgens Novartis nadien niet is weerlegd, maakt dat niet anders. Als de in het ongelijk gestelde partij zal Novartis worden veroordeeld in de aan de zijde van Actavis gemaakte redelijke en evenredige proceskosten ex artikel 1019h Rv. In haar bij pleidooi gestelde betoog dat een proceskostenveroordeling hier achterwege kan blijven aangezien Actavis niet geacht kan worden eigen kosten in de verdediging te hebben gemaakt, wordt Novartis niet gevolgd. Bij e-mail van 28 februari 2008 heeft mr. Van Velsen, mede namens mrs. Killan en Van Wijngaarden, de rechtbank bericht dat zij een regeling hadden bereikt ter zake van de redelijke en evenredige proceskosten ex artikel 1019h Rv. Aangezien de daarin weergegeven begroting aan de zijde van Actavis geen onderscheid maakt tussen kosten van Actavis Group en Actavis, heeft de rechtbank Actavis Group en Actavis bij e-mail van 20 maart 2008 daar alsnog om verzocht, waarop mr. Killan heeft aangegeven dat de kosten gelijkelijk door Actavis Group en Actavis zijn gemaakt omdat zij zich beide hebben verweerd met niet-inbreuk argumentatie en met een reconventionele vordering tot vernietiging, waarbij hij een verdeelsleutel van 50% - 50% heeft voorgesteld. Op die e-mail is van de zijde van Novartis vervolgens niet meer gereageerd, zodat de rechtbank het ervoor houdt dat genoemd verweer niet langer is gehandhaafd. Gelet op het bovenstaande zal de rechtbank Novartis veroordelen aan Actavis te voldoen de door haar gemaakte proceskosten in conventie, zijnde een bedrag van  $(50\% \times € 90.000,-) = € 45.000,-$ . Voor zover Actavis tevens buitengerechtelijke kosten heeft gevorderd, worden deze afgewezen aangezien zij door Novartis zijn betwist en vervolgens door Actavis niet nader zijn onderbouwd. De gevorderde wettelijke rente over de proceskosten is toewijsbaar met dien verstande dat deze pas is verschuldigd nadat Novartis in verzuim is met de betaling daarvan. De gevorderde uitvoerbaar bij voorraadverklaring zal eveneens worden toegewezen, zij het niet op de minuut en op alle dagen en uren nu enerzijds de noodzaak het vonnis ook gedurende avonden, weekend en feestdagen ten uitvoer te kunnen leggen niet kan worden ingezien en anderzijds Actavis bij uitvoerbaarverklaring op de minuut geen belang heeft, aangezien zij zal beschikken over een uitvoerbare grosse.

**Pharmachemie**

4.59. Na intrekking ter zitting van haar primaire vordering, vordert Novartis thans nog slechts een verklaring voor recht dat het product Ciclosporine PCH onder de beschermingsomvang valt van NL 781. Die vordering wordt afgewezen. Novartis heeft slechts gesteld dat zij daarbij belang heeft omdat, indien zij daarover niet zou beschikken, Novartis onherstelbare schade zal lijden aangezien haar geen instrumenten ter beschikking staan om adequaat te kunnen optreden indien Pharmachemie haar product vroegtijdig, i.e. voor de expiratie, zou lanceren. Met de verklaring voor recht heeft zij, zo heeft Novartis betoogd, alle middelen in handen om zulks in

een (ex parte) kort geding tegen te gaan. Pharmachemie heeft evenwel uitdrukkelijk toegezegd “*that it will not commence any marketing, sale and distribution in the Netherlands of ‘Deximunne’ or any product identical thereto*” voor de expiratiedatum van het octrooi behoudens de in r.o. 2.14. genoemde omstandigheden, die zich evenwel vooralsnog niet voordoen. Nu Pharmachemie ten pleidooie bovendien heeft erkend dat het product Ciclosporine PCH identiek is aan Deximunne en niet is gebleken van feiten en/of omstandigheden dat de toezegging is of zal worden geschonden, heeft Novartis bij haar subsidiaire vordering geen belang.

4.60. Als de in het ongelijk gestelde partij zal Novartis worden veroordeeld in de aan de zijde van Pharmachemie gemaakte proceskosten ex artikel 1019h Rv, door partijen in onderling overleg begroot op € 100.000,00. Voor zover Pharmachemie tevens buitengerechtigde kosten heeft gevorderd, worden deze afgewezen aangezien zij door Novartis zijn betwist en vervolgens door Pharmachemie niet nader zijn onderbouwd. De gevorderde wettelijke rente over de proceskosten is toewijsbaar met dien verstande dat deze pas is verschuldigd nadat Novartis in verzuim is met de betaling daarvan. De gevorderde uitvoerbaar bij voorraadverklaring zal eveneens worden toegewezen, zij het niet op de minuut en op alle dagen en uren om dezelfde reden als overwogen in r.o. 4.58.

#### **Actavis Group**

4.61. Bij de beoordeling van de vraag of Ciclosporine Actavis inbreuk maakt op NL 781 wordt vooropgesteld dat de beschermingsomvang van een in Nederland geldend octrooi overeenkomstig artikel 69 van het Europees Octrooiverdrag en het daarmee overeenstemmende artikel 53 lid 2 Rijksoctrooiwet 1995 wordt bepaald door de inhoud van de conclusies waarbij de beschrijving en de tekeningen tot uitleg van de conclusies dienen. Bij toepassing van dit criterium is in aanmerking te nemen het bij artikel 69 behorende Uitlegprotocol. Volgens het protocol moet het midden worden gehouden tussen een letterlijke, niet contextgebonden uitleg van de conclusies en een uitleg waarbij de conclusies alleen als richtlijn dienen voor de bepaling van de beschermingsomvang en gekeken wordt naar hetgeen de uitvinder in de ogen van de gemiddelde vakman heeft willen beschermen. Bij zodanige uitleg is volgens [HR 13 januari 1995, LJN ZC1609, Ciba Geigy/Oté Optics](#) als verstaan in [HR 7 september 2007, LJN BA3522, Lely/Delaval](#) gezichtspunt (en niet langer: uitgangspunt) hetgeen wezenlijk is voor de uitvinding waarvan de bescherming wordt ingeroepen - anders gezegd: wat de achter de woorden van de conclusies liggende uitvindingsgedachte is - tegenover de letterlijke tekst van de conclusies. Daarbij zal de rechter tevens moeten beoordelen of het resultaat van zijn onderzoek de rechtszekerheid voor derden voldoende tot haar recht laat komen - waarbij gebrek aan duidelijkheid voor de gemiddelde vakman die de grenzen van de door het octrooi geboden bescherming wil vaststellen in beginsel ten nadele van de octrooihouder werkt, terwijl de rechter evenzeer oog dient te houden voor een redelijke bescherming van de octrooihouder.

In deze beschouwing dienen volgens het protocol eveneens equivalenten te worden betrokken.

4.62. De uitvinding als neergelegd in het octrooi heeft - kort gezegd - betrekking op een farmaceutisch preparaat voor orale toediening dat een cyclosporine als actief bestanddeel bevat, welk preparaat een farmaceutische vorm heeft van een olie-in water micro-emulsie voorconcentraat, dat bij contact met water een micro-emulsie vormt. Het preparaat volgens de uitvinding heeft tot doel een hoge biologische beschikbaarheid van cyclosporine te verschaffen. Dat doel wordt bereikt met een preparaat dat 1) een hydrofiele fase, 2) een lipofiele fase en 3) een oppervlakte-actief middel omvat, waarbij het oppervlakte-actief middel hydrofiel is, en het preparaat als gezegd een olie-in-water micro-emulsie voorconcentraat is dat, bij contact met water, spontaan of nagenoeg spontaan, een micro-emulsie vormt met een deeltjesgrootte kleiner dan 2000 Å.

4.63. Tussen partijen is niet in geschil dat het product van Actavis Group, Ciclosporin Actavis, voldoet aan de kenmerken A), B) en F) van NL 781 (zie r.o. 2.5.). Actavis Group heeft evenwel aangevoerd dat haar product geen inbreuk maakt omdat het niet voldoet aan de kenmerken D) en E) van het octrooi, te weten dat het preparaat een D) hydrofiele en E) lipofiele fase omvat. Verder voldoet haar product, aldus Actavis Group, niet aan kenmerk C) en - in het verlengde daarvan G) - aangezien het geen micro-emulsie geeft, althans niet een micro-emulsie voorconcentraat dat voldoet aan alle ‘kenmerken’ van de definitie daarvan, hetgeen volgens Actavis Group nodig is om inbreuk aan te kunnen nemen. De rechtbank overweegt te dien aanzien als volgt. Hydrofiele- en lipofiele fase

4.64. Actavis Group heeft aangevoerd dat conclusie 1 van NL 781 vereist dat het voorconcentraat twee fasen omvat: een hydrofiele fase en een lipofiele fase. Zij heeft daarbij gewezen op pagina 6, regels 33 e.v. van de beschrijving, waar wordt vermeld:

*Het farmaceutisch preparaat voor orale toediening volgens de uitvinding bevat niet alleen een hydrofiele fase (1), maar ook een lipofiele fase (2). Onder geschikte bestanddelen om als lipofiele fase te worden toegepast valt elk farmaceutisch aanvaardbaar oplosmiddel dat niet mengbaar is met de gekozen hydrofiele fase (...)*

Volgens Actavis Group zal de gemiddelde vakman het niet mengbaar zijn lezen als een essentieel kenmerk van de hydrofiele en lipofiele fase. In dat verband heeft Actavis Group een aantal proeven laten uitvoeren, waarmee zij tracht aan te tonen dat de in Ciclosporin Actavis gekozen bestanddelen, i.e. ethyllactaat en Tri-caprin, juist volledig met elkaar mengen en dat er in het voorconcentraat dus sprake is van één fase. Nu zowel de conclusie als de beschrijving van NL 781 duidelijk maken dat in het voorconcentraat volgens NL 781 sprake moet zijn van twee, niet met elkaar mengbare, fasen, maakt Ciclosporin Actavis geen inbreuk, aldus betoogt Actavis Group.

4.65. Aan Actavis Group kan worden toegegeven dat conclusie 1 van NL 781 niet onmiddellijk duidelijk maakt wat bedoeld wordt met de eis dat het preparaat een hydrofiele en een lipofiele fase omvat. De letterlij-

ke tekst van de conclusie lijkt te zeggen dat het voorconcentraat de genoemde fasen dient te omvatten. Die tekst dient, indachtig de hiervoor in r.o. 4.61. genoemde maatstaf, echter contextueel te worden uitgelegd, in het licht van de beschrijving en de tekeningen. Het is juist dat, zoals Actavis Group als een verder argument heeft betoogd, de beschrijving op pagina 6, regels 33 e.v. openbaart dat de hydrofiele en lipofiele fasen niet mengbaar mogen zijn. Novartis heeft echter aangevoerd dat de gemiddelde vakman de conclusie niet op die manier zal lezen, doch zal begrijpen dat de term 'fase' in de conclusie aldus moet worden verstaan dat het preparaat, meer precies het microemulsie-voorconcentraat, bestanddelen of componenten moet bevatten, bestemd om in het micro-emulsie-stadium de verschillende fasen te vormen, te weten de gedispergeerde, lipofiele, fase en de continue, hydrofiele, fase. Zij heeft daartoe gewezen op een aantal passages in de beschrijving, bijvoorbeeld op de passage waar wordt beschreven dat het preparaat in de vorm van een microemulsievoorconcentraat kan worden bereid 'door het innig mengen van de afzonderlijke bestanddelen' (p.9, r. 32-40) en op de passage waar wordt beschreven dat het de micro-emulsie is die een gedispergeerde of deeltjesvormige (druppel)fase bevat (p.3, r. 46-47) en dus niet, zo betoogt Novartis, het micro-emulsie-voorconcentraat. De voorwaarde die gesteld wordt, aldus Novartis, is dat het voorconcentraat bij in contact brengen met water, hetgeen volgens haar ook betekent bij het in contact komen met de sappen van het spijsverteringskanaal van een patiënt, een microemulsie vormt. Novartis wijst in dat verband op pagina 5 van de beschrijving waar in regel 19 wordt beschreven dat 'het natuurlijk duidelijk [zal] zijn dat, ter verkrijging van een micro-emulsie, geschikt water nodig zal zijn'.

4.66. Verder heeft Novartis aangevoerd dat de gemiddelde vakman ook uit de in de beschrijving genoemde voorbeelden zal begrijpen dat de gestelde eis van niet-mengbaarheid van de lipofiele en hydrofiele fase uitsluitend een rol speelt in de fase dat een microemulsie wordt gevormd. In de voorbeelden 1a, 1b en 1c is de met codenummer 2 aangeduide lipofiele fase, te weten Miglycol, een geschikt oplosmiddel voor de met codenummer 1.1. aangeduide hydrofiele fase, te weten Glycofurol. Bovendien wordt in voorbeeld 1c ethanol toegevoegd als co-oplosmiddel voor de hydrofiele fase, terwijl ethanol, zo weet de vakman uit het Amerikaanse octrooi US 388,307, in de beschrijving genoemd als de meest nabije stand van de techniek, tevens een geschikt oplosmiddel is voor de met codenummer 2 aangeduide lipofiele fase, te weten Miglycol. Anders gezegd, de hydrofiele en lipofiele bestanddelen volgens deze voorbeelden zijn mengbaar.

4.67. De rechtbank overweegt als volgt. Geconfronteerd met de ogenschijnlijke tegenstrijdigheid tussen de letterlijke lezing van de conclusie (waarbij aan de term 'fase' de betekenis wordt gegeven van niet mengbaar component) enerzijds en de passages in de beschrijving (waarbij de termen 'fase' en 'bestanddeel' als synoniem worden gebruikt) en de voorbeelden (waarbij de

verschillende bestanddelen in het voorconcentraat mengbaar zijn) anderzijds, zal de vakman zich afvragen welke uitleg het meest zinvol voorkomt. In de literatuur vindt de vakman slechts aanwijzing dat de eis van het niet-mengbaar zijn geldt voor het stadium waarin een microemulsie wordt gevormd. Müller (bijlage bij productie 4 Novartis) definieert een micro-emulsie als volgt:

*Eine Mikroemulsion enthält mindestens ein Tensid oder eine Tensidmischung und zwei nur begrenzt miteinander mischbare Flüssigkeiten in einem solchen Verhältnis, dass sich ohne den Tensidzusatz bei der betrachteten Temperatur mindestens zwei Phasen bilden werden.*

Hieruit zal de vakman begrijpen dat de voorgeschreven niet-mengbaarheid van de bestanddelen die als lipofiele fase worden toegepast met de gekozen hydrofiele fase, zo moet worden begrepen dat de hydrofiele en lipofiele bestanddelen na aanraking met geschikt water, zonder de aanwezigheid van een oppervlakte-actief middel, twee fasen zouden vormen. Desgevraagd heeft de octrooigemachtigde van Actavis Group ook niet kunnen uitleggen waarom, zoals zij stelt, het voor de vakman vanzelfsprekend zou zijn dat de lipofiele fase in het voorconcentraat niet mengbaar is met de hydrofiele fase. Met name is verzuimd aan te geven wat de technisch zinnige uitleg of het technische voordeel van een dergelijke eis zou zijn.

4.68. Daarnaast zijn er ook nog secundaire indicia die leiden tot de conclusie dat de gemiddelde vakman de conclusie van het octrooi aldus zal lezen dat het in het voorconcentraat niet gaat om fasen in de strikte betekenis, maar om bestanddelen die eerst in het microemulsie-stadium niet-mengbare fasen vormen. Actavis Group heeft een verklaring overgelegd van haar deskundige Dr. Müllertz van 28 februari 2008 (productie 35 Actavis Group). In die verklaring geeft Dr. Müllertz een nadere toelichting op de in haar rapport (productie 11 Actavis Group) opgenomen passage 'Ciclosporin Actavis contains tricaprין as the lipophilic phase and ethyl lactate as the hydrophilic phase'. Zij meent dat die passage uit zijn verband is getrokken waar Novartis stelt dat hieruit blijkt dat er ook in het Ciclosporin Actavis product, gelijk NL 781, twee fasen zijn. De nadere toelichting van Dr. Müllertz luidt als volgt:

*it is clear to any skilled person reading my report that the term 'phase' in this sentence has the meaning 'component'.*

Hieruit blijkt dat de deskundige van Actavis Group de term 'fase' inwisselbaar acht voor 'component' of 'bestanddeel'. Daarin vindt de rechtbank bevestiging dat de gemiddelde vakman meer waarde zal hechten aan een zinvolle interpretatie van de conclusie, in het licht van de beschrijving, dan aan de strikt letterlijke betekenis van de term 'fase'.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Het is de rechtbank overigens opgevallen dat in de terinzagelegging (productie 36 Actavis Group) nog werd gesproken van een bestanddeel en dat zonder kenbare discussie is overgestapt op de terminologie fase, zonder dat dat enige inhoudelijke betekenis heeft gehad.

4.69. Onder deze omstandigheden is naar het oordeel van de rechtbank geen sprake van zodanig gebrek aan duidelijkheid voor de gemiddelde vakman die de grenzen van de door het octrooi geboden bescherming wil vaststellen, dat de rechtszekerheid van derden een restrictieve, meer bij de bewoordingen van de conclusies aansluitende uitleg zou rechtvaardigen. De door Actavis Group voorgestane letterlijke uitleg van de conclusies zou immers in strijd komen met artikel 69 EOV. In een zodanig geval bestaat er geen rechtvaardiging voor een bij de letterlijke bewoordingen van de conclusies aansluitende uitleg, juist omdat de gemiddelde vakman, zoals hiervoor uiteengezet, daarvan niet zal uitgaan en de rechtszekerheid dus niet in het geding is. Daarbij komt dat ook rekening moet worden gehouden met de mate waarin de geoctrooieerde uitvinding vernieuwing heeft gebracht. Niet in geschil is dat de uitvinding een belangrijke verbetering ten opzichte van de stand van de techniek met zich heeft gebracht, te weten het vormen van een micro-emulsie, welke met name in de inter- en intra-patiënt relaties een substantiele verbetering heeft opgeleverd van de biologische beschikbaarheid van het actieve bestanddeel.

4.70. Op grond van het bovenstaande geldt derhalve dat de eis van een separate hydrofiele en lipofiele fase alleen betekenis heeft in het micro-emulsie-stadium wanneer het in contact is gekomen met water.

4.71. Novartis heeft in dit verband tot tweemaal toe proeven uitgevoerd met het in Ciclosporin Actavis als lipofiele fase gekozen Tricaprin en het als hydrofiele fase gekozen ethyllactaat. De laatste proeven zijn uitgevoerd met de in het product van Actavis Group voorkomende verhouding van 2:1 met water in de verhouding 2:1:5 en 2:1:50, bereid bij 25 ° C en 37 ° C (producties 4 en 16 Novartis). Deze proeven laten zien dat wanneer het oppervlakte-actief middel in het micro-emulsiestadium wordt weggelaten, de Tricaprin en het ethyllactaat twee fasen vormen, in overeenstemming met de definitie van Müller. Actavis Group heeft de uitkomst van deze proeven niet weersproken. De door Actavis Group uitgevoerde proeven die aantonen dat Tricaprine en ethyllactaat mengen in het voorconcentraat, doen daar niet aan af en zijn gelet op het feit dat het niet-mengbaarheidsvereiste slechts betekenis heeft in het micro-emulsiestadium overigens niet concludent. De stelling van Actavis Group ten slotte dat ethyllactaat geen hydrofiele fase is, wordt verworpen nu dit feitelijk onjuist is. Novartis heeft in dat verband terecht gewezen op WO 219 waar op pagina 9 ethyllactaat als een 'hydrophilic solvent' wordt genoemd.

4.72. Een en ander leidt ertoe dat het product van Actavis Group voldoet aan de deelkenmerken D) en E).

#### **Micro-emulsie**

4.73. Actavis Group heeft voorts betoogd dat bij haar product geen sprake is van een micro-emulsie voorconcentraat en dat haar product ook geen micro-emulsie geeft, zodat niet wordt voldaan aan de deelkenmerken C) en G).

4.74. Bij de beantwoording van de vraag of het product van Actavis Group voldoet aan het deelkenmerk dat sprake is van een micro-emulsie voorconcentraat dat bij

contact met water, spontaan of nagenoeg spontaan een micro-emulsie kan vormen met een deeltjesgrootte kleiner dan 2000 Å, dient eerst te worden vastgesteld welke eigenschappen karakteristiek zijn voor een micro-emulsie.

4.75. De relevante passage in de beschrijving (p.3, r.31-47) zegt daarover het volgende:

*Het farmaceutisch preparaat voor orale toediening volgens de uitvinding is een olie-inwater micro-emulsie voorconcentraat dat, bij contact met water, spontaan of nagenoeg spontaan een micro-emulsie kan vormen met een deeltjesgrootte kleiner dan 2000 Å. Met de hierin gebruikte uitdrukking "micro-emulsie voorconcentraat" wordt een systeem bedoeld dat in staat is bij contact met, bijvoorbeeld toevoeging aan, water een microemulsie te geven. De hierin gebruikte aanduiding "micro-emulsie" wordt in zijn gewoonlijk aanvaarde betekenis als een niet-ondoorschijnende of vrijwel niet-ondoorschijnende colloïdale dispersie die water en organische bestanddelen, waaronder hydrofobe (lipofiele)*

*organische bestanddelen bevat, bedoeld. Micro-emulsies kunnen worden geïdentificeerd omdat ze één of een aantal van de volgende kenmerken hebben. Ze worden spontaan of nagenoeg spontaan gevormd indien hun bestanddelen met elkaar in contact worden gebracht, dat wil zeggen zonder enige aanzienlijke energietoevoer, bijvoorbeeld zonder verhitten of toepassing van een inrichting met grote afschuiving of andere aanzienlijke beweging. Zij vertonen een thermodynamische stabiliteit. Verder vormen ze één fase. Ze zijn vrijwel niet ondoorschijnend, dat wil zeggen zijn transparant of opaalachtig bij beschouwing met een optische microscoop. In hun ongestoorde toestand zij ze optisch isotroop, hoewel een anisotrope structuur, bijvoorbeeld bij toepassing van een röntgenstralenmethode, kan worden waargenomen. Micro-emulsies bevatten een gedispergeerde of deeltjesvormige (druppel)fase, waarvan de deeltjes een afmeting kleiner dan 2000 Å hebben, vandaar hun optische doorschijnendheid. (...)*

4.76. Uitgaande van de beschrijving worden dus de volgende kenmerken van een microemulsie genoemd:

- a) ze worden spontaan of nagenoeg spontaan gevormd indien de bestanddelen met elkaar in contact worden gebracht;
- b) ze vertonen een thermodynamische stabiliteit
- c) ze vormen één fase
- d) ze zijn vrijwel niet ondoorschijnend, dat wil zeggen transparant of opaalachtig
- e) ze zijn optisch isotroop
- f) ze hebben een deeltjesgrootte kleiner dan 2000 Å.

4.77. Novartis heeft, onder verwijzing naar de beschrijving, gesteld dat micro-emulsies kunnen worden geïdentificeerd omdat ze één of een aantal van de genoemde kenmerken bezitten.

4.78. Aan Actavis kan op zich worden toegegeven dat slechts dan van een (zuivere) micro-emulsie kan worden gesproken als deze niet één, maar alle genoemde kenmerken bezit. Steun voor die opvatting is te vinden

in de in het octrooi genoemde referentie Müller (productie 4 Novartis) die een micro-emulsie als volgt definieert:

*Eine Mikroemulsion ist ein thermodynamisch stabiles, einphasiges, transparentes oder opaleszentes, flüssiges und im ungescherten Zustand optisch isotropes System.*

De gemiddelde vakman zal de (zuivere) micro-emulsie in zijn 'gewoonlijk aanvaarde betekenis' dan ook begrijpen als een emulsie waarin alle kenmerken a t/m f zijn verenigd. Dat leidt ertoe dat Novartis ter zake de gestelde inbreuk op NL 781 in beginsel dient aan te tonen dat Cyclosporin Actavis alle hierboven genoemde kenmerken bezit. Zulks laat evenwel onverlet dat, zoals Novartis terecht heeft gesteld, de focus ligt op de deelkenmerken a) spontane vorming, b) thermodynamische stabiliteit en f) deeltjesgrootte kleiner dan 2000 Å. Dat zijn de primaire karakteristieken. Met Novartis is de rechtbank van oordeel dat de overige in de beschrijving genoemde deelkenmerken, in het bijzonder het deelkenmerk dat de microemulsie vrijwel niet ondoorschijnend is, dat wil zeggen transparant of opaalachtig bij beschouwing met een optische microscoop, gelden als secundaire indicia, in de Engelse procedure aangeduid als een 'first rough and ready test' om vast te stellen of van een micro-emulsie sprake is. Indien immers bijvoorbeeld de in het octrooischrift optioneel genoemde verdikkingsmiddelen aan de micro-emulsie worden toegevoegd of de micro-emulsie anderszins andere (vaak grotere) deeltjes bevat, zal dat effect hebben op de samenstelling en daarmee mogelijk ook op de doorschijnendheid daarvan. In ieder geval geldt dat het optische voorkomen van de micro-emulsie van minder belang is, in die zin dat als een bepaalde emulsie troebel is, dat nog niets definitiefs zegt over de daarin voorkomende deeltjesgrootte. De 'first rough and ready test' is in zo'n geval niet behulpzaam zodat de vakman een uitgebreide analyse zou moeten uitvoeren om de deeltjesgrootte te bepalen. Voor zover nodig zal hierop hierna worden teruggekomen.

4.79. Aldus zal eerst worden bezien of Cyclosporin Actavis de hiervoor bedoelde primaire kenmerken bezit.

#### **a) spontane vorming**

4.80. Het product van Actavis Group voldoet aan het deelkenmerk dat de micro-emulsie spontaan of nagenoeg spontaan wordt gevormd. Actavis Group heeft aangevoerd dat het vereiste van spontane of nagenoeg spontane vorming een situatie als die in het maag-/darmkanaal, met lichte beroering, uitsluit. Dat verweer wordt verworpen. Actavis Group heeft de stelling van Novartis dat de eigen deskundige van Actavis Group, Dr. Müllertz, in de Deense procedure heeft erkend dat lichte beroering van de maag-/darm peristaltiek past binnen de definitie van spontane of nagenoeg spontane vorming, onvoldoende weersproken. Ter zitting heeft Dr. Müllertz desgevraagd niet met zoveel woorden erkend dat zij die uitspraak heeft gedaan – zij heeft gezegd dat het lastig is om te beoordelen wat er in situ met het Cyclosporin Actavis gebeurt –, zij heeft het echter evenmin ontkend. Daarbij komt dat de stellingname

van Actavis Group zich ook niet goed verhoudt met de eigen – door Dr. Müllertz uitgevoerde – onderzoeken, waar bij het bereiden van de verdunningen van Neoral en Ciclosporin Actavis ook een lichte beroering (i.e. schudden) heeft plaatsgevonden ('The mixtures were gently shaken until they were homogenous' – productie 10 Actavis Group en 'The mixtures were gently shaken manually' – productie 12 Actavis Group).

#### **b) thermodynamische stabiliteit**

4.81. Het octrooi leert dat de micro-emulsies die worden verkregen bij contact van de micro-emulsievoorconcentraten met water of een ander waterig medium thermodynamische stabiliteit vertonen. De op dit punt relevante passage van de beschrijving van het octrooi luidt als volgt:

*De micro-emulsies die verkregen worden bij contact van de "micro-emulsie voorconcentreert" preparaten volgens de uitvinding met water of een ander waterig medium vertonen thermodynamische stabiliteit, dat wil zeggen ze zullen stabiel bij de omgevingstemperaturen blijven, bijvoorbeeld zonder de vorming van troebelingen of regelmatige druppelvorming van het emulsietype of precipitatie, gedurende langdurige tijdsperioden. (...) Bij voorkeur zijn, bij contact met water, de "micro-emulsie voorconcentreert" preparaten volgens de uitvinding in staat micro-emulsies te geven die bij de omgevingstemperaturen stabiel blijven, zoals bijvoorbeeld blijkt uit de afwezigheid van een optisch waarneembare troebeling of precipitatie gedurende perioden van ten minste 2 uur, in het bijzonder ten minste 12-24 uur.*

4.82. Actavis Group heeft, anders dan in de Deense procedure, in deze procedure aangevoerd dat Cyclosporin Actavis niet thermodynamisch stabiel is. Dat verweer wordt verworpen. Dr. Müllertz heeft, blijkens haar door Actavis Group in het geding gebrachte getuigenverklaring in de Deense procedure (productie 2 Actavis Group, p. 6), verklaard:

*"The samples with Actavis A/S' composition are unclear and formed a precipitate after 24 hours. No precipitate was formed after two or four hours."*

4.83. Hieruit blijkt dat eerst na 24 uur een precipitatie optreedt. Die verklaring komt grotendeels overeen met de in deze procedure door Actavis Group overgelegde onderzoeken. Die laten weliswaar zien dat er in het Cyclosporin Actavis na 24 uur enige precipitatie ontstaat, doch dat beperkt zich – behoudens de 1:5 test van Dr. Müllertz, die bij gebreke van een juiste mengverhouding (Müllertz heeft daaraan de invulling gegeven van 1 volume formulering en vier volumes water) buiten beschouwing zal worden gelaten – tot ten hoogste 3,08% bij de 1:20 verhouding. Aldus voldoet het product van Actavis Group dan ook aan de eis die de beschrijving stelt, te weten dat de micro-emulsie ten minste 2 uur, in het bijzonder ten minste 12-24 uur thermodynamisch stabiel blijft. Aan de door Actavis Group gegeven invulling aan de term thermodynamische stabiliteit, te weten dat een micro-emulsie in theorie oneindig stabiel zou dienen te zijn, wordt gelet op de in het octrooischrift genoemde tijdsduur voorbijgegaan. Daarbij dient bedacht te worden dat, zoals

Novartis terecht heeft gesteld, de figuren III en IV van het octrooi laten zien dat bij trials de piekhoeveelheid cyclosporine in het bloed 1-2 uur na inname intreedt, terwijl na circa 6 uur de cyclosporinespiegel in het bloed is teruggelopen tot 1/10 van C-max, anders gezegd: wil het product effectief werken, dan moet het ten minste 2 uur als micro-emulsie verkeren om opname van het actieve bestanddeel in het bloed mogelijk te maken. Daaraan wordt bij Ciclosporin Actavis, gegeven de verklaring van Dr. Müllertz, ruimschoots voldaan.

4.84. Het vorenstaande leidt ertoe dat van thermodynamische stabiliteit van het product van Actavis Group kan worden uitgegaan.

#### **f) deeltjesgrootte**

4.85. Novartis en Actavis Group hebben beide zogenaamde Zetasizer tests uitgevoerd om de deeltjesgrootte van het cyclosporine in het Ciclosporin Actavis te bepalen.

Novartis heeft gesteld dat uit de door professor Fahr, de deskundige van Novartis, en de door Dr. Müllertz opgestelde rapportages van bedoelde tests (productie 7 Novartis resp. productie 11 Actavis Group), blijkt dat het percentage met een deeltjesgrootte binnen het bereik volgens de conclusie, i.e. kleiner dan 200 nm, zich beweegt rond 94,5-99% (resultaten Müllertz) respectievelijk 97,1-98,9% (resultaten Fahr). Novartis erkent daarmee dat het product van Actavis Group niet volledig voldoet aan de eis van een deeltjesgrootte kleiner dan 200 nm. Dat betekent dat Actavis Group niet 'letterlijk' inbreuk maakt op conclusie 1 van het octrooi. de secundaire indicia: kenmerken c, d en e

4.86. Het bovenstaande zou ook verklaren waarom er, zoals hiervoor in r.o. 4.83. reeds werd geconstateerd, na 24 uur enige precipitatie plaats vindt. De gevolgtrekking die Actavis Group daaraan verbindt, namelijk dat er dus niet sprake is van één fase, dat het product van Actavis Group niet transparant en niet isotroop, is evenwel ongegrond. In hoofdzaak is Ciclosporin Actavis thermodynamisch stabiel, zo werd reeds geoordeeld. Anders dan Actavis Group betoogt, houdt dat oordeel ipso facto in dat ook in hoofdzaak is voldaan aan de deelkenmerken van het vormen van één fase en isotroop zijn. De door Dr. Müllertz uitgevoerde tests die zouden aantonen dat het product van Actavis Group niet transparant of opalescent zou zijn, dient in dit zelfde licht te worden beoordeeld. Het octrooischrift vereist bovendien niet een volledige doorschijnendheid, maar spreekt over vrijwel niet ondoorschijnend, een term die, zoals Novartis terecht heeft opgemerkt, een bredere lading dekt dan transparant. Pumfrey J sprak in diens vonnis van 16 oktober 2006 van 'transparant or slightly cloudy, rather than milky'. Kijkend naar de rapportage van Dr. Müllertz (productie 14 Actavis Group) kan – de 1:5 verhouding andermaal buiten beschouwing latend – niet zonder meer gezegd worden dat ten aanzien van de 1:10 en 1:20 verhouding, zowel wat betreft de situatie onmiddellijk na mengen als die na 24 uur, niet aan dat criterium zou zijn voldaan. De foto's in de rapportage zijn van een dusdanige kwaliteit dat het heel wel kan zijn dat deze beide verhoudingen

nog steeds voldoen aan het criterium van vrijwel niet ondoorschijnend zijn. Daarbij wordt nog opgemerkt dat de beschrijving van het octrooi op pagina 3 spreekt over "vrijwel niet ondoorschijnend, dat wil zeggen (...) transparant of opaalachtig bij beschouwing met een optische microscoop [onderstreping toegevoegd, Rb]. Inspectie met het blote oog, laat staan inspectie van kleine fotografische afbeeldingen, lijkt daaraan niet te voldoen. Zelfs als de micro-emulsies verkregen met het product van Actavis Group wel enigszins opaalachtig zouden zijn, kan dit, hetzij herhaald, een gevolg zijn van het niet letterlijk voldoen aan de eis dat de deeltjes kleiner dienen te zijn dan 200 nm. In de beschrijving wordt deze koppeling ook heel duidelijk gemaakt ("vandaar hun optische doorschijnendheid" – p.3, r.47).

#### **Inbreuk in het equivalentiebereik**

4.87. Met inachtneming van de in r.o. 4.61. geformuleerde maatstaf is er naar het oordeel van de rechtbank sprake van inbreuk in het equivalentiebereik, waartoe het volgende wordt overwogen.

4.88. De gemiddelde vakman die de conclusies van het octrooi leest, in samenhang met de beschrijving en de tekeningen, zal begrijpen dat het probleem waarvoor het octrooi een oplossing aanreikt, is gelegen in het verbeteren van de biologische beschikbaarheid van het actieve bestanddeel cyclosporine. Die verbetering wordt bereikt doordat het cyclosporine wordt gedragen door kleine(re) deeltjes. Opnieuw de 1:5 test van Dr. Müllertz buiten beschouwing gelaten, laten de resultaten genoemd in de door prof. Fahr en Dr. Müllertz opgestelde rapportages zien dat circa 94 tot 99% van de deeltjesgrootte in Ciclosporin Actavis binnen de geclaimde range ligt, in een piek van circa 20 tot 22 nm. In de door Fahr uitgevoerde test onder in situ omstandigheden (1N HCl bij 37°C) werd bovendien een resultaat bereikt van 100% deeltjes kleiner dan 200 nm. Het betoog van Actavis Group dat die testomstandigheden niet juist zijn omdat het octrooi spreekt over contact met water, wordt verworpen. Het octrooi spreekt over water of waterige media. Gelet op de in het octrooi beschreven orale toedieningsvorm van het preparaat zal het voor de vakman duidelijk zijn dat de micro-emulsie ontstaat in *in situ* omstandigheden. Aldus kan het oplossen van Ciclosporin Actavis in zoutzuur bij lichaamstemperatuur niet als een onge-schikte methode worden aangemerkt.

4.89. Actavis Group heeft nog aangevoerd dat de door Fahr gehanteerde meetmethode minder geschikt is voor het meten van grotere deeltjes. Volgens Actavis Group is laserdiffractie daarvoor een betere methode. Dat betoog wekt in zoverre verbazing dat het niet goed valt te rijmen met het feit dat ook de test van Dr. Müllertz (productie 11 Actavis Group) op deze zelfde wijze is uitgevoerd. Wat daarvan ook zij, voor de conclusie dat in hoofdzaak wordt voldaan aan de geclaimde range, maakt het geen verschil. De met behulp van laserdiffractie verkregen resultaten komen overeen met die verkregen op de Zetasizer-methode. Actavis Group heeft betoogd dat uit de testresultaten (productie 16 Actavis Group) zou volgen dat in een honderdvoudige verdunning meer dan 50% van de deeltjes groter waren

dan 1560 nm. Dat is opmerkelijk omdat de door Dr. Müllertz bij dezelfde verdunning met behulp van de Zetasizer-methode verkregen resultaten een volumepercentage van 99,5% met een piek van 22,2 nm laat zien. Daarnaast heeft Novartis onweersproken naar voren gebracht dat de resultaten in werkelijkheid aantonen dat circa 99,5% van de deeltjes een afmeting heeft kleiner dan 50 nm (vgl. posita 6.37-6.42 conclusie van antwoord in reconventie). Het betoog van Actavis Group wordt daarom verworpen.

4.90. Gelet op het geringe volumepercentage aan deeltjes in Ciclosporin Actavis dat niet voldoet aan de in de conclusie geclaimde range, geldt dat dat product slechts insubstantial differences vertoont met het onder bescherming gestelde preparaat volgens het octrooi.

4.91. De stelling van Actavis Group dat Novartis door het opnemen van een bovengrens van 200 nm in de claim uitdrukkelijk afstand heeft gedaan van preparaten met een deeltjesgrootte van meer dan 200 nm, zodat Novartis geen beroep toekomt op equivalentie, is ongegrond. In HR 27 januari 1989, NJ 1989, 506, LJV AD0607, herhaald in HR 22 december 2006, NJ, LJV AZ1081, heeft de Hoge Raad – kort gezegd – uitgesproken dat derden slechts mogen aannemen dat de aanvrager van het octrooi door de in het octrooischrift gebezigde formulering afstand heeft willen doen van een gedeelte van de bescherming waarop het octrooi aanspraak geeft indien daartoe, gelet op de inhoud van het octrooischrift in het licht van eventuele andere bekende gegevens, zoals de ook voor hen kenbare gegevens uit het octrooiverleningsdossier, goede gronden bestaan. De enkele stelling van Actavis Group dat in de conclusie een bovengrens is opgenomen, te weten 200 nm, die pas tijdens de verleningsprocedure aan de oorspronkelijke aanvraag is toegevoegd, is daartoe onvoldoende. Dat geldt temeer omdat uit het verleningsdossier ook niet blijkt dat de bovengrens door Novartis is opgenomen om haar uitvinding af te bakenen van reeds bekende stand van de techniek. Evenmin slaagt het argument dat het voor de vakman in ieder geval niet duidelijk is hoe de 200 nm-grens moet worden begrepen, welke onduidelijkheid volgens Actavis Group voor risico van de octrooihouder dient te komen. De vakman, de conclusies in het licht van de beschrijving en de tekeningen lezende, zal inzien dat de uitvinding betrekking heeft op een microemulsie. Zo beschouwd zal het voor hem duidelijk zijn dat de deeltjesgrootte in hoofdzaak onder de in de conclusie opgenomen bovengrens van 200 nm dient te liggen om het beoogde doel van de uitvinding te kunnen bereiken.

4.92. Naast de feitelijke testresultaten is er bovendien ondersteunend bewijs van inbreuk in de vorm van WO 219 (zie r.o. 2.16.). Novartis heeft gesteld dat Actavis Group in de Deense procedure heeft toegegeven dat voorbeeld 10 van WO 219 een preparaat openbaart dat identiek is aan Ciclosporin Actavis. Die stelling heeft Actavis Group ter zitting slechts in zoverre betwist dat zij aanvoert in de Deense procedure niet te hebben erkend dat haar product qua bestanddelen identiek is aan voorbeeld 10, doch dat is in het licht van de overige omstandigheden onvoldoende. In de eerste plaats heeft

Actavis Group gesteld (zie positum 7 conclusie van antwoord in conventie tevens conclusie van eis in reconventie) dat haar product qua biologische beschikbaarheid gelijkwaardig is aan Sandimmun Neoral van Novartis ‘maar een unieke eigen formulering heeft, waarvoor haar leverancier Dexcel overigens octrooi heeft aangevraagd’. In de tweede plaats heeft Novartis gewezen op het rapport van de eigen deskundige van Actavis Group, Dr. Müllertz (productie 11). De relevante passage op pagina 3 luidt als volgt:

“Deximune 50 mg” (Lot: 05A95/I),

“Ciclosporin Actavis 100 mg” (Batch 09036) and

“Ciclosporin Actavis 50 mg” (Batch 09026);

In the following referred to as “the Ciclosporin Actavis product”

Even verderop in het rapport wordt Ciclosporin Actavis aangeduid met de code “Lot: 05A95/I”, dus het lotnummer dat was toegekend aan Deximune. Dit gebeurt bijvoorbeeld op pagina 6<sup>4</sup>, waar wordt vermeld:

*Dilutions 1:10 and 1:20 of Ciclosporin Actavis (lot 05A95/I) still had a milky appearance (...)*

Dit toont aan dat Ciclosporin Actavis identiek is aan het product Deximune 50 mg. Nu tussen partijen niet in geschil is dat Deximune het product van Dexcel is, zijnde de leverancier van Actavis Group, houdt de rechtbank het ervoor dat Ciclosporin Actavis, ook gelet op de productinformatie als weergegeven in de bijsluiter welke overeenkomt met de bestanddelen genoemd in voorbeeld 10 van WO 219, gelijk is aan het preparaat volgens voorbeeld 10 van WO 219.

4.93. Het preparaat van voorbeeld 10 van WO 219 bevat:

Ingredient	Weight per capsule (mg)	Total weight (Kg)
Ciclosporin	100	1
ethyl lactate	332	3.32
lecithin (soy phospholipid)	84	0.84
sorbitan monooleate (Span 80)	168	16.8
polysorbate 20 (Tween 20)	168	16.8
Cremophor RH 40	168	16.8
triglyceride (tricaprin)	168	16.8
total:	1188	11.88

4.94. De relevante passages van WO 219 luiden als volgt:

The particle size of the formulation after dispersion of the contents of one capsule in 10 ml of 0.1 N HCl or in deionized water using the N4 particle size analyzer (Coulter). The almost clear dispersion had an average particle size of 25-50 nm.

*This second preferred formulation of the present invention was tested in human volunteers with soft gelatine capsules containing 100 mg of Ciclosporin. (...)*

<sup>4</sup> Maar ook op pagina's 8 en 10.

*This human study clearly indicates the efficacy of the formulation of the present invention as compared to be the best commercially available formulation, Sandimmun Neoral. The formulation of the present invention is clearly bioequivalent to this commercially available formulation as the extent and rate of absorption were similar.*"

Hieruit blijkt dat het preparaat volgens voorbeeld 10 van WO 219 na oplossing in water of een waterig medium een gemiddelde deeltjesgrootte heeft van 25-50 nm (kenmerk G), terwijl er gesproken wordt van een bijna heldere dispersie.

4.95. WO 219 voldoet ook voor het overige aan de kenmerken van conclusie 1 van NL 781. Het betreft een farmaceutisch preparaat voor orale toediening (kenmerk A), het bevat blijkens de tabel cyclosporine als actief bestanddeel (kenmerk B) en kan worden aangemerkt als een olie-in-water micro-emulsie voorconcentraat (kenmerk C). Immers, de beschrijving van WO 219 zegt daarover (p.1, r.30 - p.2, r. 2):

*Microemulsions can also be used as a 'microemulsion pre-concentrate', defined herein as a composition which spontaneously forms a microemulsion in an aqueous medium, for example in water, upon dilution, or in the gastric juices after oral application. Dilution of the microemulsion in water can be for example from about 1:1 fold to about 1:10 fold dilution.*

4.96. Verder heeft het preparaat een lipofiele fase (kenmerk E), te weten Tricaprin, dat een variatie is op het in NL 781 gebruikte Captex 355. Tricaprin is niet mengbaar met de hydrofiele fase. WO 219 beschrijft:

*Tricaprin does not dissolve in water and thus remains as a component of the dispersed cyclosporin-loaded particles after dispersion in aqueous solution.*

4.97. Ook heeft het preparaat een hydrofiele fase (kenmerk D). In WO 219 is een alternatief gekozen ten opzichte van het in NL 781 geprefereerde Glycofurol. Tabel 12B van WO 219 laat duidelijk de effecten op de deeltjesgrootte zien in relatie tot de keuze van het hydrofiele oplosmiddel:

*De enkele vervanging van Glycofurol door de in WO 219 gekozen hydrofiele fase Ethyl Lactaat heeft een negatief effect op de deeltjesgrootte (vgl. kolom 3, bij Glycofurol 400 wordt een deeltjesgrootte verkregen van 25,2, terwijl wanneer Glycofurol wordt vervangen door ethyl lactate 400 – zie kolom 1 – een deeltjesgrootte van 94,8 nm wordt verkregen). Wanneer dat gebeurt in combinatie met een verhoging van de hoeveelheid lecithine (phospholid in de tabel) levert dat een gewenst resultaat op, te weten een deeltjesgrootte van 30,1 nm (zie kolom 6).*

4.98. Als oppervlakte-actief middel (kenmerk F) ten slotte, bevat het preparaat van voorbeeld 10 van WO 219 net als in NL 781 Cremophor RH40.

4.99. Dat leidt ertoe dat ook op basis van WO 219 kan worden vastgesteld dat Ciclosporin Actavis een olie-in-water microemulsie-voorconcentraat is dat, bij contact met water, spontaan of nagenoeg spontaan een microemulsie kan vormen met deeltjes kleiner dan 2000 Å, zodat Ciclosporin Actavis valt onder de beschermings-

omvang van het octrooi, zo niet letterlijk dan toch in ieder geval bij wege van equivalentie.

4.100. De slotsom luidt dat het voorgenomen product van Actavis Group onder de beschermingsomvang valt van conclusie 1 van NL 781.

#### **Volgconclusies 2 en 5**

4.101. Conclusie 2 stelt een preparaat volgens conclusie 1 onder bescherming met het kenmerk dat het oppervlakte-actief middel een reactieproduct omvat van natuurlijke of gehydrogeneerde ricinusolie of fracties daarvan en ethyleenoxide. Ciclosporin Actavis bevat als oppervlakte-actief middel Cremophor RH40, hetwelk in het octrooi als voorkeursuitvoeringsvorm wordt genoemd. Het voorgenomen product van Actavis Group valt derhalve ook onder de beschermingsomvang van conclusie 2.

4.102. Conclusie 5 stelt een preparaat volgens onder meer conclusie 1 en 2 – Novartis beroept zich alleen op conclusie 5 voor zover terugverwijzend naar deze beide conclusies – onder bescherming met het kenmerk dat de lipofiele fase een triglyceride van vetzuren bevat met een ketenlengte van 6-12 koolstofatomen. Ciclosporin Actavis bevat als lipofiele fase Tricaprin, een triglyceride van vetzuren met een ketenlengte van 8-12 koolstofatomen. Daarmee valt Ciclosporin Actavis ook onder de beschermingsomvang van conclusie 5, voor zover terugverwijzend naar conclusies 1 en 2.

#### **Nevenvorderingen**

4.103. Nu hiervoor is komen vast te staan dat Actavis Group indien zij haar product – als aangekondigd – op de Nederlandse markt zou gaan verhandelen inbreuk maakt op NL 781 en mitsdien een dreiging van inbreuk reëel is, is de verbodsvordering, versterkt door een dwangsom, toewijsbaar als in het dictum verwoord.

4.104. Nu Actavis Group onweersproken heeft gesteld dat zij nog niet met haar product op de Nederlandse markt is gekomen, bestaat er voor toewijzing van de sub 2 van het petitum gevorderde verklaring van een onafhankelijk registeraccountant aangaande de verkoop/leveringsgegevens alsmede voor de sub 3 van het petitum gevorderde mededeling aan afnemers en recall geen aanleiding. Evenmin is dit het geval voor de gevorderde afgifte ter vernietiging. Het betreft hier immers een Nederlands octrooi en het staat Actavis Group in beginsel vrij haar product te verhandelen in een land waar Novartis geen octrooirechten bezit of waar die octrooirechten zijn komen te vervallen.

4.105. De gevorderde opgave van de behaalde winst zal bij gebreke van enig handelen door Actavis Group in Nederland eveneens worden afgewezen. Hetzelfde geldt voor de gevorderde schadevergoeding op te maken bij staat. Nu onvoldoende aannemelijk is geworden dat Novartis door de dreiging van octrooi-inbreuk enige schade heeft geleden, anders dan die voortvloeiend uit de handhaving van haar octrooi en welke op na te melden wijze wordt gecompenseerd, zal ook deze vordering worden afgewezen.

4.106. Als de grotendeels in het ongelijk gestelde partij zal Actavis Group worden veroordeeld in de aan de zijde van Novartis in conventie gemaakte redelijke en evenredige proceskosten ex artikel 1019h Rv door par-

tijen in onderling overleg begroot op € 75.000,00. De gevorderde wettelijke rente over de proceskosten is toewijsbaar met dien verstande dat deze pas is verschuldigd nadat Actavis Group in verzuim is met de betaling daarvan. De gevorderde uitvoerbaar bij voorraadverklaring zal eveneens worden toegewezen.

#### **in (deels voorwaardelijke) reconventie**

##### **Actavis**

4.107. Nu de voorwaarde waaronder Actavis de gevorderde vernietiging van NL 781 heeft ingesteld niet is vervuld, kan daaraan in deze procedure worden voorbijgegaan. Dat betekent voorts dat de door Actavis in reconventie gemaakte kosten niet voor vergoeding in aanmerking komen.

4.108. De (onvoorwaardelijk) in reconventie gevorderde verklaring voor recht wordt afgewezen. Nog daargelaten de vraag of Actavis daar zelf al belang bij zou hebben, geldt dat – zoals hierna zal blijken – het product Ciclosporin Actavis onder de beschermingsomvang valt van NL 781, zodat de verklaring voor recht niet toewijsbaar is.

4.109. De (onvoorwaardelijk) in reconventie gevorderde schadevergoeding, voor zover deze al geacht moet worden tevens te zijn ingesteld door Actavis, wordt eveneens afgewezen. Aan die vordering wordt ten grondslag gelegd dat – kort gezegd – Novartis haar octrooirecht onrechtmatig tegenover Actavis heeft gehandhaafd waardoor zij schade lijdt, bestaande uit misgelopen omzet en winst. Nu Actavis zelf echter geen marktregistraties bezit en ook overigens betrokkenheid bij de verhandeling van Ciclosporine Actavis heeft betwist, valt niet in te zien dat zij op die grond enige schade heeft geleden.

4.110. De door Novartis in reconventie gemaakte kosten zien vrijwel uitsluitend op de door Actavis Group en (voorwaardelijk) door Actavis en Pharmachemie gevorderde vernietiging van NL 781. Onder die omstandigheden ziet de rechtbank, hoewel zij de hiervoor in r.o. 4.108. en 4.109. bedoelde in reconventie onvoorwaardelijk ingestelde vorderingen van Actavis afwijst, geen aanleiding Actavis in reconventie te veroordelen tot een ten gunste van Novartis strekkende proceskostenveroordeling.

##### **Actavis Group**

4.111. Zoals hiervoor in r.o. 4.56. reeds is overwogen, wordt de gevorderde vernietiging van NL 781 afgewezen.

4.112. De door Actavis Group gevorderde schadevergoeding zal worden afgewezen reeds omdat Novartis haar octrooi jegens Actavis Group, gezien de voor toewijzing gereed liggende inbreukvorderingen, op goede grond heeft gehandhaafd. Zodoende is alleen al daarom geen sprake van onrechtmatig handelen van Novartis jegens Actavis Group.

4.113. Nu de voorwaarde waaronder deze is ingesteld is vervuld, dient ook de gevorderde verklaring voor recht dat Ciclosporin Actavis geen inbreuk maakt op NL 781 te worden beoordeeld. De verklaring voor recht wordt afgewezen, nu juist wel sprake is van inbreuk.

4.114. Als de grotendeels in het ongelijk gestelde partij zal Actavis Group worden veroordeeld in de aan de zij-

de van Novartis in reconventie gemaakte redelijke en evenredige proceskosten ex artikel 1019h Rv door partijen in onderling overleg begroot op € 50.000,00. De gevorderde wettelijke rente over de proceskosten is toewijsbaar met dien verstande dat deze pas is verschuldigd nadat Actavis Group in verzuim is met de betaling daarvan. De gevorderde uitvoerbaar bij voorraadverklaring zal eveneens worden toegewezen.

##### **Pharmachemie**

4.115. Nu de voorwaarde waaronder Pharmachemie haar reconventionele vordering heeft ingesteld niet is vervuld, komen de door Pharmachemie in reconventie gemaakte kosten niet voor vergoeding in aanmerking.

#### **5. De beslissing**

De rechtbank

##### **in conventie**

5.1. verbiedt Actavis Group onmiddellijk na betekening van dit vonnis inbreuk te maken op Nederlands octrooi 194781, in het bijzonder door Ciclosporin Actavis (hierna: inbreukmakend product) in of voor haar bedrijf te vervaardigen, te gebruiken, in het verkeer te brengen of verder te verkopen, af te leveren of anderszins te verhandelen, dan wel voor een of ander aan te bieden, in te voeren of in voorraad te hebben;

5.2. veroordeelt Actavis Group tot betaling aan Novartis van een onmiddellijk opeisbare dwangsom van € 50.000,00 per gehele of gedeeltelijke overtreding van het in r.o. 5.1. vermelde verbod en per dag dat een overtreding zal hebben voortgeduurd of, zulks ter keuze van Novartis, € 5.000,00 voor ieder inbreukmakend product waarmee Actavis Group het verbod heeft overtreden;

5.3. veroordeelt Actavis Group in de kosten van de procedure, aan de zijde van Novartis tot op heden begroot op € 75.000,00, te vermeerderen met de wettelijke rente over dit bedrag vanaf de dag dat Actavis Group in verzuim zal zijn met de betaling daarvan;

5.4. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

5.5. wijst af het jegens Actavis Group meer of anders gevorderde;

5.6. wijst de vorderingen tegen Actavis af;

5.7. veroordeelt Novartis in de op deze procedure vallende kosten in het geschil tegen Actavis, tot aan deze uitspraak aan de zijde van Actavis begroot op € 45.000,00, te vermeerderen met de wettelijke rente over dit bedrag vanaf de dag dat Novartis in verzuim zal zijn met de betaling daarvan;

5.8. verklaart dit vonnis ten aanzien van de ten gunste van Actavis strekkende kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad;

5.9. wijst de vorderingen tegen Pharmachemie af;

5.10. veroordeelt Novartis in de op deze procedure vallende kosen in het geschil tegen Pharmachemie, tot aan deze uitspraak aan de zijde van Pharmachemie begroot op € 100.000,00, te vermeerderen met de wettelijke rente over dit bedrag vanaf de dag dat Novartis in verzuim zal zijn met de betaling daarvan;

5.11. verklaart dit vonnis ten aanzien van de ten gunste van Pharmachemie strekkende kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad;

**in (deels voorwaardelijke) reconventie**

5.12. wijst de vorderingen af;

5.13. veroordeelt Actavis Group in de kosten van de procedure, tot aan deze uitspraak aan de zijde van Novartis begroot op € 50.000,00, te vermeerderen met de wettelijke rente over dit bedrag vanaf de dag dat Actavis Group in verzuim zal zijn met de betaling daarvan;

5.14. verklaart dit vonnis ten aanzien van de ten gunste van Novartis strekkende kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. G.R.B. van Peurseem, mr. J.Th. van Walderveen en mr. R. Kalden en in het openbaar uitgesproken op 2 juli 2008.

---