

Rb Den Haag, 11 februari 2009, Leo Pharma v Sandoz



OCTROOIRECHT

Nieuwheid aangenomen

- Niet is komen vast te staan dat het nauwkeurig naverken van voorbeelden 4 en 5 van WO 807 of voorbeeld 20 van EP 826 onvermijdelijk leidt tot het ontstaan van een formulering waarin calcipotriol monohydraat aanwezig is, zodat de tegen EP 154 gerichte nieuwheidsbezwaren worden verworpen

Inventiviteit aangenomen

- objectieve technische probleem dat aan de uitvinding ten grondslag ligt, uitgaande van calcipotriol anhydraat als beschreven in WO 834 (most promising springboard) zich laat definiëren als het zoeken naar een kristallijne vorm van calcipotriol die voor therapeutisch gebruik geschikt is en die stabiel is dan het anhydraat gedurende opslag, dat wil zeggen minder degradeert.

Met Sandoz wordt aangenomen dat het objectieve technische probleem dat aan de uitvinding ten grondslag ligt, uitgaande van calcipotriol anhydraat als beschreven in WO 834 (waarvan Leo Pharma niet heeft betwist dat dit als de most promising springboard moet worden aangemerkt) zich laat definiëren als het zoeken naar een kristallijne vorm van calcipotriol die voor therapeutisch gebruik geschikt is en die stabiel is dan het anhydraat gedurende opslag, dat wil zeggen minder degradeert. Niet in geschil is dat calcipotriol anhydraat op zichzelf thermodynamisch stabiel is.

- Aan Sandoz kan op zich worden toegegeven dat er op de prioriteitsdatum van EP 154, zijnde 15 januari 1993, voor de vakman aanleiding zou bestaan onderzoek uit te voeren naar mogelijke andere kristallijne vormen van calcipotriol dan het anhydraat.
- Dat betekent echter nog niet dat het voor de vakman op de prioriteitsdatum voor de hand liggend was om het monohydraat van calcipotriol vast te stellen.

- Anders dan Sandoz heeft aangevoerd verschillen de in de genoemde publicaties beschreven verbindingen voor wat betreft hun structuur wezenlijk van die van calcipotriol, zodat het bestaan van een monohydraat kristallijne vorm van die verbindingen niets zegt over de vraag of calcipotriol ook in monohydraat kristallijne vorm voorkomt.

- Verder heeft Leo Pharma onweersproken gesteld dat er geen algemene vuistregel bestaat op grond waarvan tevoren kan worden voorspeld of een stof in (meer) kristallijne vorm(en) voorkomt en evenmin wat de eigenschappen daarvan zijn. In het bijzonder kan ook niet op voorhand worden voorspeld of bijvoorbeeld een monohydraat vorm stabiel (in welke zin dan ook) zou zijn dan een anhydraatvorm. Aldus valt niet in te zien dat de gemiddelde vakman op basis van de drie genoemde publicaties zou hebben kunnen voorspellen dat calcipotriol in monohydraat kristallijne vorm zou voorkomen en wat de eigenschappen van die kristallijne vorm dan zouden zijn.

Inbreuk aangenomen

- niet te rechtvaardigen indien onder de beschermingsomvang van een octrooi een stof zou vallen die onvermijdelijk wordt gevormd uit een inmiddels vrije stof tijdens de bereiding – in overeenstemming met de stand van de techniek – van een formulering waarin die vrije stof een bestanddeel vormt.

Het octrooi stelt de stof calcipotriol monohydraat onder bescherming, zonder enige vorm van voorbehoud. Zoals de rechtbank eerder heeft overwogen is het niet te rechtvaardigen indien onder de beschermingsomvang van een octrooi een stof zou vallen die onvermijdelijk wordt gevormd uit een inmiddels vrije stof tijdens de bereiding – in overeenstemming met de stand van de techniek – van een formulering waarin die vrije stof een bestanddeel vormt. Om te beoordelen of Sandoz in het onderhavige geval een beroep kan doen op die ‘rechtvaardigingsgrond’ dient te worden beoordeeld of de verkrijging van calcipotriol monohydraat in haar zelf een onvermijdelijk gevolg is van de bereidingswijze ervan met calcipotriol anhydraat als werkzaam bestanddeel conform de stand van de techniek.

- dat niet voldoende aannemelijk is geworden dat de door Sandoz gehanteerde werkwijze voor de bereiding van zalf in overeenstemming is met de stand van de techniek. Daarenboven is naar het oordeel van de rechtbank de vorming van calcipotriol monohydraat geen onvermijdelijk resultaat van de bereiding van een calcipotriolhoudende zalf uitgaande van calcipotriol anhydraat. Het beroep van Sandoz op een rechtvaardigingsgrond voor de aanwezigheid van calcipotriol monohydraat in haar zalf gaat daarom niet op.

Enkele registratie geneesmiddel geen inbreuk

- Volgens vaste rechtspraak is het enkel indienen of voorhanden hebben van een geneesmiddelenregi-

stratie tijdens de looptijd van een octrooi geen directe of indirecte octrooiinbreuk.

De kennelijk limitatieve opsomming in de wet van de aan de octrooihouder voorbehouden handelingen brengt mee dat andere handelingen zonder bijkomende omstandigheden niet onrechtmatig zijn.

Vindplaatsen:

Rb Den Haag, 11 februari 2009

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

vonnis

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 306029 / HA ZA 08-733

Vonnis van 11 februari 2009

in de zaak van

de vennootschap naar vreemd recht LEO PHARMA-CEUTICAL PRODUCTS LTD A/S, gevestigd te Ballerup, Denemarken,

eiseres,

verweerster in reconventie,

advocaat: voorheen mw. mr. L.M. Bruins, thans mw.

mr. A.E. Heezius te Amsterdam,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid SANDOZ B.V., gevestigd te Almere,

gedaagde,

eiseres in reconventie,

advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage.

Partijen zullen hierna Leo Pharma en Sandoz genoemd worden. De zaak is voor Leo Pharma behandeld door mw. mr. Heezius voornoemd en mr. P.J.M. Steinhauser, advocaten te Amsterdam, en voor Sandoz door mr. P. Burgers, mr. R.P. Soullié en mr. J.J. Brinkhof, eveneens advocaten te Amsterdam, met bijstand van drs. K. Bijvank, octrooigemachtigde.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 18 december 2007 waarbij verlof is verleend aan Leo Pharma om Sandoz volgens het regime voor een versnelde bodemprocedure in octrooizaken te dagvaarden;

- de dagvaarding van 20 december 2007 met de producties 1 t/m 15;

- de conclusie van antwoord tevens houdende conclusie van eis in reconventie van 7 mei 2008 met de producties 1 t/m 13;

- de conclusie van antwoord in reconventie van 2 juli 2008 met de producties 16 t/m 18;

- de brief van mw. mr. Heezius van 12 augustus 2008, ingekomen ter griffie van deze rechtbank op 14 augustus 2008, met het verzoek de versneld regime zaak op de rol te plaatsen voor het nemen van een akte houdende vermeerdering van de gronden van eis in conventie van 3 oktober 2008;

- de e-mail van de rechtbank van 1 september 2008 aan partijen waarbij het verzoek wordt afgewezen;

- de akte tot vermeerdering van de gronden van eis in conventie van 3 oktober 2008;

- de akte houdende overlegging van producties tevens akte houdende rectificatie zijdens Leo Pharma van 3 oktober 2008 met de producties 19 t/m 24;

- de akte houdende overlegging van producties zijdens Sandoz van 3 oktober 2008 met de producties 14 t/m 17;

- de brief van mr. Burgers van 29 september 2008 met de producties 18 en 19;

- de e-mail van mw. mr. Heezius van 30 september 2008 waarbij zij bezwaar maakt tegen het laattijdig in het geding brengen van de producties 18 en 19 zijdens Sandoz;

- de reactie daarop per e-mail van mr. Burgers van gelijke datum;

- de e-mail van de rechtbank van 30 september 2008 aan partijen;

- de pleitnota van mr. Steinhauser voor de zitting van 3 oktober 2008;

- de pleitnota van mw. mr. Heezius voor de zitting van 3 oktober 2008, waarin doorgehaald de paragrafen 35 t/m 37 welke niet zijn gepleit;

- de ter zitting door mw. mr. Heezius overgelegde bijlage bij haar pleitnota, waarin de bereidingswijze van Sandoz ter zake van de zalf aan de hand van het rapport Deussen (productie 19 Leo Pharma) is gevisualiseerd;

- de pleitnota van mrs. Burgers en Soullié voor deze zitting, waarin doorgehaald de paragrafen 4 (gedeeltelijk), 9, 29, 30 (gedeeltelijk), 31 en 48 (gedeeltelijk); desgevraagd heeft Sandoz ter zitting aangegeven dat de zinsnede "via herkristallisatie" in paragraaf 55 dient te worden geschrapt.

Mr. Burgers heeft desgevraagd medegedeeld dat Sandoz bereid is haar nietigheidseis voorwaardelijk te 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 Sandoz inbreuk maakt op het octrooi van Leo Pharma, waarvan akte is verleend. Mr. Burgers heeft ter zitting het bezwaar tegen de uitbreiding van gronden ingetrokken. Mw. mr. Heezius heeft daarop haar bezwaar tegen de producties 18 en 19 van Sandoz ingetrokken.

1.2. Ten slotte is vonnis nader bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Leo Pharma brengt onder meer geneesmiddelen op de markt voor de uitwendige behandeling van psoriasis met als actief bestanddeel 'calcipotriol', onder andere onder het merk Daivonex®. Psoriasis is een ziekte waarbij cellen in de huid te snel worden aangemaakt, waardoor rode plekken en schilfers ontstaan. Het geneesmiddel wordt afhankelijk van de toepassing aangeboden in verschillende vormen, zoals lotions, zalven en crèmes.

2.2. Leo Pharma is houdster van [Europees octrooi 0 679 154 \(hierna: het octrooi of EP 154\)](#) dat betrekking heeft op een 'New crystalline form of a Vitamin D Analogue' (in de niet-bestreden Nederlandse vertaling: 'Nieuwe kristallijne vorm van een analoon van vitamine D'). Het octrooi is verleend op 29 oktober 1997 op een aanvraag daartoe van 7 januari 1994, onder in-

roeping van prioriteit van 15 januari 1993 op basis van de Britse octrooiaanvraag GB 9300763. Het octrooi heeft onder meer gelding in Nederland.

2.3. De conclusies van het octrooi zoals verleend luiden in de oorspronkelijke Engelse tekst als volgt:

1. Calcipotriol (1 α , 3 β , 5Z, 7E, 22E, 24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraene-1,3,24-triol, monohydrate.

2. Pharmaceutical composition containing the compound of claim 1.

3. Pharmaceutical composition according to claim 2 which is a cream.

4. Pharmaceutical composition according to claim 2 which is a gel.

5. Pharmaceutical composition according to any one of claims 2-4, with a content of the active component of 1 – 100 μ g/g of the composition.

2.4. In de niet bestreden Nederlandse vertaling luiden de conclusies als volgt:

1. Calcipotriol-monohydraat (1 α , 3 β , 5Z, 7E, 22E, 24S)-24-cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1,3,24-triol-monohydraat).

2. Farmaceutisch preparaat bevattende de verbinding volgens conclusie 1.

3. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 2, dat een crème is.

4. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 2, dat een gel is.

5. Farmaceutisch preparaat volgens één der conclusies 2 tot 4, met een gehalte aan de actieve component van 1-100 μ g/g van het preparaat.

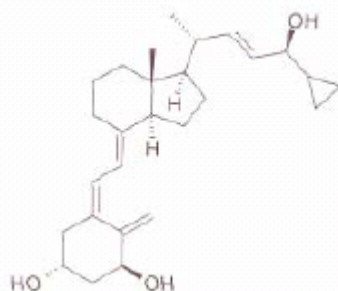
2.5. Bij het octrooi behoren geen figuren.

2.6. Tegen de verlening van het octrooi is geen oppositie ingesteld.

2.7. Het octrooi is afgebakend van WO 87/00834 (hierna: 'WO 834'), eveneens op naam van Leo Pharma, dat later is verleend als EP 0 227 826 (hierna: EP 826) en op 14 juli 2006 is geëxpireerd. Er is geen ABC verleend voor calcipotriol op grond van dit octrooi.

2.8. In WO 834 is voor het eerst de stof calcipotriol (een vitamine D-derivaat) in de vorm van het kristalijn anhydraat beschreven, daarin aangeduid als compound 59 en bereid volgens voorbeelden 5, 6 of 7. De structuurformule van calcipotriol anhydraat kan als volgt worden weergegeven:

In WO 834 is over calcipotriol anhydraat het navolgende opgenomen:



Example 5: (1S, 1'E, 3R, 5Z, 7E, 20R) – (9,10)-seco-20—(3'-cyclopropyl-3'-hydroxyprop-1'-enyl)-1,3-dihydroxypregna-5,7,10(19)-triene, isomer B (com-

pound 59). A solution of 39 (45 mg) and tetrabutylammonium fluoride (90 mg) in tetrahydrofuran (4 ml) was heated under reflux under N₂ for 60 min. After cooling, the reaction solution was partitioned between ethyl acetate and 2% sodium hydrogen carbonate solution, and the organic layer was washed with water, dried and concentrated. The residue was purified by chromatography (silica gel; ethyl acetate as eluant) followed by crystallisation from methyl formate to give 59 as needles, m.p. 166-168 °C, TR 9.2 min, λ_{\max} (EtOH) 265 nm, δ 0.15-0.65 (4 H, m), 0.56 (3 H, s), 0.75-1.1 (1 H, m), 1.05 (3 H, d, J 7 Hz), 3.45 (1 H, m), 4.2 (1 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.99 (1 H, m), 5.31 (1 H, m), 5.47 (2 H, m), 5.99 (1 H, d, J 11 Hz), and 6.36 (1 H, d, J 11 Hz); m/z 412 (M⁺) and 134.

Example 6: Compound 59 (alternative method)

A solution of 55 (15 mg), anthracene (4 mg) and triethylamine (20 mg) in toluene (5 ml) under N₂ in a Pyrex flask was irradiated with light from a high pressure ultraviolet lamp, type TQ 15OZ2 (Hanau) at room temperature for 100 min. The solution was concentrated in vacuo and the residue purified by chromatography (silica gel; ethyl acetate as eluant) to give 59.

Example 7: Compound 59 (alternative method).

A solution of 73 (125 mg) in ether (9 ml) was kept under nitrogen in the dark at about 20°C for 10 days. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by chromatography (silica gel; ethyl acetate as eluant) followed by crystallisation from methyl formate to give 59.

2.9. Calcipotriol anhydraat is biologisch actief en zeer bruikbaar in topische behandeling van psoriasis. Vanwege de geringe stabiliteit van de stof calcipotriol is het wenselijk deze niet in een formulering op te lossen, maar in suspensie (kleine vaste deeltjes) aan een formulering toe te voegen. Het leverde problemen op om het calcipotriol anhydraat in een dergelijke suspensie te verwerken. In de beschrijving van het octrooi is over de nadelen van calcipotriol anhydraat het navolgende opgenomen:

Due to the poor stability of calcipotriol in certain solutions it is in some formulations, in particular in creams and gels, preferred to use crystal suspensions. In order to prepare suitable crystal suspension formulations it is mandatory to be able to control the crystal size, this parameter being important with regard to obtaining a reproducible release of the active compound from the formulation. The crystalline bulk drug is usually subjected to micronization or to a wet milling process in order to reduce the crystal size before the final suspension formulation is prepared. In the case of calcipotriol a wet ball milling process has been used. However, it has turned out to be technically difficult to perform this process when using the anhydrous crystal form described in WO 87/00834. These crystals are not easily wetted and during the milling process they develop a stable foam which results in difficulties in obtaining a suitable small and uniform particle size. It has now surprisingly been found that these technical problems can be avoided when a hitherto unknown crystalline form of calcipotriol, i.e. calcipotriol, hydrate, is used

instead of the known anhydrous form. The hydrate is technically superior to the anhydrate; it is easily wetted and the wet ball milling process is running smoothly. This novel product is the monohydrate of calcipotriol which is perfectly crystalline, stable and well suited for its use in modern therapy.

2.10. Het octrooi biedt voor die problemen een oplossing in de vorm van een nieuwe kristallijne vorm van de stof calcipotriol: calcipotriol monohydraat. Calcipotriol anhydraat en calcipotriol monohydraat zijn (pseudo)polymorfen. Polymorfen zijn vaste stoffen met eenzelfde chemische samenstelling, maar met een verschillend kristalrooster. Bij pseudopolymorfen of solvaten zijn in het kristalrooster een of meer oplosmiddelmoleculen opgenomen. Calcipotriol monohydraat omvat in het kristalrooster per eenheid één watermolecuul.

2.11. Het calcipotriol monohydraat bezit ten opzichte van het anhydraat enkele gunstige eigenschappen. Het monohydraat bleek beter te verwerken tot uniforme kristallijne deeltjes, stabielere tijdens opslag, minder gevoelig voor degradatie en geschikter voor grootschalige productie omdat een hogere opbrengst en betere zuiverheid wordt verkregen.

2.12. In de beschrijving van het octrooischrift wordt uitgelegd hoe het monohydraat bereid kan worden (p. 2, regels 31-32): Calcipotriol, monohydrate may be prepared by dissolving crystalline or non-crystalline calcipotriol in an organic solvent, e.g. ethyl acetate or acetone, followed by the addition of water and optionally a non polar solvent, e.g. hexane.

2.13. In het octrooischrift wordt een aantal voorbeelden gegeven. In voorbeeld 4 wordt de bereiding van een crème beschreven (p. 3, regels 27 t/m 48):

Cream 50 µg/g		
Calcipotriol, hydrate		50 mg
Cetomacrogol 1000		30 mg
Cetostearylalcohol		60 g
Chloroallylhexaminium chloride		0.5 g
Propyleneglycol		30 g
Disodiumhydrogenphosphate		2 g
Liquid paraffin		50 g
White soft paraffin		170 g
Purified water	up to	1000 g

Melt cetomacrogol 1000, cetostearylalcohol, liquid paraffin and white soft paraffin at 75°C. Dissolve propylene glycol in water at 75°C and mix the solution with the fatty phase. Homogenize the emulsion and cool to 30°C. Mill calcipotriol, hydrate in part of the aqueous phase to a particle size predominantly below 10 µm and suspend in an aqueous solution of disodiumhydrogenphosphate and chloroallylhexaminiumchloride. Add the suspension to the emulsion and fill the cream in tubes.

2.14. De kristallijne structuur van een vaste stof kan met verschillende technieken worden geanalyseerd, bijvoorbeeld IR spectroscopie (absorptie van infrarood licht) en Ramanspectroscopie (inelastische strooiing van monochromatisch licht). Doordat deze analyseme-

thoden zijn gebaseerd op verschillende effecten, is de daardoor verkregen informatie complementair.

2.15. Sandoz verkoopt onder meer in Nederland geneesmiddelen voor topische toepassing op de huid bedoeld voor de behandeling van psoriasis, die het actieve bestanddeel calcipotriol bevatten. Deze producten worden in de vorm van een zalf op de markt gebracht. Inmiddels heeft Sandoz aangegeven ook de crème te willen verhandelen in Nederland (vgl. conclusie van antwoord in conventie, paragraaf 33).

2.16. Behalve in Nederland, heeft Leo Pharma ook inbreukacties tegen Sandoz ingesteld in Engeland, Duitsland en België. De Engelse High Court of Justice heeft bij vonnis van 17 maart 2008 een verbod (interim injunction) uitgesproken met betrekking tot de crème. Deze uitspraak is door de Court of Appeal bij uitspraak van 25 juni 2008 in stand gelaten. Sandoz heeft op haar beurt nietigheidsprocedures aangespannen in Zweden en Italië.

3. Het geschil in conventie

3.1. Na vermeerdering van (de gronden van) eis vordert Leo Pharma, bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad:

1. Sandoz te verbieden direct dan wel indirect inbreuk te (doen) plegen op het Nederlands deel van EP 679 154, in het bijzonder door het verhandelen van farmaceutische producten die calcipotriol monohydraat bevatten, waaronder Sandoz® zalf 0,05 mg/g en Sandoz® crème;

2. Sandoz te bevelen na het wijzen van dit vonnis het verrichten van aanvragen van Nederlandse marktvergunningen voor haarzelf en voor derden op basis van registratiedossiers van Sandoz te staken, voor zover die zien op producten die calcipotriol monohydraat bevatten, en haar Nederlandse marktvergunningen voor calcipotriol monohydraat bevattende producten, waaronder zalven, door te (laten) halen en reeds verleende instemming met overdracht van aan haar voor calcipotriol monohydraat bevattende producten verleende Nederlandse marktvergunningen aan derden in te (doen) trekken, door het indienen van een of meerdere daartoe strekkende en onvoorwaardelijke verzoeken aan het College ter beoordeling van geneesmiddelen, met gelijktijdige verzending van een kopie van dat (die) verzoek(en) aan de raadslieden van Leo Pharma;

3. Sandoz te bevelen haar medewerking voor het verkrijgen en/of in stand houden door derden van de aan Sandoz verleende marktvergunningen voor calcipotriol monohydraat bevattende producten afgeleide Nederlandse marktvergunningen, met onmiddellijke ingang te staken (waaronder het op de hoogte houden van derden van alle wijzigingen in delen IB1, IB2, IIA1, IIA2, IIE1, IIE2 en/of IIF2 en het registerblad van dossiers m.b.t. haar calcipotriol monohydraat bevattende producten) en derden die reeds een afgeleide registratie is verleend daarvan op de hoogte te stellen, met gelijktijdige verzending van een afschrift aan de raadslieden van Leo Pharma, door een brief van de volgende inhoud:

De rechtbank te 's-Gravenhage heeft geoordeeld dat onze producten Sandoz® zalf 0,05 mg, zalf inbreuk

maakt op het octrooi EP 0 679 154 van het bedrijf Leo Pharmaceuticals Ltd A/S en ons bij vonnis van [datum] veroordeeld de inbreuk, direct en indirect, onmiddellijk te staken, onze registraties door te halen, verklaringen door ons afgegeven m.b.t. afgeleide registraties in te trekken, en onze medewerking aan het verlenen of in stand houden van afgeleide registraties voor producten die calcipotriol monohydraat bevatten, te staken. Wij zullen u vanaf heden niet meer op de hoogte houden van de wijzingen in de delen IB1, IB2, IIA1, IIA2, IIE1, IIE2 en IIF2 van de dossiers van Sandoz die betrekking hebben op producten met calcipotriol monohydraat, en van het registerblad,

althans met een door de rechtbank vast te stellen inhoud;

4. Sandoz te bevelen om binnen 6 weken na dit vonnis aan de advocaten van eiseres opgaaf te doen van de hoeveelheid inbreukmakende producten die zij in Nederland verhandeld heeft, onder vermelding van lot nummers, met een lijst van afnemers aan wie de inbreukmakende producten verkocht en/of afgeleverd zijn, alsmede opgaaf te doen van de winst die zij daarmee gemaakt heeft, vergezeld van een door een registeraccountant afgegeven verklaring omtrent de juistheid en de volledigheid van de gedane opgaaf;

5. Sandoz te bevelen binnen 1 week na dit vonnis een rectificatiebrief te versturen aan al haar afnemers van inbreukmakende producten, op een brief in de eigen huisstijl op A4 formaat, met uitsluitend de volgende tekst:

De rechtbank te 's-Gravenhage heeft geoordeeld dat onze producten Sandoz® zalf, 0,05 mg/g, zalf inbreuk maakt op het octrooi EP 0 679 154 van het bedrijf Leo Pharmaceuticals Ltd A/S en ons bij vonnis van [datum] veroordeeld de inbreuk onmiddellijk te staken. Wij verzoeken u om aan u geleverde producten die u nog in voorraad heeft per omgaande aan ons te retourneren; wij zullen u de kostprijs en verdere onkosten volledig vergoeden,

althans met een door de rechtbank vast te stellen inhoud, met verzending van een kopie van deze brieven aan de raadslieden van Leo Pharma; alsmede binnen 6 weken een lijst van afnemers aan de raadslieden van Leo Pharma over te leggen van wie de inbreukmakende producten geretourneerd zijn, en welke bedragen aan deze bedrijven zijn terugbetaald, vergezeld van een door een registeraccountant afgegeven verklaring omtrent de juistheid en de volledigheid van de gedane opgaaf;

6. Sandoz te veroordelen tot afdracht van door de inbreuk genoten winst dan wel vergoeding van de door Leo Pharma geleden schade, e.e.a. op te maken bij staat;

7. Sandoz te veroordelen tot betaling van de volledige proceskosten van Leo Pharma, waaronder begrepen de volledige kosten van rechtsbijstand en deskundigen, op grond van artikel 1019h Rv;

8. Ten aanzien van de vorderingen sub 1-5 en 7 Sandoz te veroordelen tot een onmiddellijk opeisbare dwangsom van € 150.000,00 per dag of, naar keuze van Leo

Pharma, per keer, dat Sandoz zich niet (of niet geheel) aan genoemde verboden en/of bevelen zal houden.

3.2. Leo Pharma legt aan haar vorderingen ten grondslag dat Sandoz met haar calcipotriol bevattende producten (crème en zalf) inbreuk maakt op conclusies 1, 2, 3 en 5 van het octrooi.

3.3. Hiertegen voert Sandoz gemotiveerd verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

in voorwaardelijke reconventie

3.4. Sandoz vordert in reconventie (voor het geval in conventie tot inbreuk wordt geoordeeld) het Nederlandse deel van het octrooi te vernietigen, met veroordeling van Leo Pharma in de daadwerkelijke kosten van de procedure gevallen aan de zijde van Sandoz. Daaraan legt zij ten grondslag dat het octrooi nietig is wegens gebrek aan nieuwheid, gebrek aan inventiviteit en/of gebrek aan nawerkbaarheid.

3.5. Leo Pharma voert gemotiveerd verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling

4.1. Sandoz heeft haar reconventionele vordering tot vernietiging van EP 154 ter zitting voorwaardelijk gemaakt, te weten dat deze slechts ingesteld wordt onder de voorwaarde dat de rechtbank zou oordelen dat zij inbreuk maakt op het octrooi van Leo Pharma. Gelet hierop ligt het niet aanstonds voor de hand eerst de gestelde nietigheid van het octrooi te beoordelen. Nu het inbreukverweer van Sandoz, zoals uit het hiernavolgende zal blijken niet slaagt, zal de rechtbank daar niettemin toch toe overgaan.

in voorwaardelijke reconventie

Nieuwheid

4.2. Ter onderbouwing van de nietigheid van EP 154 heeft Sandoz gesteld dat de uitvinding niet nieuw is omdat de in WO 807 genoemde voorbeelden 4 en 5 en het in EP 826 genoemde voorbeeld 20 impliciet calcipotriol monohydraat openbaren en aldus nieuwheidsschadelijk zijn voor de conclusies 1, 2, 3 en 5 van EP 154.

4.3. Bij de beoordeling of van een impliciete openbaring – dat wil zeggen langs de weg van het onvermijdelijke resultaat van datgene wat in het eerdere document beschreven staat – sprake is, dient als uitgangspunt te worden genomen dat de in dat document beschreven werkwijze zo nauwkeurig mogelijk gevolgd dient te worden (zie T 441/90).

4.4. Toetsend aan dat criterium, is de rechtbank van oordeel dat WO 807 en EP 826 niet nieuwheidsschadelijk zijn voor EP 154. Daartoe is het navolgende redengevend.

WO 807

Voorbeeld 4

4.5. Wat de in voorbeeld 4 van WO 807 beschreven bereidingswijze betreft, geldt het volgende. Sandoz heeft gesteld dat zij dit voorbeeld heeft nagewerkt. In dat verband heeft zij een intern rapport van Lek Pharmaceuticals – een dochteronderneming van Sandoz International – overgelegd (productie 10 Sandoz), en, kort voor pleidooi, twee rapporten van professor Eisen-

bach (producties 14 en 15 Sandoz). De kritiek die Leo Pharma op het rapport van Lek Pharmaceuticals in haar conclusie van antwoord in reconventie (paragrafen 31 t/m 58) heeft gegeven, heeft Sandoz bij pleidooi op zichzelf niet weersproken, zodat de rechtbank die productie buiten beschouwing zal laten en zich zal beperken tot een beoordeling van de rapporten van professor Eisenbach.

4.6. De rechtbank is van oordeel dat uit de rapporten blijkt dat voorbeeld 4 van WO 807 niet nauwgezet is nagewerkt. Eisenbach is bij de nawerking niet uitgegaan van de in voorbeeld 4 beschreven stof MC903 – hoewel hij die stof door synthese had kunnen bereiden – maar stelt calcipotriol anhydraat te hebben gebruikt dat hij heeft verkregen van Lek. Die stof komt blijkens het onzuiverhedenprofiel (productie 6a Sandoz) evenwel niet overeen met het calcipotriol anhydraat welke zou zijn verkrijgen als de syntheseroute zou zijn gevolgd zoals die op de prioriteitsdatum van WO 807 beschikbaar was. Daar komt nog bij dat, zoals hierna bij de beoordeling van de inbreukvorderingen zal blijken, is komen vast te staan dat monsters van Lek die Sandoz in het kader van de Engelse procedure aan Leo Pharma ter beschikking heeft gesteld, wel degelijk monohydraatkristallen bevatten. Gelet op dit alles kan niet gezegd worden dat er bij de nawerking sprake is geweest van identieke kristallisatieomstandigheden, zodat daaruit reeds om die reden niet de conclusie kan worden getrokken dat nawerking van voorbeeld 4 onvermijdelijk resulteert in calcipotriol monohydraat. Bovendien heeft Lek de instructies die voorbeeld 4 van WO 807 geeft, niet nauwgezet uitgevoerd. Met juistheid heeft Leo Pharma erop gewezen dat Lek na toevoeging van de suspensie van het gemalen calcipotriol anhydraat aan de emulsie, mixt met 700-900 rpm onder toevoeging van extra water (*'purified water was added with continuous stirring to produce a final product weight of 1.000 g'*) – zie productie 14 Sandoz, pp. 9-10 en productie 15 Sandoz, pp. 3-5, daar waar het voorbeeld slechts spreekt over *'add the suspension to the emulsion and fill the cream in tubes'* (p. 6 WO 807). Hieruit volgt dat Lek een extra synthesestap heeft aangebracht door middel van watertoevoeging tijdens het mixen. Ook in dit opzicht heeft Lek voorbeeld 4 niet nauwgezet nagewerkt.

Voorbeeld 5

4.7. Ten aanzien van het in WO 807 genoemde voorbeeld 5 (dat overigens op een lotion ziet, niet op een crème of zalf) stelt Sandoz dat de daar beschreven bereidingswijze overeenstemt met de procedure die EP 154 op p.3 r.31 – p.4 r.3 openbaart om calcipotriol monohydraat te verkrijgen, zodat de procedure in voorbeeld 5 dan ook moet leiden tot calcipotriol monohydraat. Leo Pharma heeft daar tegenover gesteld dat de door Sandoz aangehaalde passage slechts een korte generalisatie betreft van de werkwijzen in de voorbeelden en niet altijd leidt tot het monohydraat. Leo Pharma heeft verder bestreden dat nawerking van voorbeeld 5 van WO 807 onvermijdelijk leidt tot calcipotriol monohydraat. Sandoz heeft daar niets meer tegenovergesteld, bijvoorbeeld door overlegging van

een rapport van nawerking. Daarom wordt aan de stelling van Sandoz - als gemotiveerd bestreden en vervolgens onvoldoende onderbouwd - voorbijgegaan.

EP 826

4.8. Voor het in EP 826 beschreven voorbeeld 20 heeft Sandoz dezelfde argumentatie gevolgd als voor voorbeeld 5 van WO 807. Ook hier heeft Sandoz na het door Leo Pharma in de conclusie van antwoord in reconventie gevoerde verweer, inhoudende dat nawerking van voorbeeld 20 geen calcipotriol monohydraat oplevert, onder meer omdat de omstandigheden bij de in voorbeeld 20 geopenbaarde werkwijze aanzienlijk afwijken van die voor de vorming van kristallijn calcipotriol monohydraat zoals beschreven in EP 154, nagelaten die stelling te onderbouwen, zodat die wordt verworpen. Bovendien geldt dat Leo Pharma bij conclusie van antwoord in reconventie gemotiveerd heeft betoogd dat de omstandigheden bij de in voorbeeld 20 geopenbaarde werkwijze aanzienlijk afwijken van die voor de vorming van kristallijn calcipotriol monohydraat zoals beschreven in EP 154, welke kritiek Sandoz bij pleidooi onweersproken heeft gelaten, zodat ook overigens niet valt in te zien dat nawerking van voorbeeld 5 zou leiden tot calcipotriol monohydraat.

Slotsom nieuwheid

4.9. Niet is komen vast te staan dat het nauwkeurig naverwerken van voorbeelden 4 en 5 van WO 807 of voorbeeld 20 van EP 826 onvermijdelijk leidt tot het ontstaan van een formulering waarin calcipotriol monohydraat aanwezig is, zodat de tegen EP 154 gerichte nieuwheidsbezwaren worden verworpen.

Inventiviteit

WO 807

4.10. In het kader van de inventiviteit heeft Sandoz gesteld dat zij voorbeeld 4 van WO 807 ten minste op een wijze heeft nagewerkt zoals iedere vakman dat zou doen. Dat betoog wordt verworpen. Zoals hiervoor bij de beoordeling van de nieuwheidsbezwaren uiteengezet heeft Sandoz voorbeeld 4 niet nauwkeurig nagewerkt. Ook de stelling dat er slechts sprake zou zijn van voor de hand liggende varianten en gemaakte keuzes gaat niet op. Zo valt bijvoorbeeld zonder nadere toelichting, die ontbreekt, niet in te zien hoe de extra synthesestap door toevoeging van water, gelet op het feit dat dit in het voorbeeld niet wordt beschreven, als een voor de hand liggende keuze of variant van de vakman zou moeten worden aangemerkt, waartoe hij zou overgaan. Voorbeeld 4 van WO 807 doet dan ook niet af van de uitvindingshoogte van EP 154.

US 3,833,622, US 4,435,325 en JP 59-104358

4.11. Sandoz heeft verder gesteld dat, uitgaande van WO 834 als meest nabije stand van de techniek, de publicaties US 3,833,622 (hierna: US 622), US 4,435,325 (hierna: US 325) en JP 59-104358 (hierna: JP 358) inventiviteitsschadelijk zijn voor de in EP 154 beschreven uitvinding. Dat betoog wordt verworpen waartoe het navolgende redengevend is.

4.12. Met Sandoz wordt aangenomen dat het objectieve technische probleem dat aan de uitvinding ten grondslag ligt, uitgaande van calcipotriol anhydraat als beschreven in WO 834 (waarvan Leo Pharma niet heeft

betwist dat dit als de most promising springboard moet worden aangemerkt) zich laat definiëren als het zoeken naar een kristallijne vorm van calcipotriol die voor therapeutisch gebruik geschikt is en die stabiel is dan het anhydraat gedurende opslag, dat wil zeggen minder degradeert. Niet in geschil is dat calcipotriol anhydraat op zichzelf thermodynamisch stabiel is. Aan Sandoz kan op zich worden toegegeven dat er op de prioriteitsdatum van EP 154, zijnde 15 januari 1993, voor de vakman aanleiding zou bestaan onderzoek uit te voeren naar mogelijke andere kristallijne vormen van calcipotriol dan het anhydraat. De betwisting hiervan door Leo Pharma, onder overlegging van een rapport van professor Vlieg en Dr. De Gelder, wordt verworpen, nu bijvoorbeeld uit het door Sandoz overgelegde review artikel van Borke uit 1990 (productie 17 tab 2 Sandoz en drie jaar voorafgaand aan de prioriteitsdatum) ontegenzeggelijk blijkt dat de gemiddelde vakman op dat moment wel degelijk technische interesse had in het verschijnsel van polymorfie:

The synthetic and analytic departments of leading pharmaceutical companies nowadays carry out systematic work to detect polymorphism of their drugs and to find intelligent applications of this phenomenon.

4.13. Dat betekent echter nog niet dat het voor de vakman op de prioriteitsdatum voor de hand liggend was om het monohydraat van calcipotriol vast te stellen. Sandoz heeft gewezen op de publicaties US 622, US 325 en JP 358, waarvan zij heeft gesteld dat daarin verbindingen worden geopenbaard die 'chemisch zeer dicht bij calcipotriol liggen' en waarvan volgens Sandoz was vastgesteld dat de monohydraat kristallijne vorm stabiel is dan de anhydraat kristallijne vorm. Om die reden zou het op de prioriteitsdatum ook voor de hand hebben gelegen te veronderstellen dat calcipotriol monohydraat stabiel zou zijn dan anhydraat en te proberen die stof te vinden. De rechtbank verwierpt dat standpunt van Sandoz en overweegt daartoe als volgt. Anders dan Sandoz heeft aangevoerd verschillen de in de genoemde publicaties beschreven verbindingen voor wat betreft hun structuur wezenlijk van die van calcipotriol, zodat het bestaan van een monohydraat kristallijne vorm van die verbindingen niets zegt over de vraag of calcipotriol ook in monohydraat kristallijne vorm voorkomt. Dat dit niet voor de hand lag blijkt uit het feit dat er op de prioriteitsdatum meer dan 600 vitamine D-afgeleiden geregistreerd waren in het Registry CAS-databestand van de American Chemical Society, waarvan er slechts drie waren geregistreerd als kristallijn monohydraat, namelijk juist de drie hiervoor genoemde publicaties die Sandoz in het geding heeft gebracht. Daar komt nog bij dat uit genoemde documenten blijkt dat van twee van de drie verbindingen het kristallijne monohydraat de enige bekende kristallijne vorm was (US 622 en JP 358) en dat alleen van $1\alpha,25\alpha$ -dihydroxycholecalciferol (US 325) bekend was dat het in meer dan één solvaat vorm kon voorkomen. In ieder geval geldt dat de gemiddelde vakman uit deze publicaties geen vitamine D-afgeleiden bekend waren die zowel als kristallijn monohydraat als eenvoudig te kristalliseren anhydraat voorkwamen.

Verder heeft Leo Pharma onweersproken gesteld dat er geen algemene vuistregel bestaat op grond waarvan tevoren kan worden voorspeld of een stof in (meer) kristallijne vorm(en) voorkomt en evenmin wat de eigenschappen daarvan zijn. In het bijzonder kan ook niet op voorhand worden voorspeld of bijvoorbeeld een monohydraat vorm stabiel is (in welke zin dan ook) zou zijn dan een anhydraatvorm. Aldus valt niet in te zien dat de gemiddelde vakman op basis van de drie genoemde publicaties zou hebben kunnen voorspellen dat calcipotriol in monohydraat kristallijne vorm zou voorkomen en wat de eigenschappen van die kristallijne vorm dan zouden zijn.

Slotsom inventiviteit

4.14. Op grond van het vorenstaande luidt het oordeel dat EP 154 inventief moet worden geacht ten opzichte van de stand van de techniek.

Nawerkbaarheid

4.15. De door Sandoz opgeworpen nawerkbaarheidsbezwaren zijn niet aanstonds begrijpelijk. Voor zover Sandoz bedoelt te stellen dat wanneer de voorbeelden 4 en 5 van WO 807 en voorbeeld 20 van EP 826 niet nieuwheidsschadelijk voor EP 154 zouden zijn, EP 154 niet nawerkbaar is, wordt die stelling verworpen nu hiervoor reeds is overwogen dat de nawerking van de voorbeelden uit de stand van de techniek afwijken van de in EP 154 genoemde bereidingswijze dan wel die voorbeelden niet of niet nauwkeurig zijn uitgevoerd, zodat zulks zonder ander toelichting, die ontbreekt, niets zegt over de nawerkbaarheid van de in EP 154 beschreven uitvinding.

Slotsom reconventie

4.16. Dit voert tot de slotsom dat het octrooi in deze procedure geldig is te achten. De reconventionele vorderingen van Sandoz zullen daarom worden afgewezen.

in conventie

4.17. Daarmee wordt toegekomen aan de beoordeling van de vorderingen van Leo Pharma in conventie.

4.18. Bij de beoordeling wordt het volgende vooropgesteld. Leo Pharma heeft onderzoek laten uitvoeren naar de aanwezigheid van calcipotriol monohydraat in de door Sandoz op de markt gebrachte zalf en crème. De analyse van de zalf is uitgevoerd met behulp van IR spectroscopie (productie 8 Leo Pharma) en met Raman microscopie (producties 9 en 10 Leo Pharma). De analyse van de crème is uitgevoerd met behulp van IR spectroscopie (productie 9 Sandoz; productie 20 bijlage 2 Leo Pharma). In de rapporten die naar aanleiding daarvan zijn opgesteld wordt geconcludeerd dat in de producten van Sandoz calcipotriol monohydraat aanwezig is.

4.19. Sandoz heeft weliswaar bedenkingen bij die onderzoeksrapporten, maar bestrijdt in deze procedure als zodanig niet dat haar producten de stof calcipotriol monohydraat bevatten. Zij stelt zich evenwel op het standpunt dat zij niettegenstaande het octrooi vrij is deze producten op de markt te brengen. Volgens Sandoz maakt zij voor de formulering van haar geneesmiddelen (verricht door groepsmaatschappij Lek Pharmaceuticals d.d. (hierna: Lek)) als werkzame stof gebruik van (octroovrij) zuiver calcipotriol anhydraat (en geen

monohydraat), die betrokken wordt van een derde. Voorts wordt bij de vervaardiging van de zalf en crème gebruik gemaakt van werkwijzen die tot de stand van de techniek behoren, dan wel ten tijde van de prioriteitsdatum voor de hand liggende variaties daarop. Indien de aldus verkregen eindproducten calcipotriol monohydraat blijken te bevatten – hetgeen Sandoz niet bestrijdt – dan is dat kennelijk het gevolg van de productiemethode en/of opslag, gedurende welke dan kennelijk sprake is van enige omzetting van calcipotriol anhydraat naar calcipotriol monohydraat, aldus Sandoz. Het standpunt van Sandoz is dat onder die omstandigheden deze producten niet op grond van het later door Leo Pharma verkregen octrooi kunnen worden verboden.

Zalf

4.20. Met betrekking tot de zalf heeft Leo Pharma daartegen aangevoerd dat ten gevolge van de door Sandoz gehanteerde bereidingswijze – waarvan zij bestrijdt dat die overeenstemt met de stand van de techniek – kristallisatie van calcipotriol monohydraat plaatsvindt. Volgens Leo Pharma is het heel goed mogelijk een bereidingswijze toe te passen waarbij deze kristallisatie zich niet voordoet en heeft Sandoz bewust juist gekozen voor een productiemethode waarbij deze inherente ‘omzetting’ zich wel voordoet.

4.21. De rechtbank overweegt daaromtrent als volgt. Het octrooi stelt de stof calcipotriol monohydraat onder bescherming, zonder enige vorm van voorbehoud. **Zoals de rechtbank eerder heeft overwogen** is het niet te rechtvaardigen indien onder de beschermingsomvang van een octrooi een stof zou vallen die onvermijdelijk wordt gevormd uit een inmiddels vrije stof tijdens de bereiding – in overeenstemming met de stand van de techniek – van een formulering waarin die vrije stof een bestanddeel vormt.¹ Om te beoordelen of Sandoz in het onderhavige geval een beroep kan doen op die ‘rechtvaardigingsgrond’ dient te worden beoordeeld of de verkrijging van calcipotriol monohydraat in haar zalf een onvermijdelijk gevolg is van de bereidingswijze ervan met calcipotriol anhydraat als werkzaam bestanddeel conform de stand van de techniek.

4.22. Ten aanzien van de bereidingswijze van de zalf heeft Sandoz gesteld dat zij gebruik maakt van de conventionele manier om een zalf te bereiden als omschreven in de technische encyclopedieën Kirk-Othmer (uit 1982) en Ullmann’s Encyclopedia (uit 1979), waarvan de relevante passages zijn overgelegd. De rechtbank merkt daarover op dat de overgelegde passages in zeer algemene bewoordingen zijn gesteld en weinig tot geen specifieke aanwijzingen bevatten voor de bereiding van een zalf.

4.23. Aldus gaat de rechtbank uit van hetgeen Sandoz in haar conclusie van antwoord in paragraaf 21 heeft gesteld. De bereidingswijze van de calcipotriol houdende zalf (in wezen een water-in-olie emulsie) komt volgens de stellingen van Sandoz op het volgende neer.

De olie- en waterfase van de te maken emulsie wordt afzonderlijk bereid en toegevoegd aan en gemengd met de andere (standaard)bestanddelen voor een zalf (zoals een emulgator, conserveringsmiddel, bufferzout, anti-oxidant). Het calcipotriol anhydraat wordt daaraan toegevoegd in de vorm van een oplossing in propyleenglycol. Het geheel wordt gehomogeniseerd tot een water-in-olie emulsie. In de aldus verkregen zalf is volgens Sandoz het calcipotriol anhydraat volledig opgelost in de oliefase (propyleenglycol). Dat in het eindproduct blijkt de onderzoeken van Leo toch calcipotriol in kristallijne vorm, namelijk als monohydraat, is aangetroffen, kan volgens Sandoz niet anders worden verklaard dan dat dit tijdens opslag is gevormd.

4.24. Leo Pharma heeft bestreden dat tijdens opslag kristallisatie plaatsvindt. Zij heeft rapporten overgelegd van uitgevoerd onderzoek naar de mogelijke vorming van calcipotriol kristallen tijdens opslag in de door haar zelf geproduceerde zalf (productie 19, bijlagen 2 en 3 Leo Pharma). Leo Pharma maakt voor de bereiding van haar zalf geen gebruik van calcipotriol monohydraat, maar (uitsluitend) van calcipotriol anhydraat. De resultaten van die onderzoeken, uitgevoerd in 1991 en 2007, tonen aan dat er geen enkele aanwijzing is voor het ontstaan van monohydraat kristallen in een calcipotriolhoudende zalf tijdens (ook langdurige) opslag. Sandoz heeft de juistheid van die rapporten niet voldoende gemotiveerd bestreden, zodat van de juistheid van de conclusies daarvan moet worden uitgegaan. Daarenboven ligt spontane omzetting naar monohydraat kristallen niet voor de hand. Door Leo Pharma is gemotiveerd gesteld en door Sandoz niet steekhoudend bestreden dat calcipotriol anhydraat thermodynamisch stabiel is. Bovendien zijn, als de stelling van Sandoz wordt gevolgd (zie paragrafen 22 en 28 van de conclusie van antwoord), in de zalf helemaal geen kristallen meer aanwezig, omdat deze na bereiding geheel in de oliefase zouden zijn opgelost.

4.25. Als Sandoz gevolgd moet worden in haar stelling dat de monohydraat kristallen niet aanwezig waren in het uitgangsmateriaal en evenmin valt aan te nemen dat de calcipotriol monohydraat kristallen zijn ontstaan tijdens de opslag van de zalf (zie r.o. 4.24. hiervoor), moet er vanuit gegaan worden dat deze kristallen tijdens de bereiding van de zalf worden gevormd, zoals ook door Leo Pharma is betoogd.

4.26. Sandoz heeft bestreden dat de ter zitting door Leo Pharma getoonde schematische weergave van de wijze waarop – volgens Leo Pharma – de zalf door Sandoz wordt bereid, een juiste weergave is van de door haar (dan wel Lek) in werkelijkheid gehanteerde bereidingswijze van de zalf. Dat is evenwel niet goed te rijmen met de beschrijving van de door Sandoz gehanteerde werkwijze in paragraaf 21 van de conclusie van antwoord, zoals hiervoor in r.o. 4.23. weergegeven, waar de schematische weergave van Leo Pharma immers exact mee overeenkomt.

4.27. Leo Pharma heeft betoogd dat Sandoz een van de stand van de techniek afwijkende bereidingswijze toepast omdat zij de bestanddelen niet alleen in een andere

¹ Vergelijk (in dezelfde zin) [yonnis Rechtbank ‘s-Gravenhage d.d. 22 maart 2006 inzake SKB / FAL, gepubliceerd op de website IEPT.nl \(IEPT20060322\)](#) en op de website Boek9.nl (B9 1817).

volgorde bij elkaar voegt, maar bovendien ook in andere verhoudingen. Een zalf is een water-in-olie emulsie die wordt bereid door een waterige fase toe te voegen aan de oliefase en vervolgens te homogeniseren. Door Sandoz wordt echter de calcipotriol gemengd met uitsluitend propyleenglycol, in plaats van een mengsel van propyleenglycol en water. Bij Sandoz resulteert dus een oliemengsel en ontstaat geen waterige fase. Het oliemengsel van calcipotriol en propyleenglycol wordt dan toegevoegd aan een water en olie emulsie, in plaats van een (uitsluitend) olie fase.

4.28. Leo Pharma heeft bovendien aan de hand van de door Sandoz overgelegde productspecificaties betoogd dat Sandoz in verhouding tot de hoeveelheid calcipotriol te weinig propyleenglycol gebruikt, waardoor de calcipotriol kristallen niet volledig worden opgelost. De aldus in dat oliemengsel nog aanwezige anhydraat kristallen zullen bij het in contact komen met het water in de water en olie emulsie en de daaropvolgende homogeniseringsstap kristalliseren tot monohydraat. Deze door Sandoz gehanteerde productiemethode voor haar zalf komt derhalve overeen met de in het octrooi omschreven methode voor de verkrijging van calcipotriol monohydraat, aldus Leo Pharma. Leo Pharma heeft deze stellingen onderbouwd met een rapport van de interne patent counsel van Leo Pharma (productie 19 Leo Pharma), dat op voorhand aan Sandoz ter beschikking is gesteld. Sandoz heeft de juistheid van de uitgangspunten en analyses in dit rapport vervolgens niet gemotiveerd bestreden, zodat de rechtbank van de juistheid daarvan heeft uit te gaan.

4.29. Leo Pharma heeft verder onweersproken gesteld en met rapporten onderbouwd (bijlagen 2 en 3 bij productie 19 Leo Pharma) dat het ontstaan van calcipotriol monohydraat eenvoudig vermeden kan worden bij de formulering van een calcipotriol houdende zalf waarbij bij de bereiding calcipotriol anhydraat wordt gebruikt als werkzame stof.

4.30. Het voorgaande brengt de rechtbank tot de slotsom dat niet voldoende aannemelijk is geworden dat de door Sandoz gehanteerde werkwijze voor de bereiding van zalf in overeenstemming is met de stand van de techniek. Daarenboven is naar het oordeel van de rechtbank de vorming van calcipotriol monohydraat geen onvermijdelijk resultaat van de bereiding van een calcipotriolhoudende zalf uitgaande van calcipotriol anhydraat. Het beroep van Sandoz op een rechtvaardigingsgrond voor de aanwezigheid van calcipotriol monohydraat in haar zalf gaat daarom niet op. De conclusie luidt dat de calcipotriolhoudende zalf van Sandoz inbreuk maakt op conclusies 1, 2 en 5 van het octrooi.

Crème

4.31. Ter zake van de crème heeft Sandoz gesteld dat zij een bereiding toepast die 'in wezen hetzelfde is als dat van voorbeeld 4 van WO 807. Zoals hiervoor bij de beoordeling van de geldigheid reeds is overwogen, is niet komen vast te staan dat nauwkeurige nadering van genoemd voorbeeld onvermijdelijk het calcipotriol monohydraat tot resultaat heeft. De stelling van Sandoz

dat de aanwezigheid van monohydraat in haar crème op die manier is verklaard, wordt dan ook verworpen.

4.32. Te beantwoorden is dan op welke andere wijze de aanwezigheid van monohydraat in de crème van Sandoz kan worden verklaard. In dit verband heeft Leo Pharma gesteld dat Sandoz (dan wel Lek) bij de vervaardiging van haar calcipotriol bevattende crème geen gebruik maakt van – zuiver – calcipotriol anhydraat. Volgens Leo Pharma bevat de actieve farmaceutische stof die door Lek wordt gebruikt namelijk ook calcipotriol monohydraat.

4.33. Ter onderbouwing van die stelling heeft Leo Pharma rapporten overgelegd van in opdracht van Leo Pharma verricht onderzoek aan het door Lek in het kader van de Engelse procedure op 28 juli 2008 ter beschikking gestelde monster actieve stof (calcipotriol) die bij de formulering van de calcipotriol producten van Sandoz wordt gebruikt. De stelling dat het monster door Lek is gekwalificeerd als 'representatief' heeft Sandoz niet weersproken, zodat daarvan is uit te gaan. In het monster zijn 9 van de 101 met Raman spectroscopie onderzochte deeltjes geïdentificeerd als monohydraat kristallen (bijlagen 5 bij productie 19 Leo Pharma). Ook gebruik makend van X-ray powder diffraction en FT-IR microscopie is de aanwezigheid van monohydraat kristallen vastgesteld (bijlagen 5 bij productie 19 Leo Pharma). Nu volgens de stellingen van Sandoz de actieve deeltjes in suspensie worden toegevoegd aan de crème, staat volgens Leo Pharma vast dat Sandoz het monohydraat zélf aan haar crème toevoegt, hetgeen volgens haar consistent is met de meting aan de crème die in Engeland op de markt is gebracht waaruit blijkt dat die 10-15% monohydraatdeeltjes bevat (vgl. productie 9 Sandoz).

4.34. Sandoz heeft de inhoud en conclusies van genoemd rapport in het geheel niet bestreden. Zij heeft slechts aangevoerd (vgl. paragraaf 61 pleitnota Sandoz) dat de door Leo Pharma gestelde aanwezigheid van monohydraatkristallen in de actieve stof is weerlegd door haar eigen rapporten. Dat acht de rechtbank evenwel onvoldoende in het licht van i) het feit dat de door Leo Pharma geanalyseerde actieve stof door Lek onweersproken als representatief monster in de Engelse procedure ter beschikking is gesteld, ii) het door Leo Pharma uitgevoerde onderzoek en de daarvan in het rapport weergegeven bevindingen en resultaten (productie 19 Leo Pharma) de rechtbank grondig en gedegen voorkomen en iii) ten aanzien van de contra rapportages van Sandoz – een intern (door Lek opgesteld) en een extern rapport – door Leo Pharma wél bezwaren naar voren zijn gebracht, welke door Sandoz ten pleidooie niet zijn weerlegd.

4.35. De rechtbank is daarom van oordeel dat voldoende is komen vast te staan dat in het door Sandoz gebruikte uitgangsmateriaal voor de vervaardiging van haar calcipotriol houdende producten calcipotriol monohydraat aanwezig is. Daarmee valt de crème onder de beschermingsomvang van EP 154, in het bijzonder de conclusies 1, 2, 3 en 5.

Verbod

4.36. Nu hiervoor is komen vast te staan dat Sandoz met haar zalf inbreuk maakt op EP 154 en Sandoz heeft aangegeven haar crème ook op de Nederlandse markt te willen gaan verhandelen, is er ten minste een dreiging van inbreuk ten aanzien van de crème, zodat de rechtbank Sandoz zal verbieden inbreuk te maken op EP 154 in Nederland als na te melden.

Nevenvorderingen

4.37. Naast een verbod heeft Leo Pharma gevorderd – kort gezegd – dat Sandoz wordt bevolen het aanvragen van geneesmiddelenregistraties op basis van haar dossiers te staken, haar registraties te doen doorhalen, aan derden verleende instemming voor overdracht van haar vergunningen in te trekken en medewerking aan het verkrijgen of in stand houden van geneesmiddelenregistraties te staken. **Ten aanzien daarvan wordt als volgt overwogen. Volgens vaste rechtspraak is het enkel indienen of voorhanden hebben van een geneesmiddelenregistratie tijdens de looptijd van een octrooi geen directe of indirecte octrooiinbreuk. De kennelijk limitatieve opsomming in de wet van de aan de octrooihouder voorbehouden handelingen brengt mee dat andere handelingen zonder bijkomende omstandigheden niet onrechtmatig zijn.** Nu dergelijke omstandigheden zijn gesteld noch anderszins zijn gebleken, worden de vorderingen sub 2 en 3 van het petitum afgewezen.

4.38. Naast opgave van de behaalde winst (vordering sub 4 van het petitum), is eveneens gerechtvaardigd een bevel tot verzending van een recall-brief aan de afnemers (vordering sub 5 van het petitum). De inhoud van de brief zal luiden als na te melden en wordt beperkt tot Sandoz® zalf, nu niet is gebleken dat Sandoz haar crème in Nederland reeds op de markt heeft gebracht.

4.39. De vordering tot afgifte van de winst dient volgens vaste rechtspraak te worden beperkt tot afgifte van de nettowinst. Sandoz dient van deze winst gespecificeerde opgave te doen, gecertificeerd door een registeraccountant. Hiervoor zal een termijn van twee maanden worden aangehouden. Voldoende aannemelijk is verder geworden dat de mogelijkheid bestaat dat Leo Pharma door de vastgestelde octrooiinbreuk enige schade heeft geleden. Een en ander zal inhoudelijk in een (eventuele) schadestaatprocedure aan de orde dienen te komen. De vordering tot schadevergoeding op te maken bij staat is derhalve voor toewijzing vatbaar.

4.40. De op te leggen dwangsommen zullen voor matiging door de rechter vatbaar zijn, een en ander als in het dictum verwoord.

De proceskosten in conventie

4.41. Als de in het ongelijk gestelde partij zal Sandoz worden veroordeeld in de aan de zijde van Leo Pharma in conventie gemaakte – en niet betwiste – redelijke en evenredige proceskosten ex artikel 1019h Rv. De kosten heeft Leo Pharma begroot op een bedrag van € 140.000,00. Nu Leo Pharma geen splitsing heeft gemaakt in de in conventie en reconventie gemaakte kosten, wordt er van uitgegaan dat de kosten daaraan in gelijke mate zijn besteed. Aldus is in conventie een bedrag van € 70.000,00 toewijsbaar.

De proceskosten in voorwaardelijke reconventie

4.42. Nu hiervoor is komen vast te staan dat Sandoz inbreuk maakt op EP 154, is de voorwaarde vervuld waaronder Sandoz haar reconventionele vordering heeft ingesteld. Gelet op het feit dat haar nietigheidsargumentatie hiervoor reeds is verworpen, zal Sandoz ook worden veroordeeld in de kosten van de procedure in reconventie. Om de redenen als hiervoor in r.o. 4.41. uiteengezet, zullen die kosten in reconventie worden begroot op een bedrag van € 70.000,00.

5. De beslissing

De rechtbank

in conventie

5.1. verbiedt Sandoz inbreuk te maken op EP 0 679 154 in Nederland, in het bijzonder door het verhandelen van farmaceutische producten die calcipotriol monohydraat bevatten, waaronder Sandoz® zalf 0,05 mg/g en Sandoz® crème;

5.2. beveelt Sandoz binnen 2 maanden na dit vonnis aan de advocaten van Leo Pharma opgave te doen van de hoeveelheid inbreukmakende producten die zij in Nederland heeft verhandeld, onder vermelding van lot nummers, met een lijst van afnemers aan wie de inbreukmakende producten verkocht en/of afgeleverd zijn, alsmede opgave te doen van de winst die zij daarmee gemaakt heeft, vergezeld van een door een registeraccountant afgegeven verklaring omtrent de juistheid en de volledigheid van de gedane opgave;

5.3. beveelt Sandoz binnen 1 week na dit vonnis een rectificatiebrief te versturen aan al haar afnemers van inbreukmakende producten, op een brief in de eigen huisstijl op A4 formaat, met uitsluitend de volgende tekst en opgemaakt naar goed drukkersgebruik:

“De rechtbank te ’s-Gravenhage heeft geoordeeld dat ons product Sandoz® zalf 0,05 mg/g inbreuk maakt op het octrooi EP 0 679 154 van het bedrijf Leo Pharmaceuticals Ltd A/S en ons bij vonnis van 11 februari 2009 veroordeeld de inbreuk onmiddellijk te staken. Wij verzoeken u om aan u geleverde producten die u nog in voorraad heeft per omgaande aan ons te retourneren; wij zullen u de kostprijs en verdere onkosten volledig vergoeden.”

met verzending van een kopie van deze brieven aan de advocaten van Leo Pharma;

alsmede binnen 2 maanden een lijst van afnemers aan de advocaten van Leo Pharma over te leggen door wie de inbreukmakende producten geretourneerd zijn, en welke bedragen aan deze bedrijven zijn terugbetaald, vergezeld van een door een registeraccountant afgegeven verklaring omtrent de juistheid en de volledigheid van de gedane opgave;

5.4. veroordeelt Sandoz tot afdracht aan Leo Pharma van de door de inbreuk genoten winst dan wel tot vergoeding van de door Leo Pharma geleden schade, alles op te maken bij staat en te vereffenen volgens de wet;

5.5. veroordeelt Sandoz tot betaling van een onmiddellijk opeisbare dwangsom van € 150.000,00 per dag of, naar keuze van Leo Pharma, per keer, dat Sandoz zich niet, of niet geheel, aan de in r.o. 5.1. t/m 5.3. gegeven verboden en/of bevelen zal houden;

5.6. veroordeelt Sandoz in de kosten van de procedure in conventie, tot aan deze uitspraak aan de zijde van Leo Pharma begroot op € 70.000,00;

5.7. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

5.8. bepaalt dat voornoemde dwangsommen vatbaar zullen zijn voor matiging door de rechter, voor zover handhaving daarvan naar maatstaven van redelijkheid en billijkheid onaanvaardbaar zou zijn, in aanmerking genomen de mate waarin aan het vonnis is voldaan, de ernst van de overtreding en de mate van verwijtbaarheid van de overtreding;

5.9. wijst af het meer of anders gevorderde.

in reconventie

5.10. wijst de vordering af;

5.11. veroordeelt Sandoz in de kosten van de procedure in reconventie, tot aan deze uitspraak aan de zijde van Leo Pharma begroot op € 70.000,00;

5.12. verklaart dit vonnis in reconventie ten aanzien van de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. R. Kalden, mr. G.R.B. van Peurseem en mr. J.Th. van Walderveen en in het openbaar uitgesproken op 11 februari 2009.

Bij ontstentenis van de voorzitter is het vonnis getekend door de oudste rechter.
