

vonnis

RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 310876 / HA ZA 08-1561

Vonnis van 4 maart 2009

in de zaak van

1. de rechtspersoon naar vreemd recht
ALZA CORPORATION,
gevestigd te Delaware, Verenigde Staten van Amerika,
2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
JANSSEN-CILAG B.V.,
gevestigd te Tilburg,
eiseressen in conventie,
verweersters in reconventie,
advocaat: S.C. Dack, barrister te Amsterdam,

tegen

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
RATIOPHARM NEDERLAND B.V.,
gevestigd te Zaandam,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht
RATIOPHARM GmbH,
gevestigd te Ulm, Duitsland,
3. de rechtspersoon naar vreemd recht
MERCKLE GmbH,
gevestigd te Blaubeuren, Duitsland,
4. de rechtspersoon naar vreemd recht
NOVOSIS AG,
gevestigd te Miesbach, Duitsland,
gedaagden in conventie,
eiseressen in reconventie,
advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te Den Haag.

Partijen zullen hierna Alza, Janssen-Cilag, Alza c.s. (eiseressen in conventie gezamenlijk), Ratiopharm Nederland, Ratiopharm, Merckle, Novosis en Ratiopharm c.s. (gedaagden in conventie gezamenlijk) genoemd worden. De zaak is voor Alza c.s. bepleit door haar voornoemde advocaat en door mr. S. Aćimović, advocaat te Amsterdam. De zaak is voor Ratiopharm c.s. bepleit door mr. C.S.M. Morel, advocaat te Amsterdam.

1. De procedure

- 1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

-
- de beschikking van de voorzieningenrechter van 1 april 2008, waarin Alza c.s. verlof is verleend te mogen dagvaarden in een versnelde bodemprocedure,
 - de dagvaarding volgens het versneld regime octrooizaken van 4 april 2008 met producties 1 tot en met 10;
 - de conclusie van antwoord in conventie en van eis in reconventie met producties 1 tot en met 55;
 - de conclusie van antwoord in reconventie met producties 11 en 12;
 - de door Ratiopharm c.s. bij het pleidooi van 9 januari 2009 overgelegde producties 56 tot en met 70;
 - de bij pleidooi verleende akte voorwaardelijke wijziging van de grondslag van de eis, tevens akte houdende overlegging producties van Alza c.s. met producties 13 tot en met 19;
 - de pleitnotities van partijen.

1.2. Het vonnis is bepaald op heden.

2. De feiten

In deze procedure wordt uitgegaan van de navolgende feiten.

2.1. Alza en Janssen-Cilag behoren tot de Johnson & Johnson-groep. Alza ontwikkelt onder meer pleisters voor transdermale afgifte van pijnstillers.

2.2. Aan Alza is met prioriteit vanaf 16 maart 2001 onder nummer 1 381 352 Europees octrooi verleend voor een 'Transdermal patch for administering fentanyl' (hierna: het octrooi). De verlening van het octrooi is gepubliceerd op 13 juni 2007. Het octrooi heeft gelding voor onder meer Nederland. De conclusies van het octrooi luiden in de oorspronkelijke Engelse tekst als volgt.

1. A monolithic transdermal patch for administering fentanyl, alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil or trefentanil through the skin comprising:

- (a) a backing layer,
- (b) a reservoir disposed on the backing layer, at least the skin contacting surface of said reservoir being adhesive; said reservoir comprising a single phase polymeric composition free of undissolved components containing an amount of a drug selected from the group consisting of fentanyl, alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil and trefentanil sufficient to induce and maintain analgesia in a human for at least three days;

characterised in that the reservoir is formed from a polyacrylate adhesive and has a thickness of 0.0125 mm (0.5 mil) to 0.1 mm (4 mil).

- 2. The patch of claim 1, which contains fentanyl.
- 3. The patch of claim 1, which contains alfentanil, lofentanil, remifentanil or sufentanil as the drug.
- 4. The patch of claim 3 wherein the drug is sufentanil.
- 5. The patch of any preceding claim wherein said polyacrylate adhesive has a Tg less than -10°C.
- 6. The patch of any one of claims 1 to 5 wherein said patch exhibits a normalized C_{max}, of 3.3 to 82.5 ng/ml-(mg/h).
- 7. The patch of claim 6 wherein the patch exhibits a steady state drug flux of 0.1 to 20µg/cm²/hr, preferably 1 to 10µg/cm²/hr.

-
8. The patch of any one of claims 1 to 7 wherein said patch exhibits a standardized C_{\max} of 0.001 to 0.2ng/ml-cm.
 9. The patch of any one of claims 1 to 8 wherein said reservoir comprises an amount of the dissolved drug sufficient to induce and maintain analgesia for 3-7 days.
 10. The patch of claim 9 wherein said reservoir comprises a polymer having a solubility for the drug of 1 wt% to 25 wt%, preferably 7 wt% to 12 wt%.
 11. The patch of claim 9 or claim 10 wherein the reservoir comprises 0.05 to 1.75 mg/cm², preferably 0.08 to 1.25 mg/cm², more preferably 0.1 to 0.75 mg/cm², most preferably 0.12 to 0.5 mg/cm² of the drug.
 12. The patch of any one of claims 1 to 13 wherein the reservoir further comprises a permeation enhancer.
 13. The patch of any one of claims 1 to 12 wherein the backing layer comprises a polyurethane, polyvinyl acetate, polyvinylidene chloride, polyethylene, polyethylene terephthalate (PET), PET-polyolefin laminate or a polybutylene terephthalate polymer.
 14. The patch of claim 13, wherein the backing layer comprises a low density polyethylene (LDPE) material, a medium density polyethylene (MDPE) material or a high density polyethylene (HDPE) material.
 15. The patch of claim 14, wherein the backing layer comprises a low density polyethylene (LDPE) material.
 16. The patch of any one of claims 13 to 15 wherein the backing layer has a thickness of 0.012 mm (0.5 mil) to 0.125 mm (5 mil).
 17. A transdermal patch according to any one of claims 1 to 16, for administering fentanyl, comprising an adhesive fentanyl reservoir on a backing layer, said reservoir comprising a single phase polymeric composition free of undissolved components containing a polyacrylate adhesive having sufficient solubility for fentanyl to contain dissolved fentanyl in an amount sufficient to induce and maintain analgesia in a human for at least three days, said patch exhibiting a normalized C_{\max} of 3.3 to 82.5 ng/ml-(mg/h).
 18. A transdermal patch according to any one of claims 1 to 16, for administering fentanyl, comprising an adhesive fentanyl reservoir on a backing layer, said reservoir comprising a single phase polymeric composition free of undissolved components containing a polyacrylate adhesive having sufficient solubility for fentanyl to contain dissolved fentanyl in an amount sufficient to induce and maintain analgesia in a human for at least three days, said patch exhibiting a standardized C_{\max} of 0.01 to 0.2 ng/ml-cm².
 19. A transdermal patch according to any one of claims 1 to 16, for administering sufentanil, comprising an adhesive sufentanil reservoir on a backing layer; said reservoir comprising a single phase polymeric composition free of undissolved components containing a polyacrylate adhesive having sufficient solubility for sufentanil to contain dissolved sufentanil in an amount sufficient to induce and maintain analgesia in a human for at least three days, said patch exhibiting a normalized C_{\max} of 0.04 to 10 ng/ml-(mg/h).
 20. A transdermal patch according to any one of claims 1 to 16, for administering sufentanil, comprising an adhesive sufentanil reservoir on a backing layer; said reservoir comprising a single phase polymeric composition free of undissolved components containing a polyacrylate adhesive having sufficient solubility for sufentanil to contain dissolved sufentanil in an amount sufficient to induce and maintain analgesia in a human for at least three days, said patch exhibiting a standardized C_{\max} of 0.001 to 0.05 ng/ml-cm².

21. The patch of any one of claims 1 to 20 which is completely free from a rate controlling membrane.

2.3. In de onbestreden Nederlandse vertaling luiden de conclusies:

1. Monolitische transdermale pleister voor toedienen van fentanyl, alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil of trefentanil door de huid die omvat:

a) een ruglaag;
b) een reservoir aangebracht op de ruglaag, waarbij ten minste het oppervlak van genoemd reservoir dat in contact staat met de huid hechtend is; genoemd reservoir een éénfasige polymeersamenstelling omvat vrij van niet-opgeloste componenten die een hoeveelheid geneesmiddel bevat, gekozen uit de groep bestaande uit fentanyl, alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil en trefentanil voldoende voor inductie en handhaven van pijnstilling bij een mens gedurende ten minste 3 dagen; met het kenmerk, dat het reservoir gevormd is uit een polyacrylaathechtmiddel en een dikte bezit van 0,0125 mm (0,5 mil) tot 0,1 mm (4 mil).

2. Pleister volgens conclusie 1, die fentanyl bevat.

3. Pleister volgens conclusie 1, die alfentanil, lofentanil, remifentanil of sufentanil als het geneesmiddel bevat.

4. Pleister volgens conclusie 3, waarbij het geneesmiddel sufentanil is.

5. Pleister volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij genoemd polyacrylaathechtmiddel een T_g van lager dan $-10\text{ }^\circ\text{C}$ bezit.

6. Pleister volgens een van de conclusies 1 tot 5, waarbij genoemde pleister een genormaliseerde C_{max} van 3,3 tot 82,5 ng/ml-(mg/uur) bezit.

7. Pleister volgens conclusie 6, waarbij de pleister een geneesmiddelflux bij constante toestand van 0,1 tot 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{uur}$, bij voorkeur 1 tot 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{uur}$ bezit.

8. Pleister volgens een van de conclusies 1 tot 7, waarbij genoemde pleister een gestandaardiseerde C_{max} van 0,001 tot 0,2 ng/ml- cm^2 bezit.

9. Pleister volgens een van de conclusies 1 tot 8, waarbij genoemd reservoir een hoeveelheid van het opgeloste geneesmiddel omvat voldoende voor inductie en handhaven van pijnstilling gedurende 3-7 dagen.

10. Pleister volgens conclusie 9, waarbij genoemd reservoir een polymeer omvat met een oplosbaarheid voor het geneesmiddel van 1 gew.% tot 25 gew.%, bij voorkeur 7 gew.% tot 12 gew.%.

11. Pleister volgens conclusie 9 of 10, waarbij het reservoir 0,05 tot 1,75 mg/cm^2 , bij voorkeur 0,08 tot 1,25 mg/cm^2 , meer bij voorkeur 0,1 tot 0,75 mg/cm^2 , het meest bij voorkeur 0,12 tot 0,5 mg/cm^2 geneesmiddel omvat.

12. Pleister volgens een van de conclusies 1 tot 11, waarbij het reservoir verder een permeatie versterkend middel omvat.

13. Pleister volgens een van de conclusies 1 tot 12, waarbij de ruglaag een polyurethaan-, polyvinylacetaat-, polyvinylideenchloride-, polyethyleen-, polyethyleenterftalaat- (PET), PET-polyalkeenlaminaat- of een polybutyleenterftalaatpolymeer omvat.

14. Pleister volgens conclusie 13, waarbij de ruglaag een polyethyleen-materiaal met lage dichtheid (LDPE), polyethyleenmateriaal met middendichtheid (MDPE) of een polyethyleenmateriaal met hoge dichtheid (HDPE) omvat.

15. Pleister volgens conclusie 14, waarbij de ruglaag een polyethyleen-materiaal met lage dichtheid (LDPE) omvat.

16. Pleister volgens een van de conclusies 13 tot 15, waarbij de ruglaag een dikte bezit van 0,012 mm (0,5 mil) tot 0,125 mm (5 mil).

17. Transdermale pleister volgens een van de conclusies 1 tot 16 voor het toedienen van fentanyl, dat een hechtend fentanylreservoir op een ruglaag omvat; waarbij genoemd reservoir een éénfasige polymeersamenstelling omvat vrij van niet-opgeloste componenten die een polyacrylaat hechtmiddel bevat met voldoende oplosbaarheid voor fentanyl om opgelost fentanyl te bevatten in een hoeveelheid voldoende voor inductie en handhaven van pijnstilling bij een mens gedurende ten minste 3 dagen, waarbij genoemde pleister een genormaliseerde C_{\max} van 3,3 tot 82,5 ng/ml-(mg/uur) bezit.

18. Transdermale pleister volgens een van de conclusies 1 tot 16 voor het toedienen van fentanyl, dat een hechtend fentanylreservoir op een ruglaag omvat; waarbij genoemd reservoir een éénfasige polymeersamenstelling omvat vrij van niet-opgeloste componenten die een polyacrylaat hechtmiddel bevat met voldoende oplosbaarheid voor fentanyl om opgelost fentanyl te bevatten in een hoeveelheid voldoende voor inductie en handhaven van pijnstilling bij een mens gedurende ten minste 3 dagen, waarbij genoemde pleister een gestandaardiseerde C_{\max} van 0,01 tot 0,2 ng/ml-cm² bezit.

19. Transdermale pleister volgens een van de conclusies 1 tot 16 voor het toedienen van sufentanil, dat een hechtend sufentanilreservoir op een ruglaag omvat; waarbij genoemd reservoir een éénfasige polymeersamenstelling omvat vrij van niet-opgeloste componenten die een polyacrylaat hechtmiddel bevat met voldoende oplosbaarheid voor sufentanil om opgelost sufentanil te bevatten in een hoeveelheid voldoende voor inductie en handhaven van pijnstilling bij een mens gedurende ten minste 3 dagen, waarbij genoemde pleister een genormaliseerde C_{\max} van 0,04 tot 10 ng/ml-(mg/uur) bezit.

20. Transdermale pleister volgens een van de conclusies 1 tot 16, voor het toedienen van sufentanil, dat een hechtend sufentanilreservoir op een ruglaag omvat; waarbij genoemd reservoir een éénfasige polymeersamenstelling omvat vrij van niet-opgeloste componenten die een polyacrylaat hechtmiddel bevat met voldoende oplosbaarheid voor sufentanil om opgelost sufentanil te bevatten in een hoeveelheid voldoende voor inductie en handhaven van pijnstilling bij een mens gedurende ten minste 3 dagen, waarbij genoemde pleister een gestandaardiseerde C_{\max} van 0,001 tot 0,05 ng/ml-cm² bezit.

21. Pleister volgens een van de conclusies 1 tot 20 die volledig vrij is van een snelheid controlerend membraan.

2.4. Bij het octrooi behoort onder meer onderstaande figuur 1 van een hierna nader te bespreken 'monolithic patch', waarin 1 verwijst naar de patch, 2 naar de 'backing layer', 3 naar het 'drug reservoir', 4 naar de 'adhesive contacting surface' en 5 naar een 'peelable protective layer'.

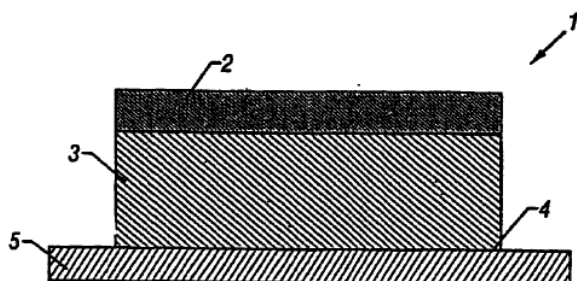


FIG. 1

2.5. Janssen-Cilag heeft een licentie onder het octrooi en is houdster van een marktvergunning om de onder het octrooi vallende pleisters op de Nederlandse markt te mogen brengen.

2.6. Ratiopharm, Ratiopharm Nederland en Merckle maken deel uit van de Ratiopharm-groep. De Ratiopharm-groep houdt zich bezig met de ontwikkeling, productie en verhandeling van generieke geneesmiddelen. Novosis ontwikkelt en produceert onder meer fentanylpleisters.

2.7. Ratiopharm Nederland heeft op 21 december 2006 vergunning verkregen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen voor het op de markt brengen van 'Ratiopharm fentanylpleisters' (in verschillende doseringen).

2.8. Onder andere Ratiopharm en Novosis hebben tegen verlening van het octrooi oppositie ingesteld bij het Europees Octrooibureau. Op de oppositie is nog niet beslist.

2.9. Ratiopharm c.s. heeft voorts in procedures in Engeland en Zweden vernietiging van het octrooi gevorderd. Ook in die procedures is nog niet beslist. In Duitsland zijn verwante rechten door het Deutsches Patent- und Markenamt (deels) nietig verklaard. Bij beslissing van 17 juli 2008 heeft het Bundespatentgericht één van die beslissingen (aangaande Gebrauchsmuster 202 20 982) bevestigd.

3. Het geschil

3.1. Alza c.s. vordert in conventie na wijziging van haar eis, zakelijk weergegeven:

primair:

3.1.1. dat de rechtbank Ratiopharm c.s. zal verbieden om op enigerlei wijze betrokken te zijn bij inbreuk op het Nederlandse deel van het octrooi, althans onrechtmatig jegens Alza c.s. te handelen, in het bijzonder door Ratiopharm fentanylpleisters in Nederland te vervaardigen, in te voeren, te leveren, te verkopen, aan te bieden of in voorraad te hebben, met nevenvorderingen (recall, opgave van namen en adressen van afnemers en opgave van genoten winst), op straffe van een dwangsom;

3.1.2. ter keuze van Alza c.s. vergoeding van de door Alza c.s. door de inbreuk op het octrooi, althans het onrechtmatig handelen, geleden schade of afdracht van de door Ratiopharm c.s. genoten winst, dit op te maken bij staat;

3.1.3. hoofdelijke veroordeling van Ratiopharm c.s. in de conform artikel 1019h Rv te begroten proceskosten;

3.1.4. voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraadverklaring van het vonnis;

subsidiair:

3.1.5. een voorwaardelijke veroordeling van Ratiopharm c.s. als primair gevorderd onder de voorwaarde dat Alza c.s. een gedeeltelijke, door Alza c.s. nader omschreven, afstand van het octrooirecht zal hebben ingediend bij het Octrooicentrum Nederland.

3.2. Alza c.s. stelt dat de Ratiopharm fentanylpleisters binnen de beschermingsomvang van conclusies 1 en 2 van het octrooi vallen en dat deze aan Ratiopharm Nederland worden geleverd door Ratiopharm en door Merckle en Novosis. Volgens Alza c.s. plegen

Ratiopharm, Merckle en Novosis directe en/of indirecte inbreuk op het octrooi door de pleisters aan Ratiopharm Nederland aan te bieden en/of te leveren c.q. door middelen betreffende een wezenlijk bestanddeel van de uitvinding aan Ratiopharm Nederland aan te bieden c.q. te leveren voor de toepassing van een geoctrooierde uitvinding in Nederland, althans handelen zij volgens Alza c.s. jegens haar onrechtmatig door inbreuk op het octrooi uit te lokken. Alza c.s. onderbouwt haar stelling dat de Ratiopharm fentanylpleisters inbreuk maken onder meer met analyserapporten van Molecular Profiles Ltd. (gevestigd in Nottingham, Verenigd Koninkrijk).

3.3. Ratiopharm c.s. bestrijdt onder meer dat Ratiopharm fentanylpleisters binnen de beschermingsomvang van het octrooi vallen en stelt zich op het standpunt dat alle conclusies van het octrooi nietig zijn. In reconventie vordert zij vernietiging van het Nederlandse deel van het octrooi met hoofdelijke veroordeling van Alza c.s. tot betaling van de volledige door Ratiopharm gemaakte proceskosten en uitvoerbaar bij voorraadverklaring van de proceskostenveroordeling. Alza c.s. heeft op haar beurt de reconventionele vorderingen bestreden.

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

4. rechtsmacht en bevoegdheid in conventie en in reconventie

4.1. De rechtbank begrijpt dat het geschil in conventie uitsluitend betrekking heeft op schadebrengende feiten in Nederland. Wat betreft de vorderingen met betrekking tot de gestelde inbreuk op het octrooi volgt dat uit het gegeven dat Alza c.s. die vorderingen uitdrukkelijk heeft beperkt tot het Nederlandse deel van het octrooi. Wat betreft de vorderingen met betrekking tot het gestelde onrechtmatig handelen is dat oordeel gebaseerd op het gegeven dat Alza c.s. ter onderbouwing van die vorderingen uitsluitend schadebrengende feiten in Nederland heeft aangevoerd.

4.2. Gelet op het voorgaande volgt de rechtsmacht van de Nederlandse rechter ten aanzien van de vorderingen in conventie uit artikel 5 lid 3 van de EEX-Verordening (Verordening EG/44/2001, hierna: EEX) en voor wat betreft de zowel in conventie als in reconventie ingeroepen nietigheid van het octrooi uit artikel 22 lid 4 EEX.

4.3. De exclusieve relatieve bevoegdheid van de rechtbank 's-Gravenhage terzake van de gestelde octrooiinbreuk en de gevorderde vernietiging van het Nederlandse deel van het octrooi volgt uit artikel 80 van de Rijsoctrooiwet 1995 (hierna: ROW 1995). Voor het overige is deze rechtbank relatief bevoegd reeds omdat Ratiopharm c.s. die bevoegdheid niet heeft bestreden.

5. De beoordeling in conventie

de positie van Janssen-Cilag

5.1. Ratiopharm c.s. heeft allereerst de positie van Janssen-Cilag als licentiehouder van Alza in twijfel getrokken en aangevoerd dat een licentiehouder bovendien niet het recht heeft een inbreukverbod te vorderen en evenmin aanspraak kan maken op de gevorderde recall en opgave van genoten winst.

5.2. Bij pleidooi heeft Alza c.s. overgelegd een ‘Confirmatory Exclusive License Agreement’, gedateerd 15 / 22 januari 2008, tussen Alza en de Belgische vennootschap Janssen Pharmaceutica N.V. en een ‘Confirmatory License Agreement’, gedateerd 23 oktober / 11 november 2008 tussen Janssen Pharmaceutica N.V. en Janssen-Cilag. De overeenkomst tussen Alza en Janssen Pharmaceutica N.V. houdt onder meer in de verstrekking van een exclusieve licentie van Alza aan Janssen Pharmaceutica N.V. met het recht van Janssen Pharmaceutica N.V. om in eigen naam het octrooi te handhaven. De overeenkomst tussen Janssen Pharmaceutica N.V. en Janssen-Cilag bevat bepalingen van gelijke strekking. Ratiopharm c.s. is vervolgens niet op haar verweer teruggekomen en heeft meer in het bijzonder niet aangegeven dat en waarom de overeenkomsten geen basis bieden voor de door Janssen-Cilag ingestelde vorderingen. Voor zover het verweer door Ratiopharm c.s. is gehandhaafd wordt het daarom als onvoldoende gemotiveerd verworpen.

beschrijving van de uitvinding

5.3. Het octrooi beschrijft de achtergronden van uitvinding, samengevat en voor zover thans van belang, als volgt.

5.3.1. Fentanyl is een krachtige synthetische pijnbestrijder. Fentanyl kent een smalle therapeutische index, wat wil zeggen dat het gewenste therapeutische effect wordt verkregen binnen een geringe bandbreedte van de concentratie. Een te geringe concentratie zal niet effectief zijn, een te hoge concentratie kan leiden tot ernstige en mogelijk dodelijke bijwerkingen. Fentanyl kan worden toegediend door de huid door middel van een transdermale pleister.

5.3.2. De eenvoudigste vorm (een ‘monolithic patch’) betreft een pleister bestaande uit een reservoir dat het geneesmiddel bevat, aangebracht op een ruglaag. Het reservoir bestaat uit een hechtmiddel maar kan ook worden gevormd door een niet klevend materiaal waarvan het oppervlak, dat in contact komt met de huid, is voorzien van een dunne kleeflaag. Bij dit soort pleisters kan de afgiftesnelheid van het geneesmiddel variëren, afhankelijk van de van persoon tot persoon bestaande verschillen in de doorlaatbaarheid van de huid.

5.3.3. Meer complexe pleisters zijn meerlagig of zijn voorzien van een vloeistofreservoir en van een membraan tussen het reservoir en het kleefmiddel, dat met de huid in contact is, welk membraan de afgifte van het geneesmiddel reguleert (‘rate control’). Door de afgiftesnelheid van het geneesmiddel te verlagen vermindert dit membraan de effecten van verschillen in de doorlaatbaarheid van de huid. Dit type pleister heeft in het algemeen de voorkeur wanneer een zeer krachtig geneesmiddel wordt toegediend, maar heeft het nadeel dat het een groter huidoppervlak dan een monolithic patch moet bedekken om dezelfde afgifte te bereiken.

5.3.4. Het geneesmiddel kan geheel zijn opgelost in het reservoir (‘subsaturated patch’) of het reservoir kan een overmaat aan niet-opgelost geneesmiddel bevatten boven de verzadigingsgraad (‘depot patches’). In een depot patch zorgt de overmaat aan geneesmiddel er voor dat het reservoir bij gebruik gedurende een bepaalde periode verzadigd blijft met geneesmiddel. Zolang er een overmaat aan geneesmiddel is, wordt het geneesmiddel met de hoogste snelheid afgegeven. Bij een subsaturated patch zal de verzadigingsgraad en daarmee de snelheid van afgifte van het geneesmiddel gedurende het gebruik afnemen. Een depot

patch heeft daarom de voorkeur wanneer een constante afgiftesnelheid wordt gewenst. De aanwezigheid van niet-opgelost geneesmiddel heeft echter het nadeel dat er problemen met de stabiliteit kunnen ontstaan bij opslag en bij het gebruik.

5.3.5. Tot op heden is voor transdermale toediening van fentanyl in de Verenigde Staten van Amerika uitsluitend de pleister, bekend onder de merknaam DURAGESIC toegelaten. Vanwege de krachtige werking van fentanyl en de smalle therapeutische index is deze pleister uitgevoerd als rate controlled depot patch met vloeistof reservoir. Ontdekt is nu dat fentanyl veilig en werkzaam kan worden toegediend door middel van een non-rate controlled, monolithic, subsaturated patch. Voordelen van deze pleister zijn dat de productie eenvoudiger is, de stabiliteit van de pleister is verbeterd en dat de pleister comfortabeler en patiënt vriendelijker is. De pleister is biologisch of farmacologisch gelijk aan DURAGESIC.

Ratiopharm fentanylpleisters inbreukmakend?

5.4. Ratiopharm c.s. bestrijdt dat de Ratiopharm fentanylpleisters voldoen aan de kenmerken van conclusies 1 en 2 van het octrooi. In dit verband voert zij zakelijk weergegeven het volgende aan.

5.4.1. De conclusies eisen onder meer dat het reservoir van de geclaimde pleister omvat een enkele fase polymeersamenstelling, vrij van onopgeloste componenten ('...*a single phase polymeric composition free of undissolved components...*'). De term 'enkele fase polymeersamenstelling' is gedefinieerd in paragraaf [18] van de beschrijving welke luidt:

as used herein, the term 'single phase polymeric composition' refers to a composition in which the drug and all other components are solubilised in a polymer and are present at concentrations no greater than, and preferably less than, their saturation concentrations in the reservoir such that there are no undissolved components present in the composition over a substantial portion of the administration period...

5.4.2. Hieruit volgt dat, om inbreuk te bewijzen, zal moeten worden vastgesteld dat het reservoir niet alleen vrij is van onopgeloste componenten, maar ook onderverzadigd. Als de oplossing onderverzadigd is, kunnen geen fentanylkristallen in het reservoir ontstaan. Echter betekent de afwezigheid van fentanylkristallen niet noodzakelijk dat de oplossing onderverzadigd is. Fentanyl kan in het reservoir aanwezig zijn in een concentratie boven de verzadigingsconcentratie. In een dergelijk metastabiele toestand zijn niet noodzakelijk kristallen in het reservoir aanwezig. Wel bestaat het risico van kristallisatie dat niet aanwezig is indien de vloeistof onderverzadigd is.

5.4.3. Betwist wordt dat de Ratiopharm fentanylpleisters onderverzadigd zijn. Het tegendeel kan niet blijken uit de door Alza c.s. overgelegde rapporten van Molecular Profiles, reeds omdat Molecular Profiles alleen onderzoek heeft gedaan naar de afwezigheid van fentanylkristallen en daarmee de onderverzadigdheid van het reservoir niet kan worden vastgesteld. Het door Ratiopharm c.s. overgelegde rapport van Risø National Laboratory (gevestigd in Roskilde, Denemarken, verder: Risø) toont aan dat de Ratiopharm fentanylpleisters niet onderverzadigd maar integendeel oververzadigd zijn.

5.5. Alza c.s. meent dat dit verweer verworpen moet worden op grond van argumenten die voor zover thans relevant kunnen worden samengevat als volgt.

5.5.1. Conclusie 1 bevat niet het kenmerk dat het reservoir van de pleister onderverzadigd is maar slechts het kenmerk dat het reservoir vrij is van onopgeloste componenten. In paragraaf [18] van de beschrijving wordt wel verwezen naar de ‘*saturation concentrations in the reservoir*’ maar dit begrip wordt functioneel beschreven namelijk dat het fentanyl in het reservoir aanwezig is in een zodanige concentratie, dat er geen onopgeloste componenten aanwezig zijn. Dit komt neer op de weerspiegeling van het vereiste dat er geen onopgeloste componenten in het reservoir aanwezig zijn.

5.5.2. Aan het Risø-rapport kunnen geen relevante conclusies worden verbonden omdat niet is onderzocht of de Ratiopharm fentanylpleisters vrij zijn van niet-opgeloste componenten, maar uitsluitend of de pleister fentanyl in een onverzadigde hoeveelheid bevat. Bovendien heeft Risø een tweetal onjuiste onderzoeksmethoden gehanteerd en is nagelaten om simpelweg de verzadigingsconcentratie van fentanyl in het gebruikte polyacrylaat te meten en deze waarde te vergelijken met de hoeveelheid fentanyl in de Ratiopharm fentanylpleisters.

5.5.3. Het Risø-rapport wordt bovendien tegengesproken door gegevens die zijn af te leiden uit door Ratiopharm c.s. zelf overgelegd bewijsmateriaal.

5.6. Allereerst moet worden vastgesteld hoever de beschermingsomvang van het octrooi reikt, in het bijzonder of de beschermingsomvang zich, zoals Alza c.s. stelt, uitstrekt tot pleisters waarin het fentanyl in een oververzadigde concentratie in het reservoir aanwezig is. Daarbij moet getoetst aan de navolgende maatstaf.

5.7. De beschermingsomvang van een in Nederland geldend octrooi wordt overeenkomstig artikel 69 van het Europees Octrooiverdrag en het daarmee overeenstemmende artikel 53 lid 2 ROW 1995 bepaald door 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 context-gebonden 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.

5.8. In paragraaf [18] van de beschrijving wordt omschreven wat onder het kenmerk van conclusie 1 ‘*single phase polymeric composition*’ dient te worden verstaan. Op deze plaats wordt uitdrukkelijk vermeld dat het fentanyl aanwezig is in concentraties ‘*no greater*

than, and preferably less than, their saturation concentrations in the reservoir (eerste kenmerk). De beschrijving voegt er aan toe *'such that there are no undissolved components present...'* (tweede kenmerk). Het standpunt van Alza c.s. komt neer op het weginterpretieren van het eerste kenmerk. In haar visie zou de gemiddelde vakman die kennis neemt van het octrooi begrijpen dat iedere concentratie voldoet zolang de afwezigheid van *'undissolved components'* maar gegarandeerd is.

5.9. Een dergelijke uitleg verdraagt zich niet met de hiervoor bedoelde rechtszekerheid waarop derden aanspraak kunnen maken. Partijen zijn (naar zij ter zitting desgevraagd hebben aangegeven) het er over eens dat een oververzadigde oplossing niet noodzakelijk betekent dat in het reservoir kristallen aanwezig zijn. Alza c.s. heeft ook niet bestreden de stelling van Ratiopharm c.s. dat bij gebruik van een oververzadigde oplossing het risico bestaat dat fentanylkristallen ontstaan.¹ Het octrooi wil dit laatste vermijden (vergelijk paragraaf [0007]: *'...the presence of undissolved drug or other constituents in a patch can cause stability and other problems during storage and use'*). Er is dan ook geen reden waarom de vakman zou moeten begrijpen dat conclusie 1 ook ziet op oververzadigde pleisters, waarbij het risico van kristallisatie bestaat.

5.10. Van inbreuk op conclusie 1 en de daarvan afhankelijke conclusie 2 kan dus pas sprake zijn indien komt vast te staan dat de Ratiopharm fentanylpleisters voldoen aan zowel het eerste als het tweede kenmerk. Nu dit is betwist, is het is aan Alza c.s., die de inbreuk stelt, daarvan bewijs te leveren.

5.11. Dit bewijs wordt niet geleverd door het als productie 8 bij de dagvaarding overgelegde rapport van Molecular Profiles. Uit dit rapport is af te leiden dat in de Ratiopharm fentanylpleisters geen fentanylkristallen konden worden aangetoond en dat het fentanyl volledig in het polymeer is opgelost, maar niet dat de pleister onderverzadigd is. Dat laatste is door Molecular Profiles niet onderzocht en is ook anderszins niet met experimenteel bewijs onderbouwd. In dit verband is opvallend dat Alza c.s. bij pleidooi heeft opgemerkt dat de over- (of onder-) verzadiging met een eenvoudige oplosbaarheidmeting zou kunnen worden aangetoond, maar dat zij niettemin zelf die meting kennelijk niet heeft uitgevoerd. De kritiek van Alza c.s. op het door Ratiopharm in het geding gebrachte tegenrapport van Risø kan daarom – wat daarvan verder zij –buiten bespreking blijven. Als dat rapport al niet afdoende is om aan te nemen dat de Ratiopharm fentanylpleisters niet onderverzadigd zijn, blijft gelden dat het niet aan Ratiopharm c.s. is om aan te tonen dat zij geen inbreuk maakt, maar aan Alza c.s. om aan te tonen dat dit wel het geval is.

¹ Alza c.s. citeert integendeel met betrekking tot dit probleem met instemming de door hen geraadpleegde deskundige prof. Brouwers die onder meer heeft gerapporteerd: *'Ik begrijp dat Ratiopharm stelt dat zij oververzadigde pleisters op de markt brengt, en dat deze om die reden niet binnen de beschermingsomvang van het octrooi vallen. Ik merk daarbij wel op dat het ongebruikelijk zou zijn om een oververzadigde matrixpleister op de markt te brengen, omdat bij oververzadigde pleisters opslagproblemen zouden kunnen rijzen. Oververzadigde pleisters zijn inherent instabiel: het fentanyl zal, in zulke pleisters, de neiging hebben om uit te kristalliseren.'*

5.12. Volgens Alza c.s. blijkt dan nog uit door Ratiopharm c.s. in het geding gebracht bewijsmateriaal dat de Ratiopharm fentanylpleisters onderverzadigd zijn. Haar conclusie berust op de volgende pijlers.

5.12.1. Door Molecular Profiles is vastgesteld dat in de Ratiopharm fentanylpleisters het polyacrylaat DuroTak 387-2510 wordt gebruikt.

5.12.2. Uit het door Ratiopharm c.s. zelf overgelegde rapport van Labtec GmbH (productie 35 bij de conclusie van antwoord in conventie / conclusie van eis in reconventie) blijkt dat de verzadigingsconcentratie van fentanyl in DuroTak 387-2510 circa 16 gewichtsprocent bedraagt. In de Ratiopharm fentanylpleisters ligt de concentratie fentanyl op 9,65 gewichtsprocent, dus ver onder de verzadigingsconcentratie.

5.12.3. Het percentage van 9,65 kan als volgt worden berekend. De oppervlakte van de 100 microgram/uur pleister bedraagt 30 cm² zoals blijkt uit de overgelegde samenvatting van de productkenmerken. De dikte van het reservoir bedraagt 49 micrometers, zoals blijkt het overgelegde rapport van Molecular Profiles. Een pleister bevat 0,0165 microgram fentanyl. Het volume van het reservoir bedraagt 0.1500 cm³. Het gewicht van de kleeflaag bedraagt 0,1545g, uitgaande van een dichtheid van 1.030 g/ml. Het gewichtspercentage van fentanyl in de pleister is dan: $\text{gewicht fentanyl} / (\text{gewicht fentanyl} + \text{gewicht Durotak}) = 9,65\%$.

5.13. Deze berekening heeft Alza c.s. niet eerder in de procedure aangevoerd en toegelicht. De berekening is niet eenvoudig te volgen en bevat uitgangspunten zoals de hoeveelheid fentanyl per pleister en de dichtheid van de kleeflaag waarvan de juistheid en de bron niet direct kunnen worden vastgesteld. Van Ratiopharm kan niet verwacht worden dat zij bij pleidooi adequaat op de berekening en de uitgangspunten kan reageren en evenmin is de rechtbank in staat de steekhoudendheid van de argumenten behoorlijk te onderzoeken. Deze gang van zaken is in strijd met de goede procesorde, zodat aan deze stellingen van Alza c.s. voorbijgegaan moet worden.

5.14. Eveneens pas bij pleidooi heeft Alza c.s. het standpunt ingenomen dat, indien de Ratiopharm fentanylpleisters niet letterlijk inbreuk maken op het octrooi, toch in ieder geval sprake is van equivalente maatregelen. Ook aan dit, overigens niet verder uitgewerkte, standpunt gaat de rechtbank gelet op de eisen van een goede procesorde voorbij.

5.15. Bij pleidooi heeft Alza c.s. tot slot nog verwezen naar hetgeen door de raadslieden en de deskundige van Ratiopharm c.s. in de procedure in Engeland is opgemerkt. In die procedure zou zijn erkend dat in verband met onder andere de hiervoor genoemde stabiliteitsproblemen altijd gestreefd zal worden naar onderverzadiging. Deze stellingen kunnen er echter niet toe leiden aan te nemen dat de Ratiopharm fentanylpleisters onderverzadigd zijn. Daargelaten dat niet direct is in te zien dat de gestelde verklaringen gelijkgesteld kunnen worden aan een erkenning van Ratiopharm c.s. in deze procedure, kan daaruit niet meer worden afgeleid dan dat Ratiopharm c.s. onderkent dat onderverzadiging van de pleister voordelen heeft.

5.16. Gelet op het voorgaande kan niet als vaststaand worden aangenomen dat de Ratiopharm fentanylpleisters inbreuk maken op conclusie 1 of 2 van het octrooi terwijl Alza c.s. niet een (voldoende specifiek) aanbod heeft gedaan om aanvullend bewijs te leveren. De

vorderingen in conventie worden afgewezen met veroordeling van Alza c.s. in de conform 1019h Rv. te begroten proceskosten. Partijen zijn het erover eens dat deze € 120.000 hebben bedragen voor het geschil in conventie en in reconventie tezamen. Nu door partijen niet is aangegeven dat een andere verdeling zou moeten plaatsvinden, rekent de rechtbank de helft van dit bedrag toe aan het geschil in conventie. Voor een hoofdelijke veroordeling in de proceskosten bestaat geen grond. In de aan Ratiopharm c.s. toe te kennen proceskostenvergoeding is ieder van de gedaagde partijen voor een gelijk deel gerechtigd (vergelijk artikel 6:15 B.W.).

6. De beoordeling in reconventie

6.1. Nu een op het octrooi gebaseerd verbod niet aan de orde is, ziet de rechtbank ter voorkoming van tegenstrijdige beslissingen aanleiding om, zoals door Ratiopharm c.s. ook is verzocht, de behandeling van de vordering in reconventie tot vernietiging van het Nederlandse deel van het octrooi krachtens artikel 83 lid 4 ROW 1995 te schorsen totdat op de oppositie tegen het octrooi (eventueel na beroep) definitief zal zijn beslist door het Europees Octrooibureau.

7. De beslissing

De rechtbank:

in conventie

- 7.1. wijst de vorderingen van Alza c.s. af;
- 7.2. veroordeelt Alza c.s. in de proceskosten, tot aan dit vonnis aan de zijde van Ratiopharm c.s. begroot op € 60.000;
- 7.3. verklaart de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad;
- 7.4. wijst het met betrekking tot de proceskostenveroordeling door Ratiopharm c.s. meer of anders gevorderde af;

in reconventie

- 7.5. schorst de behandeling van het geschil in afwachting van een beslissing als hiervoor onder 6.1 vermeld.

Dit vonnis is gewezen door mr. P.G.J. de Heij, mr. P.H. Blok en mr. D van Oostveen en in het openbaar uitgesproken op 4 maart 2009.