

# vonnis

---

## RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

### Vonnis van 30 september 2009

in de zaak met zaaknummer / rolnummer: 291921 / HA ZA 07-2305 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

**MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS B.V.**,

gevestigd te Amersfoort,

eiseres in conventie,

verweerster in reconventie,

advocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove,

tegen

de rechtspersoon naar buitenlands recht

**ACINO PHARMA AG (VOORHEEN: CIMEX AG)**,

gevestigd te Liesberg, Zwitserland,

gedaagde in conventie,

eiseres in reconventie,

advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer 316036 / HA ZA 08-2393 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

**MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS B.V.**,

gevestigd te Amersfoort,

eiseres in conventie,

verweerster in reconventie,

advocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove,

tegen

1. de commanditaire vennootschap

**MOSADDEX C.V.**,

gevestigd te Elsloo,

2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

**MOSATRADE B.V.**,

gevestigd te Elsloo,

gedaagden in conventie,

eiseressen in reconventie,

advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer: 316118 / HA ZA 08-2421 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS B.V.**,  
gevestigd te Amersfoort,  
eiseres in conventie,  
verweerster in reconventie,  
advocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove,

tegen

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**RATIOPHARM NEDERLAND B.V.**,  
gevestigd te Zaandam,
2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**RATIOPHARM B.V.**,  
gevestigd te Zaandam,
3. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**SANDOZ B.V.**,  
gevestigd te Weesp,  
gedaagden in conventie,  
eiseressen in reconventie,  
advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer 317792 / HA ZA 08-2756 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS B.V.**,  
gevestigd te Amersfoort,  
eiseres in conventie,  
verweerster in reconventie,  
advocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**BROCACEF B.V.**,  
gevestigd te Maarssen,  
gedaagde in conventie,  
eiseres in reconventie,  
advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer: 317794 / HA ZA 08-2757 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS B.V.**,  
gevestigd te Amersfoort,  
eiseres in conventie,  
verweerster in reconventie,  
advocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**PLURIPHARM B.V.**,  
gevestigd te Alkmaar,  
gedaagde in conventie,  
eiseres in reconventie,  
advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer 317802 / HA ZA 08-2759 van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS B.V.**,  
gevestigd te Amersfoort,  
eiseres in conventie,  
verweerster in reconventie,  
advocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**REGIFARM (ZH) B.V.**,  
gevestigd te Rotterdam,  
gedaagde in conventie,  
eiseres in reconventie,  
advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt.

Eiseres in conventie, gedaagde in reconventie zal hierna Mundipharma genoemd worden. Gedaagden in conventie, eiseressen in reconventie zullen hierna gezamenlijk worden aangeduid als Cimex c.s. en afzonderlijk respectievelijk als Cimex, Mosadex, Ratiopharm en Sandoz, Brocacef, Pluripharm en Regifarm. De zaak is voor Mundipharma behandeld door mrs. W.A. Hoyng en B.J. van den Broek, advocaten te Amsterdam. Voor Cimex c.s. zijn de zaken behandeld door mrs. J.J. Brinkhof en P. Burgers, advocaten te Amsterdam.

## **1. De procedure in de zaak 07-2305**

### 1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van deze rechtbank d.d. 21 mei 2007 houdende verlof om te dagvaarden volgens het verkorte regime in octrooizaken;
- de dagvaarding d.d. 23 mei 2007;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Mundipharma d.d. 25 juli 2007 met producties 1 t/m 8;
- de conclusie van antwoord tevens conclusie van eis in reconventie d.d. 26 september 2007 met producties 1 t/m 11, houdende een bevoegdheidsincident en een verzoek tot schorsing ex artikel 83 ROW<sup>1</sup>;
- de incidentele conclusie van antwoord in het bevoegdheidsincident en m.b.t. het verzoek tot schorsing, tevens conclusie van antwoord in reconventie, tevens akte houdende overlegging producties d.d. 21 november 2007, met producties 9 t/m 11;
- de beslissing van deze rechtbank de zaak te verwijderen uit het verkorte regime in octrooizaken;
- de conclusie van repliek in conventie d.d. 17 september 2008, met producties 12 t/m 37;
- de conclusie van dupliek in conventie (waarbij het schorsingsverzoek is verbonden aan de voorwaarde dat de producten onder de beschermingsomvang van het ingeroepen octrooi vallen), tevens conclusie van repliek in reconventie, tevens akte houdende eisvermeerdering in conventie (bedoeld is: reconventie - rb) d.d. 29 oktober 2008, met producties 12 t/m 23 (vervangend de eerder tegen de vervallen pleidooidatum van 19 september 2008 ingediende producties 12 t/m 20);
- de conclusie van dupliek in reconventie, tevens akte houdende overlegging producties d.d. 10 december 2008, met producties 38 t/m 42;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 6 februari 2009 zijdens Mundipharma met producties 43 t/m 47;
- de akte houdende aanvullende producties d.d. 23 januari 2009 zijdens Cimex met producties 24 t/m 35;
- de op 6 februari 2009 gehouden pleidooizitting;
- de pleitnotities van mr. Hoyng met 3 bijlagen;
- de pleitnotities van mr. Van den Broek met 2 bijlagen, waarvan de nummers 47 tot en met 66 niet zijn voorgedragen;
- de gezamenlijke pleitnotities van mrs. Brinkhof en Burgers met 1 bijlage waarvan nrs 60-66 doorgehaald.

### 1.2. Vonnis is nader bepaald op heden.

## **2. De procedure in de zaak 08-2393**

### 2.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van deze rechtbank d.d. 30 juni 2008 houdende verlof om te dagvaarden volgens het verkorte regime in octrooizaken

<sup>1</sup> Rijksoctrooiwet 1995

- de dagvaarding d.d. 1 juli 2008;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Mundipharma d.d. 30 juli 2008 met producties 1 t/m 25;
- de conclusie van antwoord tevens conclusie van eis in reconventie d.d. 1 oktober 2008 met producties 1 t/m 23;
- de conclusie van antwoord in reconventie, tevens akte houdende overlegging producties d.d. 12 november 2008, met producties 26 t/m 42;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 6 februari 2009 zijdens Mundipharma met producties 43 t/m 48;
- de akte houdende aanvullende producties d.d. 23 januari 2009 zijdens Mosadex met producties 24 t/m 46;
- de op 6 februari 2009 gehouden pleidooizitting;
- de pleitnotities van mr. Hoyng met 3 bijlagen;
- de pleitnotities van mr. Van den Broek met 2 bijlagen, waarvan de nummers 47 tot en met 66 niet zijn voorgedragen;
- de gezamenlijke pleitnotities van mrs. Brinkhof en Burgers met 1 bijlage waarvan nrs 60-66 doorgehaald.

2.2. Vonnis is nader bepaald op heden.

### **3. De procedure in de zaak 08-2421**

3.1 Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van deze rechtbank d.d. 25 juni 2008 houdende verlof om te dagvaarden volgens het verkorte regime in octrooizaken
- de dagvaarding d.d. 30 juni 2008;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Mundipharma d.d. 30 juli 2008 met producties 1 t/m 26;
- de conclusie van antwoord tevens conclusie van eis in reconventie d.d. 1 oktober 2008 met producties 1 t/m 23;
- de conclusie van antwoord in reconventie, tevens akte houdende overlegging producties d.d. 12 november 2008, met producties 27 t/m 43;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 6 februari 2009 zijdens Mundipharma met producties 44 t/m 49;
- de akte houdende aanvullende producties d.d. 23 januari 2009 zijdens Ratiopharm en Sandoz met producties 24 t/m 46;
- de op 6 februari 2009 gehouden pleidooizitting;
- de pleitnotities van mr. Hoyng met 3 bijlagen;
- de pleitnotities van mr. Van den Broek met 2 bijlagen, waarvan de nummers 47 tot en met 66 niet zijn voorgedragen;
- de gezamenlijke pleitnotities van mrs. Brinkhof en Burgers met 1 bijlage waarvan nrs 60-66 doorgehaald.

3.2 Vonnis is nader bepaald op heden.

### **4. De procedure in de zaak 08-2756**

4.1 Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding d.d. 18 juli 2008;

- de akte houdende overlegging producties zijdens Mundipharma d.d. 20 augustus 2008 met producties 1 t/m 25;
- de conclusie van antwoord tevens conclusie van eis in reconventie d.d. 1 oktober 2008 met producties 1 t/m 23;
- het vonnis van deze rechtbank d.d. 8 oktober 2008 waarin een comparitie, tevens pleidooi, is bevolen op de zitting van 6 februari 2009, tegelijk met het pleidooi in de zaak met rolnummer 08-2421;
- de conclusie van antwoord in reconventie, tevens akte houdende overlegging producties d.d. 10 december 2008, met producties 26 t/m 44;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 6 februari 2009 zijdens Mundipharma met producties 45 t/m 49;
- de akte houdende aanvullende producties d.d. 23 januari 2009 zijdens Brocacef met producties 24 t/m 46;
- de op 6 februari 2009 gehouden comparitie van partijen na antwoord, tevens pleidooi;
- de pleitnotities van mr. Hoyng met 3 bijlagen;
- de pleitnotities van mr. Van den Broek met 2 bijlagen, waarvan de nummers 47 tot en met 66 niet zijn voorgedragen;
- de gezamenlijke pleitnotities van mrs. Brinkhof en Burgers met 1 bijlage waarvan nrs 60-66 doorgehaald.

4.2 Vonnis is nader bepaald op heden.

## **5. De procedure in de zaak 08-2757**

5.1 Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding d.d. 18 juli 2008;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Mundipharma d.d. 20 augustus 2008 met producties 1 t/m 25;
- de conclusie van antwoord tevens conclusie van eis in reconventie d.d. 1 oktober 2008 met producties 1 t/m 23;
- het vonnis van deze rechtbank d.d. 8 oktober 2008 waarin een comparitie, tevens pleidooi, is bevolen op de zitting van 6 februari 2009, tegelijk met het pleidooi in de zaak met rolnummer 08-2421;
- de conclusie van antwoord in reconventie, tevens akte houdende overlegging producties d.d. 10 december 2008, met producties 26 t/m 44;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 6 februari 2009 zijdens Mundipharma met producties 45 t/m 49;
- de akte houdende aanvullende producties d.d. 23 januari 2009 zijdens Pluripharm met producties 24 t/m 46;
- de op 6 februari 2009 gehouden comparitie van partijen na antwoord, tevens pleidooi;
- de pleitnotities van mr. Hoyng met 3 bijlagen;
- de pleitnotities van mr. Van den Broek met 2 bijlagen, waarvan de nummers 47 tot en met 66 niet zijn voorgedragen;
- de gezamenlijke pleitnotities van mrs. Brinkhof en Burgers met 1 bijlage waarvan nrs 60-66 doorgehaald.

5.2 Vonnis is nader bepaald op heden.

## **6. De procedure in de zaak 08-2759**

### **6.1 Het verloop van de procedure blijkt uit:**

- de dagvaarding d.d. 18 juli 2008;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Mundipharma d.d. 20 augustus 2008 met producties 1 t/m 25;
- de conclusie van antwoord tevens conclusie van eis in reconventie d.d. 1 oktober 2008 met producties 1 t/m 23;
- het vonnis van deze rechtbank d.d. 8 oktober 2008 waarin een comparitie, tevens pleidooi, is bevolen op de zitting van 6 februari 2009, tegelijk met het pleidooi in de zaak met rolnummer 08-2421;
- de conclusie van antwoord in reconventie, tevens akte houdende overlegging producties d.d. 10 december 2008, met producties 26 t/m 44;
- de akte houdende overlegging producteis d.d. 6 februari 2009 zijdens Mundipharma met producties 45 t/m 49;
- de akte houdende aanvullende producties d.d. 23 januari 2009 zijdens Regifarm met producties 24 t/m 46;
- de op 6 februari 2009 gehouden comparitie van partijen na antwoord, tevens pleidooi;
- de pleitnotities van mr. Hoyng met 3 bijlagen;
- de pleitnotities van mr. Van den Broek met 2 bijlagen, waarvan de nummers 47 tot en met 66 niet zijn voorgedragen;
- de gezamenlijke pleitnotities van mrs. Brinkhof en Burgers met 1 bijlage waarvan nrs 60-66 doorgehaald.

### **6.2 Vonnis is nader bepaald op heden.**

## **7. Feiten**

7.1 Mundipharma is houdster van het Nederlandse deel van het Europese octrooi EP 0 722 730 (hierna: EP 730 of het 730-Octrooi) verleend op 30 oktober 2002 op aanvraag EP-A 0 722 730 van 28 februari 1996 (hierna: EP-A 730). Deze aanvraag is afgesplitst van de Europese aanvraag EP-A 0 576 643 (hierna: EP-A 643), gebaseerd op de op 25 november 1992 internationaal ingediende PCT-aanvraag PCT/US92/10146 die is gepubliceerd als WO 93/10765 (hierna WO 765) waarbij de prioriteit is ingeroepen van US 800 549 ingediend op 27 november 1991.

7.2 Mundipharma is eveneens houdster van het Nederlandse deel van het Europese octrooi EP 1 258 246 (hierna: EP 246 of het 246-Octrooi), verleend op 17 maart 2004, op aanvraag EP-A 1 258 246 van 18 april 2002. Deze aanvraag is een afsplitsing van EP-A 730.

7.3 EP 730 en EP 246 hebben beide betrekking op formuleringen voor gereguleerde afgifte van oxycodon of een zout daarvan, zoals oxycodon hydrochloride. Deze formuleringen zijn bestemd voor de bestrijding van matige tot hevige pijn bijvoorbeeld bij kankerpatiënten.

7.4 Tegen zowel EP 730 als EP 246 is oppositie ingesteld. De Oppositie-Afdeling van het Europees Octrooibureau (hierna: de Oppositie-Afdeling) heeft bij mondelinge beslissing van 21 april 2008, op schrift gesteld d.d. 30 juni 2008, EP 730 gewijzigd – conform het negende hulpverzoek – in stand gehouden. Tegen die beslissing is door Mundipharma, Cimex, Ratiopharm en Sandoz beroep ingesteld. Na intrekking van de oppositie tegen EP 246 heeft de Oppositie-Afdeling bij beslissing van 3 mei 2007 EP 246 ongewijzigd in stand gehouden.

7.5 De conclusies van EP 730 luiden in de oorspronkelijke Engelse taal als volgt:

1. A controlled release oxycodone formulation for oral administration to human patients, comprising:

(a) oxycodone salt in an amount equivalent to 10 mg to 160 mg of the oxycodone hydrochloride salt, and

(b) a controlled release dosage matrix, other than an acrylic resin matrix selected so that the formulation provides pH-independent dissolution characteristics,

(c) wherein said formulation provides, at steady state after repeated administration at 12-hour intervals, a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 240 ng/ml at 2 to 4.5 hours after administration and a mean minimum plasma concentration of oxycodone of 3 to 120 ng/ml at 10 to 14 hours after administration.

2. The controlled release oxycodone formulation of claim 1, comprising an effective amount of a controlled release material selected from the group consisting of hydrophilic polymers, hydrophobic polymers, digestible substituted or unsubstituted hydrocarbons, having from 8 to 50 carbon atoms, polyalkylene glycols, acrylic resins and mixtures of any of the foregoing.

3. The controlled release oxycodone formulation of claim 1 or 2 comprising from 10 mg to 40 mg oxycodone salt, wherein said formulation provides, at steady state after repeated administration at 12-hour intervals, a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 60 ng/ml at 2 to 4.5 hours after administration and a mean minimum plasma concentration of 3 to 30 ng/ml at 10 to 14 hours after administration.

4. The controlled release oxycodone formulation of any one of claims 1 to 3, further comprising a pharmaceutical diluent.

5. The controlled release formulation of any one of claims 1, 2 or 4, in the form of a tablet comprising 10 to 160 mg oxycodone salt dispersed in a controlled release matrix.

6. A controlled release oxycodone formulation for administration to human patients, comprising:

(a) an analgesically effective amount of spheroids comprising oxycodone or a salt thereof and a spheronising agent;

(b) each spheroid being coated with a film coating which controls the release of the oxycodone or oxycodone salt at a controlled rate in an aqueous medium.



7. The controlled release oxycodone formulation of claim 6, comprising: an analgesically effective amount of spheroids comprising oxycodone salt and a spheronising agent, such that the total dosage of oxycodone salt in said dosage form is from 10 to 160 mg.

8. The controlled release oxycodone formulation of claims 6 or 7, wherein said film coating comprises a water insoluble material selected from the group consisting of shellac, zein, a water insoluble cellulose, or a polymethylacrylate.

9. A controlled release dosage formulation according to any one of the preceding claims, whereby said dosage formulation provides an in-vitro dissolution of the dosage form, when measured by the USP Paddle Method at 100 rpm at 900 ml aqueous buffer (pH between 1.6 and 7.2) at 37°C, between 12.5% and 42.5% (by wt) oxycodone released after 1 hour, between 25% and 55% (by wt) oxycodone released after 2 hours, between 45% and 75% by wt) oxycodone released after 4 hours and between 55% and 85% (by wt) oxycodone released after 6 hours, the in vitro release rate being independent of pH, wherein at steady state after repeated administration at 12-hour intervals, a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 240 ng/ml is obtained in vivo at 2 to 4.5 hours after administration, and a mean minimum plasma concentration of 3 to 120 ng/ml is obtained in vivo at 10 to 14 hours after administration.

10. The controlled release oxycodone formulation of claims 1 to 9, wherein said oxycodone is in the form of a hydrochloride salt.

11. Use of a controlled release oxycodone formulation as defined in any one of the claims 1 - 10, containing oxycodone salt in an amount equivalent to 10 mg to 160 mg of the hydrochloride salt, for the manufacture of a medicament, said medicament when used at multiple 12-hour intervals in human patients, providing at steady state:

- (a) a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 240 ng/ml at 2 to 4.5 hours after administration;
- (b) a mean minimum plasma concentration of oxycodone of 3 to 120 ng/ml at 10 to 14 hours after administration; and
- (c) pain relief in substantially all human patients for at least 12 hours.

12. The use of claim 11, said formulation containing 10 to 40 mg oxycodone salt, and said medicament providing at steady state:

- (a) a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 60 ng/ml at 2 to 4.5 hours after administration;
- (b) a mean minimum plasma concentration of oxycodone of 3 to 30 ng/ml at 10 to 14 hours after administration; and
- (c) pain relief in at least 90% of all human patients for at least 12 hours.

13. The use of a formulation of claims 11 and 12, wherein the medicament is designed for application to a patient suffering from moderate or severe chronic pain.

14. The use of a formulation of claims 11 and 12, wherein the medicament is designed for application to a patient suffering from postoperative pain.

7.6 De door de Oppositie-Afdeling in stand gehouden conclusie conform het 9<sup>e</sup> hulpverzoek luidt als volgt:

1. A controlled release oxycodone formulation for administration to human patients, comprising:

(a) an analgesically effective amount of spheroids comprising oxycodone salt and a spheronising agent such that the total dosage of oxycodone salt in said dosage form is from 10 to 40 mg oxycodone hydrochloride salt;

(b) each spheroid having a diameter of between 0.5 mm and 2.5 mm being coated with a film coating which includes ethyl cellulose which controls the release of the oxycodone salt at a controlled rate in an aqueous medium;

(c) whereby said dosage formulation provides an in vitro dissolution of the dosage form, when measured by the USP paddle Method at 100 rpm at 900 ml aqueous buffer (pH between 1.6 and 7.2) at 37°C, between 12.5% and 42.5% (by wt) oxycodone released after 1 hour, between 25% and 55% (by wt) oxycodone released after 2 hours, between 45% and 75% (by wt) oxycodone released after 4 hours and between 55% and 85% (by wt) oxycodone released after 6 hours, the in vitro release rate being independent of pH,

(d) and wherein at steady state after repeated administration at 12-hour intervals, a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 60 ng/ml is obtained in vivo at 2 to 4.5 hours after administration, and a mean minimum plasma concentration of 3 to 30 ng/ml is obtained in vivo at 10 to 14 hours after administration.

7.7 In paragrafen 2, 3, 29, 30, 33 en 41 tot en met 51 van de beschrijving van EP 730 is het navolgende opgenomen:

[0002] In the management of pain with opioid analgesics, it has been commonly observed and reported that there is considerable inter-individual variation in the response to a given dose of a given drug, and, therefore, considerable variability among patients in the dosage of opioid analgesic required to control pain without unacceptable side effects. This necessitates considerable effort on the part of clinicians in establishing the appropriate dose in an individual patient through the time consuming process of titration, which requires careful assessment of both therapeutic and side effects and dosage adjustments over a period of days and sometimes longer before the appropriate dosage is determined. (...)

[0003] An opioid analgesic treatment which acceptably controls pain over a substantially narrower daily dosage range would, therefore, substantially improve the efficiency and quality of pain management.

[0029] In order to obtain a controlled release drug dosage form having at least a 12 hour therapeutic effect, it is usual in the pharmaceutical art to produce a formulation that gives a peak plasma level of the drug between about 4-8 hours after administration (in a single dose study). The present inventors have surprisingly found that, in the case of oxycodone, a peak plasma level at between 2 - 4.5 hours after administration gives at least 12 hours pain relief and, most surprisingly, that the pain relief obtained with such a formulation is greater than

that achieved with formulations giving peak plasma levels (of oxycodone) in the normal period of up to 2 hours after administration.

[0030] A further advantage of the present composition, which releases oxycodone at a rate that is substantially independent of pH, is that it avoids dose dumping upon oral administration. In other words, the oxycodone is released evenly throughout the gastrointestinal tract.

[0033] The present matrix may be any matrix that affords in vitro dissolution rates of oxycodone within the narrow ranges required, except an acrylic resin matrix being selected so that the formulation provides pH-independent dissolution characteristics. Preferably the matrix is a controlled release matrix, although normal release matrices having a coating that controls the release of the drug may be used. (...)

[0041] As an alternative to a controlled release matrix, the present matrix may be a normal release matrix having a coat that controls the release of the drug. In particularly preferred embodiments of this aspect of the invention, the present dosage form comprises film coated spheroids containing active ingredient and a non-water soluble spheronising agent. The term spheroid is known in the pharmaceutical art and means a spherical granule having a diameter of between 0,5 mm and 2,5 mm especially between 0,5 mm and 2 mm.

[0042] The spheronising agent may be any pharmaceutically acceptable material that, together with the active ingredient, can be spheronised to form spheroids. Microcrystalline cellulose is preferred.

[0043] A suitable microcrystalline cellulose is, for example, the material sold as Avicel PH 101 (Trade Mark, FMC Corporation). According to a preferred aspect of the present invention, the film coated spheroids contain between 70% and 99% (by wt), especially between 80% and 95% (by wt), of the spheronising agent, especially microcrystalline cellulose.

[0044] In addition to the active ingredient and spheronising agent, the spheroids may also contain a binder. Suitable binders, such as low viscosity, water soluble polymers, will be well known to those skilled in the pharmaceutical art. However, water soluble hydroxy lower alkyl cellulose, such as hydroxy propyl cellulose, are preferred. Additionally (or alternatively) the spheroids may contain a water insoluble polymer, especially an acrylic polymer, an acrylic copolymer, such as a methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer, or ethyl cellulose.

[0045] The spheroids are preferably film coated with a material that permits release of the oxycodone (or salt) at a controlled rate in an aqueous medium. The film coat is chosen so as to achieve, in combination with the other ingredients, the in-vitro release rate outlined above (between 12,5% and 42,5% (by wt) release after 1 hour, etc.).

[0046] The film coat will generally include a water insoluble material such as  
(a) a wax, either alone or in admixture with a fatty alcohol,  
(b) shellac or zein,  
(c) a water insoluble cellulose, especially ethyl cellulose,  
(d) a polymethacrylate, especially Eudragit®.

[0047] Preferably, the film coat comprises a mixture of the water insoluble material and a water soluble material. The ratio of water insoluble to water soluble material is determined by, amongst other factors, the release rate required and the solubility characteristics of the materials selected.

[0048] The water soluble material may be, for example, polyvinylpyrrolidone or, which is preferred, a water soluble cellulose, especially hydroxypropylmethyl cellulose.

[0049] Suitable combinations of water insoluble and water soluble materials for the film coat include shellac and polyvinylpyrrolidone or, which is preferred, ethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose.

[0050] In order to facilitate the preparation of a solid, controlled release, oral dosage form according to this invention there is provided, in a further aspect of the present invention, a process for the preparation of a solid, controlled release, oral dosage form according to the present invention comprising incorporating oxycodone or a salt thereof in a controlled release matrix. Incorporation in the matrix may be effected, for example, by

(a) forming granules comprising at least one water soluble hydroxyalkyl cellulose and oxycodone or a oxycodone salt,

(b) mixing the hydroxyalkyl cellulose containing granules with at least one C<sub>12</sub>-C<sub>35</sub> aliphatic alcohol, and

(c) optionally, compressing and shaping the granules. Preferably, the granules are formed by wet granulating the hydroxyalkyl cellulose/oxycodone with water. In a particularly preferred embodiment of this process, the amount of water added during the wet granulation step is preferably between 1.5 and 5 times, especially between 1.75 and 3.5 times, the dry weight of the oxycodone.

[0051] The present solid, controlled release, oral dosage form may also be prepared, in the form of film coated spheroids, by

(a) blending a mixture comprising oxycodone or a oxycodone salt and a non-water soluble spheronising agent,

(b) extruding the blended mixture to give an extrudate,

(c) spheronising the extrudate until spheroids are formed, and

(d) coating the spheroids with a film coat.

## 7.8 De conclusies van EP 246 luiden in de oorspronkelijke Engelse taal als volgt:

1. A controlled release oxycodone dosage form for oral administration to human patients, comprising:

(a) oxycodone salt in an amount equivalent to 10 mg to 160 mg of the oxycodone hydrochloride salt;

(b) a matrix incorporating said oxycodone salt;

(c) a coating on said matrix controlling the release of said oxycodone salt;

(d) wherein said dosage form has an in vitro dissolution rate, when measured by the USP Paddle Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer (pH between 1.6 and 7.2) at 37 °C, between 12.5 % and 42.5 % (by weight) oxycodone salt released after 1 hour, between 25 % and 55 % (by weight) oxycodone salt released after 2 hours, between 45 % and 75 % (by weight) oxycodone salt released after 4 hours and between 55 % and 85 % (by weight) oxycodone salt released after 6 hours.

2. The controlled release oxycodone oral dosage form according to claim 1, wherein the oral dosage form has an in vitro dissolution rate when measured by the USP Paddle Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer (pH between 1.6 and 7.2) at 37 °C between 17.5 % and 38 % (by weight) oxycodone salt released

after one hour, between 30 % and 50 % (by weight) oxycodone salt released after 2 hours, between 50 % and 70 % (by weight) oxycodone salt released after 4 hours and between 60 % and 80 % (by weight) oxycodone salt released after 6 hours.

3. The controlled release oxycodone oral dosage form according to claim 2, wherein the oral dosage form has an in vitro dissolution rate when measured by the USP Paddle Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer (pH between 1.6 and 7.2) at 37 °C between 17.5 % and 32.5 % (by weight) oxycodone salt released after one hour, between 35 % and 45 % (by weight) oxycodone salt released after 2 hours, between 55 % and 65 % (by weight) oxycodone salt released after 4 hours and between 65 % and 75 % (by weight) oxycodone salt released after 6 hours.

4. The controlled release oxycodone dosage form of any one of claims 1 to 3 comprising:  
(a) an analgesically effective amount of spheroids comprising oxycodone salt and a spheronising agent;  
(b) each spheroid being coated with a film coating which controls the release of the oxycodone salt at a controlled rate in an aqueous medium.

5. The controlled release oxycodone dosage form of claim 4, wherein said film coating comprises a water insoluble material selected from the group consisting of shellac, zein, a water insoluble cellulose, or a polymethylacrylate.

6. The controlled release dosage form according to any one of the preceding claims, providing at steady state after repeated administration at 12-hour intervals, a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 240 ng/ml at 2 to 4.5 hours after administration and a mean minimum plasma concentration of 3 to 120 ng/ml in vivo at 10 to 14 hours after administration.

7. The controlled release oxycodone dosage form of claim 6 comprising from 10 mg to 40 mg oxycodone salt, wherein said dosage form provides, at steady state after repeated administration at 12-hour intervals, a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 60 ng/ml at 2 to 4.5 hours after administration and a mean minimum plasma concentration of 3 to 30 ng/ml at 10 to 14 hours after administration.

8. The controlled release oxycodone form of claims 1 to 7, wherein, said oxycodone is in the form of a hydrochloride salt.

9. The controlled release oxycodone dosage form of claims 1 to 8, wherein said in vitro release rate is substantially pH-independent, at pH 1.6 and pH 7.2.

10. "The controlled release oxycodone oral dosage form, according to any preceding claim, comprising 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg or 160 mg oxycodone hydrochloride.

11. A 10 mg oxycodone dosage form according to any preceding claim, containing 10 mg of oxycodone salt.

12. A 20 mg oxycodone dosage form according to any preceding claim, containing 20 mg of oxycodone salt.

13. A 40 mg oxycodone dosage form according to any preceding claim, containing 40 mg of oxycodone salt.

14. A 80 mg oxycodone dosage form according to any preceding claim, containing 80 mg of oxycodone salt.

15. A 160 mg oxycodone dosage form according to any preceding claim, containing 160 mg of oxycodone salt.

16. Use of a controlled release oxycodone dosage form as defined in any one of the preceding claims, for the manufacture of a medicament, said medicament when used at multiple 12-hour intervals in human patients, providing at steady state:

(a) a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 240 ng/ml at 2 to 4.5 hours after administration;

(b) a mean minimum plasma concentration of oxycodone of 3 to 120 ng/ml at 10 to 14 hours after administration; and

(c) pain relief in substantially all human patients for at least 12 hours.

17. Use of a controlled release oxycodone dosage form as defined in any one of the preceding claims, for the manufacture of a medicament, said formulation containing 10 to 40 mg oxycodone salt, and said medicament when used at multiple 12-hour intervals in human patients, providing at steady state:

(a) a mean maximum plasma concentration of oxycodone of 6 to 60 ng/ml at 2 to 4.5 hours after administration;

(b) a mean minimum plasma concentration of oxycodone of 3 to 30 ng/ml at 10 to 14 hours after administration; and

(c) pain relief in approximately 90% of all human patients for at least 12 hours.

18. The use of claims 16 and 17, wherein the medicament is for application to a patient suffering from moderate to severe chronic pain.

19. The use of claims 16 and 17, wherein the medicament is for application to a patient suffering from postoperative pain.

20. The dosage form of claims 1 to 15, wherein the dosage form is a capsule.

21. The dosage form of claims 1 to 15, wherein the dosage form is a tablet.

7.9 De hiervoor in r.o. 7.7 geciteerde paragrafen 29, 30 en 33 uit de beschrijving van EP 730 zijn met dezelfde nummers opgenomen in de beschrijving van EP 246. De geciteerde paragrafen 41-51 van EP 730 zijn in de beschrijving van EP 246 opgenomen onder paragraafnummers 42-52.

- 7.10 In WO 765 is op pagina 3, regels 15-30 de navolgende passage opgenomen, die in dezelfde bewoordingen is opgenomen op pagina 2, regels 46-53 van EP-A 730.

The above objects and others are attained by virtue of the present invention, which is related to a solid controlled release oral dosage form, the dosage form comprising from about 10 to about 40 mg of oxycodone or a salt thereof in a matrix wherein the dissolution rate in vitro of the dosage form, when measured by the USP Paddle Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer (pH between 1.6 and 7.2) at 37°C is between 12.5 and 42.5% (by wt) oxycodone released after 1 hour, between 25 and 56% (by wt) oxycodone released after 2 hours, between 45 and 75% (by wt) oxycodone released after 4 hours and between 55 and 85% (by wt) oxycodone released after 6 hours, the in vitro release rate being substantially independent of pH, such that the peak plasma level of oxycodone obtained in vivo occurs between 2 and 4.5 hours after administration of the dosage form.

- 7.11 In de in 1986 gepubliceerde uitgave van *Pharmazeutische Technologie* van Kurt H. Bauer et al. is onder hoofdstuk 6.2.5. *Pellets* (p. 550-551) onder meer het volgende opgenomen:

Der Aufbau von Pellets, deren Durchmesser zwischen 0,1 und 2 mm liegt, ist unterschiedlich. Bei hochdosierten Wirkstoffen enthalten sie meist in

ihrer ganzen Kernmasse nichtretardierten Wirkstoff. Bei den Diffusionspellets wird eine Poren enthaltende Membran bestimmter Dicke und Durchlässigkeit als Diffusionsbarriere aufgebracht. Bei niedrig dosierten Stoffen kann der Wirkstoff auch auf nur aus Zucker bestehende Neutralpellets – auch als Nonpareille bezeichnet – aufgetragen werden. Anschließend werden berechnete Pelletanteile mit verschiedenen Überzügen, die sich in unterschiedlichen Bereichen des Magen-Darm-Kanals auflösen, umhüllt und gemischt. Hierdurch und über den Pelletradius kann die Freigabegeschwindigkeit gesteuert werden.

Ein Aufbauprinzip ist in Abb. 16.11 am Beispiel eines Isosorbid-5-mononitrat enthaltenden Arzneimittels angegeben.

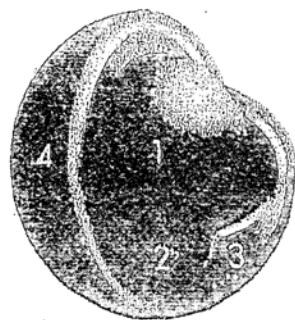


Abb. 16.11 Schema eines Retardpellets mit Initial- und Erhaltungsdosis; Erläuterungen im Text (nach Herstellerangaben)

Auf einem Neutralkern 1 liegt das Wirkstoffdepot mit 70% der Gesamtdosis 2. Die Freigabe erfolgt mittels Diffusion durch die steuernde Membran 3. Darüber liegt die Initialdosis mit 30% Wirkstoff 4.

Der Pelletkern kann auch aus einer Matrix bzw. einem Gerüst mit eingebettetem Wirkstoff bestehen. Verwendung von Fetten oder Wachsen als Einbettungssubstanz führt zu Fettpellets.

- 7.12 In de publicatie *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems* van Joseph R. Robinson, daterend uit 1978, is onder hoofdstuk III *Oral Dosage Forms* (op p. 139) onder meer vermeld:

Tablet and capsule dosage forms usually consist of two parts: an immediately available dose to establish the blood level quickly and a sustained part containing several times the therapeutic dose, for protracted drug levels. Several approaches are available to incorporate the immediately available portion with the sustaining part. Simple addition of a non-sustained dose of drug to a capsule or tablet is the most direct method; placement of the initial dose in the coat of a tablet with the sustaining portion in the core represents an alternative approach.

- 7.13 In zijn verklaring van 29 augustus 2008 heeft prof. Michael E. Aulton onder meer het volgende verklaard:

15. Set out below is a short description of spheronisation processes that were known at the Priority Date and that could have been employed for the purpose of producing a controlled release formulation:
16. Extrusion-spheronisation: This method is exemplified at paragraph [0051] in the 730 Patent and referred to above.
17. Fluidised Bed Granulation: In fluidised bed granulation dry powders are suspended in an upward flowing air stream. After an initial mixing phase, a granulating fluid (adhesive plus solvent) is sprayed on to the powders. Collisions between these droplets and the powder particles cause agglomeration of the powder to take place. Further collisions occurring as the growing granules are buffeted around in the bed results in the formation of approximately spherical particles. When the particles are of sufficient size, the spray is stopped but the warm air flow continues until they are dry.
18. Rotor Granulation: This process consists of rapidly rotating a bed of powder particles in a cylindrical chamber whilst simultaneously spraying granulation fluid onto the bed. An upward flow of air around the periphery of the bed induces a toroidal motion to the growing particles. This results in spherical granules or spheroids.
19. Extended Wet Granulation: If a normal process of wet granulation is extended, the resulting particles become spherical in shape by a mechanism known as 'ball growth'.
20. Non-pareil Beads: The starting point in this process is approximately spherical cores which are, for example, pre-manufactured from particles of sucrose or a sucrose/starch mix. A solution of drug with a suitable adhesive can be sprayed onto the outside of these cores whilst they are being suspended in a fluidised bed. The solvent evaporates leaving a layer of drug and other excipients adhered to the core, generating spheroids.  
(...)
22. From the Molecular Profiles report at Exhibit MEA-2, I understand that the Cimex Product is manufactured using a process in which layers are built up on a sucrose/starch core, resulting in a spheroid. This is in accordance with the process set out in paragraph 20 above. The HPMC in the Cimex Product helps to hold the active ingredient to the sucrose / starch starter core to make small layered granules which are spherical in shape – i.e. spheroids. The



HPMC in the Cimex Product thus acts as a spheronising agent in the manner described in paragraph [0042] of the 730 Patent ("any pharmaceutically acceptable material that, together with the active ingredient, can be spheronised to form spheroids"). This corresponds with my view on how this term is used in the field.

23. It is important that in this manner a substantially spherical particle is obtained on which an even coating can be applied. Without the HPMC the active ingredient would not be sufficiently attached on the starter core and an irregularly coated particle would be obtained. This has the disadvantage that the coating would have variable thickness and variable surface area with unpredictable drug release rates.

(...)

27. At the Priority Date, there were a number of ways known for achieving a quick initial release of active ingredient from a controlled release formulation. These methods included locating some of the active ingredient on the film coating (as found in the Cimex product) or in the film coating itself or outside the spheroids throughout the tablet. In a controlled release matrix formulation, referred to at [0041] of the 730 Patent as an alternative to the spheroid formulation, part of the active ingredient will inevitably be present close to the surface of the matrix, resulting in a quick initial release of this portion of the active ingredient.

28. The release of the immediately available component should be distinguished from the phenomenon of dose dumping mentioned in paragraph [0030] of the 730 Patent. In the context of pharmaceutical formulations, I understand dose dumping to mean the release of all or a large proportion of the active ingredient from a controlled release formulation in a very short time span.

7.14 In zijn verklaring van 21 januari 2009 heeft prof. Henderik W. Frijlink onder meer het volgende verklaard:

- 8 De sferische deeltjes in de generieke producten worden vervaardigd via de methode van opbouw op een non-pareil. Zoals ik hiervoor aangaf, was dit in 1991 een bekende sferonisatiemethode. In deze methode fungeert HPMC als sferonisatiemiddel.
- 9 De HPMC zorgt ervoor dat het oxycodonzout in een laag rond de non-pareil wordt vastgezet. Doordat de gevormde laag door het gebruik van HPMC plastisch vervormbaar is, worden bij botsingen met andere deeltjes in het productieproces uiteindelijk sferische deeltjes verkregen, waarvan de onregelmatig opgebrachte laag van kristallijn ocycodonzout relatief glad is. Voorkomen wordt dat deze laag door de botsingen fragmenteert of uit elkaar valt. (...)
- 11 Een interpretatie van het begrip sferonisatiemiddel waardoor hieronder alleen een middel valt waarmee uit niet-sferisch uitgangsmateriaal een sferisch deeltje wordt verkregen en niet een middel waardoor een sferische vorm 'behouden blijft', is mij onbekend en volgt naar mijn oordeel ook niet uit het octrooi of het gebruik van deze term in de farmaceutische wereld. Onder een sferonisatiemiddel wordt in het algemeen een middel verstaan dat ertoe bijdraagt dat deeltjes met een sferische vorm worden verkregen ongeacht de geometrie van het uitgangsmateriaal. HPMC voldoet daar zonder meer aan.

12 Hierbij komt dat het oxycodonzout in de generieke producten bij aanvang van het productieproces niet sferisch gevormd is. De HPMC zorgt ervoor (op de wijze als hiervoor onder 9 beschreven) dat dit niet-sferische uitgangsmateriaal tijdens het productieproces wordt gevormd tot een sferisch deeltje met de gewenste deeltjesgrootte.

7.15 In *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd.2: Methoden* uit 1991, is in Hoofdstuk 11 *Pellets*, paragraaf 11.2 *Herstellung* op p. 830 het volgende opgenomen:

*Auftrag auf Starterkorn.* Ausgehend von einem Starterkorn wird durch Anlagerung von Substanz ein Pellet aufgebaut. Das älteste und apparativ einfachste Verfahren dieser Art ist die Herstellung von Nonpareille im Dragierkessel, die ähnlich einer konventionellen Zuckerdragierung abläuft. (...) Auf gleiche Weise lassen sich arzneistoffhaltige Pellets herstellen. Der Arzneistoff wird entweder in der Auftragslösung gelöst oder suspendiert oder als Abstreupuder zugegeben. Die Auftragslösung enthält in diesem fall ein Bindemittel, das den zugegebenen Arzneistoff auf dem Starterkorn fixiert.

7.16 In *Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition* (1990) is in hoofdstuk 89 onder *Related Granulation Processes* op p. 1646 het volgende vermeld:

**Spheronization**—Spheronization, a form of pelletization, refers to the formation of spherical particles from wet granulations. Since the particles are round, they have good flow properties when dried. They can be formulated to contain sufficient binder to impart cohesiveness for tableting. (...) Spheres also can be produced by fluid-bed granulation techniques and by other specialized equipment such as the CF-Granulator (Vector). These processes, however, must begin with crystals or nonpareil seeds followed by build up.

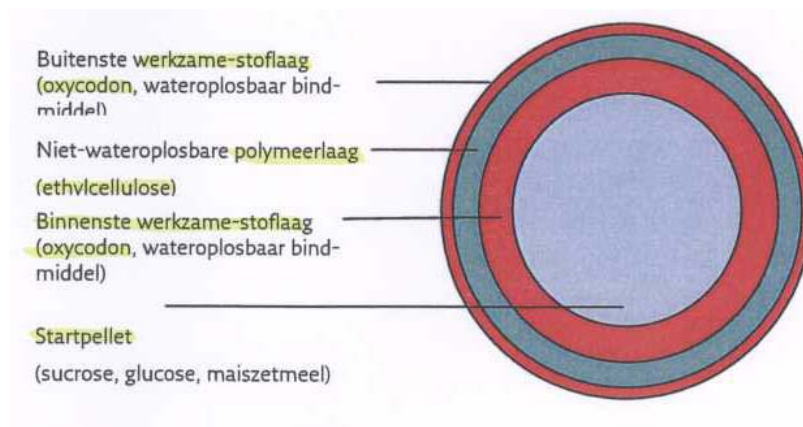
7.17 In zijn verklaring d.d. 5 september 2008, heeft prof. Chris Vervaert verklaard:

Spherical particles can be manufactured via a number of techniques: layering (using nonpareils), rotor granulation, fluid-bed, extended (high shear) wet granulation, extrusion/spheronisation. Except for layering (using non-pareils), the starting material for the manufacturing of spheroids is non-spherical material (e.g. a powder mixture) and the spherical particles are obtained via mechanical deformation of agglomerates (mainly due to particle/particle collisions and particle/equipment collisions). A spheronising agent can be added to the formulation to obtain spheroids via these techniques, in particular during extrusion/spheronisation.

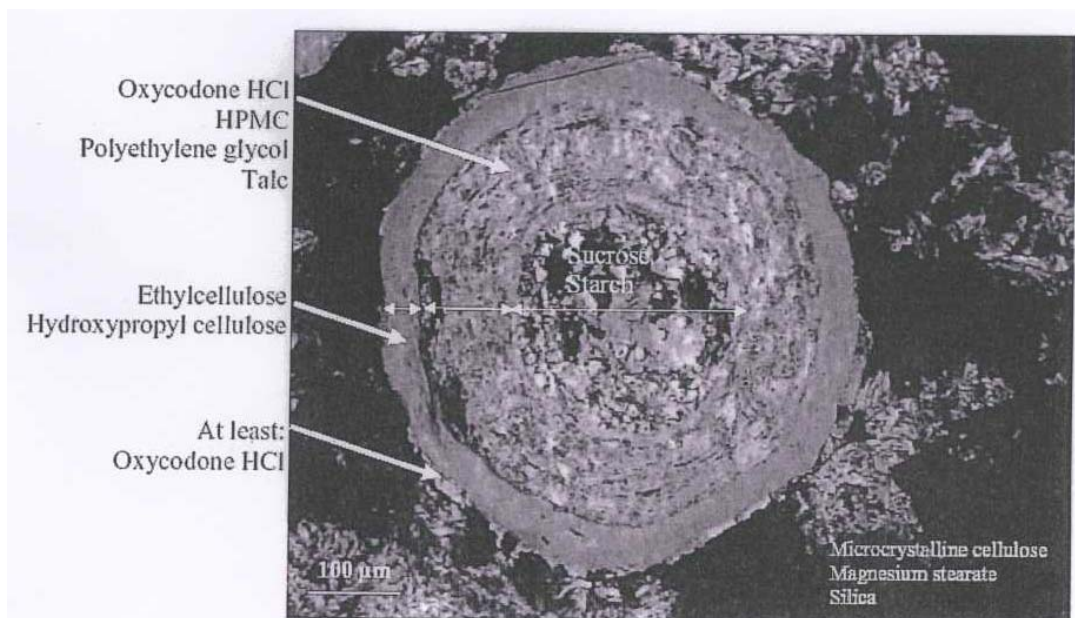
7.18 In een publicatie van Toshihiko Maruta en David W. Swanson (Pain, 11 (1981) 389-396) getiteld *Problems with the use of oxycodone compound in patients with chronic pain* wordt in tabel 4 (*Treatment success rate of patients taking narcotic analgesics in sample of 200 patients*) oxycodone compound genoemd met de laagste *Success rate* (41.4%), onder Codeïne met het op één na laagste percentage (53.2%).

- 7.19 In een artikel van Francis F. Foldes getiteld *Role of Oral and Parenteral Drugs in the Management of Intractable Pain*; (Schmerz/Pain/Douleur 9 (1988)) wordt (op p. 287) oxycodon (samen met codeïne) genoemd in de categorie 'less potent compounds' en wordt in tabel 1 ten aanzien van oxycodon opgemerkt: 'Not effective in severe pain'.
- 7.20 In *The journal of family practice* is onder de titel *A Rational Approach to Cancer Pain Management* (Vol 28, no 3: 257-268, 1989) een publicatie opgenomen van Douglas J. Black. Daarin wordt (op p. 268) vermeld: *Oxycodone is just not potent enough for successful treatment of severe pain. (...) Once again we are left with morphine.*
- 7.21 In de publicatie *Pain Management for Urological Malignancies* (Urol Int 1991; 46: 252-258) wordt door Warren R. McKay geschreven: *With regard to orally administered narcotics, three agents are available for mild to moderate pain: codeine, oxycodone and propoxyphene. These agents are less potent than morphine but have the same pharmacologic profile.* In tabel 2 wordt over oxycodon opgemerkt: *Shorter acting; use in combination with nonnarcotics (oxycodone hydrochloride and acetaminophen) which limits dose escalation.*
- 7.22 In *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (1990) is p. 639-646 een publicatie opgenomen van Kalso et al onder de titel '*Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain*'. Daarin is vermeld:
- Oxycodone hydrochloride (...) is a semi-synthetic narcotic analgesic agent that has been in clinical use since 1917 and that is considered to be comparable to morphine in its pharmacologic actions. The administration of 10 to 15 mg of oxycodone hydrochloride intramuscularly has been reported to be equal to 10 mg of morphine intramuscularly, and both drugs have a duration of action of 3 to 4 hours. The bioavailability of oxycodone hydrochloride is 50% or more. The clinical impression is that it is as effective as morphine, with fewer side effects. At the moment oxycodone hydrochloride is available for oral use only as 5 mg tablets or in combination with other analgesic agents and has therefore been used only for mild to moderate pain. Few studies of the efficacy of oxycodone hydrochloride have been done in patients with severe cancer pain, and no studies exist of its pharmacokinetics.
- 7.23 In een publicatie getiteld *The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults* (Pöyhia et al, *British Journal of Clinical Pharmacology* (1991), 32, 516-518)) wordt opgemerkt *Although oxycodone has been in clinical use since the 1920's its pharmacokinetics have not been investigated in detail.*
- 7.24 Een aan Mundipharma verbonden onderneming, Purdue Pharma LP (hierna: Purdue), brengt sinds 1996 een door haar ontwikkelde oxycodonformulering op de markt onder de naam OxyContin. In Europa is dit geneesmiddel geïntroduceerd in 1997, in Duitsland onder de naam Oxygesic. Mundipharma brengt OxyContin in Nederland op de markt.

- 7.25 Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (hierna: CBG) heeft aan Ratiopharm en Sandoz vergunningen verleend voor de verhandeling in Nederland van generieke formuleringen voor gereguleerde afgifte van oxycodon hydrochloride in doseringen van 20, 40 resp. 80 mg in de farmaceutische vorm 'Tablet met verlengde afgifte'; aan Ratiopharm is ook vergunning verleend voor 5 mg en 10 mg doseringen (hierna: Generieke producten). Zij, althans tot dezelfde concerns behorende vennootschappen, zijn in Duitsland met deze producten op de markt gekomen.
- 7.26 Ratiopharm brengt haar Oxycodon HCl product in Nederland op de markt, evenals – naar ter zitting is erkend – Sandoz. Brocacef, Mosadex, Pluripharm en Regifarm zijn afnemers van Ratiopharm die ten tijde van het aanhangig maken van onderhavige procedures het voornemen hadden de Generieke producten in Nederland op de markt te brengen en nadien daadwerkelijk daarmee op de markt zijn gekomen.
- 7.27 Cimex biedt *Oxycodone controlled release tablets* in formuleringen van 5, 10, 20, 40 en 80 mg aan door middel van haar website [www.cimex.ch](http://www.cimex.ch).
- 7.28 In de bijsluiter en/of de samenvatting van de productkenmerken van Ratiopharm respectievelijk Sandoz, waarin de tabletten worden aangeduid als 'tabletten met verlengde afgifte' is onder meer het volgende vermeld:
- Oxycodon HCl wordt gebruikt bij de behandeling van ernstige pijn die uitsluitend te behandelen is met opioïde pijnstillers. (...)  
De tabletten moeten 's ochtends en 's avonds op vaste tijdstippen worden ingenomen met tussenpozen van 12 uur.
- Oxycodon HCl Sandoz wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige pijn die alleen met opioïde pijnstillers voldoende bestreden kan worden. (...)  
Oxycodon HCl Sandoz moet twee maal daags worden ingenomen (...).
- 7.29 De Generieke producten zijn samengesteld uit kleine pellets, waarvan de structuur als volgt schematisch kan worden weergegeven.



Een foto van de dwarsdoorsnede van zo'n pellet ziet er als volgt uit:



- 7.30 Bij de Generieke producten is bij iedere pellet een laag, bestaande uit (voornamelijk) oxycodonhydrochloride, HPMC, polyethyleenglycol (ook aangeduid als macrogol) en talk, aangebracht rond een kern van sucrose, glucose en zetmeel (ook wel aangeduid als non-pareil). De laag met oxycodonhydrochloride is omgeven door een filmbekleding, omvattende ethylcellulose en hydroxypropylcellulose. Deze filmbekleding zorgt voor de gecontroleerde (dat wil zeggen: vertraagde) afgifte (ook aangeduid als *controlled release (CR)*) van de oxycodonhydrochloride die zich daarbinnen bevindt. Daarnaast bevindt zich bij de Generieke producten ook oxycodonhydrochloride op de filmbekleding. Het gaat daarbij om een hoeveelheid van 17% – 20%<sup>2</sup> van de totale hoeveelheid oxycodonhydrochloride in de formulering. De zich buiten de filmbekleding bevindende oxycodonhydrochloride wordt onmiddellijk vrijgegeven en wordt ook wel aangeduid als *immediate release (IR)* laag.
- 7.31 Mundipharma heeft door Molecular Profiles Ltd analyses laten verrichten van (met de Generieke producten overeenstemmende) Oxycodone HCl Hexal 20 mg Retardtabletten. In een rapport van 24 april 2008 is het volgende geconcludeerd:

The structure of the Oxycodone HCl layer is as follows. The Oxycodone HCl exists largely in a crystalline phase separate to the other excipients, determined by infrared spectroscopy, a well established technique for examining crystallinity. It is present as crystals from approximately 100 nm to 5 μm. These crystals are embedded in a separate phase composed of at least HPMC, talc and polyethylene glycol).

<sup>2</sup> Volgens Mundipharma zou het gaan om 17%, volgens Cimex c.s. om 20%.

7.32 In een rapport van Molecular Profiles van 28 juli 2008 is onder meer het volgende gerapporteerd:

3. The structure of the Tablet.

(...)

The tablet is comprised of many spheroids embedded in a compressed powder (see Figure 2 and 3). The powder is comprised of at least microcrystalline cellulose, silica and magnesium stearate.

The spheroids are comprised as follows (see Figure 4). A core composed of sucrose and starch; these have a range of diameters, of the order of 260  $\mu\text{m}$ . Disposed on this sugar/starch core is a layer containing at least Oxycodone hydrochloride, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), talc and polyethylene glycol (also known as "Macrogol"); this layer is approximately 100  $\mu\text{m}$  thick. The Oxycodone hydrochloride is present as a fine dispersion of crystalline particles, with a size range of approximately 1 to 5  $\mu\text{m}$ . This is in turn coated with a layer comprised of at least ethylcellulose and hydroxypropyl cellulose, approximately 40  $\mu\text{m}$  thick. Finally, on this coating a thin layer of variable intermediate thickness is present comprising at least Oxycodone hydrochloride.

4. The dimensions of spheroids

(...) The average projected area diameter of the intact spheroids extracted from an Oxycodone HCl Hexal® tablet is  $0.60 \pm 0.04$  mm.

7.33 Mundipharma heeft verder het in vitro afgiftepatroon van Oxycodon HCl Hexal Retardtabletten in doses van 20, 40 en 80 mg laten testen door Mundipharma Research Limited. Uit de gegevens uit het onderzoeksrapport van 17 juni 2008 volgt dat 15 van de 216 onderzochte tabletten (waarvan 2 van 20 mg, 6 van 40 mg en 7 van 80 mg) aan het in de 246- en 730-Octrooien genoemde in vitro afgifteprofiel voldoen. De bij dit onderzoeksinstituut werkzame Malcolm Walden heeft verklaard dat uit dit onderzoek tevens blijkt dat het afgifteprofiel van de onderzochte tabletten pH onafhankelijk is zoals in deze octrooien bedoeld.

7.34 Het Landgericht Düsseldorf heeft een door Mundipharma GmbH op basis van de 730- en 246-Octrooien verzochte *einstweilige Verfügung* tegen Cimex niet verleend. Het tegen die beslissing ingestelde beroep heeft Mundipharma ingetrokken. In de bij het Landgericht Mannheim tegen Cimex aanhangig gemaakte bodemprocedure is het door Mundipharma GmbH gevorderde inbreukverbod bij vonnis van 19 augustus 2008 afgewezen, omdat de producten van Cimex volgens dat gerecht buiten de beschermingsomvang van EP 730 en EP 246 vallen, aangezien in die formulering niet alle oxycodon zich binnen de filmbekleding bevindt. Mundipharma heeft tegen de beslissing van het Landgericht Mannheim hoger beroep ingesteld. Onder meer Cimex en Ratiopharm GmbH hebben in Duitsland voorts een nietigheidsprocedure aanhangig gemaakt ter zake van EP 246.

- 7.35 Een in Zwitserland door Mundipharma gevorderd voorlopige inbreukverbod tegen Cimex is afgewezen. In Tsjechië is een ex parte inbreukverbod opgelegd aan Ratiopharm.
- 7.36 In het Verenigd Koninkrijk zijn Ratiopharm GmbH en Sandoz Ltd niet-inbreuk / nietigheidsprocedures begonnen. De houdster van de Britse octrooien (Napp Pharmaceuticals Holding Ltd) vordert in die procedures inbreukverboden. Bij vonnis van 16 december 2008 heeft Floyd J. (Patents Court) op dezelfde grond als het Landgericht Mannheim, geoordeeld dat van inbreuk op EP 246 geen sprake is. Floyd J. oordeelde echter dat conclusie 6 van EP 730, anders dan conclusie 1 van EP 246, niet vereist dat alle oxycodon zich binnen de filmbekleding bevindt. Aangezien naar zijn oordeel bij de Generieke producten evenwel geen sprake is van een sferoïdevormend middel in de zin van EP 730, maken de Generieke producten volgens Floyd J. toch geen inbreuk op conclusie 6 van EP 730.

## **8. De vorderingen en standpunten van partijen**

in conventie en in reconventie:

- 8.1 Mundipharma vordert dat de rechtbank bij een provisioneel vonnis Ratiopharm, Sandoz, Mosadex, Brocacef, Pluripharm en Regifarm op straffe van een dwangsom verbiedt betrokken te zijn bij (in)directe inbreuk op de Nederlandse delen van EP 730 en/of EP 246 en voorts dat de rechtbank bij (niet-provisioneel) vonnis voor recht verklaart dat Oxycodon HCl ratiopharm en Oxycodon HCl Sandoz vallen onder de beschermingsomvang van EP 730 en EP 246 en dat de rechtbank deze partijen verbiedt betrokken te zijn bij (in)directe inbreuk op de Nederlandse delen van die octrooien, met diverse nevenvorderingen (waaronder opgave van afnemers, recall, vernietiging van de voorraad inbreukmakende producten), veroordeelt tot het afleggen van rekening en verantwoording ten aanzien van aantallen, in- en verkoopprijzen en voorraad van inbreukmakende producten, eveneens versterkt met een dwangsom, alsmede veroordeling tot betaling van schadevergoeding en/of afdracht van winst en veroordeling in de proceskosten conform 1019h Rv. De vorderingen van Mundipharma tegen Cimex zijn gelijk aan die tegen de andere partijen, met dien verstande dat zij uitsluitend zijn gebaseerd op EP 730.
- 8.2 Mundipharma stelt zich op het standpunt dat de Generieke producten vallen onder de beschermingsomvang van conclusies 6 t/m 11 en 13 van het 730-Octrooi. Mundipharma stelt daartoe onder meer dat de pellets waaruit de Generieke producten bestaan moeten worden aangemerkt als 'sferoïden' waarin een sferoïdevormend middel is opgenomen, een en ander in de zin van EP 730. Daarnaast vallen de Generieke producten volgens Mundipharma onder de beschermingsomvang van conclusies 1, 4 t/m 16, 18 en 21 van het 246-Octrooi onder meer omdat de HPMC, polyethyleen glycol en talk tezamen een matrix vormen in de zin van EP 246, die is omgeven met een filmbekleding die zorgt voor de gereguleerde afgifte van het zich in de matrix bevindende oxycodonzout zodanig dat het in vitro afgiftepatroon beschreven in EP 246 wordt bereikt.
- 8.3 Met betrekking in het bijzonder tot de positie van Cimex stelt zij dat Cimex inbreuk maakt althans dreigt te maken (op het 730-Octrooi) door – kort gezegd –

de Generieke producten in Nederland te verhandelen en daarnaast in Nederland onrechtmatig handelt, althans dreigt te handelen door – kort gezegd – de producten te verkopen aan Ratiopharm en Hexal (een aan Sandoz gelieerde vennootschap) voor verdere verhandeling in Nederland in de wetenschap dat Ratiopharm en Hexal daardoor inbreuk maken op het 730-Octrooi.

- 8.4 Cimex doet een beroep op internationale onbevoegdheid van deze rechtbank jegens haar. Voorts stellen Cimex c.s. dat de Generieke producten buiten de beschermingsomvang vallen van EP 730 (in het bijzonder conclusie 6 en daarvan afhankelijke conclusies) en EP 246 (in het bijzonder conclusie 1 en daarvan afhankelijke conclusies). Cimex c.s. stellen daartoe onder meer dat bij de Generieke producten ook bovenop de filmbekleding nog een laag actief bestanddeel is aangebracht. Zij beroepen zich daarnaast op nietigheid van de door Mundipharma ingeroepen octrooien.
- 8.5 In reconventie vorderen Ratiopharm, Sandoz, Mosadex, Brocacef, Pluripharm en Regifarm de nietigheid van de Nederlandse delen van EP 730 en EP 246 wegens toegevoegde materie, niet nawerkbaarheid en gebrek aan inventiviteit, alsmede een verklaring voor recht van niet-inbreuk op EP 730 en EP 246 en veroordeling van Mundipharma in de volgens 1019h Rv. te begroten proceskosten. Cimex vordert in reconventie hetzelfde, maar beperkt tot het 730-Octrooi. Cimex heeft haar aanvankelijk ingenomen standpunt dat EP 730 nieuwheid zou ontberen bij pleidooi niet langer gehandhaafd.
- 8.6 Op de standpunten van partijen zal hierna, voor zover relevant, nader worden ingegaan.

## **9. De beoordeling**

in conventie en in reconventie:

- 9.1 Mundipharma heeft bezwaar gemaakt tegen overlegging van een aantal producties door Cimex c.s. (producties 28 en 29 in de procedure tegen Cimex en 24, 25, 28, 32, 39 en 40 in de overige procedures) voorafgaand aan de pleidooien omdat zij, gelet op het tijdstip waarop deze in het geding zijn gebracht, onvoldoende gelegenheid zou hebben gehad daarop te reageren. De rechtbank wijst deze bezwaren van de hand, nu – zoals uit hetgeen hierna zal worden overwogen volgt – zij door overlegging van die producties door Cimex c.s. – waarop Cimex c.s. overigens ook maar zeer gedeeltelijk werkelijk een beroep hebben gedaan – niet in haar belangen is geschaad.
- 9.2 Het door Cimex gedane beroep op onbevoegdheid van deze rechtbank wordt verworpen. De bevoegdheid van de rechtbank dient immers te worden beoordeeld aan de hand van de stellingen van Mundipharma. Mundipharma stelt dat Cimex inbreuk maakt op haar octrooien, althans onrechtmatig jegens haar handelt, in Nederland. Aldus is deze rechtbank op grond van artikel 6 aanhef en onder e Rv jo. artikel 80 ROW bevoegd om van de vorderingen jegens Cimex kennis te nemen.



## EP 730

- 9.3 In deze procedure dient te worden uitgegaan van het 730-Octrooi zoals verleend, aangezien Mundipharma tegen de beslissing van de Oppositie-Afdeling inzake EP 730 hoger beroep heeft ingesteld en daarop nog niet is beslist. Zowel Mundipharma als Cimex c.s. hebben de rechtbank (bij pleidooi) uitdrukkelijk verzocht zich primair uit te spreken over de gestelde inbreuk op en geldigheid van conclusie 6 van het 730-Octrooi, zoals verleend.

### geldigheid conclusie 6

- 9.4 De rechtbank zal eerst de door Cimex c.s. aangevoerde nietigheidsargumenten met betrekking tot conclusie 6 van EP 730 beoordelen. Deze nietigheidsargumenten zijn gebaseerd op (i) toegevoegde materie, (ii) niet-nawerkbaarheid en (iii) gebrek aan inventiviteit.

### *toegevoegde materie*

- 9.5 Cimex c.s. stellen zich op het standpunt dat in conclusie 6 (en daarvan afhankelijke conclusies) materie is toegevoegd ten opzichte van EP-A 730 omdat EP-A 730 geen uitvoeringsvormen zonder matrix beschrijft, terwijl in conclusie 6 van EP 730 een uitvoeringsvorm wordt geclaimd zonder matrix, althans het woord matrix komt daarin niet voor.
- 9.6 Daargelaten de vraag of Mundipharma op deze pas ter zitting aangevoerde stelling behoorlijk heeft kunnen reageren, moet deze worden verworpen. Met name paragraaf 0041 van de beschrijving van EP 730, die geheel overeenstemt met regels 28-32 op p. 5 van EP-A 730, maakt zonder meer duidelijk dat het 730-Octrooi de in conclusie 6 gekenmerkte formulering beschouwt als een (voorkeursuitvoeringsvorm van een) '*normal release matrix*' met een film coating. Conclusie 6 van EP 730 bestrijkt op dit punt daarmee geen materie die uitstijgt boven hetgeen EP-A 730 openbaart.
- 9.7 Voor zover Cimex c.s. zich daarnaast (naar de rechtbank begrijpt: subsidiair) op het standpunt hebben willen stellen dat, indien de sferoïden zijn aan te merken als matrices in de zin van het 730-Octrooi, dan de disclaimer '*except an acrylic resin matrix selected so that the formulation provides pH-independent dissolution characteristics*' (hierna: 'de disclaimer') in conclusie 6 van EP 730 had moeten worden opgenomen omdat de disclaimer betrekking heeft op alle typen matrices, geldt het volgende.
- 9.8 De rechtbank stelt voorop dat bij de beoordeling van de vraag of het niet opnemen van de disclaimer in conclusie 6 van EP 730 toegevoegde materie oplevert, maatgevend is of de gemiddelde vakman redenen zou hebben om aan te nemen dat de disclaimer, die wel in EP-A 730 is opgenomen, evenzeer in conclusie 6 van EP 730 had moeten worden opgenomen. Voor het antwoord op die vraag zou de gemiddelde vakman allereerst te rade gaan bij de beschrijving van EP-A 730. In die beschrijving leest hij (p. 4, r. 44-46) enerzijds dat een matrix volgens de uitvinding kan zijn *any matrix that affords in vitro dissolution rates of oxycodone within the*

*narrow ranges required and that releases the oxycodone in a pH independent manner. Except an acrylic resin matrix being selected so that the formulation provides pH-independent dissolution characteristics.* Vervolgens leest hij echter ook (p. 4, r. 46-50): *Preferably the matrix is a controlled release matrix, (...). Suitable materials for inclusion in a controlled release matrix are: (a) Hydrophilic polymers, such as gums, cellulose ethers, acryl resins and protein derived materials.* Aldus leert EP-A 730 de gemiddelde vakman enerzijds geen *acrylic resin matrix* te gebruiken, anderzijds worden *controlled release matrices* geprefereerd, waarvoor als bruikbaar materiaal *acryl resins* worden genoemd.

- 9.9 Teneinde deze ogenschijnlijke tegenstrijdigheid te kunnen doorgronden en om duidelijkheid te verkrijgen over de achtergrond van het opnemen van de disclaimer in EP-A 730, zal de gemiddelde vakman, die weet dat EP-A 730 een afgesplitste aanvraag is van EP-A 643 – waarvoor WO 765 als basis heeft gediend<sup>3</sup> – bij die aanvraag te rade gaan. In WO 765 is het gebruik van een *controlled release matrix* bevattende *acrylic resin* als voorkeursuitvoeringsvorm beschreven (p. 11, r. 14 e.v.) en ook opgenomen in conclusie 6: *The controlled release composition of claim 5, wherein said controlled release matrix comprises an acrylic resin.* Die omstandigheid laat de gemiddelde vakman geen andere conclusie dan dat aan het opnemen van de disclaimer in EP-A 730 geen technische reden ten grondslag ligt, maar dat deze uitsluitend is opgenomen om juridische redenen, te weten om afgesplitste aanvraag EP-A 730 af te bakenen van de moederaanvraag EP-A 643 die deze uitvoeringsvorm, naar Mundipharma onweersproken heeft aangevoerd, expliciet onder bescherming stelt. Bevestiging daarvoor vindt de gemiddelde vakman overigens in EP 730, paragraaf 7: *Granted European Patent 0 576 643, based on European application no. 92 925 406.8 from which the instant application is a divisional, forms the basis for the disclaimer in the attached independent claim 1.*
- 9.10 Uit de omstandigheid dat acrylhars in de beschrijving van EP-A 730 (p.4, r. 47-50) en in WO 765 (p.11, r.14 e.v. en conclusie 6) uitsluitend wordt genoemd als bestanddeel van een *controlled release matrix*, zal de gemiddelde vakman begrijpen dat met de disclaimer in EP-A 730 uitsluitend is beoogd een met acrylhars vervaardigde *controlled release matrix* van bescherming uit te sluiten.
- 9.11 Zoals hiervoor in r.o. 9.6 reeds is overwogen, is een uit sferoïden samengestelde formulering zoals bedoeld in conclusie 6 van EP 730, blijkens paragraaf 41 van de beschrijving van dat octrooi, een voorkeursuitvoeringsvorm van een *normal release matrix*. De gemiddelde vakman zou daarom inzien dat de disclaimer geen betrekking heeft op gecoate sferoïden en daarom ook niet in conclusie 6 van EP 730 hoefde te worden opgenomen.
- 9.12 De omstandigheid dat de disclaimer wel is opgenomen in conclusie 5 van EP-A-730, doordat deze conclusie afhankelijk is van conclusie 3 of 4, waarin de disclaimer expliciet is opgenomen, zal de gemiddelde vakman niet op een andere gedachte brengen. Zoals door Mundipharma gemotiveerd is gesteld – en door

<sup>3</sup> Partijen hebben EP-A 643 niet overgelegd en voor de inhoud daarvan verwezen naar WO 765.

Cimex c.s. onvoldoende gemotiveerd is bestreden – zou de gemiddelde vakman bij lezing van die conclusies in het licht van de beschrijving, onmiddellijk inzien dat die afhankelijkheid van conclusies 3 of 4 berust op een kennelijke misslag. Daarmee zou immers een – overigens ook nergens in de beschrijving genoemde – dubbelgecontroleerde afgifte ontstaan, te weten zowel door een *controlled release* matrix (waarop conclusies 3 en 4 betrekking hebben) als een filmcoating (conclusie 5 onder b).

- 9.13 De rechtbank is op grond van het voorgaande van oordeel dat het achterwege laten van de disclaimer – waarvan hier in het midden kan blijven of die al dan niet toelaatbaar zou zijn – in conclusie 6 van EP 730 geen toegevoegde materie oplevert.
- 9.14 Daarnaast stellen Cimex c.s. dat de combinatie van maatregelen, te weten een CR formulering bestaande uit oxycodon bevattende *spheroids* en een *spheronising agent* waarbij *each spheroid is coated with a film coating which controls the release of the oxycodone*, geen basis vindt in WO 765 en EP-A 730. De uitvoeringsvorm waarbij de filmbekleding alle sferoïden omvat is uitsluitend beschreven in combinatie met een niet wateroplosbaar sferoïdevormend middel. Dat laatste ontbreekt echter in conclusie 6 van EP 730, zo stellen Cimex c.s.
- 9.15 De rechtbank verwerpt die stelling van Cimex c.s. Zoals Mundipharma terecht aanvoert, zal de gemiddelde vakman die de octrooiaanvragen leest, gelet op de doelstelling van de uitvinding, inzien dat iedere sferoïde in de formulering een filmbekleding heeft. Beoogd is immers een *controlled release* formulering te verschaffen, derhalve met vertraagde afgifte, voor de effectieve bestrijding van matige tot hevige pijn. Die vertraagde afgifte wordt bijvoorbeeld bereikt door gebruik te maken van een *controlled release matrix* of van een filmbekleding, bijvoorbeeld door sferoïden met filmbekleding te bedekken. Niet bestreden is dat het de vakman bekend is dat een tablet is opgebouwd uit een grote hoeveelheid sferoïden. Indien gebruik zou worden gemaakt van filmbekleding van alleen het hele tablet bestaat het risico, zo weet de gemiddelde vakman op grond van zijn algemene vakkennis, dat alle werkzame stof toch in één keer zal vrijkomen als de filmbekleding te vroeg kapot gaat, waardoor de doelstelling van het octrooi niet zal worden bereikt. De gemiddelde vakman zal daarom begrijpen dat beoogd is een formulering te verschaffen bestaande uit afzonderlijk beklede sferoïden.
- 9.16 Het standpunt van Cimex c.s. dat in WO 765 en EP-A 730 alleen een basis is te vinden voor een formulering met afzonderlijk beklede sferoïden in combinatie met een niet wateroplosbaar sferoïdevormend middel kan ook geen stand houden. De (ook) in WO 765 en EP-A 730 opgenomen omschrijving van *spheronising agent* als *any pharmaceutically acceptable material that, together with the active ingredient, can be spheronised to form spheroids* houdt geen beperking in ten aanzien van de water (on-) oplosbaarheid van het sferoïdevormend middel, net zo min als in de oorspronkelijke conclusie 7 van WO 765 (betrekking hebbend op gecoatete sferoïden) ten aanzien van het sferoïdevormend middel een beperking tot al dan niet wateroplosbaarheid is opgenomen. Daarom zal de gemiddelde vakman de door Cimex c.s. genoemde passages (p. 12, r. 10-14 van WO 765 en EP-A 730

p. 5 r. 29-30), in overeenstemming met de bewoordingen *particularly preferred embodiments* opvatten als uitvoeringsvoorbeeld en niet als beperking.

- 9.17 Ten slotte zijn Cimex c.s. van mening dat de maatregel ‘*analgesically effective amount of spheroids comprising oxycodone*’ geen basis vindt in WO 765 en EP-A 730, omdat dit daarin alleen in relatie tot een hoeveelheid van 10-160 mg oxycodon(zout) in de formulering is beschreven. De rechtbank wijst die mening van de hand. Uit de beschrijving van WO 765 en EP-A 730 blijkt dat het doel van de uitvinding is een methode te verschaffen om de effectiviteit en kwaliteit van pijnbestrijding aanzienlijk te verbeteren en waarbij de variabiliteit en tijd gemoeid met titratie aanzienlijk kunnen worden teruggebracht. De hoeveelheid van *up to about 160 mg* oxycodonzout wordt daarbij genoemd als zijnde een hoeveelheid waarmee bij ongeveer alle patiënten effectieve pijnbestrijding kan worden bereikt (WO 765 p. 4, r. 19 – 24; EP-A 730 p. 3, r. 7-9) waarbij geldt dat met een dosering van *about 10 mg to about 40 mg* bij ongeveer 90% van de patiënten effectieve pijnbestrijding kan worden bereikt, bij nog eens 5% met een dosering van *about 80 mg* en *approximately all patients with moderate to severe pain* bij een formulering met *about 160 mg* (WO 765, p. 8, r. 12-32; EP-A 730 p. 4 r. 19 – 29) . De vakman zal, gelet op de algemene doelstelling van het octrooi en de passage in de beschrijving: ‘*The present oral dosage form preferably contains between 1 and 500 mg, most especially between 10 and 160 mg, of oxycodone hydrochloride*’ (WO 765 p. 9, r. 20-22; EP-A 730 p.4 r.41-42) de passages met daarin genoemde hoeveelheden oxycodon tussen 10 en 160 mg begrijpen als uitvoeringsvoorbeelden en daaruit niet afleiden dat de uitvinding is beperkt tot formuleringen met een hoeveelheid van 10-160 mg oxycodonzout. Aldus kan in de hoeveelheid van 10-160 mg oxycodon niet een beperkende maatregel worden gezien zonder welke het kenmerk *analgesically effective amount of spheroids comprising oxycodone* zou moeten worden aangemerkt als een ongeoorloofde uitbreiding ten opzichte van de oorspronkelijke aanvraag(n).

#### *niet-nawerkbaarheid*

- 9.18 Volgens Cimex c.s. is conclusie 6 van EP 730 niet nawerkbaar, omdat iedere informatie over toepassing van de uitvinding, in het bijzonder ‘*film coated spheroids*’ ontbreekt, terwijl ook geen van de uitvoeringsvoorbeelden daarop ziet. Op p. 5, r. 49-50 is slechts vermeld: ‘*The film coat is chosen so as to achieve, in combination with the other ingredients, the in vitro release rate outlined above (between 12.5 and 42.5% (by wt) release after 1 hour etc)*’. Aangezien echter informatie ontbreekt hoe dat profiel met een *coating* kan worden bereikt en uitgebreide onderzoeken zijn vereist om uit te vinden welke stoffen in welke hoeveelheden moeten worden gebruikt, kan de gemiddelde vakman EP 730 niet naverken zonder *undue burden*.
- 9.19 Bij pleidooi hebben Cimex c.s. verduidelijkt dat dit standpunt aldus moet worden begrepen dat de vakman wel weet hoe hij een afgiferegulerende *coating* moet maken, maar niet hoe hij een *coating* moet maken die leidt tot het door het 730-Octrooi beschreven in vitro afgifeprofiel en het in vivo plasmaprofiel. Aangezien echter die profielen geen kenmerk zijn van conclusie 6, is het verweer voor de

beoordeling van de geldigheid van deze conclusie derhalve niet relevant en kan daaraan voorbij worden gegaan.

*gebrek aan inventiviteit*

- 9.20 Het laatste nietigheidsargument van Cimex c.s. ten aanzien van conclusie 6 van EP 730 is dat deze conclusie niet inventief is te achten, uitgaande van de Europese octrooiaanvraag EP 0 253 104 A1 gepubliceerd op 20 januari 1988 (hierna: EP 104), door Cimex c.s. aangemerkt als meest nabije stand van de techniek, gezien in combinatie met de Europese octrooiaanvraag EP 0 271 193 A2, gepubliceerd op 15 juni 1988 (hierna: EP 193).
- 9.21 EP 104 beschrijft in voorbeeld II een CR formulering met oxycodon. Blijkens de tabel '*% oxycodone dissolved*' geeft de daar beschreven formulering oxycodon vrij gedurende een periode van 9 uur. Hoewel in EP 104 uitsluitend 'oxycodon' wordt genoemd, zou de vakman volgens Cimex c.s. begrijpen dat daar oxycodonzout mee wordt bedoeld. Mundipharma heeft dat bestreden. Cimex c.s. stellen dat conclusie 6 van EP 730 alleen verschilt van EP 104 doordat oxycodon volgens de formulering van tablet B beschreven in voorbeeld II van EP 104 wordt afgegeven uit een CR matrix en niet door *film coated spheroids*. Zoekend naar een alternatieve CR formulering voor oxycodon, zou de gemiddelde vakman die volgens Cimex c.s. vinden in EP 193, waaruit een formulering bestaande uit *film coated spheroids* bekend was voor hydromorfon, welke stof volgens Cimex c.s. zeer verwant is aan oxycodon.
- 9.22 De rechtbank volgt Cimex c.s. niet in die redenering. Vooropgesteld zij dat de rechtbank conclusie 6 aldus opvat dat daarin een formulering onder bescherming wordt gesteld die '*analgesically effective*' is in de zin van het 730-Octrooi, dat wil zeggen effectieve pijnbestrijding bewerkstelligt bij '*moderate to severe pain*' (zie r.o. 9.17 hiervoor). Er – veronderstellenderwijs – vanuit gaande dat EP 104 zou moeten worden aangemerkt als meest nabije stand van de techniek, zoals door Cimex c.s. betoogd, is de vraag die bij de beoordeling van de inventiviteit van conclusie 6 van EP 730 moet worden beantwoord of de vakman die uitgaat van EP 104 tot de maatregelen van conclusie 6 van EP 730 – derhalve een formulering van oxycodon(zout) in *film coated spheroids* - zou zijn gekomen. Naar het oordeel van de rechtbank moet die vraag ontkennend worden beantwoord. Daartoe is het navolgende redengevend.
- 9.23 EP 104 stelt zich ten doel *to provide for new sustained release bases which extend the time of release of active medicaments incorporated therein* in het bijzonder formuleringen *which are particularly useful where the active medicament is highly water soluble*. Als voorbeeld van een dergelijke stof met hoge wateroplosbaarheid wordt in de beschrijving oxycodon genoemd. Vervolgens wordt de uitvinding (een *controlled release* matrix met bepaalde eigenschappen) toegepast met verschillende actieve ingrediënten: Aminophylline (bronchodilator drug), een tablet met '*the narcotic analgesic oxycodone*', de *beta-adrenergic blocking agent "propranolol"* en ten slotte *Morphine*. Over de laatste stof wordt in voorbeeld IV opgemerkt: *The narcotic drug Morphine is very effective for pain relief, and in the care of terminal cancer, a controlled release tablet, releasing the morphine slowly over many hours*

*is particularly suitable*. In formulering B van dit uitvoeringsvoorbeeld wordt een afgiftetijd bereikt van 18 uur, waardoor zelfs toediening eenmaal daags tot de mogelijkheden behoort.

- 9.24 EP 104 leert de vakman derhalve dat toepassing van de daarin geopenbaarde matrix met morfine als actief ingrediënt een zeer effectieve pijnstillert met vertraagde afgifte oplevert. Naar het oordeel van de rechtbank is in EP 104 geen aanwijzing te vinden op grond waarvan de gemiddelde vakman desalniettemin het gebruik van oxycodon – en niet morfine – in overweging zou nemen om effectieve pijnstilling bij patiënten met matige tot hevige pijn te bereiken, zoals de uitvinders van EP 730 hebben gedaan. Evenmin bevat EP 104 een aanwijzing dat oxycodon zou kunnen leiden tot verbeterde dosering en titratie. Oxycodon wordt in uitvoeringsvoorbeeld II weliswaar aangeduid als *narcotic analgesic*, maar blijktens de beschrijving in EP 104 wordt de stof vooral genoemd (en getest) vanwege de hoge wateroplosbaarheid daarvan.
- 9.25 Zijn algemene vakkennis zal de gemiddelde vakman er ook niet toe leiden oxycodon in aanmerking te nemen als mogelijk effectieve pijnstillert bij matige tot zware pijn in plaats van morfine, maar eerder hem daarvan afhouden. Uit de stand van de techniek (weergegeven in r.o. 7.18-7.23 hiervoor) blijkt dat oxycodon op de prioriteitsdatum vooral bekend stond als pijnstillert bij lichte tot matige pijn – veelal toegepast in combinatie met aspirine en paracetamol – waarvan de effectiviteit belangrijk achterbleef bij die van morfine en waarover op de prioriteitsdatum nog weinig kinetische informatie beschikbaar was. Uit de door Cimex c.s. overgelegde publicaties (waaronder die genoemd in r.o. 7.22 – 7.23) zou kunnen worden afgeleid dat enkele (Finse) onderzoekers in de periode kort voor de prioriteitsdatum een bijzondere belangstelling toonden voor en onderzoek deden naar de werkzaamheid van oxycodon in *immediate release* dosering. In het licht van de ook uit die publicaties blijkende heersende opinie dat oxycodon vooral inzetbaar was voor milde tot matige pijn en dat overigens nog weinig bekend was over oxycodon, kan echter – bij gebreke van nadere onderbouwing daarvoor van de zijde van Cimex c.s. – niet worden aangenomen dat de bruikbaarheid van oxycodon als pijnstillert voor zware tot matige pijn als alternatief voor morfine in een *controlled release* formulering, tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman behoorde. Dat alles in aanmerking genomen is de rechtbank van oordeel dat niet valt in te zien dat de gemiddelde vakman uitgaande van EP 104 zonder inventieve arbeid tot toepassing van oxycodon in combinatie met de formulering volgens EP 730 zou zijn gekomen. De combinatie met EP 193, indien de gemiddelde vakman daartoe al zou komen, maakt dat niet anders, nu oxycodon daarin helemaal niet wordt geopenbaard.
- 9.26 Gelet op het voorgaande kan in het midden blijven of EP 104 moet worden aangemerkt als meest nabije stand van de techniek, hetgeen Mundipharma gemotiveerd heeft betwist door te stellen dat de Australische octrooiaanvraag AU-B-47732/90, die ziet op *controlled release* morfine formuleringen, een beter uitgangspunt zou vormen voor de beoordeling van de inventiviteit, omdat deze aanvraag, net als EP 730, tot doel had de nadelen verbonden aan MS Contin op te lossen.

slotsom ten aanzien van de geldigheid van conclusie 6 van EP 730 zoals verleend

- 9.27 Uit het voorgaande volgt dat geen van de door Cimex c.s. aangevoerde argumenten voor hun nietigheidsaanval slaagt. Aldus komt de rechtbank tot de slotsom dat conclusie 6 van EP 730 zoals verleend geldig is te achten.

beschermingsomvang van conclusie 6 van EP 730 zoals verleend; inbreuk?

- 9.28 Cimex c.s. voeren verweer tegen het standpunt van Mundipharma dat de Generieke producten inbreuk maken op conclusie 6 van EP 730 door te stellen dat de Generieke producten niet onder de beschermingsomvang van EP 730 vallen. Aan die stelling leggen zij ten grondslag dat bij de Generieke producten de navolgende kenmerken ontbreken: (i) een filmbekleding die de afgifte van het oxycodon(zout) regelt, (ii) sferoïden, (iii) een sferoïdevormend middel en (iv) bekleding van de sferoïden met een filmbekleding.
- 9.29 Bij de beoordeling van de vraag of de Generieke producten inbreuk maken op EP 730 wordt vooropgesteld dat de beschermingsomvang van een in Nederland geldend octrooi overeenkomstig artikel 69 van het Europees Octrooiverdrag (EOV) en het daarmee overeenstemmende artikel 53 lid 2 ROW wordt bepaald door de inhoud van de conclusies waarbij de beschrijving en de tekeningen tot uitleg van de conclusies dienen. Bij toepassing van dit criterium dient het bij artikel 69 EOV behorende Uitlegprotocol in aanmerking te worden genomen. 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.

filmbekleding die de afgifte van het oxycodon(zout) regelt

- 9.30 Volgens Cimex c.s. vereist EP 730 dat de afgifte van *alle* in de formulering aanwezige oxycodonhydrochloride plaatsvindt door middel van door de filmbekleding gecontroleerde afgifte. Derhalve dient alle oxycodonzout in de formulering zich binnen de filmbekleding van de sferoïden te bevinden. Nu de Generieke producten daaraan niet voldoen, omdat daar tevens een *immediate release* component aanwezig is die zich buiten op de filmbekleding bevindt, vallen

deze producten buiten de beschermingsomvang van het 730-Octrooi, aldus Cimex c.s.. Mundipharma stelt dat conclusie 6 van EP 730 niet uitsluit dat zich niet alleen binnen, maar ook op de filmbekleding actief bestanddeel bevindt.

- 9.31 Zoals blijkt uit bijvoorbeeld de handboeken *Pharmazeutische Technologie* en *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems* (zie r.o. 7.11 - 7.12), behoorde tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum ten aanzien van *controlled release* formuleringen, dat een deel van het actieve bestanddeel als *immediate release* dosis snel kon worden vrijgegeven, bijvoorbeeld door een deel van het actieve bestanddeel op de filmbekleding aan te brengen, terwijl het resterende deel onder de filmbekleding vertraagd werd afgegeven.
- 9.32 Conclusie 6 van EP 730 heeft betrekking op een *controlled release* oxycodon formulering omvattend (*comprising*) kenmerken (a) en (b). Kenmerk (a) schrijft voor dat er een analgetisch effectieve hoeveelheid sferoïden aanwezig is die oxycodon of oxycodonzout en een sferoïdevormend middel omvatten. Kenmerk (b) schrijft voor dat iedere sferoïde is bekleed met een filmbekleding die de afgifte reguleert van de (*the*) oxycodon of oxycodonzout.
- 9.33 Naar het oordeel van de rechtbank heeft de gereguleerde afgifte door de filmbekleding, blijkens de bewoordingen van conclusie 6 van EP 730, in het bijzonder het lidwoord ‘*the*’ voor ‘*oxycodone or oxycodone salt*’ in onderdeel (b) van conclusie 6, evident betrekking op de oxycodon(zout) die zich binnen de sferoïden bevindt. In aanmerking genomen het gebruik van ‘*comprising*’ in de aanhef van conclusie 6, zal de gemiddelde vakman evenwel onmiddellijk inzien dat dit niet uitsluit dat de *controlled release* formulering – naast de in kenmerken (a) en (b) bedoelde oxycodon(zout) die zich in de sferoïden bevindt – ook oxycodon(zout) bevat die niet (door de filmbekleding) gereguleerd wordt afgegeven, zoals bijvoorbeeld een uit de stand van de techniek bekende *immediate release* laag bovenop de filmbekleding.
- 9.34 Cimex c.s. hebben niet overtuigend gesteld en de rechtbank ziet niet in op grond waarvan de gemiddelde vakman, die conclusie 6 leest in samenhang met de beschrijving en tekeningen, tot een – door Cimex c.s. voorgestane – beperktere lezing zou komen. Paragraaf 45 van de beschrijving van EP 730 geeft daartoe – anders dan Cimex c.s. betogen – geen aanleiding. Daarin wordt beschreven dat de filmbekleding van de sferoïden zodanig moet zijn dat, in combinatie met de andere ingrediënten, het genoemde in vitro afgifteprofiel wordt bereikt. Deze passage sluit derhalve niet uit dat naast de oxycodon(zout) in de sferoïden ook elders in de formulering actief ingrediënt aanwezig is dat samen met de oxycodon(zout) in de sferoïden zorgt voor het beschreven in vitro afgifteprofiel.
- 9.35 Cimex c.s. hebben onder verwijzing naar de overgelegde verklaring van Prof. Dr. Annette Bauer-Bandl d.d. 7 september 2007 aangevoerd dat de door het 730-Octrooi nagestreefde gelijkmatige afgifte zich niet verdraagt met de toepassing van een *immediate release* component. Bauer-Bandl verwijst daartoe naar paragraaf 30 van de beschrijving. Naar het oordeel van de rechtbank zou deze passage de gemiddelde vakman, anders dan Cimex c.s. stellen, er niet van weerhouden de



mogelijkheid van een IR component in aanmerking te nemen. Het in paragraaf 29 van de beschrijving genoemde – voor een *controlled release* formulering relatief snelle – piek plasma niveau tussen 2 tot 4,5 uur na inname, terwijl desondanks een werking gedurende een periode van 12 uur wordt verkregen, onderstreept juist het belang van een relatief hoge afgifte in de periode kort na inname. De gemiddelde vakman zal inzien dat een dergelijk verloop in plasma niveau is te bereiken door middel van een IR component. Dit is te onderscheiden van *dump dosing*, wat door de gemiddelde vakman – naar Prof Aulton heeft verklaard (paragrafen 27-28 van zijn verklaring, zie r.o. 7.13) en door Cimex c.s. onvoldoende gemotiveerd is bestreden – zal worden begrepen als de afgifte van (vrijwel) de gehele hoeveelheid actief ingrediënt van een formulering in een betrekkelijk korte tijd.

- 9.36 Het oordeel van de rechtbank aangaande de uitleg van conclusie 6 van EP 730 stemt overeen met de beslissing van Floyd J. op dit punt, dat de terugverwijzing in conclusie 6 onder (b) naar de oxycodon(zout) logischerwijs alleen kan zien op de oxycodon(zout) in de sferoïden genoemd onder (a) en niet op alle oxycodon(zout) in de formulering, zoals wel door het Landgericht Mannheim is geoordeeld. Het oordeel van het Landgericht Mannheim (in paragraaf IV.4 van de beslissing) dat de gemiddelde vakman, gegeven het feit dat CR-formuleringen met een IR-component op de prioriteitsdatum bekend waren, zou veronderstellen dat de aanvrager deze genoemd zou hebben als hij de bedoeling had gehad ook deze formuleringen te beschermen, zodat – bij gebreke van een dergelijke verwijzing – de beschermingsomvang zich daartoe niet mede kan uitstrekken, wordt door deze rechtbank niet gevolgd. Zoals hiervoor reeds is overwogen zou naar het oordeel van deze rechtbank de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum onder *controlled release* formuleringen tevens formuleringen met een IR component begrijpen en is niet in te zien waarom dat voor de gemiddelde vakman bij lezing van conclusie 6 (in het licht van de beschrijving en tekeningen) anders zou zijn. De enkele omstandigheid dat in de beschrijving een expliciete verwijzing naar een IR component ontbreekt is naar het oordeel van de rechtbank onvoldoende om aan te nemen dat de gemiddelde vakman zou veronderstellen dat Mundipharma heeft beoogd een formulering met een IR component van bescherming uit te sluiten.

#### *sferoïden*

- 9.37 Vervolgens dient te worden beoordeeld of de Generieke producten ‘sferoïden’ in de zin van EP 730 bevatten, wat door Cimex c.s. wordt bestreden. Paragraaf 41 van de beschrijving omschrijft het begrip sferoïde als ‘*a spherical granule having a diameter of between 0.5 mm and 2.5 mm especially between 0.5 mm en 2 mm*’. Dat in de Generieke producten sfeervormige deeltjes aanwezig zijn met een diameter tussen 0,5 en 2,5 mm wordt niet bestreden. Cimex c.s. stellen echter dat in de Generieke producten desalniettemin geen sferoïden in de zin van EP 730 aanwezig zijn, omdat blijkens de beschrijving, in het bijzonder paragraaf 51 daarvan, onder die term moet worden verstaan sferoïden vervaardigd volgens een methode waarbij een extrudaat in stukken wordt gebroken, waarna de stukken worden afgerond (sferisch worden gemaakt). Bij de vervaardiging van de Generieke producten wordt geen gebruik gemaakt van extrusie, maar worden de sferoïden gevormd door opbouw van het actieve bestanddeel rondom een kern, ook wel aangeduid als ‘opbouwgranulatie’. Mundipharma stelt zich op het standpunt dat de in de

beschrijving genoemde methode van extrusie is genoemd als voorbeeld en dat EP 730 geen beperking inhoudt ten aanzien van de wijze waarop de sferoïden worden vervaardigd.

- 9.38 De rechtbank stelt voorop dat in conclusie 6 geen kenmerk is gewijd aan de manier waarop de deeltjes dienen te worden gemaakt (via extrusie, opbouwgranulatie of op andere wijze). Naar het oordeel van de rechtbank is er in de beschrijving van EP 730 onvoldoende aanwijzing te vinden op grond waarvan de gemiddelde vakman, niettegenstaande de algemene omschrijving in paragraaf 41 van de beschrijving, tot de door Cimex c.s. verdedigde beperkte uitleg van het begrip ‘sferoïde’ uit conclusie 6 van EP 730 zou komen. Bij de beoordeling van de vraag welke betekenis de gemiddelde vakman die het octrooi leest aan bepaalde termen daaruit zal toekennen dient zijn algemene vakkennis ten tijde van de prioriteitsdatum in aanmerking te worden genomen. Naar het oordeel van de rechtbank is voldoende komen vast te staan dat ten tijde van de prioriteitsdatum verschillende methoden bekend waren om sferoïden te maken (zie r.o. 7.13 paragrafen 15-20 en r.o. 7.15-7.17). Eén van die methoden betreft de in EP 730 beschreven extrusie; andere methoden zijn opbouw rond een non-pareil (door Cimex gebruikt bij de vervaardiging van de Generieke producten) en granulatie.
- 9.39 In aanmerking genomen die algemene vakkennis, het ontbreken van aanwijzingen dat de octrooihouder andere gebruikelijke methoden voor sferonisatie wilde uitsluiten en de omstandigheid dat de wijze waarop de sferoïde tot stand wordt gebracht geen enkele betekenis heeft voor de onder bescherming gestelde uitvinding, zal de gemiddelde vakman inzien dat de in EP 730 beschreven methode van extrusie is genoemd als mogelijke – maar niet dwingend voorgeschreven – methode voor de vervaardiging van sferoïden. Hij zou uit de enkele omstandigheid dat alleen de methode van extrusie is beschreven daarom niet afleiden dat de term sferoïde uitsluitend de betekenis zou hebben van een door middel van extrusie tot stand gebrachte sferoïde.

*sferoïdevormend middel*

- 9.40 Cimex c.s. leiden uit paragraaf 42 van de beschrijving van EP 730, met name de woorden ‘*to form spheroids*’ af dat het uitgangsmateriaal niet-sferisch dient te zijn. Cimex c.s. vinden daarvoor steun in de definitie van sferoniseren in het handboek Lexikon der Pharmazie (1987, S. Ebel / H.J. Roth): *Abrunden eckiger Teilchen zu annähernd kugelförmigen Partikeln*. Bij het vervaardigen van de Generieke producten worden als uitgangsmateriaal ronde sucrose-zetmeel pellets gebruikt die zijn gevormd zonder gebruikmaking van HPMC en werkzame stof. De werkzame stof wordt samen met HPMC op de pellets gespreid, zonder dat dit invloed heeft op de ronde vorm ervan. Bij de vervaardiging van de Generieke producten worden daarom geen sferoïden gevormd, en bijgevolg wordt geen gebruik gemaakt van een sferoïdevormend middel in de zin van EP 730, zo stellen Cimex c.s. Verder dient volgens Cimex c.s. het sferoïdevormend middel volgens paragraaf 41 van EP 730 niet wateroplosbaar te zijn, terwijl geschikte bindmiddelen blijkens paragraaf 44 van de beschrijving bij voorkeur wel wateroplosbaar moeten zijn. Aldus kan HPMC, dat in water oplosbaar is, niet als sferoïdevormend middel worden

aangemerkt, maar moet het als een bindmiddel in de zin van EP 730 worden beschouwd, aldus Cimex c.s.

- 9.41 Mundipharma stelt zich op het standpunt dat HPMC zonder meer voldoet aan de in paragraaf 42 van de beschrijving van het 730-Octrooi gegeven omschrijving van 'sferoïdevormend middel' en dat in het 730-Octrooi niet de beperking kan worden gelezen dat het sferoïdevormend middel niet in water oplosbaar zou mogen zijn.
- 9.42 De rechtbank stelt voorop dat EP 730 in paragraaf 42 van de beschrijving een zeer algemene beschrijving geeft van het begrip sferoïdevormend middel, namelijk *any pharmaceutically acceptable material that, together with the active ingredient, can be spheronised to form spheroids*. De stelling dat de gemiddelde vakman uit de laatste zinsnede 'to form spheroids' zou afleiden dat het sferoïdevormend middel moet worden gebruikt bij het sferisch maken van een niet-sferisch uitgangsmateriaal – zodat HPMC dat wordt aangebracht op een reeds ronde non-pareil en er uitsluitend voor zorgt dat de sferische vorm blijft behouden, niet als zodanig zou kunnen worden aangemerkt – wijst de rechtbank van de hand. Voor een dergelijke beperkte uitleg van de term sferoïdevormend middel – in afwijking van de in de farmacie ook op de prioriteitsdatum algemeen gebruikelijke betekenis van 'een middel dat ertoe bijdraagt dat deeltjes met sferische vorm worden verkregen' (zie r.o. 7.14, paragraaf 11) – is, mede in aanmerking genomen de verschillende sferonisatiemethoden (vergelijk r.o. 7.13 paragrafen 15-20 en 7.15 – 7.17) die de gemiddelde vakman bij lezing van EP 730 in aanmerking zou nemen en waarbij ook verschillende sferoïdevormende middelen worden toegepast, geen aanleiding.
- 9.43 Zoals hiervoor reeds opgemerkt worden de sferoïden in de Generieke producten vervaardigd door middel van de methode van opbouw op een non-pareil. Volgens de door Mundipharma overgelegde verklaringen van professor Aulton (zie r.o. 7.13, paragrafen 22-23) en professor Frijlink (zie r.o. 7.14, paragrafen 8 en 9), die door Cimex c.s. onvoldoende gemotiveerd zijn weersproken, wordt bij de vervaardiging van de Generieke producten het oxycodonzout op de non-pareil aangebracht en zorgt de HPMC ervoor dat het oxycodonzout in een regelmatige gladde laag rond de non-pareil wordt vastgezet en vastgehouden. Zonder HPMC zou het oxycodonzout zich onvoldoende aan de pellet hechten en zou een onregelmatige laag worden verkregen met onvoorspelbaar afgiftepatroon. Aldus draagt de HPMC eraan bij dat (uiteindelijk) deeltjes met sferische vorm worden verkregen en functioneert de HPMC als sferonisatiemiddel in de zin van EP 730. Hierbij speelt naast de bindende eigenschappen van HPMC ook een rol dat het plastisch (vervormbaar) is, waardoor een egaal rond deeltje wordt gekregen als gevolg van botsingen tijdens het productieproces tegen elkaar en tegen de wand, zoals door Mundipharma (met verwijzing naar de verklaring van prof. Frijlink) is gesteld en door Cimex c.s. onvoldoende is bestreden.
- 9.44 Met het in voorgaande rechtsoverweging gegeven oordeel wijkt deze rechtbank af van de beslissing van Floyd J. die de term uitlegt in de door Cimex c.s. voorgestane zin, omdat anders een hele reeks ingrediënten als sferoïdevormend middel zou kunnen worden aangemerkt die de vakman nooit een sferoïdevormend middel zou hebben genoemd omdat ze geen rol hebben gespeeld bij de vorming van de

sferoïde. Zoals hiervoor uiteengezet is de rechtbank echter van mening dat de gemiddelde vakman, in aanmerking genomen dat hij bij lezing van EP 730 verschillende sferonisatiemethoden in aanmerking zou nemen, niet uitsluitend middelen die een rol spelen bij de vorming van sferoïden zou aanmerken als sferoïdevormend middel, maar evenzeer middelen die eraan bijdragen dat de sferische vorm van het uitgangsmateriaal in het verdere productieproces blijft behouden. Voor de sferische vorm is het gebruik van HPMC essentieel omdat het, anders dan het overgrote deel van de ingrediënten waarop Floyd J. kennelijk het oog had, juist ervoor zorgt dat na aanbrengen van de oxycodon een egaal rond deeltje wordt verkregen. De rechtbank laat nog daar dat conclusie 6 niet uitsluit dat meerdere sferoïdevormende middelen worden toegepast en dat Mundipharma heeft bestreden dat het uitgangsmateriaal (de non-pareil) al sfeervormig zou zijn (zie r.o. 7.14, paragrafen 9, 11 en 12).

- 9.45 De omstandigheid dat HPMC een in water oplosbare polymeer met lage viscositeit is en dergelijke stoffen in de beschrijving van EP 730 worden genoemd als mogelijk bindmiddel, neemt niet weg dat HPMC evenzeer kan worden aangewend als sferoïdevormend middel in de zin van het 730-Octrooi. EP 730 schrijft immers niet voor dat het sferoïdevormend middel niet in water oplosbaar zou mogen zijn. De verwijzing naar een niet wateroplosbaar sferoïdevormend middel in paragrafen 41 en 51 van de beschrijving heeft betrekking op daar omschreven uitvoeringsvoorbeelden, zoals blijkt uit de bewoordingen '*particularly preferred embodiments*' respectievelijk '*may also be prepared*'. De gemiddelde vakman zal de term sferoïdevormend middel, mede gelet op de algemene omschrijving in paragraaf 42, daarom ook niet in die zin beperkt uitleggen.

*bekleding van de sferoïden met een filmbekleding*

- 9.46 Cimex c.s. stellen zich op het standpunt dat het kenmerk '*each spheroid being coated with a film coating*' uit conclusie 6 van EP 730, gelezen in het licht van de beschrijving, in het bijzonder paragrafen 33, 41 en 51 daarvan, aldus moet worden uitgelegd dat de buitenste laag van de sferoïde bestaat uit filmbekleding. Bij de Generieke producten is bovenop de filmbekleding nog een additionele IR laag aangebracht en daarom vallen deze producten niet onder de beschermingsomvang van conclusie 6 van EP 730, aldus Cimex c.s.
- 9.47 De rechtbank is met Mundipharma van oordeel dat EP 730 geen aanwijzing bevat dat de filmbekleding van de sferoïden de buitenste laag zou moeten zijn. Zoals hiervoor reeds overwogen behoorde tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman dat een *controlled release* formulering uit meerdere componenten kan bestaan, te weten een *immediate release* component naast een *controlled release* component, en vindt de gemiddelde vakman in de beschrijving geen aanleiding te veronderstellen dat een *immediate release* component geen onderdeel zou mogen uitmaken van de beschreven formulering. Daarom zal hij het kenmerk dat de sferoïde moet zijn voorzien van een filmbekleding die in de gereguleerde afgifte van het actieve ingrediënt voorziet ook niet – zonder dat daarvoor in het 730-Octrooi enige aanleiding wordt gegeven – in die zin lezen dat de filmbekleding noodzakelijk de buitenste laag zou moeten zijn met uitsluiting van een daarop aangebrachte *immediate release* laag. Ook hier heeft te gelden dat de conclusie

spreekt van “omvattend”(comprising) waardoor eventuele verdere lagen/toevoegingen niet zijn uitgesloten.

slotsom ten aanzien van beschermingsomvang conclusie 6; inbreuk

- 9.48 Op grond van het voorgaande komt de rechtbank tot de slotsom dat de Generieke producten vallen binnen de beschermingsomvang van conclusie 6 van EP 730 zoals verleend.

schorsing hoofdzaak op grond van artikel 83 lid 4 ROW

- 9.49 Terzake van EP 730 is een oppositieprocedure aanhangig waarin het octrooi door de Oppositie-Afdeling niet ongewijzigd in stand is gelaten. Mundipharma is van die beslissing in beroep gegaan en heeft verschillende hulpverzoeken ingediend. Aldus is thans minst genomen in enige mate onzeker of en zo ja met welke conclusies de verlenende instantie in München EP 730 uiteindelijk in stand zal laten. De rechtbank acht het daarom opportuun om de beslissing terzake van de geldigheid van en inbreuk op dit octrooi aan te houden en gebruikmakend van haar discretionaire bevoegdheid ingevolge artikel 83 lid 4 ROW de hoofdzaak in zoverre te schorsen, totdat in oppositie tegen EP 730 in kracht van gewijsde is beslist.
- 9.50 In aanmerking genomen de vaststelling door de rechtbank dat de Generieke producten vallen binnen de beschermingsomvang van conclusie 6 van EP 730 zoals verleend, welke conclusie naar het oordeel van de rechtbank bovendien geldig is te achten, heeft Mundipharma voldoende belang bij toewijzing van het door haar gevorderde provisionele verbod dat gelding zal hebben totdat in de hoofdzaak bij eindvonnis is beslist.

**EP 246**

geldigheid van EP 246

- 9.51 De rechtbank zal allereerst beoordelen of de conclusies van EP 246 geldig geacht moeten worden. De geldigheid van EP 246 is door Cimex c.s. bestreden op grond van (i) toegevoegde materie, (ii) niet nawerkbaarheid en (iii) gebrek aan inventiviteit.

toegevoegde materie

- 9.52 Cimex c.s. stellen zich op het standpunt dat de beschermingsomvang van EP 246 ruimer is dan EP-A 730 waarvan EP 246 is afgesplitst, omdat in conclusie 1 van EP 246 de disclaimer die wel in EP-A 730 is opgenomen, ten onrechte achterwege is gelaten. Daardoor bestrijkt conclusie 1 van EP 246 alle typen matrices, waaronder ook een acrylharsmatrix. In EP-A 730 is daarvoor niet de door 76 lid 1 EOV vereiste basis te vinden omdat daarin nu juist ten aanzien van alle typen matrices van de bescherming van een *acrylic resin matrix* uitdrukkelijk afstand is gedaan. Het kenmerk ‘*a matrix incorporating said oxycodone salt*’ uit conclusie 1 van EP

246 bevat aldus toegevoegde materie en conclusie 1 en de daarvan afhankelijke conclusies 2 tot en met 21 zijn daarmee nietig, aldus Cimex c.s.

- 9.53 De rechtbank wijst dat standpunt van de hand. Zoals in r.o. 9.5-9.13 hiervoor ten aanzien van EP 730 is overwogen – welke overwegingen op gelijke wijze van toepassing zijn ten aanzien van EP 246 en hier als herhaald en ingelast moeten worden beschouwd – zal de gemiddelde vakman die weet dat EP 246 is afgesplitst van EP-A 730, aan de hand van de voorgaande aanvragen (EP-A 730 en WO 765) onderzoeken of er redenen zijn om aan te nemen dat de disclaimer ook in EP 246 had moeten worden opgenomen. De gemiddelde vakman zal dan onderkennen dat de disclaimer uitsluitend in EP-A 730 is opgenomen ter voorkoming van dubbele octrooiering ten opzichte van de moederaanvraag WO 765 die heeft geleid tot EP 643 en die een *controlled release acrylic resin matrix* formulering onder bescherming stelt en voorts concluderen dat de disclaimer uitsluitend ziet op *controlled release matrix* formuleringen.
- 9.54 Conclusie 1 van EP 246 ziet blijkens kenmerken (b) en (d) daarvan niet op een *controlled release matrix* formulering, maar uitsluitend op een gewone matrix met een afgiftheregulerende filmbekleding, die op p. 5, r. 28-29 van EP-A 730 (overeenkomend met paragraaf 41 van de beschrijving van EP 730) wordt genoemd als alternatief voor de *controlled release matrix*. De disclaimer die uitsluitend betrekking heeft op een specifieke uitvoering van een *controlled release matrix* is aldus niet relevant voor conclusie 1 van EP 246. Het achterwege laten van opneming ervan in conclusie 1 leidt derhalve niet tot een grotere beschermingsomvang dan EP-A 730 en daarmee is er geen sprake van strijd met artikel 76 lid 1 EOV.
- 9.55 Cimex c.s. stellen daarnaast dat conclusie 1 van EP 246 toegevoegde materie bevat omdat daarin het in vitro afgifteprofiel is opgenomen zonder samenhang met pH onafhankelijkheid en in vivo plasmaconcentraties, terwijl de genoemde in vitro oploswaarden in de (moeder)aanvragen wel steeds in samenhang zijn beschreven met het kenmerk *'the in vitro release rate being substantially independent of pH'* en specifieke in vivo minimum en maximum plasmaconcentraties. Aldus is volgens Cimex c.s. sprake van strijd met de artikelen 76 lid 1 en 123 lid 2 EOV en dienen alle conclusies te worden vernietigd uitgezonderd conclusie 9 voor zover deze conclusie afhankelijk is van conclusies 6 en 7.
- 9.56 Mundipharma heeft daar tegenin gebracht dat uit de aanvragen genoegzaam blijkt (in WO 765 p. 13, r. 7-11: *The film coat is chosen so as to achieve, in combination with the other ingredients, the in vitro release rate outlined above (between 12,5% (by wt) release after 1 hour, etc.)*) en daarmee overeenstemmende passages in EP-A 730 (op p. 5, r. 44-45) en in EP-A-246) dat het in vitro afgifteprofiel daarin ook is beschreven zonder de door Cimex c.s. gestelde samenhang. Die stelling van Mundipharma wordt verworpen. De door Mundipharma genoemde passages verwijzen naar het *bovenomschreven* in vitro afgifte profiel. Die verwijzing kan niet anders worden begrepen dan een verwijzing in te houden naar p.3 r. 15-30 van WO 765 respectievelijk p.2, r. 46-53 van EP-A 730 (zie r.o.7.10). In die passage, bestaande uit één zin, wordt nadrukkelijk een verband gelegd tussen het genoemde in vitro afgifteprofiel en de pH onafhankelijkheid ervan (*'the in vitro release rate*

*being substantially independent of pH*). Ook wordt daarin een verband gelegd tussen het in vitro afgifteprofiel en de in vivo bereikte maximum plasmaconcentratie (*such that the peak plasma level of oxycodone obtained in vivo occurs between 2 and 4.5 hours after administration of the dosage form*).

- 9.57 De rechtbank concludeert op grond daarvan dat in conclusies 1 tot en met 8 van EP 246 zoals verleend sprake is van toegevoegde materie, nu voor opnemings in die conclusies van het in vitro afgifteprofiel zonder samenhang met pH onafhankelijkheid en de in vivo bereikte maximum plasmaconcentratie geen basis is te vinden in de voorgaande aanvragen. Een dergelijke combinatie van maatregelen is in ieder geval wel opgenomen in conclusie 9 gelezen in samenhang met conclusie 6 of 7 van EP 246.
- 9.58 Ten aanzien van conclusie 4 van EP 246 (en daarvan afhankelijke volgconclusies) hebben Cimex c.s. – met dezelfde argumenten als zij ten aanzien van EP 730 hebben gedaan – aangevoerd dat de combinatie van maatregelen, te weten een CR formulering bestaande uit oxycodon bevattende *spheroids* en een *spheronising agent* waarbij *each spheroid is coated with a film coating which controls the release of the oxycodone*, geen basis vindt in WO 765 en EP-A 730, alsmede dat de maatregel *'analgesically effective amount of spheroids comprising oxycodone'* evenmin een basis vindt in WO 765 en EP-A 730, omdat dit daarin alleen in relatie tot een hoeveelheid van 10-160 mg oxycodon(zout) in de formulering is beschreven. De rechtbank wijst deze stellingen van de hand op dezelfde gronden als hiervoor verwoord in paragrafen 9.14 – 9.17 die hier als herhaald en ingelast dienen te worden beschouwd. Wat de maatregel *'analgesically effective amount of spheroids comprising oxycodone'* betreft geldt bovendien dat de beperking tot 10 - 160 mg ook in conclusie 1 (onder (a)) van EP 246 is opgenomen, zodat ook daarom niet valt in te zien dat conclusie 4 – die immers afhankelijk is van conclusie 1 – toegevoegde materie zou bevatten.
- 9.59 Verder voeren Cimex c.s. ten aanzien van conclusies 6 en 16 en daarvan afhankelijke conclusies aan, dat voor de combinatie van de maatregel van het gebruik van een formulering volgens één van de conclusies 1-5, die steeds een hoeveelheid oxycodonzout tussen de 10 mg en 160 mg bevat, met de maatregel dat (onder meer) een *'mean minimum plasma concentration of 3 to 120 ng/ml is obtained in vivo at 10-14 hours after administration'* geen basis is te vinden in WO 765 en EP-A-730. In relatie tot een formulering bestaande uit sferoïden met filmbekleding en de genoemde hoeveelheid oxycodonzout wordt in conclusie 7 van WO 765 en conclusie 5 van EP-A 730 volgens Cimex c.s. immers expliciet een minimum-plasmaconcentratie van 3-30 ng/ml genoemd. Ook bij de geclaimde uitvoeringsvorm van een *controlled release* matrix in combinatie met in vitro oploswaarden, wordt deze minimumwaarde van 3-30 ng/ml genoemd.
- 9.60 De rechtbank overweegt daaromtrent als volgt. Zoals door Cimex c.s. is erkend wordt de minimum plasmaconcentratie van *up to about 120 ng/ml*, 10 tot 14 uur na toediening genoemd in zowel WO 765 (p.4, r 19-30) als EP-A 730 (p. 3, r. 7-12) in relatie tot een *controlled release dosage formulation comprising up to about 160 mg of oxycodone or a salt thereof*. De bij die formulering behorende gemiddelde maximum plasmaconcentratie bedraagt *up to about 240 ng/ml*, 2 tot 4,5 uur na

inname. Voor formuleringen met 10-40 mg oxycodonzout geldt een minimum plasmaconcentratie van 3-30 ng/ml (WO 765 p. 4, r. 31- p. 5 – r. 5 en EP-A 730 p.3, r.13-17). In WO 765 noch EP-A 730 wordt daarbij – en evenmin elders in de beschrijving – ten aanzien van de genoemde maximum of minimum plasmaconcentraties enig onderscheid gemaakt naar gelang het gekozen type formulering (*controlled release* matrix of gewone matrix met *coating*, al dan niet in de vorm van sferoiden).

- 9.61 Conclusie 4 van WO 765 bevat ten aanzien van een 10-160 mg oxycodon(zout) bevattende *controlled release oxycodone formulation* het kenmerk dat de gemiddelde minimum plasmaconcentratie 10 tot 14 uur na inname 3 tot 120 ng/ml bedraagt. Datzelfde kenmerk is opgenomen in conclusie 5 van WO 765 dat betrekking heeft op *controlled release matrix* formuleringen met 10-160 mg oxycodon(zout). Conclusie 7 van WO 765 heeft betrekking op *film coated spheroids* met 10-160 mg oxycodonzout en noemt wel dezelfde gemiddelde maximum plasmaconcentratie als in conclusies 4 en 5, maar noemt als minimum plasmaconcentratie 3-30 ng/ml. Datzelfde geldt voor conclusie 9 die betrekking heeft op een *controlled release* matrix formulering, waarin tevens een relatie met bepaalde in vitro oploswaarden is beschreven. Vergelijkbare conclusies zijn opgenomen in EP-A 730 (respectievelijk conclusies 1, 3, 5 en 7).
- 9.62 Naar het oordeel van de rechtbank zal de gemiddelde vakman inzien dat in conclusies 7 en 9 van WO 765 (en op gelijke wijze in conclusies 5 en 7 van EP-A 730) bij de gegeven waarde van 3-30 ng/ml voor de gemiddelde minimum plasmaconcentratie na 10-14 uur, sprake is van een kennelijke misslag. Op grond van de beschrijving valt immers niet in te zien waarom ten aanzien van de in die conclusies beschreven formuleringen sprake zou zijn van een andere gemiddelde minimum plasmaconcentratie dan die zoals beschreven in de inleiding van de beschrijving en conclusies 4 en 5 van WO 765 respectievelijk conclusies 1 en 3 van EP-A 730.
- 9.63 De uitvoeringsvoorschriften van het Europees Octrooiverdrag bieden de mogelijkheid dat dergelijke kennelijke misslagen worden gecorrigeerd, hetgeen Mundipharma ook heeft verzocht en het Europees octrooibureau heeft toegestaan. Naar het oordeel van de rechtbank is met het opnemen van een minimum plasmaconcentratie van 3-120 ng/ml in conclusies 6 en 16 van EP 246 dan ook geen sprake van toegevoegde materie ten opzichte van WO 765 en EP-A 730.
- 9.64 Ten aanzien van conclusie 16 stellen Cimex c.s. zich op het standpunt dat – voor zover deze ziet op formuleringen anders dan van 160 mg – in de (moeder)aanvragen geen basis is te vinden voor de maatregel ‘*providing at steady state (c) pain relief in substantially all human patients for at least 12 hours*, omdat dit in de aanvragen enkel voor de formulering van *about 160 mg* is beschreven (in WO 765 op p. 8, r. 29-32 en in EP-A 730, p. 4, r. 28-29 als volgt: ‘*about 160 mg controlled release oxycodone administered every 12 hours will provide acceptable pain relief management in, e.g., approximately all patients with moderate to severe pain*’ ).



9.65 Naar het oordeel van de rechtbank zal de gemiddelde vakman de door Cimex c.s. genoemde passage uit de beschrijving van WO 765 en EP-A 730 niet in de door Cimex c.s. voorgestane zin opvatten. In de daaraan voorafgaande alinea's (r.12-29 resp. r.19-28) is namelijk te lezen dat met een dosering van 10-40 mg oxycodon(zout) effectieve pijnbestrijding wordt verkregen bij 90% van de mensen met matige tot hevige pijn en dat bij een dosis van ongeveer 80 mg oxycodon(zout) een effectieve pijnbestrijding wordt verkregen bij nog eens 5%, derhalve in totaal 95% van alle patiënten met matige tot hevige pijn. Derhalve zal de gemiddelde vakman de door Cimex c.s. aangehaalde passage, in context gelezen, aldus verstaan dat met *about 160 mg* bij '*approximately all patients with moderate to severe pain*' effectieve pijnbestrijding kan worden bereikt. De gemiddelde vakman zal – indachtig de eveneens in de beschrijving genoemde problemen rond de variabiliteit en de risico's verbonden aan overdosering – inzien dat voor de grote meerderheid (90%) van de patiënten al effectieve pijnbestrijding kan worden verkregen met een dosering van 10-40 mg oxycodon(zout), dat voor nog eens 5% van alle patiënten een hogere dosering tot 80 mg nodig is en dat voor de resterende 5% van alle patiënten een nog hogere dosering tot 160 mg oxycodon(zout) nodig is. De gemiddelde vakman wordt daarin bevestigd door conclusie 2 van WO 765, voor een methode voor het aanzienlijk verlagen van de range in dagelijkse dosis die nodig is om pijn bij vrijwel alle patiënten effectief te bestrijden, bestaande uit een formulering die ongeveer 10 tot ongeveer 160 mg oxycodon(zout) bevat. Aldus is voor de gehele doseringsrange van 10-160 mg effectieve pijnbestrijding in de (moeder)aanvragen van EP 246 geopenbaard.

*niet-nawerkbaarheid*

9.66 Cimex c.s. hebben voorts aangevoerd dat – voor zover de genoemde plasmaprofielen een technisch kenmerk zouden zijn en geen inherent kenmerk dat zich bij het gebruik van de formulering met de overige gegeven kenmerken zal voordoen – EP 246 nietig is wegens niet nawerkbaarheid, omdat uit de beschrijving niet duidelijk is hoe dat plasmaprofiel kan worden bereikt. Volgens Cimex c.s. zouden voor het verkrijgen van een formulering volgens de uitvinding uitgebreide '*trial and error*' klinische studies nodig zijn gedurende meerdere dagen (in verband met het '*steady state*' vereiste) bij een behoorlijk aantal personen (om gemiddelde waarden te verkrijgen) voor diverse formuleringen, waarvoor wegens het verslavende effect van de formuleringen waarschijnlijk geen toestemming zal worden verkregen. Daarom kan de formulering volgens het 246-Octrooi niet zonder *undue burden* worden bereikt, aldus Cimex c.s.

9.67 Ter zitting hebben Cimex c.s. desgevraagd gesteld de beslissing van de Oppositie-Afdeling in de oppositie tegen het 730-Octrooi dat het 9<sup>e</sup> hulpverzoek – waarin zowel het in vivo plasmaprofiel als het in vitro afgifteprofiel als kenmerk zijn opgenomen (zie r.o. 7.6) – nawerkbaar is, juist te achten. In haar beslissing van 30 juni 2008 heeft de Oppositie-Afdeling als volgt overwogen:

*The measurement of the in-vitro data by the USP paddle method is a standard technique which imposes no undue burden on a skilled man. The in-vivo data can be seen as an additional requirement which may be verified once the in-vitro data are fulfilled. The skilled man can be expected to prepare different*

*compositions with a coating containing ethyl cellulose and test them for their in-vitro profile.*

- 9.68 Gegeven de omstandigheid dat de conclusies van EP 246 waarin uitsluitend het in-vitro afgifteprofiel als kenmerk is opgenomen en niet (tevens) het in-vivo profiel reeds geen stand houden vanwege de vaststelling dat deze toegevoegde materie bevatten (zie r.o. 9.57) liggen ter beoordeling uitsluitend nog voor conclusies waarin zowel het in vitro profiel als ook het in vivo profiel is opgenomen. Gelet op de erkenning van de juistheid van bovenomschreven beslissing van de Oppositie-Afdeling en de – uit de beschrijving kenbare – correlatie tussen het in vitro profiel en het in vivo profiel, moet dit standpunt van Cimex c.s. geacht worden geen betrekking (meer) te hebben op conclusie 9 van EP246, voorzover afhankelijk van conclusie 6 of 7.
- 9.69 Cimex c.s. hebben daarnaast betoogd dat EP 246 niet nawerkbaar is omdat uit de beschrijving niet kan worden afgeleid hoe de *coating* dient te worden bereid, meer in het bijzonder hoe een *coating* kan worden bereid waarmee het gegeven in vitro afgifteprofiel of de in vivo plasmawaarden kunnen worden bereikt, zonder dat dit *undue burden* zou opleveren.
- 9.70 Naar het oordeel van de rechtbank volgt uit de erkenning van Cimex c.s. ter zitting dat de beslissing van de Oppositie-Afdeling ten aanzien van de nawerkbaarheid van het 9<sup>e</sup> hulpverzoek juist is, dat ook dit standpunt van Cimex c.s. moet worden verworpen. Indien immers het gegeven in vitroprofiel en de in vivo plasmawaarden nawerkbaar zijn beschreven, dan moet dat ook gelden voor de filmbekleding door de gereguleerde afgifte waarvan die waarden dienen te worden bereikt. Daarnaast is niet bestreden dat *controlled release coatings* als zodanig tot de stand van de techniek horen. Gelet daarop en in aanmerking genomen dat het te bereiken in vitro afgifteprofiel alsmede de in vivo waarden die in correlatie daarmee staan zijn gegeven, hebben Cimex c.s. in het licht van de gemotiveerde stelling van Mundipharma dat de gemiddelde vakman met de beschikbare gegevens in staat moet zijn zonder *undue burden* tot een geschikte *coating* te komen, onvoldoende gesubstantieerd gesteld op grond waarvan valt aan te nemen dat het nawerken van EP 246 wel een *undue burden* zou opleveren.

*gebrek aan inventiviteit*

- 9.71 De door Cimex c.s. aangevoerde argumenten voor hun stelling dat EP 246 inventiviteit zou ontberen zijn in hoofdlijnen dezelfde als die aangevoerd tegen EP 730. Om dezelfde redenen als hiervoor in r.o. 9.20-9.26 overwogen en welke overwegingen hier als herhaald en ingelast moeten worden beschouwd, wordt het standpunt van Cimex c.s. verworpen. Daarenboven geldt dat bij de beoordeling van de inventiviteit van EP 246 – voor zover geldig te achten – thans ook de maatregelen van conclusies 6 en 9 in aanmerking dienen te worden genomen. Cimex c.s. hebben onvoldoende gesteld op grond waarvan kan worden aangenomen dat deze combinatie van maatregelen inventiviteit ontbeert.

slotsom ten aanzien van geldigheid van EP 246

9.72 Op grond van het hiervoor overwogene concludeert de rechtbank dat EP 246 zoals verleend niet in stand kan blijven. Wel in elk geval geldig geacht kunnen worden conclusie 9 gelezen in samenhang met conclusie 6 of 7, alsmede de conclusies 1-5, 8 en 10 t/m 21 voor zover in combinatie met conclusie 9 in samenhang met conclusie 6 of 7. Nu evenwel meer maatregelen in conclusies 6 en 7 zijn opgenomen dan alleen *that the peak plasma level of oxycodone obtained in vivo occurs between 2 and 4.5 hours after administration of the dosage form* waarvan de weglating naar het oordeel van de rechtbank toegevoegde materie oplevert (zie r.o 9.55-9.57) zal Mundipharma in de gelegenheid gesteld worden zich bij akte uit te laten over de vorm waarin, met inachtneming van dit vonnis, in het bijzonder voornoemde rechtsoverwegingen, EP 246 in stand kan worden gehouden.

beschermingsomvang van EP 246, inbreuk?

9.73 Terzake van EP 246 stellen Cimex c.s. dat de Generieke producten niet onder de beschermingsomvang van conclusie 1 (en daarmee van alle volgcconclusies die allemaal afhankelijk zijn van conclusie 1, waaronder conclusies 6 en 9) vallen omdat in de Generieke producten de navolgende kenmerken zouden ontbreken: (i) filmbekleding die de afgifte van het oxycodonzout reguleert, (ii) de geclaimde *in vitro* afgiftesnelheid, en (iii) een matrix.

filmbekleding die de afgifte van het oxycodonzout reguleert

9.74 Ook ten aanzien van EP 246 stellen Cimex c.s. dat dit octrooi vereist dat *alle* oxycodon(zout) zich binnen de filmbekleding moet bevinden en door middel van *controlled release* moet worden vrijgegeven. De Generieke producten voldoen daar niet aan vanwege de zich buiten de filmbekleding bevindende *immediate release* laag met oxycodonzout. Mundipharma is van mening dat deze door Cimex c.s. voorgestane uitleg van conclusie 1 onvoldoende rekening houdt met de uitvinding, te weten het idee om een *controlled release* formulering van oxycodon voor de effectieve bestrijding van matige tot zware chronische pijn te verschaffen. Gelet op de diverse mogelijkheden die in EP 246 worden genoemd is de precieze wijze waarop de *controlled release* wordt bereikt voor de uitvinding niet van doorslaggevend belang. Een redelijke uitleg brengt derhalve met zich dat de Generieke producten onder de beschermingsomvang van conclusie 1 van EP 246 vallen, aldus Mundipharma.

9.75 Voor hetgeen de rechtbank bij de uitleg van de conclusies in aanmerking neemt verwijst zij naar hetgeen in r.o. 9.29 hiervoor reeds is overwogen.

9.76 Zoals hiervoor bij de beoordeling van de beschermingsomvang van conclusie 6 van EP 730 overwogen, behoorde het op de prioriteitsdatum van EP 246 tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman dat een *controlled release* formulering een *immediate release* component kan omvatten. Naar het oordeel van de rechtbank sluit letterlijke lezing van conclusie 1 van EP 246 de aanwezigheid van zo'n IR-component als onderdeel van de CR formulering niet uit. Volgens conclusie 1 gaat het immers om een oxycodon CR formulering omvattend

(*comprising*) kenmerken (a) tot en met (d). Kenmerk (a) schrijft een hoeveelheid oxycodonzout voor equivalent aan 10 tot 160 mg oxycodonhydrochloride. Kenmerk (b) bepaalt dat een matrix aanwezig is die *said* oxycodonzout – derhalve die voorgeschreven in kenmerk (a) – omvat. Kenmerk (c) schrijft voor dat de filmbekleding op de matrix de afgifte van *said* oxycodonzout moet reguleren, waarmee wordt terugverwezen naar het oxycodonzout voorgeschreven in kenmerk (a) die volgens kenmerk (b) in de matrix is opgenomen.

- 9.77 Kenmerk (d) beschrijft de *in vitro dissolution rate* die *said dosage form* moet hebben. Daarmee verwijst kenmerk (d) dus niet terug naar de hoeveelheid oxycodonzout voorgeschreven in kenmerk (a) die volgens kenmerk (b) in de matrix is opgenomen en volgens kenmerk (c) door de filmbekleding gereguleerd dient te worden afgegeven. Kenmerk (d) verwijst terug naar de in de aanhef van conclusie 1 genoemde *CR oxycodone dosage form* die de oxycodon genoemd in kenmerken (a)-(c) omvat. Gelet op de hiervoor genoemde algemene vakkennis zal de gemiddelde vakman die conclusie 1 van EP 246 leest zich realiseren dat de in de aanhef en kenmerk (d) genoemde formulering, náást de in kenmerken (a)-(c) genoemde hoeveelheid oxycodonzout, nog meer oxycodonzout kan bevatten, bijvoorbeeld een hoeveelheid aangebracht buiten de filmbekleding die fungeert als initiële dosis, waarbij het in kenmerk (d) genoemde *in vitro* profiel moet worden bereikt door alle in de dosering – en niet alleen het in de matrix – aanwezige oxycodonzout. In de beschrijving van EP 246 is immers geen aanwijzing te vinden op grond waarvan de gemiddelde vakman zou moeten begrijpen dat het octrooi zich niet mede zou uitstrekken tot– in de stand van de techniek bekende – CR formuleringen met IR component.
- 9.78 Terzake van de gestelde onverenigbaarheid van de uit paragraaf 30 van de beschrijving blijkende doelstelling van het 246-Octrooi – gelijkmatige afgifte en voorkoming van *dose dumping* – verwijst de rechtbank naar hetgeen zij hiervoor in r.o. 9.35 reeds daarover heeft overwogen.
- 9.79 In de parallelle Engelse procedure komt Floyd J. tot een ander oordeel, namelijk dat de oxycodon genoemd in onderdeel (a) de volledige hoeveelheid oxycodon in de formulering betreft die de bovengrens van 160 mg niet mag overschrijden. Een andere uitleg zou naar zijn oordeel ook een welhaast onbepaalde beschermingsomvang hebben. Deze opvatting doet naar het oordeel van de rechtbank evenwel onvoldoende recht aan de aanhef van de conclusie, die overigens niet is opgenomen in het citaat van conclusie 1 in paragraaf 53 van het Engelse vonnis, net zo min als kenmerk (d). Gelet op het gebruik van ‘*comprising*’ in die aanhef is immers niet uitgesloten dat de formulering een hoeveelheid oxycodon bevat naast de onder (a) genoemde hoeveelheid van 10-160 mg die blijkens onderdeel (b) in de matrix is opgenomen, zolang het in onderdeel (d) genoemde afgifteprofiel wordt bereikt. Daarmee wordt de grens gegeven van de hoeveelheid oxycodon die zich binnen en buiten de matrix kan bevinden en daarmee de grens van de beschermingsomvang van de conclusie. Dat een hoeveelheid van 160 mg oxycodon een bovengrens zou zijn voor de hoeveelheid oxycodon in de formulering kan naar het oordeel van de rechtbank evenmin uit de bewoordingen van de conclusie, gelezen in samenhang met de beschrijving, worden afgeleid.

*in vitro* afgiftesnelheid

- 9.80 Cimex c.s. stellen dat de gemiddelde vakman uit de door EP 246 voorgeschreven USP Paddle methode (beschreven in de US Pharmacopoeia XXII) voor de vaststelling van de *in vitro* afgiftesnelheid zou begrijpen dat de *in vitro* waarden moeten worden berekend als gemiddelde over een aantal van ten minste zes tabletten. Daartoe voeren Cimex c.s. aan dat de standaard USP apparatuur in 1990 zes monsters tegelijk kon verwerken, de acceptatiecriteria van de US Pharmacopoeia XXII het gebruik van ten minste zes monsters voorschrijven en dat de in conclusie 6 e.v. van EP 246 genoemde *in vivo* oxycodonwaarden in *steady state* omstandigheden optreden, hetgeen toediening gedurende meerdere dagen vereist en aldus betrekking heeft op het gebruik van meerdere tabletten.
- 9.81 Uitgaande van de gemiddelde waarden berekend uit de testresultaten van Mundipharma (zie r.o. 7.33 hiervoor) geeft geen enkele meting een afgifteprofiel beschreven in conclusie 1 van EP 246, aldus Cimex c.s.
- 9.82 Cimex c.s. kunnen in deze redenering niet worden gevolgd. Conclusie 1 van EP 246 heeft blijkens de bewoordingen ervan (*a dosage form*) betrekking op een individuele formulering die moet voldoen aan de genoemde kenmerken, waaronder het *in vitro* afgifteprofiel. Met de USP Paddle Method is vaststelling van het profiel van een individuele formulering mogelijk. Derhalve is er voor de gemiddelde vakman geen aanleiding te veronderstellen dat de *in vitro* waarde als gemiddelde over meer dan één tablet zou moeten worden berekend.
- 9.83 Ook de beschrijving geeft daarvoor geen aanleiding. Integendeel, ten aanzien van de vaststelling van pH-onafhankelijkheid (volgens conclusie 9 van EP 246) is in paragraaf 0013 van de beschrijving expliciet opgenomen dat moet worden uitgegaan van het gemiddelde van drie experimenten, eveneens volgens de *USP Paddle Method*. Daaruit volgt dat de *USP Paddle Method* als zodanig niet reeds uitgaat van gemiddelden – in welk geval de instructie om uit te gaan van een gemiddelde immers onnodig zou zijn. Voorts zal de gemiddelde vakman uit het feit dat voor de vaststelling van het *in vitro* afgifteprofiel – anders dan bij vaststelling van de pH-onafhankelijkheid – geen instructie is opgenomen om uit te gaan van gemiddelde waarden, afleiden dat dan ook niet van gemiddelden moet worden uitgegaan.

*matrix*

- 9.84 Cimex c.s. hebben gesteld, maar op geen enkele wijze onderbouwd dat bij de Generieke producten geen sprake zou zijn van een matrix in de zin van EP 246. De rechtbank gaat daarom aan die stelling voorbij.

*slotsom ten aanzien van beschermingsomvang EP 246; inbreuk*

- 9.85 Op grond van het voorgaande is de rechtbank van oordeel dat de Generieke producten vallen onder de beschermingsomvang van conclusie 1. Cimex c.s. hebben tegenover de onderbouwde stellingen van Mundipharma niet betwist dat de Generieke producten voldoen aan de in conclusie 6 van EP 246 beschreven

minimum en maximum in vivo plasma concentraties en evenmin betwist dat de Generieke producten voldoen aan de in conclusie 9 van het 246-Octrooi opgenomen maatregel dat het in vitro afgifteprofiel in hoofdzaak pH onafhankelijk is. Aldus komt de rechtbank tot het oordeel dat de Generieke producten evenzeer vallen binnen de beschermingsomvang van – en inbreuk maken op – EP 246 zoals door de rechtbank geldig geacht.

### **de vorderingen**

in conventie:

- 9.86 De rechtbank is met Cimex van oordeel dat Mundipharma onvoldoende gemotiveerd heeft gesteld dat Cimex aan de octrooihouder voorbehouden handelingen verricht of dreigt te verrichten in Nederland. Mundipharma heeft daartoe uitsluitend gesteld dat onder de beschermingsomvang van EP 730 vallende oxycodonproducten worden aangeboden op de website van Cimex, die ook in Nederland toegankelijk is. Het aanbieden van producten op de website kan evenwel alleen als aanbieden in Nederland worden aangemerkt als die website (mede) op Nederland is gericht. Dat is niet gesteld en blijkt overigens ook niet uit de door Mundipharma overgelegde print van de website van Cimex.
- 9.87 Voor zover Mundipharma haar vorderingen heeft gebaseerd op onrechtmatig handelen van Cimex in Nederland, kunnen deze evenmin worden toegewezen. De stelling dat Cimex de leverancier is van Ratiopharm, is tegenover de uitdrukkelijke betwisting door Cimex onvoldoende onderbouwd, mede in het licht van de vermelding op de bijsluiter van Merckle als producent van de Ratiopharm oxycodon tabletten. Wat de door Mundipharma gestelde levering van Cimex aan Hexal betreft heeft te gelden dat – daargelaten dat voor deze gestelde levering iedere onderbouwing ontbreekt en evenmin voldoende gesubstantieerd is gesteld noch is gebleken dat Hexal zelf met oxycodon producten in Nederland op de markt is – niet is gebleken dat Cimex, zo zij al aan Hexal zou leveren, wist of moest weten dat deze producten voor verkoop in Nederland zijn bestemd.
- 9.88 De vorderingen jegens Cimex zullen worden afgewezen, met veroordeling van Mundipharma in de proceskosten. Partijen zijn overeengekomen dat deze kosten €70.000,- bedragen, doch verschillen van mening over de vraag welk deel daarvan aan de conventie respectievelijk de reconventie dient te worden toegerekend. Gelet op de ingenomen standpunten en bij gebreke van enige onderbouwing voor een andere verdeling, is de rechtbank van oordeel dat deze kosten in redelijkheid in gelijke delen aan de conventie en de reconventie dienen te worden toegerekend.
- 9.89 Wat de overige gedaagden betreft (hierna gezamenlijk aan te duiden als Ratiopharm c.s.) staat als niet (meer) weersproken vast dat zij ofwel reeds in Nederland op de markt zijn met producten die vallen onder de hiervoor vastgestelde beschermingsomvang van EP 730 en EP 246 (Ratiopharm en Sandoz) dan wel daartoe het voornemen hebben (Mosadex, Brocacef, Pluripharm en Regifarm).

- 9.90 Zoals hiervoor in r.o. 9.49-9.50 reeds overwogen zal de rechtbank de hoofdzaak zowel in conventie als in reconventie schorsen voor wat betreft EP 730 en de provisionele verbodsvordering voor zover gebaseerd op inbreuk op conclusie 6 van EP 730 zoals verleend toewijzen.
- 9.91 De gevorderde verklaring voor recht dat de Generieke producten inbreuk maken op EP 246 zoals geldig geacht, is jegens Ratiopharm c.s. toewijsbaar, evenals het op dat octrooi gebaseerde inbreukverbod.
- 9.92 De stelling van Ratiopharm c.s. dat de door Mundipharma gevorderde verboden in de provisionele eis en de hoofdzaak onduidelijk zouden zijn wordt door de rechtbank uitsluitend gedeeld voor wat betreft de zinsnede 'op enigerlei wijze betrokken zijn bij' daar verdere toelichting door Mundipharma over wat daarmee wordt bedoeld ontbreekt. Ook zal de rechtbank het verbod beperken tot de Generieke producten, nu de rechtbank uitsluitend daarvan de inbreuk heeft vastgesteld. Voor het overige kan er naar het oordeel van de rechtbank geen sprake zijn van enige onduidelijkheid ten aanzien van de reikwijdte van de verboden zoals deze hierna zullen worden geformuleerd.
- 9.93 De rechtbank zal eveneens het door Ratiopharm c.s. gedane verzoek om te bepalen dat het verbod eerst 48 uur na betekening ingaat inwilligen. Mundipharma heeft daartegen geen bezwaar gemaakt.
- 9.94 De rechtbank verwerpt de stelling van Ratiopharm c.s. dat de nevenvorderingen reeds zouden moeten worden afgewezen wegens gebrek aan belang, omdat – anders dan Ratiopharm c.s. hebben aangevoerd – Mundipharma voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat zij schade lijdt ten gevolge van inbreuken op haar octrooien. Wel zullen deze vorderingen worden beperkt tot handelingen in Nederland.
- 9.95 Ten aanzien van de in onderdelen 4, 5 en 9 van het petitum bedoelde opgave van afnemers, toezending van kopieën van recall-brieven en rekening en verantwoording, zal de rechtbank bepalen dat deze dienen te worden toegezonden aan de raadsman van Mundipharma onder bepaling dat deze geheimhouding jegens Mundipharma zal hebben te betrachten, waarom Ratiopharm c.s. in verband met de vertrouwelijkheid van die gegevens hebben verzocht en waartegen Mundipharma geen bezwaar heeft gemaakt.
- 9.96 De rechtbank passeert de niet nader onderbouwde stelling van Ratiopharm c.s. dat een termijn van 14 dagen voor het verstrekken van lijsten met afnemers van de Generieke producten, het zenden van recall-brieven aan die afnemers en vernietiging van de aanwezige voorraad Generieke producten en promotiemateriaal onvoldoende zou zijn. Wel zal een langere termijn – te weten 8 weken in plaats van de gevorderde 4 weken – worden bepaald voor het afleggen van rekening en verantwoording, in verband met de tevens gevorderde verklaring van een registeraccountant.
- 9.97 Bij gebreke van een nadere onderbouwing door Ratiopharm c.s. van hun stelling dat de door Mundipharma gevorderde vernietiging van inbreukmakende producten

en promotiemateriaal in de gegeven omstandigheden disproportioneel zou zijn, ziet de rechtbank geen aanleiding die op artikel 70 lid 7 ROW gebaseerde vordering af te wijzen.

- 9.98 Ratiopharm c.s. hebben onvoldoende gemotiveerd gesteld waarom de gevorderde dwangsommen niet proportioneel zouden zijn. Evenmin hebben zij gemotiveerd waarom deze zouden moeten worden gemaximeerd. De rechtbank ziet daartoe geen aanleiding. Wel zal de rechtbank bepalen dat de dwangsommen door de rechter kunnen worden gematigd, zoals hierna in het dictum bepaald.

in reconventie:

- 9.99 Uit het voorgaande vloeit voort dat de door Cimex c.s. gevorderde verklaring voor recht dat de Generieke producten buiten de beschermingsomvang vallen van, dan wel geen inbreuk maken op EP 246 (voor zover geldig) niet kunnen worden toegewezen. Deze verklaring van recht kan evenmin worden toegewezen ten aanzien van conclusie 6 van EP 730 zoals verleend. Voor zover betrekking hebbend op andere conclusies van EP 730 dan conclusie 6 zoals verleend wordt deze vordering aangehouden totdat in oppositie onherroepelijk over EP 730 is beslist. Dat laatste geldt ook voor de door Cimex c.s. gevorderde vernietiging van EP 730.
- 9.100 De gevorderde vernietiging van EP 246 zal worden aangehouden, totdat Mundipharma zich bij akte heeft uitgelaten in welke vorm EP 246 in stand kan worden gelaten en Ratiopharm c.s. daarop bij antwoordakte hebben kunnen reageren.

in conventie en in reconventie:

- 9.101 De rechtbank houdt, behoudens hetgeen de rechtbank hiervoor in r.o. 9.87 heeft overwogen, de beslissing omtrent de proceskosten aan totdat in conventie en reconventie bij eindvonnis is beslist.

## **10. De beslissing**

De rechtbank

in conventie, in de provisionele eis:

- 10.1 verbiedt Ratiopharm c.s. om direct en/of indirect inbreuk te maken op conclusie 6 van het Nederlandse deel van EP 730, zulks op straffe van een dwangsom van Euro 50.000,- (vijftigduizend Euro) per overtreding van het provisioneel verbod, dan wel, ter keuze van eiseres, van Euro 25.000,- (vijfentwintigduizend Euro) per betrokken product of per dag, een gedeelte van een dag voor een hele gerekend, waarop vorenbedoelde inbreuk na de betekening van dit vonnis zal voortduren, waarbij dit provisioneel verbod gelding zal hebben totdat in de hoofdzaak bij eindvonnis is beslist;
- 10.2 wijst af de verbodsvordering voor zover ingesteld tegen Cimex;



10.3 stelt vast dat op de provisionele vorderingen voor het overige niet hoeft te worden beslist;

in conventie, in de hoofdzaak:

10.4 verklaart voor recht dat de Generieke producten vallen onder de beschermingsomvang van de conclusies van het Nederlandse deel van EP 246 zoals geldig geacht;

10.5 verbiedt Ratiopharm c.s. direct en/of indirect inbreuk te maken op het Nederlandse deel van EP 246 zoals geldig geacht;

10.6 beveelt Ratiopharm c.s. ieder afzonderlijk binnen twee weken na betekening van dit vonnis aan de raadsman van Mundipharma, die omtrent de inhoud van de aldus verstrekte informatie jegens Mundipharma geheimhouding zal betrachten, schriftelijke opgave te verstrekken van alle afnemers aan wie zij in of vanuit Nederland Generieke producten heeft verkocht, verhuurd, afgeleverd en/of daartoe heeft aangeboden;

10.7 beveelt Ratiopharm c.s. ieder afzonderlijk binnen twee weken na betekening van dit vonnis aan ieder van de onder 10.6 bedoelde afnemers en derden een aangetekende brief te zenden met uitsluitend de navolgende inhoud en zonder bijschrift:

"Wij zijn verplicht u te informeren dat de Rechtbank te 's-Gravenhage bij vonnis van 30 september 2009 heeft beslist dat de door ons op de markt gebrachte oxycodonformulering [Oxycodon HCl ratiopharm 20/40/80 mg / Oxycodon HCl Sandoz 20/40/80 mg] in Nederland inbreuk maakt op de conclusies van EP 1 258 246 zoals door de rechtbank geldig geacht, welk octrooi aan Mundipharma toebehoort, en dat deze producten derhalve niet langer mogen worden aangeboden, verkocht of geleverd, dan wel gebruikt of in voorraad worden gehouden in of vanuit Nederland. Wij verzoeken u hierbij om alle voornoemde producten die zich onder u bevinden aan ons te retourneren. Wij zullen dan onmiddellijk de aankoop prijs en alle kosten in verband met de retournering van de producten aan u vergoeden."

[naam en handtekening van de gedaagde]

onder verplichting om gelijktijdig kopieën van alle te verzenden brieven te verschaffen aan de raadsman van Mundipharma die omtrent de inhoud van de aldus verstrekte informatie jegens Mundipharma geheimhouding zal betrachten;

10.8 beveelt Ratiopharm c.s. ieder afzonderlijk om binnen twee weken na betekening van dit vonnis Generieke producten die zij nog in voorraad heeft, alsmede de teruggezonden Generieke producten (binnen twee weken na ontvangst hiervan), en voorts alle brochures en andere promotiemiddelen voor die producten te vernietigen en Mundipharma binnen drie weken na de vernietiging deugdelijk bewijs te verschaffen, dat die vernietiging volledig en tijdig heeft plaatsgevonden;

- 10.9 beveelt Ratiopharm c.s. ieder afzonderlijk aan Mundipharma per overtreding van het in 10.5 bedoelde verbod en voor iedere niet (gehele c.q. deugdelijke) nakoming van de in 10.6, 10.7, 10.8 en/of 10.12 bedoelde bevelen aan Mundipharma een dwangsom te betalen van Euro 50.000,-- dan wel, ter keuze van Mundipharma, aan Mundipharma een dwangsom te betalen van Euro 25.000,-- per betrokken product, of per dag, een gedeelte van een dag voor een gehele gerekend, dat de inbreuk door de desbetreffende gedaagde op het Nederlandse deel van EP 246 zoals geldig geacht na de betekening van dit vonnis zal voortduren of de in 10.6, 10.7, 10.8 en/of 10.12 bedoelde bevelen na de betekening van dit vonnis niet geheel en deugdelijk worden nagekomen, waarbij de dwangsommen verschuldigd zijn per niet (geheel en deugdelijk) nagekomen verbod of bevel;
- 10.10 bepaalt dat de in 10.1 en 10.9 bedoelde dwangsom vatbaar zal 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;
- 10.11 veroordeelt Ratiopharm c.s. ieder afzonderlijk om aan Mundipharma te vergoeden de schade die zij heeft geleden en onverhoopt nog verder zal lijden ten gevolge van de inbreuken door de desbetreffende gedaagde op het Nederlandse deel van EP 246 zoals geldig geacht, een en ander op te maken bij staat en te vereffenen zoals voorzien in de wet, vermeerderd met de wettelijke rente vanaf de dag der dagvaarding, tot aan de dag der algehele voldoening en/of zulks ter keuze van Mundipharma, de door die desbetreffende gedaagde met de hier aan de orde zijnde handelingen genoten winsten aan Mundipharma af te dragen, eveneens vermeerderd met de wettelijke rente vanaf de datum der dagvaarding in de onderhavige procedure, tot aan de dag der algehele voldoening;
- 10.12 veroordeelt Ratiopharm c.s. ieder afzonderlijk omtrent de winsten behaald met de inbreuk op EP 246 in of vanuit Nederland, binnen acht weken na betekening van dit vonnis rekening en verantwoording af te leggen door aan de raadsman van Mundipharma, die omtrent de inhoud van de aldus verstrekte informatie jegens Mundipharma geheimhouding zal betrachten, een door een registeraccountant opgestelde en ondertekende verklaring te verschaffen waaruit de hoogte blijkt van deze winsten van die desbetreffende gedaagde, welke verklaring vergezeld dient te gaan van een volledige opgave van:
- a) het aantal vervaardigde inbreukmakende producten, gestaafd met alle daarop betrekking hebbende bescheiden;
  - b) de hoeveelheid en inkoopprijs van de aan de betreffende gedaagde afgeleverde inbreukmakende producten, gestaafd met alle daarop betrekking hebbende bescheiden, waaronder alle facturen;
  - c) de hoeveelheid en verkoopprijs van de verkochte inbreukmakende producten, gestaafd met alle daarop betrekking hebbende bescheiden, waaronder alle facturen;
  - d) de hoeveelheid van de ten tijde van de betekening van het te wijzen vonnis nog in voorraad zijnde inbreukmakende producten, gestaafd met alle desbetreffende bewijsstukken;

- 10.13 wijst af de vorderingen voor zover ingesteld tegen Cimex;
- 10.14 veroordeelt Mundipharma in de proceskosten aan de zijde van Cimex, begroot op €35.000,-;
- 10.15 verklaart onderdelen 10.1, 10.5 t/m 10.12 en 10.14 van dit vonnis uitvoerbaar bij voorraad;
- 10.16 schorst het geding op grond van artikel 83 lid 4 ROW totdat de meest gereede partij de zaak weer op de rol heeft doen plaatsen nadat in de oppositieprocedure tegen EP 730 in kracht van gewijsde is beslist of deze is ingetrokken;
- 10.17 houdt iedere verdere beslissing aan;
- in reconventie:
- 10.18 wijst af de gevorderde verklaring voor recht dat de Generieke producten vallen buiten de beschermingsomvang van het Nederlandse deel van EP 246 (zoals geldig geacht);
- 10.19 wijst af de gevorderde verklaring voor recht dat de Generieke producten vallen buiten de beschermingsomvang van conclusie 6 van het Nederlandse deel van EP 730 zoals verleend.
- 10.20 wijst af de gevorderde verklaring voor recht dat met het verrichten van de in artikel 53 lid 1 ROW bedoelde handelingen met de Generieke producten geen inbreuk wordt gemaakt op het Nederlandse deel van EP 246 (zoals geldig geacht);
- 10.21 verwijst de zaak naar de rol van 11 november 2009 voor het nemen van een akte aan de zijde van Mundipharma voor het doel zoals beschreven in r.o. 9.72 en bepaalt dat Ratiopharm c.s. in de gelegenheid zullen worden gesteld daarop bij antwoord-akte te reageren;
- 10.22 schorst het geding voor zover betrekking hebbend op EP 730 op grond van artikel 83 lid 4 ROW totdat de meest gereede partij de zaak weer op de rol heeft doen plaatsen nadat in de oppositieprocedure tegen EP 730 in kracht van gewijsde is beslist of deze is ingetrokken;
- 10.23 houdt iedere verdere beslissing aan.

Dit vonnis is gewezen door mr. R. Kalden, mr. P.G.J. de Heij en mr. E.F. Brinkman en in het openbaar uitgesproken op 30 september 2009.