

# vonnis

---

## RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 363158 / KG ZA 10-427

### Vonnis in kort geding van 4 juni 2010

in de zaak van

de vennootschap naar vreemd recht

**MERCK SHARP & DOHME CORP.**,

gevestigd te Rahway, New Jersey, Verenigde Staten van Amerika,  
eiseres,

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

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

**SANDOZ B.V.**,

gevestigd te Almere,  
gedaagde,

advocaat: mr. J.J. Brinkhof te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Merck en Sandoz genoemd worden. De zaak is voor Merck behandeld door mrs. L. Oosting en R.M. van der Velden, advocaten te Amsterdam, met bijstand van dr. H. de Boer, octrooigemachtigde. Voor Sandoz zijn opgetreden de advocaat voornoemd en mr. P. Burgers, advocaat te Amsterdam.

### 1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 6 april 2010;
- de producties 1 t/m 25 zijdens Merck;
- de producties I-1 t/m 18 en II-12B en II-19 t/m 33 zijdens Sandoz;
- de brief van mr. Van der Velden van 3 mei 2010, ingekomen ter griffie op 4 mei 2010, met de producties 26 en 27;
- de e-mail van mr. Van der Velden van 6 mei 2010, mede verzonden namens Sandoz, met mededeling dat partijen ten aanzien van de proceskosten overeenstemming hebben bereikt over een bedrag van € 60.000,00;
- de pleitnota van mrs. Oosting en Van der Velden, waarin doorgehaald paragraaf 9.10, welke, op de eerste en tweede alinea na, niet is gepleit;
- de pleitnota van mrs. Brinkhof en Burgers, waarin doorgehaald paragraaf 56, 86, 87 en 88, welke niet zijn gepleit.

1.2. De mondelinge behandeling in dit geding was in verband met de vele verhinderdata van partijen aanvankelijk bepaald op 20 mei 2010. Op verzoek van partijen is deze datum nadien vervroegd bepaald op 7 mei 2010.

1.3. Ten slotte is vonnis bepaald op heden.

## 2. De feiten

2.1. Merck behoort tot de Merck groep en is actief op het gebied van onderzoek, ontwikkeling, productie en distributie van innovatieve geneesmiddelen.

2.2. Merck is houdster van Europees octrooi 0 509 752 B1 (hierna: het octrooi of EP 752) dat betrekking heeft op '*Ophthalmic compositions comprising combinations of a carbonic anhydrase inhibitor and a beta-adrenergic antagonist*' (in de niet-bestreden Nederlandse vertaling: '*Oftalmische samenstellingen die combinaties van een carbonanhydraseremmer en een  $\beta$ -adrenergische antagonist bevatten*'). Het octrooi is verleend op 4 augustus 1999 op een aanvraag daartoe van 14 april 1992, onder inroeping van prioriteit van 17 april 1991 op basis van US 686718 en van 13 februari 1992 op basis van US 834913. Het octrooi is onder meer van kracht in Nederland. Het is geldig tot en met 13 april 2012.

2.3. Merck heeft de geldigheid van EP 752 in dit geding uitsluitend verdedigd aan de hand van twee sets gewijzigde conclusies, primair op basis van de conclusies 1 t/m 6 en 9 t/m 14 van het hierna weergegeven hoofdverzoek, subsidiair op basis van de conclusies 1 t/m 6, 9 t/m 14 en 17 van het eveneens hierna weergegeven hulpverzoek. De wijzigingen ten opzichte van de conclusies zoals verleend worden door middel van een onderstreping weergegeven.

### Hoofdverzoek:

1. Use of:

(a) 0.05 to 5% (w/w) of (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, or an ophthalmologically acceptable salt thereof; and

(b) 0.01 to 1.0 % (w/w) of (S)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;

for the manufacture of a medicament for the treatment of ocular hypertension or glaucoma in a patient who is insufficiently responsive to  $\beta$ -adrenergic antagonists, wherein the medicament takes the form of a single solution.

2. Use as claimed in claim 1 wherein said ophthalmologically acceptable salt of (S)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is the maleate salt.

3. Use as claimed in claim 1 or claim 2 wherein said ophthalmologically acceptable salt of (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is the monohydrochloride salt.

- 
4. Use as claimed in any one of claims 1 to 3 wherein the concentration of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is 0.5 to 3%.
  5. Use as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein the concentration of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is 0.1 to 0.5%.
  6. Use as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein the concentration of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is 0.7 to 2.0% and the concentration of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is 0.5%.
  9. An ophthalmic formulation for the treatment of ocular hypertension or glaucoma in a patient population the members of which are insufficiently responsive to  $\beta$ -adrenergic antagonists, which comprises:
    - (a) 0.05 to 5% (w/w) of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;
    - (b) 0.01 to 1.0 % (w/w) of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, or an ophthalmologically acceptable salt thereof; and
    - (c) an ophthalmic acceptable carrier;

wherein the formulation takes the form of a single solution.
  10. A formulation as claimed in claim 9, wherein the formulation comprises the maleate salt of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol.
  11. A formulation as claimed in claim 9 or claim 10, wherein the formulation comprises the monohydrochloride salt of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide.
  12. A formulation as claimed in any one of claims 9 to 11, wherein the concentration of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is 0.5 to 3%.
  13. A formulation as claimed in any one of claims 9 to 12, wherein the concentration of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is 0.1 to 0.5%.
  14. A formulation as claimed in any one of claims 9 to 13, wherein the concentration of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is 0.7 to 2.0% and the concentration of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is 0.5%.

#### Hulpverzoek:

1. Use of:
  - (a) 0.05 to 5% (w/w) of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, or an ophthalmologically acceptable salt thereof; and

---

(b) 0.01 to 1.0 % (w/w) of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;  
for the manufacture of a medicament for the treatment of ocular hypertension or glaucoma in a patient who is insufficiently responsive to  $\beta$ -adrenergic antagonists, wherein the medicament takes the form of a single solution having a pH of 5.5 to 6.0.

2. Use as claimed in claim 1 wherein said ophthalmologically acceptable salt of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is the maleate salt.
3. Use as claimed in claim 1 or claim 2 wherein said ophthalmologically acceptable salt of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is the monohydrochloride salt.
4. Use as claimed in any one of claims 1 to 3 wherein the concentration of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is 0.5 to 3%.
5. Use as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein the concentration of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is 0.1 to 0.5%.
6. Use as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein the concentration of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is 0.7 to 2.0% and the concentration of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is 0.5%.
9. An ophthalmic formulation for the treatment of ocular hypertension or glaucoma in a patient population the members of which are insufficiently responsive to  $\beta$ -adrenergic antagonists, which comprises:
  - (a) 0.05 to 5% (w/w) of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;
  - (b) 0.01 to 1.0 % (w/w) of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, or an ophthalmologically acceptable salt thereof; and
  - (c) an ophthalmic acceptable carrier;wherein the formulation takes the form of a single solution having a pH of 5.5 to 6.0.
10. A formulation as claimed in claim 9, wherein the formulation comprises the maleate salt of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol.
11. A formulation as claimed in claim 9 or claim 10, wherein the formulation comprises the monohydrochloride salt of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide.
12. A formulation as claimed in any one of claims 9 to 11, wherein the concentration of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is 0.5 to 3%.
13. A formulation as claimed in any one of claims 9 to 12, wherein the concentration of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is 0.1 to 0.5%.

- 
14. A formulation as claimed in any one of claims 9 to 13, wherein the concentration of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide is 0.7 to 2.0% and the concentration of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol is 0.5%.
16. A process for preparing an ophthalmic formulation as claimed in any one of claims 9 to 15, which comprises adding:
- (a) 0.05 to 5% (w/w) of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, or an ophthalmologically acceptable salt thereof; and
- (b) 0.01 to 1.0 % (w/w) of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;
- to an ophthalmologically acceptable carrier, optionally containing non-toxic auxiliary substances, wherein the formulation takes the form of a single solution having a pH of 5.5 to 6.0.
17. A process as claimed in claim 16 for obtaining an ophthalmic formulation in the form of a solution, which comprises:
- (1) suspending or dissolving in water:
- (a) 0.05 to 5% (w/w) of (*S,S*)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;
- (b) 0.01 to 1.0 % (w/w) of (*S*)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol, or an ophthalmologically acceptable salt thereof;
- together with non-toxic auxiliary substances which may go with an ophthalmologically acceptable carrier; and
- (2) adjusting the pH of the composition obtained to 5.5 to 6.0 by the addition of a suitable reagent.
- 2.4. Opgedeeld in deelkenmerken – en zonder aanduiding van de precieze chemische molecuulformules van dorzolamide en timolol – kan conclusie 1 volgens het hoofd- en hulpverzoek als volgt worden weergegeven:
- |         |  |
|---------|--|
| Use of: |  |
| 1a      | 0,05 to 5% (w/w)   |
| 1b      | [dorzolamide] or an ophthalmologically acceptable salt thereof and                       |
| 2a      | 0,01 to 1.0 % (w/w)  |
| 2b      | [timolol] or an ophthalmologically acceptable salt thereof                               |
| 3       | for the manufacture of a medicament for the treatment of ocular hypertension or glaucoma |
| 4       | in a patient who is insufficiently responsive to beta-adrenergic antagonists             |
| 5       | wherein the medicament takes the form of a single solution                               |
| 6       | having a pH of 5.5 to 6.0.   |
- 2.5. Tegen de verlening van EP 752 is geen oppositie ingesteld.
- 2.6. Merck is voorts houdster van het aanvullend beschermingscertificaat met nummer 990041 (hierna: het ABC) dat verleend is voor dorzolamide, desgewenst in de vorm van een oftalmologisch aanvaardbaar zout, en timolol, desgewenst in de

---

vorm van een oftalmologisch zout, in het bijzonder dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Het ABC is geldig tot en met 5 maart 2013.

- 2.7. Merck brengt het geneesmiddel Cosopt® op de markt. Cosopt is een combinatie-product met de werkzame stoffen dorzolamide en timolol in de vorm van een topische oplossing (oogdruppels) en is geïndiceerd voor de behandeling van verhoogde intraoculaire druk (hierna ook afgekort tot: IOD) bij patiënten met openhoekglaucoom of pseudo-exfoliatief glaucoom als monotherapie met een oogheelkundige bètablokker niet afdoende is.
- 2.8. Sandoz behoort tot de Sandoz-groep en houdt zich bezig met de productie, verhandeling, verkoop en distributie van generieke geneesmiddelen.
- 2.9. Op 14 juli 2009 heeft Sandoz een handelsvergunning gekregen met registratienummer RVG 102367 voor een generiek dorzolamide/timolol combinatieproduct genaamd “dorzolamide/timolol Sandoz”, welk product 20 mg dorzolamide (als hydrochloride) en 5 mg timolol (als maleaat) bevat.
- 2.10. Op 20 november 2009 heeft de UK Patents Court (Floyd J) in een bodemprocedure tussen Teva UK Limited en Merck & Co., Inc onder meer geoordeeld dat EP 752 in de voorgestelde geamendeerde vorm nietig is wegens gebrek aan inventiviteit.
- 2.11. Op 30 november 2009 heeft Sandoz, tezamen met haar moedermaatschappij Hexal AG, een bodemprodedure volgens het versneld regime in octrooizaken aanhangig gemaakt jegens Merck en daarin de vernietiging gevorderd van EP 752 en het ABC 990041. Pleidooi is bepaald op 25 juni 2010.
- 2.12. Sandoz heeft medio januari 2010 in het ‘Assortimentnieuws’ van Sandoz geadverteerd dat zij dorzolamide/timolol Sandoz 20/5 mg/ml halverwege februari 2010 op de markt zou introduceren.
- 2.13. Merck heeft Sandoz eind januari 2010 verzocht schriftelijk te verklaren dat zij gedurende de looptijd van EP 752 niet met een product op de markt zou komen dat dorzolamide bevat. Op 1 februari 2010 heeft Sandoz gereageerd en aangegeven dat zij geldige octrooien respecteert. Sandoz heeft in deze reactie bovendien verwezen naar het vonnis van de UK Patents Court van 20 november 2009.
- 2.14. De marktintroductie van dorzolamide/timolol Sandoz heeft op 19 februari 2010 plaatsgevonden.

### **3. Het geschil**

- 3.1. Merck vordert – kort samengevat – dat de voorzieningenrechter, uitvoerbaar bij voorraad, Sandoz verbiedt inbreuk te maken op EP 752 en het ABC 990041 in Nederland, en voorts haar veroordeelt tot het doen van opgaven en recall/rectificatie, een en ander onder bepaling van een dwangsom, alsmede tot betaling van de volledige proceskosten.

- 
- 3.2. Merck legt aan haar vorderingen ten grondslag dat Sandoz met de verhandeling van een generiek dorzolamide/timolol-product inbreuk maakt op EP 752 en het ABC 990041.
- 3.3. Sandoz voert gemotiveerd verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

#### **4. De beoordeling**

##### Spoedeisend belang

- 4.1. Sandoz heeft primair betoogd dat Merck onder de omstandigheden van dit geval, waarbij het pleidooi in de bodemprocedure op 25 juni a.s. zal plaatsvinden, geen spoedeisend belang heeft bij haar vorderingen. Dit verweer wordt verworpen. Ofschoon ook de voorzieningenrechter ter zitting vragen heeft gesteld ter zake de door Merck gekozen processtrategie, in het bijzonder op het punt waarom Merck eerst eind maart 2010 een datum heeft gevraagd voor een mondelinge behandeling in kort geding terwijl zij medio januari 2010 reeds kon weten dat Sandoz halverwege februari 2010 met haar generieke dorzolamide/timolol-product op de markt zou komen, heeft Merck hierop een voldoende plausibel antwoord gegeven, te weten dat zij het product eerst eind februari 2010 in handen heeft gekregen en vervolgens heeft laten onderzoeken teneinde vast te kunnen stellen of dit product inbreuk zou maken op het octrooi. Hoewel het uit een oogpunt van efficiency bepaald ongelukkig is dat de uitspraak in dit kort geding en de uitspraak in de bodemprocedure elkaar relatief snel zullen opvolgen, is dit geen reden om Merck een spoedeisend belang bij haar vorderingen te ontzeggen. Aldus zal Merck in haar vorderingen kunnen worden ontvangen.

##### Opmerking vooraf

- 4.2. De voorzieningenrechter is gevoelig voor de door Sandoz betrokken stelling dat de Nederlandse kort geding-rechter reeds op basis van het door de Engelse rechter in een bodemprocedure gegeven geldigheidsoordeel over het Engelse deel van de geamendeerde vorm van EP 752 tot de conclusie kan komen dat er een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat het Nederlandse deel van hetzelfde Europese octrooi de Nederlandse bodemprocedure niet zal overleven. Daarentoe wordt als volgt overwogen. Floyd J heeft in diens vonnis van 20 november 2009 onder meer geoordeeld dat EP 752 in de voorgestelde geamendeerde vorm nietig is wegens gebrek aan inventiviteit uitgaande van *Nardin* (vgl. r.o. 4.24. e.v.) als meest nabije stand van de techniek in combinatie met de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman. Opmerkelijk is dat Merck dit vonnis in de kort geding-dagvaarding in het geheel niet heeft genoemd, laat staan dat daarin is aangegeven op grond waarvan aangenomen zou moeten worden waarom het oordeel van de Engelse bodemrechter ter zake onjuist zou zijn, terwijl zulks bepaald van haar had mogen verwacht. Dit klemmt te meer nu partijen in dit geding in het kader van de inventiviteit eveneens uitgaan van *Nardin* als meest nabije stand van de techniek. Ook ter zitting is Merck nauwelijks op het Engelse vonnis ingegaan. Weliswaar heeft zij verklaard permissie te hebben gekregen om van de uitspraak in hoger beroep te komen, doch over de omvang van dat beroep en de beroepsgronden zelf heeft Merck zich in het

---

geheel niet uitgelaten. Evenmin heeft Merck nieuwe documentatie in het geding gebracht waaruit zou volgen dat de Engelse bodemrechter, ware hij ten tijde van het wijzen van het vonnis met die stukken bekend geweest, tot een ander oordeel zou zijn gekomen. Deze omstandigheden maken op zichzelf niet dat, zoals Sandoz heeft betoogd, althans zo wordt haar standpunt begrepen, de Nederlandse kort geding-rechter zich in het geheel geen eigen oordeel over het gevoerde nietigheidsverweer behoeft te vormen, ook niet marginaal; hiertoe bestaat alleen al aanleiding omdat Merck in de Engelse procedure, in tegenstelling tot in dit geding, patiënten die onvoldoende reageren op  $\beta$ -adrenerge antagonisten niet als onderscheidend kenmerk ten opzichte van *Nardin* aanvoert. Zij zijn echter wel, indachtig het feit dat het hier een Europees octrooi betreft waarover een gerespecteerde collega-octrooirechter een oordeel ten gronde heeft gegeven, in aanneming nemende voorts de korte termijn waarop na de uitspraak in dit geding in de bodemprocedure vonnis zal worden gewezen, van dien aard dat de voorzieningenrechter belangrijk gewicht zal toekennen aan de in de Engelse procedure aan de orde gekomen feiten en bevindingen, waaronder de verklaringen van de ondervraagde deskundigen van zowel Merck als Sandoz, én, in het verlengde daarvan, de vakkennis van de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum zoals die in de Engelse procedure ter tafel is gekomen.

*De uitvinding en de stand van de techniek volgens de beschrijving*

- 4.3. EP 752 heeft volgens de beschrijving – kort gezegd – betrekking op nieuwe oftalmische (oogheelkundige) samenstellingen die de carbon anhydrase remmer dorzolamide of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan en de adrenergische antagonist timolol, of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan, omvatten. Dorzolamide en timolol zijn de stoffen die in conclusie 1 van EP 752 respectievelijk onder (a) en (b) worden genoemd. De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op de toepassing van deze oftalmische samenstellingen bij de behandeling van oculaire hypertensie en glaucoom.
- 4.4. Glaucoom is een degeneratieve ziekte van het oog, waarbij de intraoculaire druk te hoog is om een normale oogfunctie mogelijk te maken. Hierdoor kan beschadiging aan de oogzenuwknop optreden, hetgeen kan resulteren in een irreversibel verlies van de visuele functie. Uiteindelijk kan dit leiden tot blindheid. Door het merendeel van de oftalmologen wordt verondersteld, zo beschrijft het octrooi, dat oculaire hypertensie, d.w.z. de toestand van verhoogde intraoculaire druk zonder beschadiging van de oogzenuwknop of kenmerkende glaucomateuze tekortkomingen van het gezichtsveld, uitsluitend de eerste fase van glaucoom is.
- 4.5. Volgens de octrooibeschrijving bleken  $\beta$ -adrenergische antagonisten, de zogenaamde bètablokkers, effectief te zijn bij het verminderen van intraoculaire druk. Van timolol was bekend dat dit de intraoculaire druk vermindert en niet de ongewenste neveneffecten vertoont die met andere toegepaste geneesmiddelen gepaard gaan. Bovendien bleek het topische timolol voordelen te bezitten ten opzichte van andere bètablokkers, zoals een lange werkingsduur en het ontbreken van lokale anaesthetische eigenschappen.



- 
- 4.6. Eveneens was bekend dat carbon anhydrase remmers ('carbonic anhydrase inhibitors', hierna ook: CAI) effectief zijn bij de behandeling van intraoculaire druk. De behandeling is gebaseerd op het verminderen van de mate waarmee oogvocht het oog binnendringt, dan wel het verhogen van de mate waarmee het oogvocht het oog verlaat. Het proces waarbij oogvocht wordt geproduceerd is afhankelijk van het enzym carbon anhydrase. Het remmen van dit enzym zorgt voor een reductie van de productie van oogvocht. Oorspronkelijk werden CAI systemisch (=oraal) toegediend, maar in de stand van de techniek waren ook al topisch effectieve CAI beschreven. Bovendien was blijkens de beschrijving bekend dat de combinatie van een CAI met een bètablokker de oogdruk sterker vermindert dan ieder van de geneesmiddelen afzonderlijk.
- 4.7. De combinatie van een orale CAI met een topische bètablokker bleek, naast het hiervoor bedoelde additieve effect, twee nadelen met zich te brengen. Door systemische toepassing van CAI wordt in de eerste plaats carbonanhydrase door het hele lichaam geremd, hetgeen onwenselijk is. In de tweede plaats is therapietrouw slechter bij gelijktijdige toediening van zowel een oraal als topisch geneesmiddel. In de beschrijving wordt in dit verband gewezen op de wenselijkheid van een enkele oplossing die beide actieve geneesmiddelen bevat.
- 4.8. Volgens de beschrijving werd de combinatie volgens EP 752 van de CAI dorzolamide met de bètablokker timolol in één topische oplossing al '*gesuggereerd*' in US 4,863,922. Daarbij ontbrak echter een nauwkeurige formulering van de onderlinge combinatie van geneesmiddelen waarbij een effectieve vermindering van intraoculaire druk wordt verkregen.
- 4.9. Vanwege het gecombineerde effect van dorzolamide en timolol kan de combinatie volgens EP 752 leiden tot een opmerkelijk gunstige vermindering in intraoculaire druk bij een populatie van patiënten die onvoldoende reageren op, ofwel anders immuun zijn voor de beschikbare bètablokkers. EP 752 heeft betrekking op het gebruik van een combinatie van 0,05 tot 5% dorzolamide en 0,01 tot 1% timolol voor het bereiden van een geneesmiddel voor de behandeling van oculaire hypertensie of glaucoom bij patiënten die op bètablokkers onvoldoende reageren. Bovendien wordt in de beschrijving opgemerkt dat de combinatie van dorzolamide en timolol voordelig kan zijn bij patiënten bij wie slechts de minimale dosering wordt toegediend.

Overige stand van de techniek

- 4.10. De stand van de techniek wordt in de beschrijving niet volledig weergegeven.
- 4.11. Op de prioriteitsdatum was de bètablokker timolol het meest voorgeschreven geneesmiddel en gold als eerstelijns behandeling voor glaucoom. Het had bij de meeste patiënten geen grote bijwerkingen, die alle andere middelen die voor dezelfde aandoening waren geïndiceerd, waaronder de systemische CAI acetazolamide (zijnde de eerste door Merck in 1955 ontdekte CAI die oraal diende te worden ingenomen), de cholinergische agonist pilocarpine, de adrenergische agonist adrenaline (ook wel als epinephrine aangeduid) en de adrenergische potentiator guanethedine, wel hadden. Timolol was beschikbaar in concentraties

---

van 0,25% and 0,5%. De dosering werd tweemaal daags toegediend. Bekend was dat een dosering van 0,5% tweemaal daags in termen van een dose-response-curve optimaal was; verhoging van de concentratie of frequentie van toediening zou geen additioneel resultaat opleveren. Commercieel beschikbare timolol was geformuleerd op een pH van 6,8.

- 4.12. Op de prioriteitsdatum was daarnaast bekend dat de topische CAI MK-927, MK-417 (bekend als sezolamide) en MK-507 (die bekend zou worden onder de naam dorzolamide en waarvoor aan Merck een stofoctrooi is verleend dat inmiddels is geëxpireerd) geschikte kandidaten waren voor de behandeling van glaucoom. De CAI MK-507, die gelijktijdig met MK-927 en MK-417 werd onderzocht, werd in de literatuur aangeduid als de meest veelbelovende van de drie. Dit volgt bijvoorbeeld uit een artikel uit 1989 van de eigen deskundige van Merck in de UK procedure, Dr Sugrue (*Sugrue et al*, productie II-24 Sandoz), waarin geconcludeerd wordt:

These preclinical findings indicate that L-671,152 (i.e. dorzolamide, vzr] is a water-soluble CA inhibitor which, on topical administration, lowers IOP [i.e. intra-ocular pressure, vzr] by virtue of an action confined to within the eye and that the agent was more potent than MK-417 and MK-927.

- 4.13. Ook het artikel van *Lippa et al* (productie I-16 Sandoz), waarin een vergelijkende studie wordt besproken tussen dorzolamide en sezolamide (MK-417), komt tot een dergelijke slotsom, waar het stelt dat:

MK-507 (previously known as L-671,152) is the most recent and most potent compound in this series of topically active CAIs.

en

Although comparisons between the regimens in this study did not reach significance, there was a suggestion that MK-507 may be more active in lowering IOP and may be somewhat better tolerated than sezolamide.

- 4.14. Verder volgt uit *Gunning et al* (productie I-6 Sandoz) dat dorzolamide, afgezet tegen MK-417, in combinatie met de bètablokker timolol ook een gunstiger effect laat zien:

Other active topical compounds, such as Sezolamide (MK-417) and MK-507 were successively developed by MSD. These are all compounds of the same class and the results so far indicate that they have more or less the same intraocular pressure (IOP) lowering activity, about 20%. Sezolamide/MK-417 proved to be additive with timolol, although the combination of systemic CAI's with timolol seems to be more active in lowering IOP. However, preliminary results indicate a better additive effect of MK-507 with timolol, maybe even in the same range as the combination of systemic CAI's with timolol.

- 4.15. In dit geding wordt er dan ook vanuit gegaan dat dorzolamide op de prioriteitsdatum de meest veelbelovende CAI was. Ook de Engelse rechter is van dat vertrekpunt uitgegaan in het vonnis van 20 november 2009:

Because it was recognized that a topical CAI would be likely to reduce side effects, much research had been done by the priority date into identifying and obtaining approval for a CAI which could be administered topically. A number of compounds had been suggested in the literature, but none had yet obtained clinical approval. The front runners at the priority date were MK-507, sezolamide and a compound called MK 927. MK 507 was Merck's name for the compound which became known as dorzolamide. A review of the literature would have shown MK 507 to be the best of the three.

- 4.16. Ten slotte dient nog vermeld te worden dat op de prioriteitsdatum drie combinatie-middelen werden verhandeld, geen overigens met groot succes: Timpilo® (een combinatie van pilocarpine en timolol, waarbij beide actieve ingrediënten in de flacon d.m.v. een membraan van elkaar gescheiden), Ganda (een combinatie van guanethidine en epinephrine) en E-Pilo (een combinatie van epinephrine en pilocarpine). Alleen de laatste twee combinatiemiddelen gelden als co-formuleringen in strikte zin, d.w.z. middelen waarbij de werkzame stoffen zich in één enkele formulering bevinden.

- 4.17. In het geval van Timpilo was het geneesmiddel door Merck voor de prioriteitsdatum op de markt gebracht in verschillende Europese landen. In de door Sandoz overgelegde registratietekst van Timpilo wordt terzake de indicatie vermeld:

Timpilo is indiziert zur Senkung des Augeninnendrucks (AID) bei Patienten, deren AID durch den Betablocker allein nicht korrigiert werden kann, oder die einer kombinierten Behandlung bedürfen.

- 4.18. Een belangrijk probleem verband houdende met de behandeling van glaucoom in 1991 bestond in een gebrek aan therapietrouw. Professor Serle (een van de twee deskundigen van Merck in de Engelse procedure) heeft erkend dat daarvoor ten minste de volgende drie redenen bestonden. In de eerste plaats is oculaire hypertensie asymptomatisch zodat de patiënt niet bewust is van de IOD verlagende werking van geneesmiddelen. In de tweede plaats hadden veel geneesmiddelen onplezierige bijwerkingen, zoals prikken en irritatie van het oog. In de derde plaats is het door de patiënt zelf toedienen van oogdruppels niet eenvoudig, zeker niet voor ouderen en degenen die lijden aan een verminderd zicht.
- 4.19. Het was ten slotte bekend dat de mate van penetratie van een geneesmiddel door het hoornvlies (cornea) afhankelijk was van de mate van ionisatie (en daarmee van de pH): een niet-geïoniseerd middel had een betere penetrerende werking.

*Niet-inbreukverweer: EP 752 nietig?*

- 4.20. Merck heeft zich in dit geding primair beroepen op de conclusies 1 t/m 6 en 9 t/m 14 volgens het hoofdverzoek. Desgevraagd heeft Merck verklaard niet tevens conclusie 17 volgens het hoofdverzoek in te roepen. Subsidiair beroept zij zich op genoemde conclusies volgens het hulpverzoek alsmede op conclusie 17 daarvan.

---

De geldigheid van de conclusies van EP 752 zoals verleend staan in dit geding, nu deze conclusies niet aan de inbreukvordering ten grondslag worden gelegd, niet ter beoordeling.

- 4.21. Aangezien Sandoz de inbreuk uitsluitend heeft bestreden met een nietigheidsverweer, zal op dit verweer thans nader worden ingegaan. De voorzieningenrechter ziet aanleiding eerst te onderzoeken of de ingeroepen conclusies van het octrooi in de geamendeerde vorm voldoen aan de eis dat deze uitvinderswerkzaamheid bezitten. Daarbij wordt onderscheiden tussen de *use-claims* volgens de conclusies 1 t/m 6, de *product-claims* volgens conclusies 9 t/m 14 en *process-claim* 17 van het hulpverzoek).

#### Nardin tijdig?

- 4.22. Sandoz heeft gesteld dat het octrooi in de geamendeerde vorm uitvinderswerkzaamheid ontbeert onder meer op basis van het hierna in r.o. 4.24. e.v. te bespreken Nardin-abstract (hierna ook: Nardin) en de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum.
- 4.23. Merck heeft de tijdigheid van de publicatie van Nardin betwist doch dat argument wordt voorshands oordelend verworpen. Daartoe geldt dat Sandoz een verklaring van de heer Harry A. Quigley, M.D., onderzoeker en een van de co-auteurs van Nardin en tevens 'secretary-treasurer' van de *Association for Research in Vision and Ophthalmology* (hierna: ARVO), heeft overgelegd met daaraan gehecht een exemplaar van het Nardin-abstract (productie I-12 en II-12B Sandoz). In de verklaring verklaart Quigley dat de resultaten van onder meer zijn onderzoek zijn gepresenteerd op de ARVO's Annual Meeting op 1 mei 1991 (te Sarasota, Florida) en dat een abstract inhoudende een samenvatting van deze presentatie daarvoor al was gepubliceerd op 15 maart 1991 en per post vervolgens, hooguit een week nadien, wereldwijd aan alle abonnees van het *Journal Investigative Ophthalmology and Visual Science*, volgens Quigley enkele duizenden, is verzonden, zodat 'the Nardin Abstract would have been in the hands of literally thousands of ophthalmic professionals' ruim voor de prioriteitsdatum. Deze verklaring, welke door Merck in het kader van dit geding niet langer is betwist, rijmt ook met de door Sandoz in het geding gebrachte verklaring van de heer S. van Dulken namens de British Library (productie II-27 Sandoz), waarin deze bevestigt dat het bij zijn verklaring gevoegde British Library-exemplaar van het Nardin-abstract (productie II-26 Sandoz) is ontvangen op 11 april 1991 en door de British Library is geïndexeerd op 16 april 1991 'and would have been available for public use from that date'. In het British Library-exemplaar (onderaan pagina ii) wordt immers vermeld dat 'the Abstract Program Book is mailed to all ARVO members and pre-registered non-member participants in March [1991, v.z.r.]', hetgeen de lezing van Quigley bevestigt. Merck heeft ter zitting niet langer betwist dat uit de verklaring van Van Dulken 'lijkt te volgen' dat de publicatie op 11 april 1991 is gearriveerd en op 16 april 1991 is geïndexeerd, maar is van mening dat hieruit niet blijkt dat de publicatie daadwerkelijk voor de prioriteitsdatum, zijnde 17 april 1991, 'op de plank beschikbaar was'. Hierin wordt Merck niet gevolgd. Zoals de Technische Kamer van Beroep in de door Merck aangehaalde uitspraak (T314/99) oordeelde, wordt een document inderdaad niet 'by its mere arrival in the archive [van een

*bibliotheek, vzr] publicly available, since that did not mean it was as of that point in time catalogued or otherwise prepared for the public to acquire knowledge of it', doch die catalogisering heeft blijkens de verklaring van Van Dulken nu juist wél plaatsgevonden, zodat voorshands aangenomen moet worden dat het Nardin-abstract op de prioriteitsdatum openbaar toegankelijk was.*

Nardin

- 4.24. Nardin is tijdens de verleningsprocedure niet aan de orde geweest. Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde parallel studie naar de mate van additionele IOD-verlagende activiteit van 2% MK-507 tweemaal daags gegeven bij patiënten die reeds tweemaal daags 0,5% timolol ontvingen. Het abstract is hieronder weergegeven:

**1579 — 10:45**

**ACTIVITY OF THE TOPICAL CAI MK-507 BID WHEN ADDED TO TIMOLOL BID**  
George Nardin<sup>\*</sup>, Richard Lewis<sup>†</sup>, Erik A. Lippa<sup>‡</sup>, Edwin Keates<sup>§</sup>, Anne Coleman<sup>¶</sup>, Colleen Clineschmidt<sup>‡</sup>, Deborah Panabianco<sup>‡</sup>, Harry Quigley<sup>¶</sup>, Thom Zimmerman<sup>¶</sup> (\*Univ Kentucky, Louisville, KY, †Univ California Davis, Sacramento, CA, ‡Merck Sharp & Dohme Res Lab, West Point, PA, §Scheie Eye Inst, Philadelphia, PA, ¶Wilmer Eye Inst, Baltimore, MD)

The topical carbonic anhydrase inhibitor MK-507 at 2% has demonstrated IOP lowering in patients treated three times daily. This was a 4-center, double-masked, randomized, placebo-controlled, parallel study of the degree of additional IOP-lowering activity of 2% MK-507 q12hr given to patients with elevated IOP receiving 0.5% timolol q12hr. Entry criteria included bilateral primary open angle glaucoma or ocular hypertension with IOP  $\geq$  22 mmHg after a 2-3 wk run-in on 0.5% timolol (8am-8pm). After a 12 hr diurnal IOP curve on timolol alone, patients began dosing with 2% MK-507 (n=16) or Placebo (n=15) at 8:10pm-8:10am (10 min post timolol dose) for 8 days. IOP was measured 8am & 9am on Day 2 with a 12 hr diurnal curve on Day 8. MK-507 q12hr demonstrated a clinically and statistically significant additive effect, ranging from 13%-21% based on a worse eye analysis. Preliminary IOP data follows:

**MEAN IOP PRESTUDY AND PERCENT CHANGE IN IOP ON DAY 8 FROM PRESTUDY**

TIME	MK-507 PLUS TIMOLOL GROUP		PLACEBO PLUS TIMOLOL GROUP	
	TIMOLOL BASELINE	TIMOLOL PLUS MK-507	TIMOLOL BASELINE	TIMOLOL PLUS PLACEBO
8am*	27.4	-16.8 %	26.9	- 3.4 %
9am	27.1	-21.0 %	24.2	- 4.5 %
10am	25.4	-18.9 %	23.3	- 1.7 %
noon	25.6	-17.3 %	23.2	+ 0.2 %
2pm	24.5	-18.6 %	21.6	+ 0.1 %
4pm	25.2	-17.0 %	22.7	- 0.1 %
6pm	25.7	-18.2 %	23.1	- 3.7 %
8pm	24.4	-13.2 %	21.9	+ 6.6 %

\*immediately before timolol dose.

- 4.25. De openbaarmaking in Nardin, waarvan de auteurs deels van Merck afkomstig waren, is dezelfde als die van voorbeeld 3 van EP 752.
- 4.26. Uit Nardin zijn een aantal zaken af te leiden:
- i) de uitdrukking “BID” in de titel betekent tweemaal daags (bis in die);

- 
- ii) Nardin begint met een verwijzing naar ander onderzoek waarin is aangetoond dat MK-507 in een concentratie van 2% effectief is in het verlagen van de IOD bij patiënten die het middel driemaal daags krijgen toegediend;
  - iii) de patiënten kregen in het eigen onderzoek gedurende 8 dagen de MK-507 dosering toegediend, steeds tien minuten na toediening van de timolol-dosering (i.e. geen co-formulering);
  - iv) de studie voorzag in een controlegroep van patiënten die timolol met placebo kregen toegediend;
  - v) de studie toonde een 13-21% additioneel effect voor de patiënten die timolol en MK-507 kregen toegediend in vergelijking met timolol als monotherapie;
  - vi) de controlegroep van patiënten die timolol en een placebo ontvingen, liet een resultaat zien variërend van 4,5% verbetering tot een 6,6% verslechtering;
  - vii) de resultaten waren statistisch, maar ook klinisch significant, inhoudende dat de verbetering in IOD kon worden gezien als een echte verbetering voor patiënten;
  - viii) Nardin openbaart niet de chemische identiteit van MK-507.

#### De gemiddelde vakman

- 4.27. Sandoz heeft onweersproken gesteld dat de gemiddelde vakman in deze zaak, zoals ook in de Engelse procedure is aangenomen, niet één persoon is, maar – in een zaak betreffende een geneesmiddel niet ongebruikelijk – een team van personen, hier een team van een clinicus en een oculaire formuleerder of farmacoloog. De voorzieningenrechter sluit zich hierbij aan en merkt op dat dit team gezamenlijk de kennis zou bezitten als hiervoor beschreven in de rechtsoverwegingen 4.3. t/m 4.19.

#### Inventieve stap?

- 4.28. Wanneer de uitvinding volgens het octrooi wordt vergeleken met Nardin als meest nabije stand van de techniek, waarvan beide partijen ter zitting hebben aangegeven uit te gaan, geldt dat conclusie 1 van het octrooi zich in de geamendeerde vorm volgens het hoofdverzoek onderscheidt door de maatregelen dat het een patiëntengroep aanwijst (kenmerk 4) en dat het geneesmiddel de vorm van een enkele oplossing aanneemt (kenmerk 5). Daarnaast is het zo dat het octrooi, anders dan Nardin, de chemische identiteit van stof MK-507 openbaart.
- 4.29. Om met dit laatste te beginnen: MK-507 is de naam die Merck heeft gegeven aan de stof die later bekend zou worden als dorzolamide. In de Engelse procedure hebben de deskundigen die voor Merck optraden toegegeven dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum MK-507 zou begrijpen als een verwijzing naar dorzolamide, of ten minste dat hij of zij de chemische structuur ervan zonder meer kon vinden door bijvoorbeeld een ‘*straightforward search*’ door recente literatuur, waaruit het verband tussen MK-507 en dorzolamide zou blijken (zoals bijvoorbeeld

---

de door Sandoz overgelegde productie I-13, *MK-507, Drugs of the Future*, vol. 15, no. 4, 1990). In deze procedure heeft Merck hier ook geen hard punt van gemaakt en slechts vastgesteld dat Nardin ‘refereert aan “MK-507” en niet letterlijk dorzolamide noemt’. Gelet hierop is de voorzieningenrechter van mening dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum zonder meer in staat zou zijn om de identiteit van MK-507 te ontdekken. Dit gegeven kan EP 752 derhalve geen inventiviteit verschaffen.

- 4.30. Datzelfde geldt voor de maatregel die een patiëntenpopulatie definieert die onvoldoende reageert op  $\beta$ -adrenerge antagonisten (kenmerk 4). Voor de beoordeling van de inventiviteit van de geamendeerde productconclusies 9 t/m 14 is dit reeds het geval, omdat de al dan niet geschiktheid van het product voor een bepaald doel, het product niet anders maakt. Anders gezegd, dat kan geen onderscheidend kenmerk zijn ten opzichte van producten uit de stand van de techniek. Voor de geamendeerde *use-claims* 1 t/m 6 geldt dat deze groep patiënten – in ieder geval impliciet – is beschreven in Nardin en aldus evenmin inventiviteit geeft aan het octrooi in de geamendeerde vorm. Nardin beschrijft immers dat de samenstelling dorzolamide-timolol in het bijzonder is te gebruiken bij patiënten die onvoldoende reageren op timolol alleen. Nardin spreekt van een ‘*significant additive effect*’. Het kenmerk is ook vanuit een andere invalshoek voor de hand liggend nu het zinledig zou zijn, en overigens ook medisch niet verantwoord, een combinatietherapie te geven als de gebruikelijke voorkeursbehandeling met timolol ‘voldoende’ resultaat oogst bij ‘reguliere’ patiënten. Het betoog van Merck dat een patiënt pas ‘onvoldoende op  $\beta$ -adrenerge antagonisten reageert’ in de zin van het octrooi wanneer zulks gedurende een inlooperperiode van ten minste 3 weken is onderzocht (in plaats van in Nardin ‘*2-3 wk run-in on 0.5% timolol*’), wordt verworpen. Het is in dit geding onduidelijk gebleven waarop Merck deze definitie baseert. In de eerste plaats definieert het octrooi de patiëntengroep niet en in de tweede plaats valt in de beschrijving (paragraaf [0035]) te lezen dat ‘*Patients had been on timolol 0.5% bid, either alone or in combination for at least three weeks prior to study entry and had been on timolol 0.5% bid as their sole glaucoma therapy for at least two weeks prior to study admission [onderstreping toegevoegd, vzr]*’, zodat er geen reden is – Merck heeft hier in tweede termijn ook niet meer op gereageerd – om niet aan te nemen dat de vakman uit Nardin zou afleiden dat de daar genoemde patiëntengroep onvoldoende reageert op timolol als monotherapie. Ook het andere argument, te weten dat de patiënten in Nardin die alleen timolol kregen ‘niet geheel ongevoelig voor timolol waren’ omdat de IOD in de placebogroep daalde van 26,9 mm Hg tot 21,9 mm Hg (toelatingscriterium  $\geq 22,0$  mm Hg na 2-3 wk 0.5% timolol), wordt als ongegrond gepasseerd reeds omdat het kenmerk een patiëntengroep vereist die ‘*onvoldoende reageert*’ op timolol, hetgeen niet per definitie hetzelfde is als een groep die daarop in het geheel niet reageert. De gemiddelde vakman zou naar voorlopig oordeel dan ook het kenmerk van de patiëntengroep in Nardin meelesen.
- 4.31. Gelet op het vorenstaande onderscheidt conclusie 1 volgens het hoofdverzoek zich ten opzichte van Nardin in feite aldus slechts door de maatregel dat het geneesmiddel de vorm van een enkele oplossing aanneemt (kenmerk 5). Het objectieve probleem waarvoor het octrooi een oplossing biedt is dan als volgt te

---

omschrijven: hoe kan worden bereikt dat het gemak voor de patiënt en daardoor de ook de therapietrouw wordt vergroot?

- 4.32. De voorzieningenrechter is voorshands van oordeel dat de gemiddelde vakman, uitgaande van Nardin en geconfronteerd met dit probleem, bekapt met de bagage van de in r.o. 4.3. t/m 4.17. genoemde kennis, zou ('would') streven naar een co-formulering van dorzolamide en timolol. De belangrijkste drijfveer daarvoor is gemak voor de patiënt, welk gemak wezenlijk is voor therapietrouw, hetgeen, zoals hiervoor uiteengezet, een bekend probleem was op de prioriteitsdatum.
- 4.33. In cross-examination in de Engelse procedure heeft Dr Sugrue, de deskundige van Merck, toegegeven dat een co-formulering zeker zou zijn overwogen bij het lezen van Nardin:

Q. (...) Let me ask you to consider this as a comment. Nardin, we would suggest, validates the concept that you can administer both a topical CAI and a topical beta blocker and have an enhancement of the IOP lowering effect. Is that a fair comment?

A. Yes.

Q. And it follows on from that, we shall be saying to my Lord, that the next logical step would be to try and develop a co-formulation?

A. If one wanted to go that route. Certainly, as based upon at Merck, that developing a co-formulation based upon the results of this study was not a no. 1 priority.

Q. That was not the question I asked you. I said the next logical step would be to try and develop ----

A. It would certainly be something that one would consider.

Er bestond voor de gemiddelde vakman, zo volgt uit het bovenstaande, dus een duidelijke motivatie om te trachten dorzolamide en timolol te co-formuleren uitgaande van de beschrijving in Nardin.

- 4.34. Merck heeft in dit geding nog aangevoerd dat het voor de vakman op de prioriteitsdatum onduidelijk zou zijn of MK-507 geschikt zou zijn voor een co-formulering, doch dat argument wordt, onder verwijzing naar datgene wat daarover hiervoor reeds is overwogen, verworpen. MK-507 was op de prioriteitsdatum immers de meest veelbelovende topische CAI. Dat voorts onduidelijk zou zijn of MK-507 geschikt was voor tweemaal dagse toediening, kan niet worden ingezien nu zowel Nardin als Lippa (productie I-16 Sandoz, waarin dorzolamide werd onderzocht in vergelijking met sezolamide, MK-417) lieten zien dat dorzolamide bij deze frequentie bevredigende resultaten toonden.
- 4.35. Merck heeft daarnaast omstandig beargumenteerd dat er aan de formulering van topische middelen serieuze problemen zijn verbonden en zulks geen eenvoudige opgave is omdat er rekening moet worden gehouden met een reeks van factoren zoals concentratie, oplosbaarheid, stabiliteit, oogirritatie en oculaire penetratie.



---

Volgens Merck zou de vakman die op basis van Nardin al een co-formulering van dorzolamide en timolol zou willen maken, verwachten daar niet in te slagen. Haar centrale argument in dit verband is dat het lastig zou zijn voor de co-formulering een geschikte pH te vinden waarbij dorzolamide in de timolol-oplossing zou oplossen zodanig dat de in Nardin gebruikte 2% concentratie zou worden bereikt.

- 4.36. Naar voorlopig oordeel zou het door Merck benoemde ‘formuleringsdilemma’ de gemiddelde vakman niet afhouden van zijn door Nardin ingegeven gedrevenheid te komen tot een co-formulering van dorzolamide en timolol. Nog daargelaten dat de door Merck opgeworpen formuleringsproblemen in het octrooi geheel onbesproken blijven, hetgeen direct al vragen oproept over de beweerdelijke moeilijkheidsgraad van de gestelde problemen, geldt dat, zoals ook in de Engelse procedure is aangenomen, de gemiddelde vakman na toepassing van routinestappen, zonodig met enige *trial and error*, snel zou inzien dat de in Nardin gebruikte concentratie kan worden bereikt door het verlagen van de pH van 6,8 naar 6,0 om aldus dorzolamide voldoende oplosbaar te maken. Het commercieel beschikbare timolol-product had een pH van 6,8 (bij voorkeur werd timolol geformuleerd bij een pH van 6,5-7,5). Voorts was bekend dat dorzolamide bij een licht zure pH moest worden geformuleerd omdat bij hogere pH-waarden de stabiliteit van deze klasse verbindingen zou afnemen. Een voor de hand liggende marsroute voor de vakman zou dan ook bestaan in het vinden van een compromis tussen pH 6,0 en pH 6,8 waarbij nog voldoende timolol beschikbaar is en tegelijk dorzolamide nog voldoende oplosbaar is. Niet kan worden aangenomen dat de vakman niet zou verwachten een dergelijk compromis te bereiken. Weliswaar zou de vraag kunnen opkomen of timolol bij een lagere pH minder actief zou zijn in termen van corneale penetratie, doch dat zou hem niet weerhouden de formulering te bereiden, zoals bleek uit de in de Engelse procedure ingebrachte verklaring van de deskundige van Teva, Dr Wilson, die heeft verklaard dat hij, *‘although I would have been aware of the possible effect of lowering the pH on the absorption of timolol in the eye, I do not believe that I would have stopped to consider it as such but rather I would have proceeded with the trial of the co-formulation on animals’* terwijl hij in het andere geval *‘would have known that timolol being a weak base would have a pKa well above 7 (and having measured it would have known that it is in fact above 9), I would also have known that timolol at pH 6.8 is already very largely ionised (approximately 1,000 to 1) so I would have considered that shifting the pH from 6.8 to say 6.0 would be unlikely to have had a significant impact on its absorption and therefore activity.’*

#### Slotsom

- 4.37. In dit geding is er vanuit te gaan dat de gestelde formuleringsproblemen de gemiddelde vakman niet zouden hebben weerhouden tot de co-formulering van dorzolamide en timolol te komen. Conclusie 1 volgens het hoofdverzoek is naar voorlopig oordeel dan ook nietig wegens gebrek aan inventiviteit. Dat lot treft ook de daarvan afhankelijke conclusies 2 t/m 6 en de conclusies 9 t/m 14. Het hulpverzoek kan Merck evenmin baten nu het instellen van de co-formulering op een bepaalde pH, hetgeen in de conclusies 1 t/m 6, 9 t/m 14 en 17 nog als aanvullend onderscheidend kenmerk ten opzichte van de conclusies volgens het hoofdverzoek is toegevoegd, zoals hiervoor overwogen, niet inventief wordt

---

geoordeeld. De voorzieningenrechter kan daarmee onbesproken laten de vraag of deze conclusies volgens het hulpverzoek (en conclusie 17 van het hoofdverzoek, die in dit geding niet is ingeroepen) in de bodemprocedure toelaatbaar zullen worden geoordeeld in het licht van de door Sandoz daartegen gerichte *added matter*-bezwaren, welke, zo wordt ten overvloede overwogen, op voorhand bepaald niet kansloos moeten worden geacht.

- 4.38. Het vorenstaande leidt ertoe dat geoordeeld moet worden dat er een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat de bodemrechter het Nederlandse deel van EP 752 zal vernietigen. Onder die omstandigheden zullen de gevraagde voorzieningen worden geweigerd. Merck zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de kosten van de procedure, door partijen begroot op € 60.000,00. Nu Sandoz zulks niet heeft gevorderd, zal de kostenveroordeling niet uitvoerbaar bij voorraad worden verklaard.

## **5. De beslissing**

De voorzieningenrechter

- 5.1. weigert de gevraagde voorzieningen;
- 5.2. veroordeelt Merck in de proceskosten van Sandoz, tot zover begroot op € 60.000,00.

Dit vonnis is gewezen door mr. J.Th. van Walderveen en in het openbaar uitgesproken op 4 juni 2010 in tegenwoordigheid van de griffier.