

vonnis

RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 354591 / HA ZA 09-4241

Vonnis van 27 oktober 2010

in de zaak van

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid **SANDOZ B.V.**,
gevestigd te Almere,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht **HEXAL AG**,
gevestigd te Holzkirchen, Duitsland,
eiseressen in conventie,
verweersters in reconventie,
advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage,

tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht
MERCK SHARP & DOHME CORP. – voorheen: MERCK & CO. INC.,
gevestigd te Rahway, New Jersey, Verenigde Staten van Amerika,
gedaagde in conventie,
eiseres in reconventie,
advocaat mr. E. Grabandt te 's-Gravenhage.

Partijen zullen hierna Sandoz c.s. en Merck genoemd worden, eiseressen in conventie/verweersters in reconventie afzonderlijk tevens Sandoz en Hexal.

De zaak is inhoudelijk voor Sandoz c.s. behandeld door mrs. P. Burgers, K. de Vries en J.J. Brinkhof, advocaten te Amsterdam en voor Merck door mrs. L. Oosting en R.M. van der Velden, eveneens advocaten te Amsterdam, terwijl voor Merck tevens bijstand is verleend door dr. H. de Boer, octrooigemachtigde.

1. De procedure

- 1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:
 - de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank waarbij verlof is verleend aan Sandoz c.s. om Merck te dagvaarden volgens het versneld regime in octrooizaken van 27 november 2009;
 - de dagvaarding van 30 november 2009;
 - de akte houdende overlegging producties van 16 december 2009 (prods. 1 t/m 18);
 - de conclusie van antwoord in conventie tevens houdende eis in reconventie (met producties) van 24 februari 2010 (prods. 1 t/m 24);

-
- de akte houdende vermeerdering c.q. wijziging van eis in reconventie, tevens akte houdende kennisgeving naamswijziging en rectificatie (met productie) van 14 april 2010 (prod. 25);
 - de conclusie van antwoord in reconventie van 28 april 2010 (prods. 12B en 19 t/m 33);
 - de akte overlegging aanvullende productie zijdens Sandoz c.s. van 25 juni 2010 (prod. 34);
 - de akte houdende overlegging aanvullende producties van Merck van 25 juni 2010 (prods. 26 t/m 47);
 - de akte overlegging aanvullende producties van Sandoz c.s. van 25 juni 2010 (prods. 35 t/m 38);
 - het emailbericht van 22 juni 2010 namens beide partijen dat overeenstemming is bereikt over de uit hoofde van art. 1019h Rv over en weer te vorderen proceskostenveroordeling ten belope van € 160.000,-;
 - de pleidooien van 25 juni 2010 en de daarbij door de behandelend advocaten overgelegde pleitnotities. In de pleitnota van mrs. Oosting en Van der Velden zijn de nrs. 4.3 t/m 4.5, 5.6 t/m 5.8 en 7.10 doorgehaald, omdat deze niet zijn gepleit.

1.2. Zijdens Sandoz c.s. is aanvankelijk bezwaar gemaakt tegen overlegging van producties 36, 46 en 47, omdat deze niet tijdig zouden zijn. Bij per e-mail verzonden beschikking van 17 juni 2010 heeft de voorzitter het bezwaar tegen producties 46 en 47 verworpen en de beslissing op het bezwaar tegen overlegging van productie 36 (verklaring prof. Frijlink) aangehouden tot op of na de pleidooizitting, onder het – als verzocht – toestaan aan Sandoz c.s. om in reactie op deze nadere producties van Merck eveneens nadere stukken over te leggen (hetgeen door Sandoz c.s. is gedaan in de vorm van de tweede akte overlegging aanvullende producties ten pleidooie met prods. 35 t/m 38). Ter zitting heeft Sandoz c.s. desgevraagd te kennen gegeven het aanvankelijke bezwaar niet langer te handhaven, behoudens voor het geval de rechtbank op grond van de verklaring van Frijlink (prod. 36) in het nadeel van Sandoz c.s. zou oordelen, in welk geval Sandoz c.s. verzoekt in de gelegenheid te worden gesteld alsnog een schriftelijke reactie bij akte te mogen geven op die verklaring van prof. Frijlink.

1.3. Vonnis is nader bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Merck is houdster van Europees octrooi EP 509 752 (hierna: het octrooi of EP 752) voor: *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 β -adrenergische antagonist bevatten*. Het octrooi is verleend op 4 augustus 1999 op een aanvraag van 14 april 1992, onder invoering van prioriteit sinds 17 april 1991 op basis van US 686718 en 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. Er is geen oppositie tegen gevoerd.

2.2. Merck heeft de geldigheid van EP 752 in dit geding *uitsluitend* verdedigd aan de hand van twee sets gewijzigde conclusies, voorgesteld als hoofdverzoek, respectievelijk hulpverzoek. De conclusies van het octrooi zoals verleend, luiden in hoofdzaak conform de

hierna weergegeven hoofd- en hulpverzoeken van Merck. De verschillen tussen de conclusies volgens de hoofd- en hulpverzoeken enerzijds en de conclusies zoals verleend anderzijds worden hierna weergegeven met onderstrepingen (hoofdverzoek en hulpverzoek) en cursivering tussen vierkante haken (alleen hulpverzoek).

Alleen de oorspronkelijk verleende conclusies 8, 17 en 18 keren in de hoofd- en hulpverzoeken van Merck niet terug. Het technisch kenmerk uit verleende conclusie 18 dat het om een oplossing moet gaan, is in de vorm van een co-geformuleerde oplossing verplaatst naar de onafhankelijke conclusies 1, 9 en 16 volgens de hoofd- en hulpverzoeken. De verleende conclusies 8, 17 en 18 worden hierna voor de volledigheid (maar voor de leesbaarheid wel:) na de hoofd- en hulpverzoeken eveneens weergegeven.

In de conclusies van EP 752 gaat het telkens om een combinatie van *dorzolamide*, een carbonanhydraseremmer, waarvan de chemische benaming deze is: (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide en *timolol*, een β -adrenergetische antagonist of " β -blokker", die chemisch als volgt wordt aangeduid: (S)-(-)-1-(*tert*-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol.

De conclusies volgens het hoofdverzoek, met tussen vierkante haken en cursief tevens de toevoegingen volgens het hulpverzoek van Merck, luiden in de oorspronkelijke Engelse tekst als volgt:

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 β -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[2,3-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%.

7. Use as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein said medicament further comprises 0.1% to 2% gellan gum.

8. Use as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein said medicament takes the form of a solution adapted for topical administration. (= verleende conclusie 9, rb.)

9. An ophthalmic formulation for the treatment of ocular hypertension or glaucoma in a patient population the members of which are insufficiently responsive to β -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; (= verleende conclusie 10, rb.)

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. (= verleende conclusie 11, rb.)

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. (= verleende conclusie 12, rb.)

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%. (= verleende conclusie 13, rb.)

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%. (= verleende conclusie 14, rb.)

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%. (= verleende conclusie 15, rb.)

15. A formulation as claimed in any one of claims 9 to 14, further comprising 0.1% to 2% gellan gum. (= verleende conclusie 16, rb.)

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 (= verleende conclusie 19, rb.), 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; 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;
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. (= verleende conclusie 20, met dien verstande dat het pH bereik daar tussen de 5.0-6.0 ligt, rb.)

Verleende conclusies 8, 17 en 18 (die in de hulp- en hoofdverzoeken niet meer terugkeren) luiden als volgt:

8. Use as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein said medicament takes the form of a solution, gel, ointment, suspension or a solid insert.

17. A formulation as claimed in any one of claims 10 to 16 wherein the formulations obtained may take the form of solutions, gels, ointments, suspensions or solid inserts.

18. A formulation as claimed in claim 17 wherein the formulation obtained takes the form of a solution.

2.3. De – onbestreden – Nederlandse vertaling van deze hoofd- en hulpverzoeken luidt aldus:

1. Toepassing van

(a) 0,05 tot 5 gew.% van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thienof

2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan; en

(b) 0,01 tot 1,0 gew.% van (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)oxy]-2-propanol, of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan;

ter bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van oculaire hypertensie of glaucoom bij een patiënt die onvoldoende op β -adrenergische antagonisten reageert, waarbij het geneesmiddel de vorm van een enkele oplossing aanneemt [met een pH van 5,5 tot 6,0].

2. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij genoemd oftalmologisch aanvaardbaar zout van (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)oxy]-2-propanol het maleaatzout is.

3. Toepassing volgens conclusie 1 of conclusie 2, waarbij genoemd oftalmologisch aanvaardbaar zout van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide het monohydrochloridezout is.

4. Toepassing volgens één van de conclusies 1 tot 3, waarbij de concentratie van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,4-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide 0,5 tot 3% bedraagt.

5. Toepassing volgens één van de conclusies 1 tot 4, waarbij de concentratie van (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)oxy]-2-propanol 0,1 tot 0,5% bedraagt.

6. Toepassing volgens één van de conclusies 1 tot 5, waarbij de concentratie van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide 0,7 tot 2,0% bedraagt en de concentratie van (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)oxy]-2-propanol 0,5% bedraagt.

7. Toepassing volgens één van de conclusies 1 tot 6, waarbij genoemd geneesmiddel voorts 0,1% tot 2% gellangom bevat.

8. Toepassing volgens één van de conclusies 1 tot 7, waarbij genoemd geneesmiddel de vorm van een voor topische toediening geschikte oplossing aanneemt. (= verleende conclusie 9, rb.)

9. Oftalmische formulering ter behandeling van oculaire hypertensie of glaucoom bij een populatie waarvan patiënten, van de leden op β -adrenergische antagonisten onvoldoende reageren, welke omvat:

(a) 0,05 tot 5 gew.% van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan;

(b) 0,01 tot 1,0 gew.% van (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)oxy]-2-propanol, of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan; en

(c) een oftalmologisch aanvaardbare drager, (= verleende conclusie 10, rb.)

waarbij het geneesmiddel de vorm van een enkele oplossing aanneemt [met de pH van 5,5 tot 6,0].

10. Formulering volgens conclusie 9, waarbij de formulering het maleaatzout van (S)-(-)-1-(tertbutylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)oxy]-2-propanol omvat. (= verleende conclusie 11, rb.)

11. Formulering volgens conclusie 9 of conclusie 10, waarbij de formulering het monohydrochloridezout van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide omvat. (= verleende conclusie 12, rb.)

12. Formulering volgens één van de conclusies 9 tot 11, waarbij de concentratie van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide 0,5 tot 3% bedraagt. (= verleende conclusie 13, rb.)

13. Formulering volgens één van de conclusies 9 tot 12, waarbij de concentratie van (S)-(-)-1-(tertbutylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)oxy]-2-propanol 0,1 tot 0,5% bedraagt. (= verleende conclusie 14, rb.)

14. Formulering volgens één van de conclusies 9 tot 13, waarbij de concentratie van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide 0,7 tot 2,0% bedraagt en de concentratie van (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)oxy]-2-propanol 0,5% bedraagt. (= verleende conclusie 15, rb.)

15. Formulering volgens één van de conclusies 9 tot 14, welke voorts 0,1% tot 2% gellangom omvat. (= verleende conclusie 16, rb.)

16. Werkwijze ter bereiding van een oftalmische formulering volgens één van de conclusies 9 tot 15, welke omvat het toevoegen van:

- (a) 0,05 tot 5 gew.% van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide, of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan; en
 - (b) 0,01 tot 1,0 gew.% van (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)(oxy)]-2-propanol of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan;
- aan een oftalmologisch aanvaardbare drager, die eventueel niet-toxische hulpstoffen bevat, (= verleende conclusie 19, rb.)

waarbij de formulering de vorm van een enkele oplossing aanneemt [met de pH van 5,5 tot 6,0].

17. Werkwijze volgens conclusie 16, ter verkrijging van een oftalmische formulering in de vorm van een oplossing, welke omvat:

- (1) het suspenderen of oplossen in water van:
 - (a) 0,05 tot 5 gew.% van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno-[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan; en
 - (b) 0,01 tot 1,0 gew.% van (S)-(-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-thiadiazool-3-yl)(oxy)]-2-propanol of een oftalmologisch aanvaardbaar zout daarvan;

tezamen met niet-toxische hulpstoffen die met een oftalmologisch aanvaardbare drager verdraagbaar zijn; en

(2) het instellen van de pH van de verkregen samenstelling op 5.5 tot 6.0 door de toevoeging van een geschikt reagens. (= verleende conclusie 20, met dien verstande dat daar het pH bereik ligt tussen 5.0 en 6.0, rb.)

Verleende conclusies 8, 17 en 18 (die in de hulp- en hoofdverzoeken niet meer terugkeren) luiden in de – onbestreden – Nederlandse vertaling als volgt:

8. Toepassing volgens één van de conclusies 1 tot 7, waarbij genoemd geneesmiddel de vorm van een oplossing, gel, zalf, suspensie of vast inzetstuk aanneemt.

17. Formulering volgens één van de conclusies 10 tot 16, waarbij de verkregen formuleringen de vorm van oplossingen, gelen, zalven, suspensies of vaste inzetstukken kan aannemen.

18. Formulering volgens conclusie 17, waarbij de verkregen formulering de vorm van een oplossing aanneemt.

2.4. Opgedeeld in deelkenmerken – waarbij dorzolamide en timolol voor de leesbaarheid niet met hun officiële chemische benamingen worden aangeduid – 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 |
| 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 β -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. In Nardin *et al*: *Activity of the topical CAI MK-507 bid when added to timolol bid*, als zogenoemd *abstract* (nr.1579) gepubliceerd in *Annual Meeting Abstracts* (AMA) van de vergadering van *Investigative Ophthalmology & Visual Science* (23 april – 3 mei 1991) – (hierna: Nardin) is het volgende vermeld:

ACTIVITY OF THE TOPICAL CAI MK-507 BID WHEN ADDED TO TIMOLOL BID
George Nardin*, Richard Lewis+, Erik A Lippa#, Edwin Keates@, Anne Coleman^, Coleen Clineschmidt#, Deborah Panebianco#, Harry Quigley^, Thom Zimmerman* (*Univ Kentucky, Louisville, KY, +Univ California, Davis Sacramento, CA, #Merck Sharpe & Dohme Res Lab, Westpoint, 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, randomised, 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 > 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=15) or Placebo (n=15) at 8:10 pm – 8:10 am (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 q12 hr demonstrated a clinically and statistically significant additive effect, ranging from 13%-21% based on a worse eye analysis. Preliminary IOP data follows:

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

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

*immediately before timolol dose.

2.6. Voorbeeld 3 uit EP 752 luidt aldus (de resultaten zijn gelijk aan die uit de tabellen van Nardin):

EXAMPLE 3

Study of (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxide (I) in combination with Timolol

[0035] Patients aged 40 or over, with either ocular hypertension or primary open angle glaucoma with an intraocular pressure (IOP) in one or both eyes of 22 mmHg or more at one time point each day while receiving timolol 0.5% twice a day (bid) alone were admitted to the study. 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.

[0036] Secondary glaucoma was an exclusion as was a history of glaucoma surgery or laser trabeculoplasty/goniotomy. Patients for whom timolol was contraindicated by the datasheet were excluded and also excluded were those on a concurrent β -blocker, carbonic anhydrase inhibitor, or clonidine. Thirty-one patients entered the study.

Procedure

[0037]

1. All patients had their visual fields plotted by Goldmann Perimetry prior to study entry.
2. Patients were admitted for a 12 hour diurnal curve (i.e., IOP recorded at 08.00, 09.00, 10.00, 12.00, 14.00, 16.00, 18.00, 20.00 hours approximately, the 08.00 recording was immediately prior to instillation of the drops). All pressures were measured by the same observer using the same Goldmann applanation tonometer.
3. Following recording of the baseline Diurnal Curve on timolol 0.5% bid, all of the patients were instructed to add 1 drop of a solution to each eye at 8:10 pm and 8:10 am, ten minutes after adding timolol, for seven days. The solution given to 16 of the patients contained 2% Compound I; the solution given to the other 15 patients was a placebo solution.
4. On Day 2, the IOP of each patient was measured at 8 am and 9 am, and a 12 hour diurnal curve was recorded on Day 8.

[0038] preliminary IOP data follow:

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

[0039]

COMPOUND I PLUS TIMOLOL GROUP		
TIME	TIMOLOL BASELINE	TIMOLOL PLUS COM- POUND I
8am	27.4	-16.8 %
9am	27.1	-21.0 %
10am	25.4	-18.9 %
noon	25.6	-17.3 %
2pm	24.5	-18.6 %
4pm	25.2	-17.0 %
6pm	25.7	-18.2 %
8pm	24.4	-13.2 %

PLACEBO PLUS TIMOLOL GROUP		
TIME	TIMOLOL BASELINE	TIMOLOL PLUS PLA- CEBO
8am	26.9	- 3.4 %
9am	24.2	- 4.5 %
10am	23.3	- 1.7 %
noon	23.2	+ 0.2 %

(continued)

PLACEBO PLUS TIMOLOL GROUP		
TIME	TIMOLOL BASELINE	TIMOLOL PLUS PLACEBO
2pm	21.6	+ 0.1 %
4pm	22.7	- 0.1 %
6pm	23.1	- 3.7 %
8pm	21.9	+ 6.6 %

[0040] These data are represented graphically in Figure 1.

[0041] Overall, Compound I given every 12 hours demonstrated a clinically and statistically significant effect over the effect of timolol alone, ranging from 13%-21% based on worse eye analysis.

2.7. In Lippa *et al.*: *MK-507 versus Sezolamide*, gepubliceerd in *Ophthalmology* van maart 1991, is onder meer het volgende vermeld:

Abstract: Topical carbonic anhydrase inhibitors MK-507 and sezolamide hydrochloride (previously known as MK-417) were compared in a double-masked, randomized, placebo-controlled study in 82 patients with bilateral primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. MK-507 was given every 8 or 12 hours, sezolamide every 8 hours, or placebo every 8 or 12 hours for 4 days. Both drugs lowered intraocular pressure (OP) substantially. MK-507 was somewhat more active than sezolamide, with a peak mean IOP reduction of 26.2% for MK-507 versus 22.5% for sezolamide, although the difference between the treatments was not statistically significant. These drugs have a potential in the treatment of glaucoma.

(...)

MK-507 (...) is the most recent and most potent compound in the series of topically active CAIs. This study was undertaken to precisely determine the short-term efficacy of 2% MK-507 given twice or three times daily to patients, to compare the activity seen with that of 1.8% sezolamide given three times daily, and to assess and compare the relative efficacy of the maximum concentrations of sezolamide (1.8%) and MK-507 (2%) when given twice daily for a 2-week period.

(...)

The ophthalmic formulation of sezolamide employed in this study is isotonic, buffered at pH 5.2 (...) MK-507 is formulated at pH 6.0 and contains 0.5% HEC. The maximum available concentrations at these pH levels are 2% for MK-507 and 1.8 % for sezolamide.

(...)

Both MK-507 and sezolamide were well tolerated. More patients experienced stinging or burning with sezolamide every 8 hours than with MK-507 every 8 hours or MK-507 every 12 hours.

(...)

MK-507 is one of the most potent topical carbonic anhydrase inhibitors recently investigated in patients.

2.8. Merck is houdster van het aanvullend beschermingscertificaat met nummer 990041 (hierna: het ABC of ABC 990041) dat is gebaseerd op EP 752 en is verleend voor dorzola-

mide, 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.

2.9. Glaucoom is een oogziekte veroorzaakt door te hoge intraoculaire druk (hierna ook afgekort tot: IOD, in sommige citaten ook als de Engelse afkorting IOP) of oogdruk die de oogzenuw aantast en zonder behandeling leidt tot progressief irreversibel gezichtsveldverlies en uiteindelijk blindheid. IOD verhoging wordt veroorzaakt door verhoogde productie danwel vertraagde afvoer van oogvocht. Bij gezonde ogen ligt de oogdruk tussen 10 en 22 mm Hg en bij een IOD groter dan 22 mm Hg is de kans op het ontstaan van schade aan de oogzenuw en glaucoom verhoogd. Behandeling geschiedt door oogdrukverlagende middelen. Voor zover in deze zaak van belang zijn dat onder meer β -blokkers (zoals timolol), die de productie van oogvocht remmen en koolzuur- (of carbon-)anhydraseremmers (*carbonic anhydrase inhibitors* afgekort: CAI's) die datzelfde doen. De werkingsmechanismen zijn echter verschillend. B-blokkers blokkeren β -adrenerge receptoren en CAI's remmen het enzym koolzuuranhydrase. Timolol werd op de prioriteitsdatum als topische (plaatselijke) toepassing gebruikt in de vorm van oogdruppels en was en is een voorkeursstart(mono)-behandeling vanwege de minste bijwerkingen. Bij ongeveer 50% van de patiënten behandeld met alleen een topische timolol is dit onvoldoende effectief en is behandeling met één of meer verdere oogdrukverlagende middelen noodzakelijk. Ten tijde van de prioriteitsdatum waren CAI's alleen in systemische (orale) formuleringen beschikbaar en toegelaten en werd (onder andere door Merck) geëxperimenteerd met een aantal topische CAI's, waaronder MK-927 (racemisch sezolamide), MK-417 (sezolamide) en MK-507 (dorzolamide).

2.10. In deze zaak speelt een combinatie van de topische β -blokker timolol en de topische CAI dorzolamide. Dit verschaft een zogenoemd *additief effect*, dat wil zeggen meer werkzaamheid in combinatie dan zou zijn te verwachten op basis van optelling van de werkzaamheid van de afzonderlijke delen. Daarbij is een verschil in wijze van toediening mogelijk. Dat kan in de vorm van een co-formulering, dat wil zeggen een samenstel van werkzame stoffen in één preparaat, in dit geval een oogdruppeloplossing, of in de vorm van wat men noemt afzonderlijke toediening - *concomitant administration* in het Engels. Dat laatste geschiedt in geval van plaatselijke toediening in het oog volgtijdelijk met een aantal minuten toedieningstussenpauze tussen de ene en de andere stof ter voorkoming van "uitwassing" van de eerst toegediende werkzame stof. Deze afzonderlijke toediening van timolol en dorzolamide is wat is beschreven in Nardin en in voorbeeld 3 van het octrooi (waarin *compound I* dorzolamide is). Medische toedieningsregimes hanteren de afkortingen "bid" en "tid" wat staat voor respectievelijk "bis in die" oftewel tweemaal daags (iedere 12 uur) en "ter in die" of driemaal daags (elke 8 uur).

2.11. Merck brengt het geneesmiddel Cosopt® op de markt. Cosopt is een co-formulering met de werkzame stoffen dorzolamide en timolol in de vorm van een topische oplossing (oogdruppels) en is geïndiceerd voor de behandeling van verhoogde IOD bij patiënten bekend met glaucoom, waarbij monotherapie met een oogheekundige β -blokker (zoals timolol) niet afdoende is.

2.12. 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 in een co-formulering. Sandoz c.s. brengt dit geneesmiddel sinds 19 februari 2010 in Nederland op de markt. Het door Sandoz c.s. op de markt gebrachte generieke product heeft een pH van tegen de 6.

2.13. Bij uitspraak van 30 november 2009 is het Engelse deel van EP 752 door de High Court (Floyd J) nietig geoordeeld op grond van ten opzichte van de oorspronkelijke aanvraag toegevoegde materie en gebrek aan inventiviteit over Nardin in combinatie met algemene vakkennis. Daarvan is thans appel aanhangig. In deze Engelse procedure zijn door Merck eveneens hulpverzoeken gedaan, die evenwel niet helemaal één op één overeenkomen met voornoemde hoofd- en hulpverzoeken van Merck in de onderhavige procedure.

2.14. Bij vonnis in kort geding van 4 juni 2010 heeft de voorzieningenrechter van deze rechtbank omtrent EP 752 langs overeenkomstige lijnen als de Engelse bodemrechter voorshands geconstateerd dat een gerede kans bestond dat ook de Nederlandse bodemrechter het octrooi niet geldig zou achten wegens gebrek aan inventiviteit over Nardin in combinatie met algemene vakkennis.

2.15. In Duitsland en Frankrijk zijn ook procedures met betrekking tot het octrooi aanhangig.

3. Het geschil

in conventie en in reconventie

3.1. Sandoz c.s. vordert in conventie – samengevat – voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad: vernietiging van het Nederlandse deel van EP 509 752, alsmede nietigverklaring van ABC 990041 – kosten rechtens op de voet van art. 1019h Rv.

3.2. Merck vordert in reconventie – na wijziging van eis waartegen als zodanig door Sandoz c.s. geen bezwaar is gemaakt, samengevat – voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad: een inbreukverbod op EP 509 752 zoals door haar thans gehandhaafd en op ABC 990041, met als nevenvorderingen registeraccountantgecertificeerde opgaven van binnen- en buitenlandse afnemers, van aantallen, prijzen en leveringsdata, alsmede van aantallen gedistribueerde en/of in voorraad gehouden inbreukmakende producten en van de met de inbreuk genoten winst, alsmede een recall en een rectificatiebrief, alles op straffe van verbeurte van dwangsommen, alsook schadevergoeding/winstafdracht op te maken bij staat – kosten rechtens op de voet van art. 1019h Rv.

3.3. Partijen voeren over en weer in conventie en in reconventie verweer.

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

4. De beoordeling

in conventie en in reconventie

Inventiviteit

4.1. De rechtbank acht EP 752 nietig, alleen al wegens gebrek aan inventiviteit over Nardin gecombineerd met algemene vakkennis en de hierna te bespreken publicatie van Lippa *et al.* Dat wordt niet anders door de voorgestelde hoofd- en hulpverzoeken van Merck. Daartoe is het navolgende redengevend.

Nardin

4.2. Als de octrooirechtelijke gemiddelde vakman kan worden beschouwd een team van een klinische oogarts en een oftalmologisch formuleringsdeskundige. Van eenzelfde team is uitgegaan in de Engelse procedure.

4.3. Partijen zijn het, zo is ten pleidooie gebleken, erover eens dat Nardin, indien deze publicatie tijdig is, de meest nabije stand van de techniek betreft. De rechtbank ziet Nardin eveneens als meest nabije stand van de techniek en is van oordeel dat Nardin (mogelijk al kort na 15 maart 1991, maar) in ieder geval op zijn laatst daags voor de prioriteitsdatum, namelijk op 16 april 1991, deel is gaan uitmaken van de stand van de techniek.

Tijdig?

4.4. Dat Nardin tijdig is, is door Merck tevergeefs bestreden. Sandoz c.s. heeft een verklaring overgelegd van Quigley, een glaucoom-specialist en één van de co-auteurs van Nardin en tevens *secretary-treasurer* van de *Association for Research in Vision and Ophthalmology* (hierna: ARVO) met daaraan gehecht een exemplaar van Nardin (prods. 12 en 12B Sandoz c.s.). Daarin verklaart Quigley onder meer als volgt:

31. Research that I was part of was presented at the (...ARVO) Annual Meeting on May 1, 1991 by Nardin et al. Yet, an abstract (hereafter the "Nardin Abstract") summarizing this presentation had been already (...) published March 15, 1991 and then distributed globally by mail to all subscribers of the journal *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (that is, the several thousand members of the (...ARVO)). Even assuming a week long lag in delivery, the Nardin Abstract would have been in the hands of literally thousands of ophthalmic professionals well before April 14, 1991 (mogelijk de Canadese prioriteitsdatum, nu deze verklaring van 28 juli 2008 aan een Canadese procedure lijkt ontleend, rb.)
32. I have in my office a copy of the March 15, 1991 edition of *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, The Nardin Abstract appears on page 989. A copy of the cover page of the March 15, 1991 edition and of page 989 is attached to my affidavit as Exhibit "B". The March 15, 1991 publication is clearly visible on the cover page of the issue containing the Nardin Abstract.

Deze verklaring spoort met de door Sandoz c.s. in het geding gebrachte verklaring van Van Dulken namens de British Library (prod. 27 Sandoz c.s.), waarin deze het volgende aangeeft:

According to our records, this item (sc. Nardin, rb.) was received by The British Library on 11 April 1991. It was then catalogued on 16 April 1991 and would have been available for public use from that date.

A copy of the date stamp indicating the date of availability has been attached.

Please note that we can only provide the date that the British Library made this item available for public use (...)

In het British Library-exemplaar (onderaan pagina ii) wordt vermeld dat

the Abstract Program Book is mailed to all ARVO members and pre-registered non-member participants in March [1991, rb.],

hetgeen evengenoemde lezing van Quigley bevestigt.

Het stempel van het exemplaar van Nardin uit de British Library geeft op p. iii het volgende weer:

16 April 1991
Conference
Indexed

Sandoz c.s. stelt – met juistheid – dat ook een beperkte groep van geadresseerden geldt als *public*, met name als geen vertrouwelijkheid is opgelegd, zoals in dit geval, onder verwijzing naar TBA-rechtspraak terzake (T 877/90, T 228/91 en T 292/93).

4.5. Merck stelt dat uit hetgeen in 4.4 naar voren is gebracht, niet zou blijken dat de publicatie daadwerkelijk voor de prioriteitsdatum, 17 april 1991, volgens de strenge criteria die in de rechtspraak van de technische kamers van beroep daaromtrent worden gehanteerd "op de plank beschikbaar was".

4.6. 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, rb.] *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*. Maar catalogisering heeft blijkens de verklaring van Van Dulken nu juist wél plaatsgevonden daags voor de prioriteitsdatum en in ieder geval dit exemplaar was op 16 april 1991 zodoende *prepared for the public to acquire knowledge of it*. Daar heeft Merck onvoldoende tegenover gezet, zodat zij terzake tekort is geschoten in de motivering van haar betwisting, hetgeen gelet op de gedocumenteerde stellingen van Sandoz c.s. wel op haar weg had gelegen. Dat het stempel *16 April 1991 Conference Indexed* niet zou

bewijzen dat het publiek op die datum via het zoekstelsel van de bibliotheek Nardin al zou kunnen vinden, zoals Merck ten pleidooie speculatief - en bloot - stelt, is daartoe in het licht van het stelsel van verklaringen van Quiegly en Van Dulken ontoereikend. Alleen al het "op de plank staan" in de *British Library* daags voor de prioriteitsdatum is voldoende voor de octrooirechtelijke tijdigheid van Nardin. Dat is door Sandoz c.s. hiermee – anders dan Merck stelt – voldoende onderbouwd; naar het oordeel van de rechtbank: *beyond any doubt* (T 750/94). Ook in de Engelse procedure is de tijdigheid van Nardin op basis hiervan aangenomen.

MK-507 bekend?

4.7. In Nardin zelf wordt niet geopenbaard waar de stof MK-507 chemisch voor staat. Volgens Merck wist de gemiddelde vakman niet waar MK-507 voor stond, maar dat wordt gepasseerd. Het team wist op de prioriteitsdatum dat MK-507 dorzolamide HCl was. Dat kon het team door een routinematige literatuurcheck achterhalen. MK-507, gesynthetiseerd door Merck, is beschreven in de publicatie *Drugs of the Future*, Vol. 15, no. 4, 1990 (prod. 13 Sandoz c.s.: structuurformule, syntheseroute, eerdere aanduiding L-671,152, gebruik als topische CAI voor IOD verlagings). Dit betreft een openbare bron.

Verschillen met Nardin

4.8. Nardin is tijdens de verleningsprocedure niet aan de orde geweest en pas in de Engelse procedure boven tafel gekomen. Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde parallel studie naar de mate van additionele IOD-verlagende activiteit van 2% MK-507 tweemaal daags (om de 12 uur) gegeven bij patiënten die reeds tweemaal daags 0,5% timolol ontvingen. 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 (tid, om de 8 uur) krijgen toegediend. Vervolgens beschrijft Nardin het eigen onderzoek: de patiënten kregen gedurende 8 dagen de MK-507 dosering toegediend, steeds tien minuten na toediening van de timolol-dosering, derhalve in de vorm van afzonderlijke toediening (*concomitant*). De studie voorzag in een controlegroep van patiënten die timolol met placebo kregen toegediend. Nardin vermeldde een 13-21% additief effect voor de patiënten die timolol en MK-507 kregen toegediend in vergelijking met timolol als monotherapie. De controlegroep van patiënten die timolol en een placebo ontvingen, liet een resultaat zien variërend van 4,5% verbetering tot een 6,6% verslechtering.

4.9. Nardin openbaart de gemiddelde vakman zodoende: a) *concomitant* topische toediening van 2% dorzolamide en 0,5 % timolol b) voor behandeling van patiënten met verhoogde oogdruk of glaucoom aan c) patiënten die onvoldoende reageren op de voorkeursmonotherapie met bèta-blokkers (zoals timolol) en toont aan d) een *significant en klinisch additief effect* van deze behandeling.

4.10. Wanneer de uitvinding volgens het octrooi wordt vergeleken met als meest nabijgelegen stand van de techniek Nardin – gelezen in het licht van de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman, dan stelt Merck dat conclusie 1 van het octrooi zich in de vorm waarin zij

de geldigheid van haar octrooi thans verdedigt, onderscheidt door de kenmerkende maatregelen dat het:

- 1) een patiëntengroep aanwijst die onvoldoende reageert op β -adrenerge antagonisten (kenmerk 4),
- 2) het geneesmiddel de vorm van een enkele oplossing aanneemt (kenmerk 5) en
- 3) het pH bereik van die co-formulering ligt vanaf 5,5 tot 6 (kenmerk 6).

Ad 1) Patiëntengroep (kenmerk 4)

4.11. De rechtbank volgt Sandoz c.s. in haar stelling dat kenmerk 4 (onvoldoende reactie op β -adrenerge antagonisten) ook in Nardin wordt geopenbaard, omdat de gemiddelde vakman dat daarin meeleeft. In confesso is dat een initiële voorkeursbehandeling van verhoogde IOD of glaucoom op de prioriteitsdatum bestaat uit monotherapie in de vorm van toediening van topische timololdruppels. Pas als dat onvoldoende resultaat geeft, wordt door de arts combinatietherapie overwogen. De patiëntengroepen in Nardin moeten noodzakelijkerwijs niet voldoende reageren op timolol als (voorkeurs)-monotherapie, omdat er anders helemaal geen klinische aanleiding bestaat om combinatietherapie te overwegen. Sandoz c.s. heeft onvoldoende steekhoudend weersproken gesteld dat een arts die niet eerst een voorkeursmonotherapie beproeft voorafgaand aan combinatietherapie, medisch onjuist handelt. Kenmerk 4 wordt derhalve in Nardin voldoende ondubbelzinnig en eenduidig geopenbaard. Dat kenmerk 4 zou behelzen dat *minimaal 3* weken monotherapie met timolol wordt toegepast, zoals Merck suggereert, maar Sandoz c.s. bestrijdt, wordt verworpen. Merck onderbouwt dit met een beroep op Pfeiffer en voorbeeld 3 uit het octrooi en een eigen brief van Merck uit het verleningsdossier van 12 augustus 1997. In Pfeiffer (*Additive Wirkung von Timolol und dem lokalen Karbonanhydrasehemmer MK-417 (Sezolamid)*, *Fortschritte der Ophthalmologie* (1991) 88: 846-847 – D3 in de verleningsprocedure, overigens een niet-tijdige publicatie) wordt een kleine studie met een andere topische CAI, MK-417 (sezolamide), als *concomitant therapy* met timolol beschreven, waarbij sprake was van voorafgaande monotherapie met een β -blokker gedurende minstens 5 weken, waarvan 3 met timolol. Daarin komt op zichzelf wel een periode van minimaal 3 weken voor, maar een motivering waarom dat minstens 3 weken zou moeten zijn, ontbreekt en Merck heeft dat niet inhoudelijk kunnen onderbouwen. Het octrooi definieert deze groep niet als zodanig en Mercks eigen partij-deskundige Serle (productie 34 Merck) noemt dit criterium van tenminste 3 weken evenmin, wanneer hij definieert wat onder kenmerk 4 zal worden verstaan door de gemiddelde vakman:

I believe that the reader of the Patent would understand this to be a patient whose eye pressure has been reduced by a beta adrenergic antagonist, but not enough to achieve the target pressure, or the pressure at which the treating physician believes the glaucoma will be stabilized and will not progress.

Voorbeeld 3, waar Merck ten slotte naar verwijst ter adstructie, is qua resultaat niets anders dan Nardin, hetgeen is bevestigd door Serle.

4.12. Het argument van Merck dat de resultaten uit de placebogroep in Nardin aangeven dat patiënten behandeld met alleen timolol "niet geheel ongevoelig waren voor timolol", nu

de IOD in de placebogroep daalde van 26,9 mm Hg tot 21,9 mm Hg is niet adequaat – alleen al omdat kenmerk 4 vereist dat de patiëntengroep *onvoldoende* reageert op timolol en dat is ruimer dan *in het geheel niet reageren*.

4.13. Kenmerk 4 vormt dan ook geen verschil tussen het octrooi en Nardin.

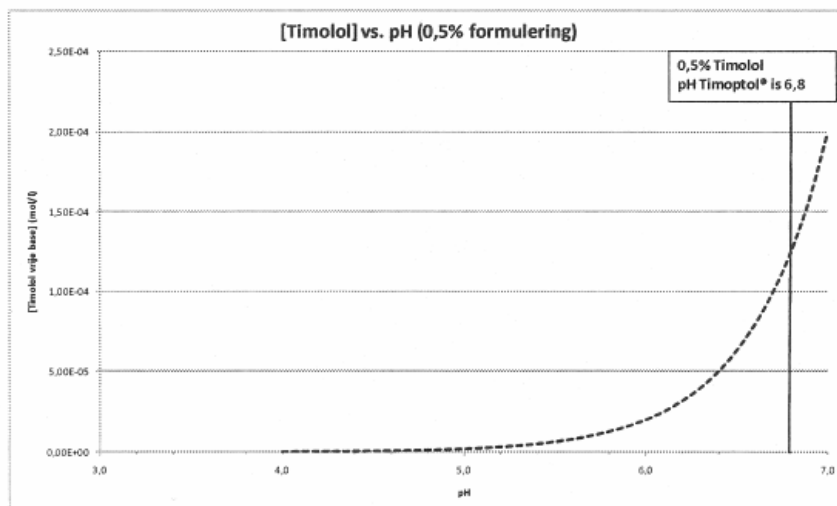
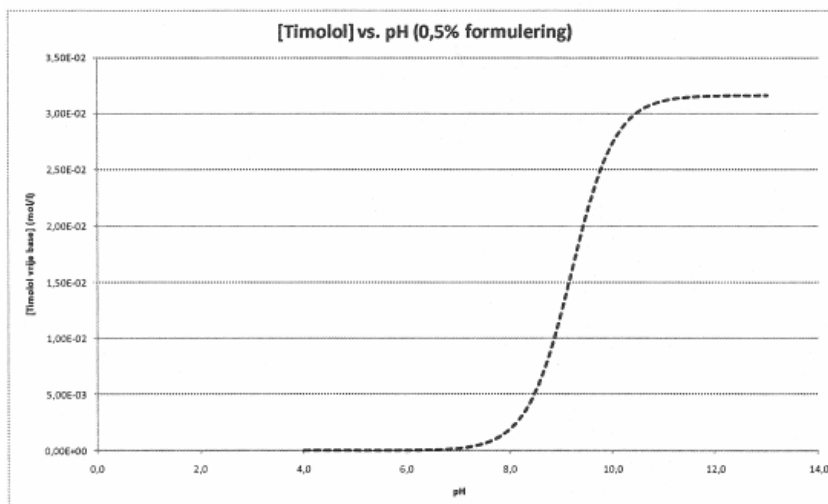
Ad 2) Co-formulering (kenmerk 5)

4.14. Voor de inventiviteitsvraag is kenmerk 5 (dorzolamide en timolol in een gecombineerd oogdruppelpreparaat) wel een relevant verschil met de meest nabije stand van de techniek. Sandoz c.s. wordt gevolgd in haar (onderbouwde) stelling dat de vakman vanwege het therapietrouwprobleem door Nardin zal worden aangespoord om tot een co-formulering te komen. Anders gezegd: het objectief te formuleren probleem volgens de *problem and solution approach* bij vertrek vanuit Nardin is hoe de therapietrouw en het gebruiksgemak van de in Nardin geopenbaarde combinatietherapie kan worden verhoogd. Verminderde therapietrouw kan tot snelle (irreversibele) achteruitgang van het oog leiden. Therapietrouw is – en Merck heeft onvoldoende de onderbouwde stelling van Sandoz c.s. weersproken dat dit algemene vakkennis betreft – langs een aantal lijnen een probleem voor de vakman. Verhoogde oogdruk is zeker in het begin nauwelijks merkbaar voor patiënten, zodat een niet dagelijkse toediening niet meteen zal worden opgemerkt door de patiënt, wat een factor is voor gebrekkige therapietrouw. Daarnaast zijn oogdruppels inherent lastig toe te dienen, zeker bij oudere patiënten, waar glaucoom veel voorkomt en bij patiënten met een beperkt gezichtsvermogen. Dat geldt te meer voor het volgtijdelijk moeten toedienen van twee soorten oogdruppels met een aantal minuten tussenpauze. Daarbij moet bedacht worden dat de behandeling vaak de rest van het leven van de patiënt moet worden voortgezet. Verhoogd toedieningsgemak bevordert de therapietrouw. In één en ander zal de gemiddelde vakman – vertrekkend vanuit Nardin – een duidelijke aansporing vinden om te proberen te komen tot een topische co-formulering. Dat streven ligt derhalve op zichzelf al voor de hand. De Engelse rechter (ow 18-20) kwam op de aangegeven gronden tot een vergelijkbare overweging. Floyd J voegt daar nog aan toe dat een therapietrouw verminderende factor op de prioriteitsdatum ook was dat oogdruppels vaak *...have unpleasant side effects including stinging, irritation and discomfort upon instillation*. Dat was nadat ook de eigen partijdeskundige van Merck, Sugrue onder *cross-examination* had moeten toegeven dat een co-formulering zeker zou zijn overwogen bij kennisneming van Nardin. Bovendien was uit de stand van de techniek bekend een co-geformuleerde topische oogdruppel van een ophthalmische bèta-blokker van 0,5 – 1% (w/v) en pilocarpine 2-4% (uit Mercks aanvraag EP 0 243 717 uit 1987), eveneens een preparaat voor verlaging van IOD.

Ad 3) pH bereik en formuleringsprobleem (kenmerk 6)

4.15. Merck voert aan dat zelfs als voor de hand zou liggen om tot een co-formulering te komen – en daar komt de rechtbank als gezegd op uit – de vakman daarvan zou worden weerhouden door een formuleringsprobleem. Merck betoogt dat hierbij een aantal factoren van belang is: concentratie, oplosbaarheid, stabiliteit, oogirritatie en oculaire penetratie of biologische beschikbaarheid en dat de optimale pH bereiken voor timolol en dorzolamide niet te verenigen zouden zijn. Het bestaande 0,5% timolol-product Timoptol® dat op de

prioriteitsdatum voorhanden was had een pH van 6.8 en een pKa van 9.2. Timololformule-
ringen hebben in het algemeen een pH tussen 6.5 en 7.5 volgens Merck (haar deskundige
Frijlink neemt dat overigens ruimer als hij het heeft over een oplosbaarheid van timolol bij
pH's tussen de 5.5 en 8.0) en zij geeft aan dat de biologische beschikbaarheid afneemt wan-
neer de pH wordt verlaagd. Zoals zij met de hieronder weergegeven figuren adstrueert,
neemt de concentratie vrije base (een maatstaf voor de biologische beschikbaarheid van
timolol, omdat de vrije basevorm van timolol beter in staat is de lipofiele epitheellaag van
het hoornvlies te penetreren) sterk af vanaf een pH van 7.0 en lager (bij het commerciële
Timoptol® is daar derhalve ook al flink sprake van). Bij een pH van 6.0 is de concentratie
vrije base in een timolol 0,5% formulering nog weer eens veel lager dan bij een pH van 6.8:



Dorzolamide daarentegen moet juist bij een licht zure pH worden geformuleerd, omdat de stabiliteit en oplosbaarheid bij hogere pH waarden afneemt. In octrooi noch verleningsgeschiedenis komt dit aldus door Merck in deze zaak geponeerde formuleringsdilemma overigens aan de orde.

4.16. Sandoz c.s. brengt daar mede bij monde van haar partij-deskundige Müller tegen in dat de vakman weet dat hij bij een co-formulering van dorzolamide en timolol op een compromis uit zal komen. Een compromis tussen oplosbaarheid/stabiliteit van het basische dorzolamide enerzijds (met een optimum daarvan in lagere, dus zure pH waarden) en anderzijds nog voldoende hoornvliespenetratievermogen (of biologische beschikbaarheid) van timolol, dat bij lagere pH waarden sterk afneemt. De gemiddelde vakman wist evenwel dat in de publicatie van Lippa *et al* uit maart 1991 gerapporteerd wordt over klinisch geteste dorzolamideformuleringen bij een pH van 6.0. Kennelijk was dat een pH voor dorzolamide waarbij deze nog stabiel en veilig geformuleerd kon worden en *klinisch voldoende* biologisch beschikbaar was, nu het artikel een (succesvolle) klinische test met mensen beschrijft. Müller geeft aan dat de vakman zou begrijpen dat een hogere pH waarde dan 6.0 de stabiliteit van dorzolamide 2% in gevaar zou brengen. Ook stelt Müller dat de vakman ter verhoging van de penetratie van het hoornvlies door timolol, indien die bij een suboptimale pH in oplossing moet worden gebracht, meteen al op grond van zijn algemene vakkennis zou overwegen een viscositeitsverhogend middel toe te voegen, om aldus de contacttijd met het hoornvlies te verlengen. Dat is algemene vakkennis op grond van een *review*-artikel van Burnstein en Anderson uit 1985 (*Review: Corneal Penetration and Ocular Bioavailability of Drugs*). Dat wordt de vakman overigens ook al direct geopenbaard in Lippa *et al*, waar het viscositeitsverhogende middel HEC (hydroxycellulose) in een concentratie van 0,5% wordt toegevoegd. Met andere woorden: een suboptimale pH vanuit het oogpunt van hoornvliespenetratie van timolol kan deels worden gecompenseerd door toevoeging van een viscositeitsverhoger, waardoor timolol lang genoeg met het hoornvlies in aanraking komt voor klinisch afdoende penetratie. De partijdeskundige van Merck, Frijlink, heeft daar ter zitting tegen ingebracht dat een 10 tot 20% verlies aan biologische beschikbaarheid zijns inziens niet kan worden gecompenseerd met toevoeging van een viscositeitsverhoger. Daar gaat de rechtbank niet in mee, nu het erom gaat of er sprake is van *klinisch voldoende* biologische beschikbaarheid en bedoeld *Review*-artikel de gemiddelde vakman toevoeging van een viscositeitsverhoger aanreikt als een hulpmiddel om dat te bereiken.

4.17. Nu timolol 0,5% op de markt was met een pH van 6.8 en de vakman weet dat dorzolamide 2% bij een pH van 6,0 klinisch werkzaam is (Lippa *et al*), stond het team voor de vraag of het de pH van timolol zinvol kon terugbrengen van 6.8 naar 6.0.¹

4.18. Merck bestrijdt dat de gemiddelde vakman daartoe zou overgaan, verwijzend naar het formuleringsprobleem. Ter ondersteuning beroept zij zich op de zijdens haar ingebrachte

¹ Bij pleidooi stelt Sandoz c.s. het nog scherper: gegeven de vakkennis van het team dat timolol oplost bij een pH van minimaal 5.5 en dorzolamide bij een pH van maximaal 6.0 voldoende oplost en stabiliseert, dringt het pH bereik als door Merck geclaimd zich meteen al aan het team op; het kan eenvoudig niet anders en dus zal het team dit ook proberen te bereiken teneinde te komen tot een co-formulering.

partij-deskundigeverklaring van Frijlink. Hij betoogt omtrent het formuleringsprobleem dat biologische beschikbaarheid altijd belangrijker zou zijn dan oplosbaarheid of stabiliteit. Merck stelt dat de door Sandoz c.s. ingeschakelde partij-deskundige Müller onvoldoende in gaat op biologische beschikbaarheid.

4.19. Volgens Sandoz c.s. ligt dat anders. Haar partij-deskundige Müller stelt voorop dat voor de gemiddelde vakman, indien deze zou worden gesteld voor de taak een topische oculaire co-formulering te maken van 0,5% timolol en 2% dorzolamide, toedieningsgemak voor de patiënt voorop zou staan en pas daarna een zo optimaal mogelijke oplosbaarheid en stabiliteit.

4.20. Sandoz c.s. legt er in de optiek van de rechtbank in de eerste plaats terecht de vinger op dat de premisse van Frijlink, dat biologische beschikbaarheid het belangrijkste aspect zou zijn in deze, niet wordt onderbouwd. Niet alleen Müller ziet dat als in 4.19 overwogen anders, hetzelfde geldt voor Burnstein en Anderson in hun genoemde *Review*-artikel uit 1985:

The adjustment of vehicle pH so that molecular species is largely in the unionised form can markedly enhance penetration (...). However, stability requirements usually dictate a pH in the acid range, and irritation (or its reduction) is often a more important factor than corneal permeability in determining formulation of eyedrops. For maximum retention and penetration of drugs when instilled in the eye, buffering can be kept to a minimum so that the tear film can neutralize the formulation rapidly. (Onderstreping rb.)

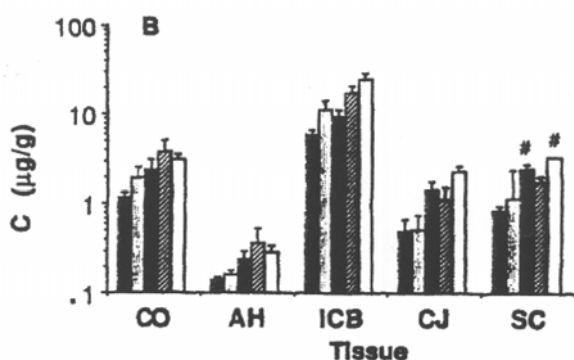
Ongeïoniseerde aanwezigheid is een maatstaf voor werkzaamheid, omdat de vrije base als gezegd de lipofiele epitheellaag van het hoornvlies beter kan doordringen.

4.21. Op grond van algemene vakkennis stelt de vakman bij oogdruppelformulering derhalve verdraagzaamheid in het oog voor de patiënt boven hoornvliespenetratie (of biologische beschikbaarheid). Zulks andermaal in verband met het therapietrouwprobleem.

4.22. Belangrijker nog is dat de rechtbank het betoog van Sandoz c.s. juist acht dat het er in een geval als het onderhavige niet om gaat dat de biologische beschikbaarheid *maximaal* moet zijn, maar dat deze *voldoende* moet zijn om *klinisch zinvol* te kunnen worden toegepast, omdat het om een geneesmiddel gaat. Frijlink betoogt in paragrafen 19 en 20 van zijn verklaring omtrent biologische beschikbaarheid dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum kon uitrekenen dat een pH verlaging van timolol van 6.8 naar 6.0 *would lead to a very significant decrease in the absorption rate (the fraction of the drug in the unionized form)*, hetgeen volgens hem bevestigd wordt in een artikel van Kyyrönen en Urtti uit 1990 (een studie naar onder meer oogopname van timolol bij konijnen, uitgevoerd bij een pH van 6.2 tot 7.5). Voor dorzolamide geeft Frijlink aan dat dezelfde vakman wist dat bij een pH van 6.0 er slechts 28% in ongeïoniseerde vorm beschikbaar was, afnemend tot 11% bij een pH van 5.5, zodat dit pH-bereik niet in zicht zou komen.

4.23. Inhoudelijk niet steekhoudend weersproken is evenwel de stelling van Sandoz c.s. bij pleidooi dat als een co-geformuleerde oogdruppel, waarin maar relatief lage percentages

dorzolamide en timolol ongeïoniseerd zijn, het beoogde oogdrukverlagende effect sorteert, er zodoende ondanks die relatief lage biologische beschikbaarheid sprake is van *klinisch voldoende* biologische beschikbaarheid. De vakman zou uit Kyyrönen en Urtti weliswaar al weten dat het terugbrengen van de pH van timolol van 6.9 naar 6.2 resulteert in een vermindering van het niet-geïoniseerde deel en derhalve in werkingsverlies van de timololcomponent, maar in dit artikel komt ook naar voren dat bij een pH van 6.2 nog een voldoende absorptie van timololmaleaat bij konijnen kon worden gemeten. Overigens wordt uit figuur 1B van Kyyrönen en Urtti (zie hieronder) duidelijk, dat de afname van penetratie van timolol in deze studie niet evenredig is aan toename van de ionisatiegraad door pH verlaging (vanwege de sinoïde curve die de relatie tussen pH en ionisatiegraad beschrijft, vlg. de hiervoor in 4.15 weergegeven grafieken, die laten zien dat de concentratie vrije base (langs de Y-as) het sterkst verandert in het gebied rond de pKa van timolol, 9.2²). Het derde cluster staafdiagrammen hieronder geeft in de eerste en tweede staaf van links de timololpenetratie na 4 uur in de *iris ciliary body* aan bij respectievelijk pH 6.2 en pH 6.9, waarbij bedacht moet worden dat de Y-as logaritmisch verloopt.



Daarbij is ook van belang dat een pH van 6.8 voor timolol in feite al suboptimaal is als puur gekeken zou worden naar de mate van theoretische biologische beschikbaarheid. Toch is dat klinisch irrelevant, nu deze timolol oogdruppels op de prioriteitsdatum als geneesmiddel op de markt waren. Zodoende zal het enkele gegeven dat bij pH-verlaging werkingsverlies van de timololcomponent optreedt, de vakman er niet van weerhouden deze verlaging met zinvolle verwachting te proberen, omdat de vakman weet dat het erom gaat dat er *voldoende klinische werking* overblijft.

4.24. Ook langs andere weg is door Sandoz c.s. betoogd dat het octrooi in het licht van Nardin en algemene vakkennis niet inventief is. Deze andere route is door de partijdeskundige voor Teva in de Engelse procedure, Wilson, aangegeven (die dat ook onder *cross-examination* heeft volgehouden). Als gestart wordt vanuit een 0,5% timolol met een

² Zo is de afname van vrije base in het traject pH 9 naar 8 ongeveer 72 keer zo groot als bij een afname van de pH van 7 naar 6, zoals Sandoz c.s. terecht aanvoert. De vakman weet dat dit praktisch betekent dat wanneer je meer dan 1 pH eenheid verwijderd bent van de pKa waarde, de pH verder gewijzigd kan worden zonder dat dit grote consequenties heeft in de ionisatiegraad (aldus Teva's partijdeskundige Wilson in zijn derde rapport in de Engelse procedure, prod. 35 Sandoz c.s.).

pH van 6.8, zoals het als geneesmiddel verkrijgbare Timoptol ®, geeft Wilson aan dat de gemiddelde vakman zou proberen daarin dorzolamide op te lossen. Hij zou dan bemerken dat dat bij die pH niet gaat en vervolgens zou hij routinematig stapsgewijs tot een pH van 6.0 komen (de dorzolamide pH uit Lippa *et al*) om dorzolamide voldoende oplosbaar te maken. Op grond van zijn vakkennis zou hij volgens Wilson een viscositeitsverhoger toevoegen. Ook bij deze benadering is sprake van routinewerk zonder uitvindingsarbeid. Hij formuleert zijn uitweg uit het door Merck geschetste formuleringsdilemma aldus:

"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 tegelijkertijd "would have known that timolol being a weak base would have a pKa well above 7 (and having measured it I 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."

4.25. Naar het oordeel van de rechtbank heeft Merck tegen dit een en ander onvoldoende ingebracht. Het team ziet mogelijk theoretische bezwaren in de vorm van afnemende biologische beschikbaarheid, maar Merck heeft niet aangetoond dat dit een klinisch zodanig relevante afname is, dat het team ervan af zou zien om dit eerst eens te proberen en te testen middels standaard methodiek, nu het erom gaat een klinisch relevante werkzaamheid te verkrijgen in het co-geformuleerde product. Het team zal zich realiseren dat de klinische werkelijkheid veelal te complex is om met theoretische modellen te voorspellen, zoals Sandoz c.s. ten pleidooie naar het oordeel van de rechtbank terecht heeft aangegeven.

4.26. Er is zodoende geen overtuigend bewijs dat het team zou worden weerhouden om een pH van 6.0 uit te proberen gegeven een klinisch bewezen werking van dorzolamide bij deze pH, het inzicht dat een hogere pH dorzolamide instabiel en onvoldoende oplosbaar zal doen zijn en de omstandigheid dat het team in Nardin gepaard aan hun algemene vakkennis een sterke aansporing vindt om tot een co-formulering van de twee bestanddelen te komen. De gemiddelde vakman zou dit routinematig onderzoeken en dit is niet inventief. Er is zodoende geen sprake van een vooroordeel en de vakman zou op grond van de aangegeven op zichzelf op theoretisch vlak enigszins tegenstrijdige eisen niet worden afgeschrikt, omdat hij zich ervan bewust zal zijn dat het erom gaat een compromis te vinden dat een voldoende klinische werking heeft, ook al is dat vanuit het oogpunt van biologische beschikbaarheid van de werkzame bestanddelen theoretisch suboptimaal. Het bewijsaanbod van Merck ter zitting dienaangaande is niet geconcretiseerd en in het licht van het versneld regime in de omstandigheden van deze zaak te laat en wordt daarom gepasseerd.

4.27. Daar komt ten slotte nog bij dat de stelling van Frijlink wordt verworpen dat het team niet zou verwachten (en integendeel zelfs het omgekeerde zou verwachten) en het derhalve verrassend was dat de absorptie van dorzolamide juist beter bleek te zijn in geïoniseerde dan in ongeïoniseerde vorm, omdat dit pas na de prioriteitsdatum in 1993 zou zijn beschreven in het artikel van Brechue en Maren (annex 4 bij de verklaring van Frijlink). Dat artikel gaat overigens niet over dorzolamide, maar over een andere CAI, racemisch sezola-

mide (MK-972), maar niet voldoende steekhoudend bestreden is dat deze stoffen veel op elkaar lijken wat betreft ionisatiegedrag van de sulfonamide- en alkylaminogroepen en hun gelijksoortige pKa's. Het verrassende element, te weten dat een verwante CAI in geïoniseerde vorm juist actiever was dan in ongeïoniseerde vorm, behoorde evenwel al tot de stand van de techniek op de prioriteitsdatum, zoals Sandoz c.s. onvoldoende weersproken heeft aangevoerd, aangezien dit al eerder op een congres was onthuld door Brechue, blijkens een *Abstract* uit 1990 (prod. 38 van Sandoz c.s.) over dit racemisch sezolamide – zij het toen nog onbegrepen:

Results are surprising in that ionisation does not decrease permeability, but does increase activity. It is not yet clear what pharmacological changes are involved.

Dat dit resultaat ook optrad bij dorzolamide – wat de vakman volgens Merck niet zou verwachten - kon de vakman overigens ook al weten uit Lippa *et al*, zoals Sandoz c.s. onweersproken aanvoert bij pleidooi, die in 1990 immers berichtte dat een 2% dorzolamideformulering effectief was bij de mens bij een pH van 6.0 (zonder dat daar overigens een verklaring voor wordt gegeven, maar dat is voor een farmaceutisch team dat in de onderhavige zaak als gemiddelde vakman kan worden gezien, niet per se doorslaggevend).

4.28. De rechtbank ziet hierin steun voor de door haar aanvaarde argumentatie van Sandoz c.s. dat de vakman niet primair op zijn theoretische kompas zou varen wat hoeveelheid ongeïoniseerde stof betreft, omdat dit theoretische model blijkbaar onvoldoende voorspellend is voor klinische werkzaamheid.

4.29. Ook dit aspect verschaft derhalve geen inventiviteit.

4.30. Afgezien van het in het vorenoverwogene verworpen betoog van Merck dat de vakman ervan zou worden weerhouden een co-formulering te beproeven, is door haar niet gesteld dat indien de vakman dit wel zou proberen, dit de vakman nog niet bij de uitvinding volgens het octrooi zou brengen. Sandoz c.s. heeft gesteld, onder verwijzing naar Wilson, dat vervolgens met dierproeven de co-formulering nog klinisch getest zou moeten worden. Merck heeft niet gesteld dat dat *undue burden* zou opleveren.

Slotsom

4.31. Sandoz c.s. vordert vernietiging van EP 752 en Merck heeft de geldigheid van dit octrooi uitsluitend verdedigd aan de hand van haar hoofd- en hulpverzoek. Uit het vorenoverwogene volgt dat deze verzoeken het inventiviteitsmanco naar het oordeel van de rechtbank niet verhelpen. Conclusies 1, 9 en 16 volgens het hoofdverzoek zijn alleen al nietig wegens gebrek aan inventiviteit. Dat lot treft ook de daarvan afhankelijke conclusies 2 t/m 6 en de conclusies 10 t/m 15. Conclusies 2 en 3 en 10 en 11 bevatten standaard zouten van de werkzame bestanddelen timolol en dorzolamide. Conclusies 4, 5 en 6, alsmede 12, 13 en 14 zien op kleinere concentratiebereiken van dorzolamide en timolol en het octrooi beschrijft geen separaat technisch effect van specifiek deze concentraties; ook deze conclusies ontberen inventiviteit. Conclusies 7 en 15 bevatten de standaardtoevoeging van gellan gum. De topische applicatie uit conclusie 8 voegt niets toe aan Nardin. Conclusie 17 voegt aan 16

alleen een pH buffering toe in het geclaimde gebied van 5.5 tot 6.0 en ook dat is niet inventief op grond van het vorenoverwogene. 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 geldigheid van verleende conclusies 8, 17 en 18 wordt door Merck in deze procedure niet verdedigd, zodat deze alleen al op die grond moeten worden vernietigd. Zij voegen overigens niets inventiefs toe.

4.32. Zodoende moet het octrooi zoals verleend integraal worden vernietigd voor zover het de gelding in Nederland betreft. Het ABC, dat op dit nietig te oordelen octrooi is gebaseerd, deelt dit lot en zal worden nietigverklaard.

4.33. Aan de overige nietigheidsargumenten die door Sandoz c.s. zijn aangedragen, komt de rechtbank bij deze stand van zaken niet toe, zodat deze kunnen blijven rusten.

4.34. Mitsdien worden de vorderingen in conventie toegewezen en in reconventie afgewezen, in beide gevallen met veroordeling van Merck in de proceskosten van Sandoz c.s. Die worden – gegeven de tussen partijen daaromtrent bereikte overeenstemming en de omstandigheid dat geen bijzondere verdeling tussen conventie en reconventie is aangegeven en zich evenmin opdringt – begroot op € 80.000,- in conventie en op € 80.000,- in reconventie.

5. De beslissing

De rechtbank

in conventie

- 5.1. vernietigt het Nederlandse deel van EP 0 509 752;
- 5.2. verklaart nietig het aanvullend beschermingscertificaat met nummer 990041;
- 5.3. veroordeelt Merck in de kosten van de procedure in conventie, tot aan deze uitspraak aan de zijde van Sandoz c.s. begroot op € 80.000,- aan salaris advocaat;
- 5.4. verklaart de proceskostenveroordeling in conventie uitvoerbaar bij voorraad;

in reconventie

- 5.5. wijst de vorderingen af,
- 5.6. veroordeelt Merck in de kosten van de procedure in reconventie, tot aan deze uitspraak aan de zijde van Sandoz c.s. begroot op € 80.000,- aan salaris advocaat;
- 5.7. verklaart de proceskostenveroordeling in reconventie uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mrs. G.R.B. van Peurse, R. Kalden en D. van Oostveen en in het openbaar uitgesproken op 27 oktober 2010.