

arrest

GERECHTSHOF 's-GRAVENHAGE

Sector civiel

Zaaknummer : 200.077.715/01

Rolnummer rechtbank : 354591/HA ZA 09-4241

arrest d.d. 1 mei 2012

inzake

de vennootschap naar vreemd recht

MERCK SHARP & DOHME CORPORATION,

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

appellante,

hierna te noemen: MSD,

procesadvocaat: mr. J.P. Heering te 's-Gravenhage,

behandelend advocaten: mrs. L. Oosting en R.M. van der Velden te Amsterdam,

tegen

1. **SANDOZ B.V.,**

gevestigd te Almere,

2. de vennootschap naar vreemd recht **HEXAL A.G.,**

gevestigd te Holzkirchen, Duitsland,

geïntimeerden,

hierna te noemen: Sandoz (in enkelvoud),

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

behandelend advocaten: mrs. P. Burgers en K. de Vries te Amsterdam.

Het geding

Bij exploit van 19 november 2010 is MSD in hoger beroep gekomen van het door de rechtbank 's-Gravenhage tussen partijen in conventie en in reconventie gewezen vonnis van 27 oktober 2010. MSD heeft bij memorie van grieven, met producties, elf grieven tegen het vonnis aangevoerd, geconcludeerd tot vernietiging van het vonnis, afwijzing van de conventionele vorderingen van Sandoz en toewijzing van haar reconventionele vorderingen, alsmede terugbetaling gevorderd van hetgeen zij op grond van het vonnis in eerste aanleg heeft voldaan, met veroordeling van Sandoz in de volledige kosten in beide instanties, conform artikel 1019h Rv. Sandoz heeft de grieven bestreden bij memorie van antwoord, met producties. Zij heeft geconcludeerd tot bekrachtiging, met veroordeling van MSD in de proceskosten, eveneens te begroten op de voet van artikel 1019h Rv. Vervolgens hebben partijen hun standpunten doen bepleiten door hun voormelde behandelend advocaten. Voor het pleidooi hebben partijen ieder nieuwe stukken aan het hof doen toekomen, MSD productie MA 4 en MA 5 en Sandoz productie 44. Nu deze stukken, gelet op artikel 2.17 van het landelijk procesreglement voor civiele dagvaardingszaken bij de gerechtshoven, tijdig zijn ontvangen, zijn deze toegelaten. Na de pleidooien is arrest gevraagd.

Beoordeling van het hoger beroep

1.1. De door de rechtbank in rechtsoverwegingen 2.1 tot en met 2.14 van het vonnis als vaststaand aangemerkte feiten zijn niet bestreden, met uitzondering van de, in de toelichting op grief 1 bestreden, door de rechtbank in rechtsoverweging 2.10 gegeven uitleg van "additief effect". Met uitzondering van de zin "dat wil zeggen meer werkzaamheid in combinatie dan zou zijn te verwachten op basis van optelling van de werkzaamheid van de afzonderlijke delen", gaat het hof dan ook uit van van de feiten, zoals door de rechtbank vastgesteld. Grief 1 kan in zoverre op zichzelf niet tot vernietiging leiden.

1.2. Het hoger beroep tegen de uitspraak van the High Court van het Verenigd Koninkrijk van 30 november 2009, waarbij het Engelse deel van het Europees octrooi EP 509 752 nietig is geoordeeld, is door the Court of Appeal op 8 april 2011 verworpen.

1.3 In Duitsland, Italië, Canada en Griekenland is het desbetreffende (deel van het) octrooi door de rechter (voorschans) nietig geoordeeld.

2. In hoger beroep zijn de volgende - deels aan het vonnis van de rechtbank ontleende - feiten van belang.

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*.

Publicatie en vermelding van verlening van het octrooi vond plaats op 4 augustus 1999 op een aanvraag van 14 april 1992, onder inroeping 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. De uiterste expiratedatum van het octrooi is 14 april 2012. Er is geen oppositie tegen gevoerd.

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 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. De uiterste expiratedatum van het ABC is 6 maart 2013.

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. Het hof hoeft derhalve niet te onderzoeken of het octrooi zoals verleend nieuw en inventief is. Hierna worden de conclusies van het octrooi weergegeven conform de hoofd- en hulpverzoeken van MSD. De verschillen tussen de conclusies volgens het hoofd- en het hulpverzoek zal worden hierna weergegeven door cursivering van hetgeen is toegevoegd volgens het hulpverzoek.

2.3. 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 -adrenergische 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.

2.4. De conclusies volgens het hoofdverzoek, met de cursief vermelde toevoegingen volgens het hulpverzoek, 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-(tertbutylamino)-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-(tertbutylamino)-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.

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;

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 monohydrochloridesalt 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%.

15. A formulation as claimed in any one of claims 9 to 14, further comprising 0.1% to 2% gellan gum.

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; 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.

2.5. De – onbestreden – Nederlandse vertaling van voormelde (nieuwe) conclusies 1, 9 en 16 luidt:

1. Toepassing van

(a) 0,05 tot 5 gew.% van (S,S)-(-)-5,6-dihydro-4-ethylamino-6-methyl-4H-thieno[2,3b]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*.

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,

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

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

3. 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 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 β -adrenergic antagonists

5. wherein the medicament takes the form of a single solution

6. having a pH of 5.5 to 6.0.

4. Glaucoom is een oogziekte veroorzaakt door te hoge intraoculaire druk (hierna ook: 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 21 à 22 mm Hg. 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. β -blokkers blokkeren β -adrenerge receptoren en CAI's remmen het enzym koolzuuranhydrase. Timolol, een β -blokker 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).

5. In deze zaak gaat het om een combinatie van de topische β -blokker timolol en de topische CAI dorzolamide voor patiënten die onvoldoende reageren op een β -blokker. Toediening is mogelijk 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 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 beschreven in een publicatie van Nardin¹ – hierna: Nardin - en in voorbeeld 3 van het octrooi (toont klinische tests waarbij de twee actieve stoffen apart worden toegediend, enkele minuten na elkaar, 2 maal per dag en 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). Een co-oplossing wordt beschreven in voorbeeld 1 (toont 3 formuleringen, waarbij de pH is ingesteld op 6.0) en in voorbeeld 2 (voorbeeld 10 in de oorspronkelijke aanvraag) (toont 2 formuleringen van één gezamenlijke oplossing, waarbij de pH is ingesteld op 5.5 – 6.0) van het octrooi. Het oorspronkelijke octrooi betreft, kort gezegd, een oftalmische formulering ter behandeling glaucoom, waarin dorzolamide en timolol worden gecombineerd ter behandeling van patiënten die onvoldoende reageren op een β -blokker. Het hoofdverzoek heeft betrekking op een oftalmische oplossing, die een combinatie van dorzolamide en timolol omvat voor bedoelde patiënten, die de vorm heeft van één enkele oplossing. Volgens het hulpverzoek heeft die oftalmische oplossing voorts het kenmerk van een pH in het bereik van 5.5 tot 6.0.

¹ 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)

6. Sandoz brengt sinds 19 februari 2010 een generiek dorzolamide/timolol combinatieproduct met 20 mg/ml dorzolamide (als hydrochloride) en 5 mg/ml timolol (als maleaat) in een co-formulering, met een pH van tegen de 6, in Nederland op de markt. Zij heeft vernietiging van het Nederlands deel van het EP 752 en de nietigverklaring van het ABC 990041 gevorderd, met veroordeling van MSD in de proceskosten ex artikel 1019h Rv. In reconventie vorderde MSD een inbreukverbod op EP 752, zoals door haar in het hoofd- en het hulpverzoek gehandhaafd, en op het ABC, met nevenvorderingen.

7. De rechtbank heeft in conventie het Nederlandse deel van EP 752 vernietigd en en het ABC nietig verklaard. Op grond daarvan heeft zij in reconventie het gevorderde afgewezen. MSD is veroordeeld in de volledige kosten van het geding in conventie en in reconventie. De rechtbank heeft daartoe overwogen, kort gezegd, dat het octrooi in de overeenkomstig het hoofdverzoek en het hulpverzoek aangepaste vorm, uitgaande van Nardin als meest nabije stand van de techniek, in combinatie met algemene vakkennis en Lippa et al. niet inventief is.

8. De grieven richten zich tegen voormeld oordeel van de rechtbank en de daarvoor gegeven motivering. Grief 11 richt zich tevens tegen de beslissingen in conventie en reconventie.

9. Partijen - die beiden uitgaan van toepassing van de zogenaamde "Problem and Solution Approach (PSA) voor de beoordeling van de inventiviteit - zijn het erover eens en/of geen grief is gericht tegen het oordeel van de rechtbank,

- dat Nardin de meest nabije stand van de techniek betreft en
- dat als de octrooirechtelijk gemiddelde vakman kan worden beschouwd een team van een klinische oogarts en een oftalmisch formuleringsdeskundige.

Het hof gaat dan ook daarvan uit.

Voorts is geen grief gericht tegen het oordeel van de rechtbank dat Nardin tijdig voor de prioriteitsdatum (17 april 1991) voor het publiek beschikbaar was. MSD heeft in punt 4.3 van de memorie van grieven aangegeven de tijdigheid van Nardin in deze procedure niet langer te betwisten.

10. In 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, placebo354591 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

TIME	<u>MK-507 PLUS TIMOLOL GROUP</u>		<u>PLACEBO PLUS TIMOLOL GROUP</u>	
	TIMOLOL BASELINE	TIMOLOL PLUS MK- 507	TIMOLOL BASELINE	TIMOLOL PLUS PLACEBO
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.

Nardin vermeldt dat MK-507 een oogdrukverlagend effect laat zien bij driemaal daagse toediening. Vervolgens beschrijft Nardin een studie, waarin bij patiënten met een OID van ten minste 22 mmHg, die tevoren gedurende 2-3 weken tweemaal daags met 0,5 % Timolol waren behandeld, 2,0% MK-507 telkens 10 minuten na toediening van Timolol werd toegediend. Deze patiënten worden vergeleken met een groep patiënten die in plaats van MK-507 een placebo kregen toegediend.

11. Tussen partijen is niet in geschil dat Nardin de in rechtsoverweging 3 onder 1 en 2 vermelde deelkenmerken van het octrooi openbaart, met dien verstande dat MSD ((ook) in het kader van deelkenmerk 3) betwist dat Nardin openbaart wat MK-507 is. Voorts is tussen partijen niet in geschil dat Nardin *niet* de deelkenmerken 5 en 6 openbaart.

12. De grieven 1 en 3 richten zich tegen het oordeel van de rechtbank dat Nardin tevens de in rechtsoverweging 3, onder 3 en 4 vermelde deelkenmerken openbaart. Meer specifiek betwist MSD dat Nardin

- a. een medicament,
 - b. een statistisch significant klinisch effect van de behandeling met dorzolamide (MK - 507) en timolol en
 - c. de relevante patiëntengroep
- openbaart.

13. Ad a.

Het hof is van oordeel dat de gemiddelde vakman de term "medicament" op zal vatten als een algemene verwijzing naar een behandeling door middel van het toedienen van stoffen. Er is geen reden in het octrooi of elders te vinden om deze term anders (beperkter) dan in deze algemene betekenis op te vatten. Aldus openbaart Nardin een medicament.

14. Ad b.

Als resultaat van de studie vermeldt Nardin dat de IOD-metingen *a clinically and statistically significant additive effect, ranging from 13%-21% based on a worse eye analysis* demonstreerden. Dit blijkt ook uit de vermelde meetresultaten. Nardin openbaart derhalve een klinisch en statistisch significant additief effect van de behandeling met MK-507 in

combinatie met de behandeling met Timolol, dus van de combinatie therapie (concomitant therapy) met timolol en MK-507.

MSD stelt dat Nardin niet openbaart wat MK-507 is.

Het hof is van oordeel dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum wist dat MK-507 dorzolamide HCl was. Nu in de publicatie *Drugs of the future*, Vol 15, no 4, 1990, MK-507 is beschreven, kon de vakman dat door een routinematige literatuurcheck achterhalen en moet dit worden aangemerkt als te behoren tot zijn algemene vakkennis.

MSD stelt voorts dat Nardin niet een significant en klinisch additief effect van de behandeling met MK-507 in combinatie met de behandeling met Timolol bij behandeling op *lange termijn* openbaart, nu simpelweg niet bekend was of de combinatietherapie ook op lange termijn werkzaam en veilig was.

Nu in het octrooi niet is vermeld dat de geclaimde combinatietherapie op lange termijn werkzaam en veilig is, is de stelling van MSD dat dat niet uit Nardin blijkt, niet relevant voor de, in het kader van de inventiviteitsvraag, te beantwoorden vraag welke deelkenmerken van voormelde conclusie van het octrooi Nardin openbaart. Hetzelfde geldt voor de deskundigenverklaringen (van prof. Serle en prof. Rennie) waarop MSD zich in dit verband beroept.

15. Ad c.

MSD stelt dat Nardin niet de relevante patiëntengroep openbaart nu het daarbij zou moeten gaan om patiënten die na ten minste 3 weken behandeling met timolol nog een oogdruk hebben van minimaal 22 mmHg, terwijl daarvan in Nardin geen sprake is. Het hof is met de rechtbank van oordeel dat er onvoldoende reden is om aan te nemen dat slechts sprake is van de relevante patiëntengroep in de zin van het octrooi bij patiënten die na een behandeling van ten minste 3 weken met timolol nog een oogdruk hebben van minimaal 22mmHg. Het octrooi definieert deze groep niet als zodanig. Voorts is het hof met de rechtbank van oordeel dat Nardin wel de relevante patiëntengroep, namelijk patiënten die onvoldoende reageren op een behandeling met uitsluitend timolol, openbaart. In Nardin is immers vermeld: "*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)*", terwijl voor de vakman bovendien duidelijk is dat er geen reden is een combinatietherapie te proberen indien een behandeling met uitsluitend timolol voldoende werkt. Het hof verwijst naar hetgeen de rechtbank hierover heeft overwogen in rechtsoverweging 4.11 van het bestreden vonnis, welke overweging het hof overneemt.

Dat in de placebogroep bij de patiëntengroep die alleen met timolol werd behandeld bij twee van twaalf metingen in een periode van 12 uur (om 2pm en 8pm) een druk werd gemeten onder 22 mmHg, namelijk van 21,6 en 21,9, is geen reden om aan te nemen dat het gaat om patiënten die **voldoende** reageren op alleen timolol; Bij de overige tien metingen was de druk immers ondanks de behandeling met timolol hoger dan 22 mmHg. Bovendien was juist in de "MK-507 plus timolol Group" de oogdruk bij het "timolol baseline" deel van die groep ruim boven de 22 mmHg.

16. De grieven 1 en 3 falen derhalve.

17. De grieven 2 en 4 tot en met 10 richten zich tegen het oordeel van de rechtbank dat EP 752 inventiviteit ontbeert ten opzichte van Nardin in combinatie met algemene vakkennis en Lippa et al² - hierna Lippa.

18. Op grond van het bovenstaande is het hof van oordeel dat Nardin de in rechtsoverweging 4 genoemde deelkenmerken 1 tot en met 4 openbaart, zodat het verschil tussen hetgeen Nardin openbaart en het octrooi gelegen is in de onder 5 en 6 vermelde deelkenmerken, kort samengevat toediening in de vorm van een co-formulering, één oogdruppeloplossing (deelkenmerk 5), met een pH van 5.5 - 6.0 (deelkenmerk 6). Het effect van een co-formulering is verhoogd gebruiksgemak en (daarmee) therapietrouw.

19. De rechtbank heeft overwogen dat 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, alsmede dat de gemiddelde vakman een duidelijke aansporing zal vinden om te proberen te komen tot een topische co-formulering.

20. MSD stelt dat deze probleemformulering een "pointer" naar de oplossing bevat en dat de het objectieve probleem moet worden geformuleerd als: hoe kan een daadwerkelijke lange termijn klinisch werkzame en veilige therapie bij een moeilijk te behandelen patiëntengroep, te weten patiënten die onvoldoende reageren op beta-blokkers, worden verkregen?

21. Het hof is evenals de rechtbank van oordeel dat het objectieve probleem geformuleerd moet worden als: hoe kan het gebruiksgemak en de therapietrouw van de in Nardin geopenbaarde combinatietherapie worden verhoogd? Het verschil tussen Nardin en het octrooi in de gewijzigde vorm is immers toediening in een co-formulering van timolol en dorzolamide (met een pH van 5.5 tot 6.0) en het effect van een co-formulering is vergroting van het gebruiksgemak en (daarmee) een grotere therapietrouw. Het hof verwerpt de stelling van MSD dat deze probleemformulering een "pointer" naar de oplossing bevat. Therapietrouw en gebruiksgemak kunnen immers ook op andere manieren worden nagestreefd, zoals door betere voorlichting aan de patiënt, andere toedieningsvormen en ontwikkeling van verbeterde druppelaars. Overigens stelt MSD zelf ook dat er andere manieren zijn om therapietrouw te verbeteren (punt 5.15 van de memorie van grieven). Dat therapietrouw niet als probleem wordt genoemd of gesuggereerd in Nardin - zoals MSD stelt - kan aan voormelde probleemformulering niet afdoen. De vakman wist dat therapietrouw belangrijk en een probleem is, in het bijzonder bij de behandeling van verhoogde oogdruk en glaucoom, om de hierna in rechtsoverweging 24 vermelde redenen. Ook de deskundigen van MSD in de Britse procedure hebben bevestigd dat het probleem van de beperkte therapietrouw bij de vakman bekend was vanuit zijn algemene vakkennis.

De door MSD gestelde probleemformulering acht het hof onjuist daar deze niet het objectieve probleem aangeeft dat uit het verschil tussen wat het octrooi claimt en wat Nardin openbaart voortvloeit. Het octrooi zegt niets over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn; er is geen aanwijzing dat gescheiden toediening van de twee actieve stoffen, zoals door Nardin toegepast, op de lange termijn een geringere werkzaamheid en veiligheid oplevert dan de gezamenlijke toediening volgens het octrooi volgens het hoofd- en hulpverzoek (anders dan ten gevolge van verbeterde therapietrouw).

² Lippa et al: *MK-507 versus Sezolamide*, gepubliceerd in *Ophthalmology* van maart 1991

De enkele omstandigheid dat Nardin niets zegt over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn is onvoldoende tot de door MSD gestelde probleemformulering te komen.

22. Voorts betwist MSD dat de vakman, uitgaande van voormeld probleem (hoe kan het gebruiksgemak en de therapietrouw van de in Nardin geopenbaarde combinatietherapie worden verhoogd?) zou proberen om tot een co-formulering te komen, in welk verband zij stelt dat er diverse andere manieren zijn om therapietrouw te verbeteren.

23. Inventiviteit ontbreekt als de vakman, uitgaande van de meest nabije stand van de techniek, het probleem zou (would) - en niet kon (could) - hebben opgelost op de wijze als geclaimd in het octrooi. Er dient sprake te zijn van een *reasonable expectation of success*, dat wil zeggen dat de vakman in staat is om redelijkerwijs een succesvol einde van een onderzoeksproject binnen acceptabele tijd te voorspellen (Case Law 6^e editie 2010, p. 178, T 694/92 en 296/93). Onvoldoende is de enkele *hope to succeed*. De vakman heeft toegang tot alles in the state of the art en heeft *the normal means and capacity for routine work and experimentation* tot zijn beschikking, hij heeft een conservatieve houding, neemt geen onberekenbare risico's en doet alleen routinematige experimenten (Case Law p. 180-182). Van belang kan zijn of de te verrichten onderzoeken tijdrovend en/of ingewikkeld zijn dan wel er slechts routinematige testen nodig zijn (er sprake is van *try and see*-situaties: *if the skilled person, in view of the teaching of the prior art, had already clearly envisaged a group of compounds or a compound and then determined by routine tests whether such compound/s had the desired effect* (Case Law p. 178, T 889/02, T 542/03, T 1241/03 en T 599/06).

24. Bij de beantwoording van de vraag of de vakman aangespoord zou worden te proberen om tot een topische co-formulering van Timolol en Dorzolamide (met een pH van 5.5-6.0) te komen, is naar het oordeel van het hof relevant de stelling van Sandoz dat het bevorderen van therapietrouw (door gebruiksgemak) juist bij de behandeling van glaucoom door oogdruppeling belangrijk is, omdat de patiënt veelal niet merkt dat hij lijdt aan glaucoom en dat zijn situatie verslechtert als de oogdruk niet blijvend wordt verlaagd, oogdruppeling in het algemeen meer van de - vaak oudere - patiënt vergt dan het slikken van een pil en in het algemeen langdurige, veelal levenslange, behandeling noodzakelijk is. Daardoor zal een deel van de patiënten eerder geneigd zijn een ingewikkelde en meer tijd kostende behandeling waarbij de stoffen timolol en dorzolamide achter elkaar, met ongeveer tien minuten tussentijd, moeten worden gedruppeld niet volledig en correct vol te houden. Het bovenstaande is door MSD niet gemotiveerd betwist. Op grond van zijn algemene vakkennis kende de vakman het belang van een goede therapietrouw en wist hij dat therapietrouw kan worden bevorderd door het vereiste aantal toedieningen te beperken. Dat dit de vakman bekend was wordt bevestigd door MSD's EP 253 717, gepubliceerd op 20 januari 1988, (productie 25 van Sandoz), waarin op pagina 2, regels 36-39 als algemene vakkennis wordt vermeld:

"In addition to patient acceptance, it is also important that an actual combination be used as opposed to administration of each component separately inasmuch as administration of drops of a second component has a tendency to wash away the drops of the first component thus eliminating the benefits to be derived therefrom. Furthermore double administrations tend to reduce patient compliance."

25. Bij de hierna te behandelen vraag of de vakman het probleem van de therapietrouw zou oplossen door te komen tot een co-formulering van timolol en dorzolamide met een pH van 5.5-6.0 zal het hof voormelde uitgangspunten in aanmerking nemen.

26. Het hof is, het bovenstaande in aanmerking nemende, van oordeel dat de gemiddelde vakman, ervan uitgaande dat het objectief te formuleren probleem is hoe de therapietrouw kan worden verhoogd, aangespoord zou worden om te proberen te komen tot voormelde topische co-formulering, omdat dat het gebruiksgemak bevordert en gebruiksgemak therapietrouw bevordert. Dat gebruiksgemak therapietrouw bevordert ligt voor de gemiddelde vakman voor de hand.

27. Aan dit oordeel kunnen de stellingen van MSD dat er diverse andere manieren zijn om therapietrouw en/of het gebruiksgemak te verbeteren en dat de vakman die Nardin leest en verzocht wordt therapietrouw voor glaucoompatiënten te verbeteren eerder geneigd zou zijn andere mogelijkheden te onderzoeken, niet (voldoende) afdoen. Allereerst geldt in het algemeen dat het bestaan van diverse manieren om een gegeven objectief probleem op te lossen, de keuze voor een van die manieren niet inventief maakt. (vergelijk Case Law p. 212).

Bovendien overtuigt hetgeen MSD ter onderbouwing van deze stelling aanvoert niet. Zij stelt in dit verband dat de vakman eerder onderzoek zou doen naar lange termijn effecten of naar een andere concomitant therapie, zoals een driedaagse concomitant therapie, vervanging van dorzolamide door een andere CAI, andere doseringen, intervallen of toedieningsvolgorde. Van al deze voorbeelden valt zonder nadere toelichting, die ontbreekt, niet in te zien hoe zij het gebruiksgemak en (daarmee) de therapietrouw zouden kunnen verhogen.

Ook in dit verband is niet relevant dat werkzaamheid en veiligheid op lange termijn niet bekend waren. Het gaat hier immers om oplossing van het probleem (dat geformuleerd is op basis van het verschil tussen de stand van de techniek en het octrooi volgens het hoofd- en hulpverzoek) hoe het gebruiksgemak en de therapietrouw kunnen worden verhoogd. Daarbij zegt het octrooi niets over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn (vergelijk rechtsoverweging 21) en is niet (voldoende onderbouwd) gesteld dat er voor de vakman (op grond van zijn algemene vakkennis of anderszins) concrete redenen of aanwijzingen waren om aan te nemen dat een co-formulering op lange termijn niet werkzaam of veilig zou zijn. MSD beroept zich op punt 78 van de verklaring van dr. Serle (productie 34 van MSD), maar daarin ziet het hof geen reden om aan te nemen dat de vakman een co-formulering niet zou proberen. Dr. Serle spreekt wel over side effects van "use of orally administered CAI's" (en bijwerkingen en effectiviteit van pilocarpine), maar niet over de bijwerkingen van of (twijfel aan) lange termijn werking van *topische* CAI's of een co-formulering met een topische CAI. In tegendeel: zij verklaart dat juist werd gehoopt dat CAI topisch kon worden toegepast voor de behandeling van glaucoom.

Voorts stelt MSD nog dat de vakman eerder onderzoek zou doen naar verhoging van de pH van MK-507 (alleen) of zou kiezen voor een tweekamer systeem, zoals Tim-pilo®. Uitgaande van Nardin is de vakman evenwel niet geïnteresseerd in een verhoging van de pH-waarde van dorzolamide alleen. Het gaat hem immers om de - effectief gebleken - combinatie van dorzolamide en timolol. Tim-Pilo® (vergelijk productie 25 van Sandoz) is een combinatiepreparaat voor de behandeling van glaucoom, dat de stoffen timolol en pilocarpine bevat, waarbij timolol en pilocarpine bij een pH van 3.5 worden bewaard (wat te zuur is voor gebruik in het oog) en voor gebruik door vermenging met een pH verhogende bufferoplossing op een pH van ongeveer 6.8 wordt gebracht. Hoewel het hier gaat om twee oplossingen die kort voor gebruik moeten worden vermengd, is ook hier in zoverre sprake van één co-oplossing dat het uiteindelijk toe te dienen product uit één oplossing bestaat, waardoor het gebruiksgemak en de therapietrouw worden vergroot. In zoverre pleit deze stelling van MSD er juist voor om aan te nemen dat de vakman aangespoord zou worden om

te proberen om tot een topische co-formulering te komen. Of de vakman tot een co-formulering met een pH van 5.5 tot 6.0 zou komen zal het hof hierna bespreken.

Op grond van hetgeen hiervoor is overwogen gaat het hof ook voorbij aan de verklaring van prof. Rennie voor zover MSD daaruit afleidt dat de vakman niet tot een co-formulering zou proberen te komen, omdat hij veeleer (eerst) andere aspecten zou onderzoeken.

De omstandigheid dat MK-507/dorzolamide op de prioriteitsdatum niet in de handel beschikbaar was en niet was goedgekeurd voor klinisch gebruik staat er evenmin aan in de weg dat de vakman zou proberen tot een co-formulering van timolol en dorzolamide te komen. Beschikbaarheid in de handel is geen kenmerk van de geclaimde uitvinding en is niet relevant voor de inventiviteitsvraag.

28. Het hof gaat er derhalve van uit dat de vakman zal worden aangespoord om te proberen tot een co-formulering van timolol en dorzolamide te komen (deelkenmerk 5 van conclusie 1 van het octrooi). De volgende vraag is of hij naar de in het octrooi geclaimde co-formulering met een pH van 5.5 tot 6.0 zou worden geleid en/of hij van een co-formulering zou worden weerhouden door het formuleringsprobleem.

29. MSD stelt dat de vakman die een topische oplossing voor de behandeling van glaucoom wil formuleren rekening moet houden met concentratie, oplosbaarheid, stabiliteit, oogirritatie en oculaire penetratie/biologische beschikbaarheid van de werkzame stoffen. Nardin geeft weinig details over de door hem gebruikte oplossingen, in feite worden alleen de concentraties geopenbaard: 0.5% timolol en 2% dorzolamide.

30. Op de prioriteitsdatum was monotherapie met timolol de eerstelijns behandeling van glaucoom. Timolol was in de vorm van een 0.5% timolol bevattende oplossing onder de naam Timoptol® op de markt. Deze oplossing had een pH van 6.8. Daarnaast was er een 0.25% Timoptol® geneesmiddel op de markt, waarvan, zoals gesteld door Sandoz en niet gemotiveerd betwist door MSD, de werkzaamheid niet veel onderdeed voor die van het 0.5% product. Deze wetenschap behoort tot de algemene vakkennis van de vakman.

31. Dorzolamide was niet op de markt en dus niet commercieel beschikbaar, maar in Lippa (productie 16 van Sandoz en 17 van MSD) wordt het gebruik van dit geneesmiddel beschreven in de vorm van een 2% oplossing met een pH van 6.0 en 0.5% hydroxyethylcellulose (HEC) erin om de viscositeit te verhogen.

In Lippa is onder meer vermeld:

Abstract: Topical carbonic anhydrase inhibitors MK-507 and sezolamide hydrochloride (previously known as MK-417) were compared in a double-masked, randomized, placebocontrolled 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.

Volgens Lippa is 2% bij een pH van 6.0 de maximaal bereikbare dorzolamideconcentratie.

32. De vakman, gesteld voor de vraag een oftalmische oplossing te bereiden die 0.5% timolol en 2% dorzolamide bevat, moet een antwoord vinden op de vraag welke pH de gemeenschappelijke oplossing zal hebben. Een pH van 6.8, zoals de op de markt zijnde timololoplossing, of een pH van 6.0, zoals de dorzolamideoplossing in Lippa, of een andere pH.

33. Zonder extra maatregelen is een pH van 6.8 praktisch niet mogelijk, omdat (zoals de vakman op basis van Lippa verwacht) bij die relatief hoge pH waarde geen 2% dorzolamide kan worden opgelost.

Instelling van de pH op 6.0 (zoals in Lippa) zal dit praktische (oplos)probleem (zoals verwacht) oplossen. Timolol blijkt in het pH bereik van 5.5 tot 8.0 in een concentratie van 0.5% oplosbaar te zijn. Aldus blijkt uit als algemene vakkennis aan te merken literatuuronderzoek en standaard oplosbaarheidsonderzoeken (vergelijk ook de verklaring van prof. Frijlink, onder 17, productie 36 van MSD).

De vakman zal derhalve eenvoudig kunnen vaststellen dat het praktische (oplos)probleem van het bereiden van één gezamenlijke formulering van 0.5% timolol en 2% dorzolamide kan worden opgelost door de pH van de oplossing te bepalen op 6.0 (of lager).

Op grond van Lippa weet de vakman voorts dat 2% dorzolamide voldoende effectief is bij een pH van 6,0. In het midden kan blijven waardoor dat wordt veroorzaakt en of hier sprake was van een verassend positief effect, te weten dat MK-507 (of een andere CAI) in geïoniseerde vorm juist effectiever is (beter wordt geabsorbeerd) dan in ongeïoniseerde vorm en dat de absorptie van dorzolamide optimaal is bij een pH tussen 5,5 en 6,0, nu de vakman in ieder geval uit Lippa kon afleiden dat sprake was van voldoende effectiviteit bij een pH van 6.0. Aan de verklaringen van prof. Frijlink en andere documenten, waaruit zou zijn af te leiden dat sprake was van een verassend positief effect, gaat het hof hier in zoverre als niet ter zake dienende voorbij.

Een pH van 6.0 zal, zoals de vakman op grond van zijn algemene vakkennis weet en mede op grond van Lippa kan verwachten, geen grote bezwaren van oogirritatie opleveren, wat bij duidelijk lagere pH waarden (van 4.0 of lager) wel het geval zou kunnen zijn. Het als algemene vakkennis aan te merken Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie 1987 (productie 18 van Sandoz) vermeldt in hoofdstuk 20.2.1.6 dat vanuit het oogpunt van tolerantie een pH in het gebied van 5.5 tot 11.4 acceptabel is. Overigens suggereert ook EP 253 717 (productie 25 van Sandoz) dat bij een pH van 6,0 -6,8 *the tendency to sting on*

administration is minimized.

Ook ten aanzien van de stabiliteit zal een pH van 6.0 naar verwachting beter zijn dan een pH van 6.8, aangezien de voor oftalmologische formuleringen in aanmerking komende actieve stoffen - naar de vakman zal begrijpen - in het algemeen bij zuurdere condities stabiel zijn dan bij minder zure omstandigheden. In ieder geval wist de vakman uit Lippa dat dorzolamide bij een pH van 6.0 nog veilig en stabiel geformuleerd kon worden. Vergelijk ook punt 18 van de verklaring van prof. Frijlink (productie 36 van MSD).

34. Gelet op het bovenstaande gaat het hof ervan uit dat de vakman zou komen tot een co-formulering met een pH van 6,0, tenzij hij – zoals MSD stelt en Sandoz betwist – daarvan zou afzien omdat hij zou vrezen dat zo'n relatief lage pH de werking van het timolol in de oplossing zou aantasten, omdat hij verwacht dat de biologische beschikbaarheid van het timolol onvoldoende zal zijn bij een pH van 6.0 in vergelijking met de pH van 6.8 van het in de handel zijnde Timoptol®.

35. Timolol is een organische base. Wanneer deze wordt opgelost stelt zich een evenwicht in tussen de (niet-geïoniseerde) vrije base vorm en de geprotoneerde (geïoniseerde) vorm. De verhouding tussen de (niet-geïoniseerde) vrije base vorm en de geprotoneerde (geïoniseerde) vorm is afhankelijk van de pH en kan (theoretisch) worden bepaald aan de hand van de pH en de dissociatie constante (weergegeven als pKa, die voor timolol 9.2 bedraagt), op basis van de zgn. Henderson-Hasselbalch vergelijking (vergelijk punten 12 tot en met 14 van de verklaring van prof. Frijlink, productie 36 van MSD). Op de prioriteitdatum ging de vakman ervan uit dat alleen de (niet geïoniseerde) vrije base de lipofiele epitheellaag van het hoornvlies (de cornea) goed kan passeren en werkzaam kan zijn in het oog en dat de hoeveelheid timolol in deze goed-penetrerende vorm sterk afneemt bij verlaging van de pH.

36. De op de markt zijnde succesvolle timolol bevattende oogdruppels op basis van een 0.25% of 0.5% timololoplossing met een pH van 6.8 bevatten kennelijk nog voldoende timolol in deze goed-penetrerende niet-geïoniseerde vorm. MSD stelt dat de vakman zou verwachten dat bij verlaging van de pH van 6.8 naar 6.0 de hoeveelheid timolol die in de goed-penetrerende niet-geïoniseerde vorm verkeert, aanzienlijk zal afnemen. Aldus zou de vakman bij zo'n formulering met een pH van 6.0 geen redelijke verwachting van succes hebben, hij zou op zijn hoogst op succes kunnen hopen, aldus MSD.

37. Het hof is van oordeel dat de vakman, ondanks hetgeen bekend was over de beschikbaarheid van timolol, zou komen tot de formulering van een oplossing van 0.5% timolol en 2% dorzolamide met een pH van 6.0 op grond van navolgende.

Theoretisch, op basis van de Henderson-Hasselbalch vergelijking, kan bij verlaging van de pH van 6.8 naar 6.0 een ongeveer zesvoudige afname van de hoeveelheid timolol in de (voor penetratie gewenste) ongeïoniseerde vorm worden berekend. Sandoz heeft echter, onvoldoende gemotiveerd bestreden, gesteld dat de in de praktijk optredende afname in de oculaire penetratie en biologische beschikbaarheid van het timolol in het relevante deel van het oog (het iris ciliary body, dat de productie van het traanvocht beheerst) aanzienlijk kleiner is dan deze theoretische afname, zodat het hof daarvan uitgaat. Sandoz heeft gesteld dat uit Kyyrönen en Urti³ (productie 22 van MSD) blijkt dat bij een verlaging van de pH

³ *Effects of Epinephrine Pretreatment and Solution pH on Ocular and Systemic Absorption of Ocularly Applied Timolol in Rabbits* gepubliceerd in *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 79, No

waarde van 6.9 naar 6.2 de oculaire penetratie ongeveer halveert, dus niet met een factor zes, maar met een factor twee wordt verminderd. Blijkens het artikel van Kyrrönen en Urtti - hierna ook aan te duiden als de konijnenstudie - en in het bijzonder uit figuur 1B bij dit artikel (zie de derde kolom staafdiagrammen "ICB", waarbij de eerste staaf met de tweede staaf moet worden vergeleken, is bij konijnen een feitelijke afname van de biologische beschikbaarheid van timolol in het iris ciliary body gemeten, die bij een pH daling van 6.9 naar 6.2 naar schatting ongeveer een halvering van de biologische beschikbaarheid impliceert. Tijdens het pleidooi in hoger beroep is namens MSD erkend dat uit deze konijnenstudie/ genoemde staafdiagrammen blijkt dat sprake zou zijn van een daling met ongeveer 50%, hetgeen ook zou gelden voor een verlaging van de pH van 6.8 naar 6.0. Voorts heeft MSD erkend dat die halvering leidt tot een biologische beschikbaarheid van timolol die vergeleken kan worden met de biologische beschikbaarheid van timolol met een concentratie van 0,25% ten opzichte van timolol met een concentratie van 0,5 % . Gelet op het bovenstaande zou de vakman rekening houden met de mogelijkheid dat er slechts sprake zou zijn van een daling in de beschikbaarheid van timolol van 50%, althans van een veel geringere daling dan theoretisch kan worden berekend. In ieder geval zou het bovenstaande voor de vakman reden zijn de theoretische berekening te relativeren en niet (in hoofdzaak) op zijn theoretische kompas te varen.

MSD heeft niet, althans niet voldoende gemotiveerd bestreden de stelling van Sandoz (zie noot 4 bij punt 42 memorie van antwoord) dat het handelsproduct Timoptol® met een timololconcentratie van 0.5% in werking nauwelijks verschilt van dat met een timololconcentratie van 0.25%. Dit rechtvaardigt de redelijke verwachting dat een halvering van de biologische beschikbaarheid van het timolol als gevolg van een verlaging van de pH van 6.8 naar 6.0 van een 0.5% timololbevattende oplossing niet tot een noemenswaardige afname van de werkzaamheid van het product zal leiden, althans de afname in de praktijk niet zal leiden tot onvoldoende werkzaamheid. Niet, althans niet voldoende gemotiveerd, bestreden is de stelling van Sandoz dat timololconcentraties van 0.25% en 0.5% aan de top van de dose-response curve liggen. Timoptol® bevat bovendien geen middelen om de contacttijd met het hoornvlies te verlengen, wat erop wijst dat de relatief kleine hoeveelheid timolol die bij pH 6.8 in ongeïoniseerde vorm aanwezig is, toch ruim voldoende is om een goede oogdrukverlagende werking van het product te verzekeren.

De vakman zal in de verwachting dat een pH van 6.0 acceptabel is voor timolol bovendien worden gesterkt door het al eerder genoemde EP 253 717 (productie 25 van Sandoz), waarin een combinatieproduct van timolol en pilocarpine wordt voorgesteld met, in de toe te dienen vorm, een pH van 6.0-6.8. Er worden in dit document daadwerkelijk voorbeelden gegeven van formuleringen met een pH van 6.0-6.3, wat suggereert dat een pH van 6.0 een reële mogelijkheid is voor timololbevattende oogdruppels. Dat het (destijds) op de markt zijnde product Tim-pilo® geen co-formulering op 6,0 was, doet daaraan niet af.

38. Op grond van het bovenstaande gaat het hof ervan uit dat de vakman redelijkerwijs zou verwachten dat bij een pH van 6.0 nog sprake is van voldoende werkzaamheid van het aanwezige timolol en de co-formulering een goede werking zal hebben, zodat hij zich niet zou laten weerhouden om tot zo'n co-formulering te komen.

39. Aan het bovenstaande kunnen de verklaringen van dr. Sugrue (productie 35 van MSD) en prof. Frijlink (productie 36 van MSD) niet (voldoende) afdoen, nu zij niet uitgaan van

voormelde halvering van de hoeveelheid timolol in de (voor penetratie gewenste) ongeïoniseerde vorm bij een pH van 6.0, maar van een veel groter afname en geen rekening hebben gehouden met de omstandigheid dat het handelsproduct Timoptol® met een timololconcentratie van 0.5% in werking nauwelijks verschilt van dat met een timololconcentratie van 0.25%.

40. Het bovenstaande geldt te meer nu de vakman weet dat hem nog middelen ter beschikking staan om, zonodig, door verlenging van de contacttijd met het hoornvlies de biologische beschikbaarheid te verhogen. Daartoe zou hij de viscositeit van de oplossing kunnen verhogen of een geschikte gelvormer zoals Gellan gel (Gelrite) kunnen toevoegen. Deze wetenschap behoort tot zijn algemene vakkennis, zoals blijkend uit het Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 1987, hoofdstuk 20.2.1.7 (productie 18 van Sandoz). Bovendien blijkt dit uit voormeld artikel van Lippa, waarin gebruik van 0.5% hydroxyethylcellulose als viscositeitsverhoger in de oftalmologische dorzolamide formulering wordt beschreven.

41. Dat de vakman - zonder andere dan routinematige arbeid - zou komen tot de formulering van een oplossing van 0.5% timolol en 2% dorzolamide met een pH van 6.0 is te meer aannemelijk gelet op het grote belang van therapietrouw in het geval van oftalmologische formuleringen voor verlaging van de oogdruk bij patiënten met oculaire hypertensie of glaucoom (vergelijk het hiervoor in rechtsoverweging 24 overwogene), waardoor de vakman extra gemotiveerd zou zijn om bedoelde arbeid te verrichten. Hetgeen MSD stelt omtrent verdere (secundaire) indicaties voor inventiviteit kan aan het bovenstaande onvoldoende afdoen. Voor zover er al langere tijd behoefte was aan een (combinatie)therapie voor patiënten die onvoldoende reageren op β -blokkers en de uitvinding een commercieel succes is omdat de combinatietherapie effectief is, was dit bekend uit de stand van techniek - Nardin van zeer kort voor de prioriteitsdatum - en is dat niet inventief. Dit is geen indicatie voor inventiviteit van enkel de co-formulering. Dat er een langdurige behoefte was aan een co-formulering (uitgaande van de zeer recente stand van de techniek) en dat juist daarin het commerciële succes is gelegen, is onvoldoende onderbouwd gesteld.

42. Het bovenstaande brengt mee dat conclusies 1, 9 en 16 volgens het hoofdverzoek en het hulpverzoek de vereiste uitvindingshoogte missen en nietig zijn. In dit verband merkt het hof op dat het bereik van 5.5 -6.0, zoals genoemd in deze conclusies volgens het hulpverzoek, ook een pH-waarde van 6.0 omvat en daarom niet voldoet aan de eis van inventiviteit.

Ook de overige conclusies missen de vereiste inventiviteit op grond van het door de rechtbank in rechtsoverweging 4.31 van het bestreden vonnis overwogene, waartegen geen grief is gericht. Voor zover MSD in hoger beroep heeft beoogd het gebrek aan inventiviteit van de afhankelijke conclusies nog steeds te bestrijden verwijst het hof naar de overweging 4.31 van het bestreden vonnis, welke overweging het hof overneemt.

43. De grieven 2 en 4 tot met 10 kunnen derhalve niet tot vernietiging leiden en behoeven geen afzonderlijke behandeling. Dit geldt ook voor de (algemene) grief 11. Het hof overweegt naar aanleiding van grief 5, waarmee de rechtbank wordt verweten ontoelaatbare combinaties van (naast Nardin, ten minste 7) verschillende documenten te hebben gemaakt, het volgende. Het oordeel dat de vakman zou komen tot de formulering van een oplossing van 0.5% timolol en 2% dorzolamide met een pH van 6.0 is door het hof gebaseerd op Nardin in combinatie met Lippa en algemene vakkennis. Daar waar het hof een bron

beschouwt als algemene vakkennis heeft het dat aangegeven. Voor zover documenten uit de stand van de techniek zijn aangehaald om de stelling van MSD dat de vakman op grond van een theoretische vergelijking zou worden weerhouden tot die co-formulering te komen, te weerleggen - zoals de konijnenstudie en EP 253 717 - kan niet gezegd worden dat daarop (rechtstreeks) het oordeel is gebaseerd dat de vakman zou komen tot de formulering van een oplossing van 0.5% timolol en 2% dorzolamide met een pH van 6.0. Deze documenten zijn immers uitsluitend ter weerlegging van die stelling gebruikt en zouden bij afwezigheid daarvan niet in aanmerking zijn genomen om tot voormeld oordeel te komen.

44. Het hof gaat voorbij aan het bewijsaanbod van MSD, nu dat niet is geconcretiseerd.

45. Het bestreden vonnis zal worden bekrachtigd, met veroordeling van MSD in de kosten van het geding in hoger beroep. De kosten komen voor begroting op de voet van artikel 1019h Rv in aanmerking. Partijen zijn ter zake een bedrag van € 65.000,-- overeengekomen, zodat het hof daarvan uitgaat.

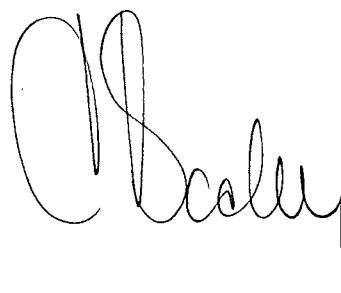
Beslissing

Het gerechtshof:

bekrachtigt het tussen partijen in conventie en reconventie door de rechtbank 's-Gravenhage gewezen vonnis van 27 oktober 2010;

veroordeelt MSD in de kosten van de procedure in hoger beroep, tot op heden aan de zijde van Sandoz begroot op € 65.000,--.

Dit arrest is gewezen door mrs. A.D. Kiers-Becking, T.H. Tanja-van den Broek en C.J.J. van Loon; het is uitgesproken ter openbare terechtzitting van 1 mei 2012 in aanwezigheid van de griffier.



Voor grosse aan:
Uitgegeven aan mr. P.J.M. van Schmidt auf Altenstadt
Advocaat van: app./geint.
De Griffier van het Gerechtshof
te 's-Gravenhage

P.J.M. van Schmidt auf Altenstadt