



Roj: **SAP M 4725/2013 - ECLI:ES:APM:2013:4725**

Id Cendoj: **28079370282013100073**

Órgano: **Audiencia Provincial**

Sede: **Madrid**

Sección: **28**

Fecha: **04/03/2013**

Nº de Recurso: **708/2012**

Nº de Resolución: **71/2013**

Procedimiento: **Recurso de Apelación**

Ponente: **GREGORIO PLAZA GONZALEZ**

Tipo de Resolución: **Sentencia**

Resoluciones del caso: **SJMer, Madrid, núm. 2, 16-02-2011,
SAP M 4725/2013**

AUD.PROVINCIAL SECCION N. 28

MADRID

SENTENCIA: 00071/2013

AUDIENCIA PROVINCIAL DE MADRID

SECCIÓN 28

t6

C/ General Martínez Campos nº 27.

Teléfono: 91 4931988/89

Fax: 91 4931996

ROLLO DE APELACIÓN Nº 708/2012.

Procedimiento de origen: Juicio Ordinario nº 564/2007.

Órgano de Procedencia: Juzgado de lo Mercantil nº 2 de Madrid.

Parte recurrente/impugnada: MERCK CO y MERCK SHARP DOHME DE ESPAÑA, S.A.

Procurador: D. Francisco José Abajo Abril

Letrado: D. Francisco Javier Carrión García de Parada

Parte recurrida/impugnante: ACTAVIS GROUP HF, ALFRED E. TIEFENBACHER GMBH CO. y ACTAVIS SPAIN, S.A.

Procurador: D. Victorio Venturini Medina

Letrado: D. Manuel Lobato

Parte recurrida/impugnante: INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A.

Procurador: D. José Luis Pinto-Marabotto Ruiz

Letrada: D^a Beatriz Díaz de Escauriaza

SENTENCIA nº 71/2013

En Madrid, a cuatro de marzo de dos mil trece.



VISTOS, en grado de apelación, por la Sección Vigésimo Octava de la Audiencia Provincial de Madrid, integrada por los Ilmos. Sres. Magistrados D. Ángel Galgo Peco, D. Gregorio Plaza González y D. Enrique García García, los presentes autos de juicio ordinario sustanciados con el núm. 564/2007 ante el Juzgado de lo Mercantil núm. Dos de Madrid, pendientes en esta instancia al haber apelado la Sentencia que dictó el Juzgado el día dieciséis de febrero de dos mil once.

Han comparecido MERCK CO y MERCK SHARP DOHME DE ESPAÑA, S.A., representadas por el Procurador de los Tribunales D. Francisco José Abajo Abril y asistidas del Letrado D. Francisco Javier Carrión García de Parada; ACTAVIS GROUP HF, ALFRED E. TIEFENBACHER GMBH CO. y ACTAVIS SPAIN, S.A. representadas por el Procurador de los Tribunales D. Victorio Venturini Medina y asistidas del Letrado D. Manuel Lobato; INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A., representada por el Procurador de los Tribunales D. José Luis Pinto-Marabotto Ruiz y asistida de la Letrada D^a Beatriz Díaz de Escauriaza.

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO. La parte dispositiva de la Sentencia recurrida e impugnada es del siguiente tenor: "FALLO: Que estimando la demanda interpuesta por el Procurador de los Tribunales D. Victorio Venturini Medina, en nombre y representación de las mercantiles Actavis Group HF y Alfred E. Tiefenbacher GMBH CO, y por el Procurador de los Tribunales D. José Luis Pinto- Marabotto Ruiz, en nombre y representación de la también mercantil Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A., debo declarar y declaro la no patentabilidad y consiguiente nulidad de todas y cada una de las tres **reivindicaciones** de la **patente** española nº 2105774 validación en España de la **patente** europea nº 724.444, por recaer sobre un objeto no patentable, con expresa imposición en costas a la parte demandada.

Que desestimando la demanda interpuesta en un primer momento, por el Procurador de los Tribunales D. Santiago Puig de la Bellacasa y Vandellós, en nombre y representación de las mercantiles Merck CO. INC y Merck, Sharp Dohme de España, S.A., después representadas en este procedimiento por el Procurador de los Tribunales D. Francisco Abajo Abril, debo absolver y absuelvo a las también mercantiles Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A. y Actavis Spain, S.A., de todos los pedimentos deducidos en su contra, con expresa imposición de costas a la parte actora".

SEGUNDO. Contra la anterior Sentencia interpusieron recurso de apelación MERCK CO y MERCK SHARP DOHME DE ESPAÑA, S.A., y la resolución fue impugnada por ACTAVIS GROUP HF, ALFRED E. TIEFENBACHER GMBH CO. y ACTAVIS SPAIN, S.A. y por INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A. y, evacuados los traslados correspondientes, se presentaron los respectivos escritos de oposición, elevándose los autos a esta Audiencia Provincial, en donde fueron turnados a la presente Sección y, seguidos los trámites legales, se señaló para la correspondiente deliberación, votación y fallo el día veintiséis de febrero de dos mil trece.

Ha intervenido como Ponente el Ilmo. Sr. Magistrado D. Gregorio Plaza González.

FUNDAMENTOS DE DERECHO

PRIMERO. El presente procedimiento tiene su origen en la demanda interpuesta por ACTAVIS GROUP HF (en adelante, ACTAVIS GROUP), ALFRED E. TIEFENBACHER GmbH Co. (en adelante, AET) y ACTAVIS SPAIN, S.A (en adelante, ACTAVIS SPAIN), a la que posteriormente se adhirió INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A. (en adelante IFC), contra MERCK CO (en adelante, MERCK) y MERCK SHARP DOHME DE ESPAÑA, S.A. (en adelante MSD), por la que se solicitaba la declaración de nulidad de la **patente** ES 2.105.774, validación en España de la **patente** europea EP 724.444. La nulidad se sustentaba en cuatro motivos:

- a) La exclusión de patentabilidad de la invención, al tratarse de un método de tratamiento terapéutico;
- b) La nulidad por haberse definido materia nueva que no estaba incluida en la solicitud inicial;
- c) La nulidad por falta de novedad, al existir en el estado de la técnica una **patente** titularidad de MERCK referida al uso de la finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica por vía oral (la **patente** EP `382);
- d) La nulidad por falta de actividad inventiva, pues los documentos del estado de la técnica anterior hacían obvio el empleo de dosis bajas de finasterida para su administración por vía oral a un individuo con el objeto de revertir o frenar la alopecia.

Con posterioridad, encontrándose pendiente el procedimiento al que nos hemos referido, MERK y MSD interpusieron ante los Juzgados de Barcelona una demanda por infracción de la misma **patente** contra IFC, que fue ampliada a ACTAVIS SPAIN. Se alegaba la infracción de la **patente** ES `774 derivada de los medicamentos Alocare 1mg (de IFC) y Finasterida Actavis 1mg (de ACTAVIS SPAIN) ejercitándose acción declarativa y de



condena a las demandadas, incluyendo la condena a abonar una indemnización por los daños y perjuicios ocasionados. Se solicitó la adopción de medidas cautelares inaudita parte, que fueron inicialmente concedidas y, tras la oposición formulada por las demandadas, se estimó dicha oposición, alzándose las medidas por entender el Juzgado de lo Mercantil nº 4 de Barcelona, que conocía del procedimiento, que no se cumplía el requisito del *fumus boni iuris*. Interpuesto recurso de apelación, la resolución fue confirmada por la Sec. 15ª de la Audiencia Provincial de Barcelona en su auto de 24 de enero de 2011 . El procedimiento sustanciado en Barcelona fue acumulado al procedimiento que en solicitud de la nulidad de la **patente** se sustanciaba ante el Juzgado de lo Mercantil nº 2 de Madrid, que conoció de ambas pretensiones y dictó sentencia de fecha 16 de febrero de 2011 , resolución que fue objeto de recurso de apelación por parte de MERCK y MSD y fue impugnada por ACTAVIS GROUP, AET y ACTAVIS SPAIN y por IFC.

La sentencia dictada por el Juzgado de lo Mercantil resultó estimatoria de la pretensión de nulidad de la **patente** y, consecuentemente, desestimatoria de las pretensiones derivadas de su infracción.

En primer lugar considera la sentencia, transcribiendo los fundamentos expuestos en el auto dictado en fecha 24 de enero de 2011 por la Sec. 15ª de la Audiencia Provincial de Barcelona , que es posible patentar únicamente un régimen de dosificación. Analiza a continuación el requisito de la actividad inventiva y, reproduciendo los fundamentos del citado auto, concluye que no existe actividad inventiva, lo que determina la nulidad de las **reivindicaciones** de la **patente**. Añade además que se muestra de acuerdo con el auto dictado en fecha 14 de diciembre de 2009 por el Juzgado de lo Mercantil nº 2 de Barcelona en cuanto no concurren las causas de nulidad recogidas en los apartados b) y c) de la demanda de nulidad, es decir, por haberse definido materia nueva que no estaba incluida en la solicitud inicial y por falta de novedad.

SEGUNDO. Recurso de apelación interpuesto por MERCK y MSD.

Frente a la sentencia dictada por el Juzgado de lo Mercantil se alza el recurso de apelación interpuesto por MERCK y MSD, cuyo primer motivo se refiere a la infracción de normas procesales, por entender que la sentencia recurrida viola dos requisitos internos de las sentencias establecidos en los artículos 216 y 218 LEC , cuales son el de justicia rogada y el de motivación y, en línea con lo anterior, añade que el artículo 209 LEC impone al juez consignar en los antecedentes de hecho de la sentencia "las pruebas que se hubieren propuesto y practicado y los hechos probados, en su caso" y dar en los fundamentos de derecho "las razones y fundamentos legales del fallo". Lo que se reprocha en este motivo es que en los antecedentes de hecho ni siquiera se mencionen las pruebas propuestas y practicadas y los hechos probados, que en los fundamentos de la sentencia el juez no exponga las razones y fundamentos legales de su fallo, puesto que se limita en el fundamento de derecho tercero a transcribir el auto de 24 de enero de 2011 dictado en sede cautelar por la Sección 15ª de la Audiencia Provincial de Barcelona , por el que confirmó el dictado por el Juzgado de lo Mercantil nº 4 de Barcelona revocatorio de las medidas concedidas inaudita parte, que supone un pronunciamiento provisional e indiciario y en cuyas actuaciones no declararon tres personas muy relevantes (doctores Ignacio Teodoro , Rodolfo Nazario y Abilio Patricio) ni las preguntas, respuestas y declaraciones efectuadas a otros cuatro peritos fueron las mismas. Se hace referencia también al principio de congruencia (artículo 218.1 LEC) en relación a las mismas cuestiones que se consideran infracción procesal y se concluye señalando que la motivación es más aparente que real, a la vez que se introducen otros reproches, como que el Juzgado no dio traslado para alegaciones a la recurrente del escrito por el que la contraparte acompañó el auto cautelar, lo que vulnera el artículo 271.2 LEC .

Los escritos de oposición presentados por ACTAVIS GROUP, AET y ACTAVIS SPAIN y por IFC contienen las mismas alegaciones.

A tal efecto mantienen que la sentencia apelada no incurre en falta de motivación ni infringe el principio de justicia rogada y, tras señalar que lo que en realidad se denuncia de contrario no es la falta de motivación, sino la motivación arbitraria, considera que el deber de motivación no precisa resolver y razonar sobre todas y cada una de las alegaciones, ni que deba hacerse referencia a todas y cada una de las pruebas practicadas y a su valoración, ni impide resolver sobre la base de lo decidido por otro órgano, como tampoco existe motivación arbitraria cuando no se incluye referencia expresa a los preceptos legales o a la doctrina. Señala además que en la sentencia recurrida se identificaron las pretensiones y a todas se dio cumplida respuesta por el juzgador, explicando los motivos que conducen a la decisión, que permite a las partes conocer el orden lógico seguido por éste y extraer las conclusiones jurídicas oportunas, sin que exista incoherencia o discordancia entre el presupuesto argumental de la sentencia y el resultado alcanzado.

Valoración del Tribunal sobre la alegada infracción de normas procesales.

A través del motivo expuesto lo que se viene a denunciar, al amparo de una serie heterogénea de alegaciones y preceptos, es la reproducción en la sentencia de los argumentos utilizados en sede de medidas cautelares por el auto dictado por la Sección 15ª de la Audiencia Provincial de Barcelona.



Sin embargo, el deber de motivación de las resoluciones se cumple cuando la sentencia contiene la expresión de los elementos fácticos y jurídicos que permiten conocer los criterios en que se basó la decisión del Tribunal, lo que evidentemente concurre en este caso, en el que se determinan previamente las cuestiones suscitadas y se indican las razones por las que la sentencia considera que no se cumple el requisito de la actividad inventiva, lo que conduce finalmente a declarar la nulidad de la **patente**.

Y el hecho de que se reproduzcan los argumentos empleados por la Audiencia Provincial de Barcelona no obsta a esta conclusión, tanto por la admisión de la motivación por simple remisión a otra resolución (SSTS de 30 de noviembre de 2007 , de 1 de junio de 2009 y de 25 de junio de 2009), que aquí incluso se reproduce, como por el hecho de que esa remisión se efectúa a una resolución en la que se planteaba la misma cuestión que aquí se suscita, sin que el hecho de que la sentencia llegue a la misma conclusión suponga otra cosa que los medios de prueba aportados por la recurrente no han llevado al Tribunal en la primera instancia a conclusión distinta, por mucho que resulte provisional e indiciario el juicio que se realice en sede de medidas cautelares. Como hemos señalado, la cuestión suscitada es la misma, de manera que debe apreciarse el juicio de suficiencia atendiendo a las circunstancias concretas concurrentes, tal y como tiene declarado la sentencia del Tribunal Supremo de 31 de diciembre de 2010 : "[.] dentro del contexto global del proceso, atendiendo al conjunto de actuaciones y decisiones que, precediéndola, han conformado el debate procesal; es decir, valorando las circunstancias concurrentes que singularicen el caso concreto, tanto las que estén presentes, explícita o implícitamente en la resolución recurrida, como las que no estándolo, constan en el proceso."

Hemos de añadir además que la exigencia del artículo 218, apartado 2 in fine, de que la motivación se ajuste a las reglas de la lógica y de la razón se proyecta sobre la exposición argumentativa del tribunal, lo que nada tiene que ver con la valoración de la prueba (STS de 12 de noviembre de 2010). La sentencia recurrida, por otra parte, ha expresado los elementos que le llevan a estimar la demanda de nulidad, de manera que, valorada la prueba en su conjunto, no puede efectuarse reproche alguno en orden a la motivación de la resolución. La valoración conjunta, sin especificar cada uno de los elementos de prueba, cumple el deber de motivación, siempre que permita extraer la razón causal del fallo (STS de 16 de julio de 2001). No obstante, hemos de señalar además que el reproche no se puede referir a que no se hubieran tenido en cuenta los medios de prueba, que de hecho se valoran, sino que lo que vendría a reprocharse es que no se han considerado los aportados por las recurrentes, lo que no supone un defecto de motivación, atendiendo a lo expuesto, en cuanto las pruebas practicadas no han llevado al Tribunal a extraer una conclusión distinta de la reflejada en la resolución que se reproduce, y ello permite advertir las razones por las que la sentencia declara la nulidad pretendida.

Y en relación a la cita del artículo 209 LEC como precepto infringido, hemos de advertir, como señala la STS de 10 de noviembre de 2009 , entre otras muchas, que en las sentencias civiles no hay obligación de un relato autónomo de "hechos probados".

Se cita además el artículo 216 LEC , relativo al principio de justicia rogada, que no guarda relación con lo que se denuncia a través del motivo, en cuanto el denominado principio de justicia rogada, en puridad, atiende únicamente a la determinación de la procedencia de la iniciativa para la incoación o nacimiento del proceso, es decir, si proviene de la voluntad del órgano judicial capaz de procurar la iniciación de oficio de aquél, o de alguien ajeno al Juzgado o Tribunal, de una tercera persona que, formulando la solicitud correspondiente, suplica a alguno de éstos que declare la incoación del procedimiento. Por el contrario, como señala la sentencia del Tribunal Supremo de 25 de junio de 2009 , la decisión de un pleito una vez iniciado, sobre la base de los hechos, pruebas y pretensiones de las partes, que es el ámbito a que parece referirse la dicción literal del citado artículo 216, ya no encuentra su fundamento en el citado principio, sino en otras reglas y criterios, tales como la proclamación del derecho fundamental de los ciudadanos a obtener una resolución judicial fundada en derecho, que la doctrina del Tribunal Constitucional ha ubicado en el también derecho fundamental a la tutela judicial efectiva del artículo 24.1 de la Constitución .

En definitiva, en lo que se refiere a la falta de motivación sobre la valoración de la prueba, el Tribunal Supremo - entre otras en su sentencia de 3 de octubre de 2012, R. 533/2010 - remite a la doctrina emanada del Tribunal Constitucional, que requiere que la resolución exprese los elementos o razones que permitan conocer cuáles han sido los criterios en que se funda la decisión y que conformen una fundamentación en derecho, como garantía de que no ha habido una aplicación arbitraria de la legalidad ni un error **patente**, de manera que debe entenderse que no concurre tal falta de motivación en la valoración de la prueba cuando la sentencia permite conocer el "iter" seguido en el enjuiciamiento, como es el caso.

Y por último, y de modo incidental, se alude a la falta de traslado para formular alegaciones en relación al escrito por el que se presentó el citado auto de la Audiencia Provincial de Barcelona. Ni guarda relación esta circunstancia con el motivo que se invoca para sostener el recurso (la infracción por la sentencia de normas procesales), ni cabría apreciar indefensión, al margen de que la cuestión debió en todo caso ser suscitada en la primera instancia y, en su caso, interpuesto el correspondiente recurso.

TERCERO. La segunda de las alegaciones en que se funda el recurso de apelación interpuesto por MERCK y MSD viene a impugnar la carencia de actividad inventiva de la **patente** ES`774 apreciada en la sentencia recurrida refiriéndose a tres afirmaciones de la sentencia, a saber: (i) que se trata de una **patente** de dosis porque su único elemento novedoso es el régimen de dosificación; (ii) que el problema técnico a resolver era encontrar la menor dosis eficaz de Finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica y (iii) que la **patente** no entraña un efecto técnico inesperado, ni tiene actividad inventiva.

Considera la recurrente que la **patente** controvertida es una **patente** de segunda indicación cuyos elementos caracterizantes e inventivos son: el compuesto utilizado (finasterida), el régimen de administración (oral), la dosis (0,05 a 1 mg) y la indicación terapéutica (alopecia androgénica), que en la sentencia recurrida se reduce a una "**patente** de dosis".

Añade el recurso que no se pueden confundir las reglas sobre una invención susceptible de ser patentada con las de la actividad inventiva.

Por lo que respecta al problema técnico a resolver señala que se trataba de identificar un compuesto de administración segura y eficaz para "mejorar el tratamiento" de la alopecia androgénica. En octubre 1993, cuando se plantea el problema técnico a resolver, el objeto de debate científico estaba abierto en todos los componentes de la **patente** `744 (compuesto a utilizar, forma de administración y dosis a emplear). Considera que se efectúa en la sentencia un razonamiento ex post facto y que se omite un párrafo de la descripción que refleja dicho problema técnico:

"La presente invención tiene el objetivo de proporcionar medicamentos para el tratamiento de la alopecia androgénica, incluidas la calvicie de pauta masculina y la calvicie de pauta femenina mediante la administración de Finasterida en dosis de aproximadamente 0,05 a 1 mg/día. La invención se ilustra más ampliamente mediante la dosificación de 0,05 a 0,2 mg/día y específicamente dosis de 0,05, 0,1, 0,15 y 0,2 mg/día. La invención se ejemplifica con dosificaciones de 0,05 y 0,2 mg/día" (columna 2, líneas 29 a 39).

Y cita otro párrafo de la descripción:

"En el tratamiento de la alopecia androgénica, que incluye tanto la calvicie masculina como femenina, y otras condiciones hiperandrogénicas, sería deseable administrar a un paciente la dosis mínima posible de un compuesto farmacéutico manteniendo aún la eficacia terapéutica" (columna 2, líneas 3 a 8)

Se refiere a continuación el recurso a la falta de actividad inventiva que determinó la declaración de nulidad de la **patente** controvertida.

A este respecto reitera, en primer lugar, que en la fecha de prioridad de 15 de junio de 1993 no existía ninguna enseñanza en el estado de la técnica que hubiera encaminado al experto en la materia a usar finasterida para combatir eficazmente la alopecia androgénica.

En segundo lugar se añade que existían documentos en el estado de la técnica que recomendaban al experto ir en una dirección contraria, en referencia a los artículos de Sudduth, Harris, Thigpen y Diani, esto es, a buscar un inhibidor de la isoenzima tipo 1 de la 5a-reductasa que no era la finasterida (Harris), o bien a utilizar una cantidad de finasterida bastante más elevada de 5 mg/día, a combinar minoxidil tópico y finasterida, o a experimentar con terapia tópica con finasterida (Diani, Sudduth).

Por lo que se refiere al documento Sudduth (1993) (pg. 40 del informe elaborado por los peritos Dras. Aida Florencia y Teresa Beatriz de 8 de mayo de 2008) se señala que dicho autor cubrió en su artículo esencialmente el uso de la finasterida para tratar la hiperplasia benigna de próstata (HBP), y los únicos párrafos relativos a la alopecia se referían al estudio con monos macacos de Diani.

En relación al documento de Diani (1991) señala el recurso que en dicho artículo los resultados más efectivos fueron aquellos obtenidos con tratamientos de finasterida en combinación con minoxidil vía tópica. Añade que Diani no sugiere usar dosis de 0,05 a 1 mg de finasterida oral. La extrapolación a humanos de las dosis en macacos de Diani representa una dosis entre 10 y 100 mg (0,5 mg por 10 kg de peso).

Por lo que se refiere al documento de Harris, señala el recurso que un experto en la materia habría aprendido que hay dos isoenzimas diferentes de la 5a-reductasa, y la tipo 1, presente en el cuero cabelludo, muestra menor afinidad por la finasterida que la de tipo 2 (próstata), por lo que para tratar la alopecia debería utilizar dosis superiores a las utilizadas para la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Sin embargo, las dosis que se contemplan en la **patente** controvertida son cinco veces menores que la que contempla la **patente** `382 para la HBP.

Y por lo que se refiere al documento Thigpen señala el recurso que confirmó que solo la isoenzima tipo 1 estaba presente en el cuero cabelludo.



Más adelante se refiere el recurso al documento Gormley (1990), que mencionamos aquí para ordenar las argumentaciones empleadas. A tal efecto señala que los resultados de Gormley no dirigirían al experto en la materia a realizar investigaciones en el uso de la finasterida, sino que le "mantendrían expectante", sin hacer nada, en espera de conocer los efectos de la finasterida en los órganos diana. El estudio comprende dos fases, una primera fase (42 sujetos sanos entre 19 y 42 años, con dosis de 25 mg, 50 mg y 100 mg durante 11 días) en donde se constata la potencia de la finasterida en humanos, y una segunda fase (sujetos sanos entre 40 y 77 años, con dosis entre 0,004 mg y 1 mg durante 14 días) siendo la dosis de 1 mg la que presenta un máximo efecto en una sola dosis.

Concluye este aspecto señalando que, como indica el informe Ignacio Teodoro (pgs. 24 y 25), otras empresas farmacéuticas dirigieron sus esfuerzos en direcciones contrarias a las de Merck. Y señala que el propio Diani solicitó una **patente** (WO 92/02225) que combinaba la acción de minoxidil y finasterida tópica para el tratamiento de la alopecia androgénica.

Por lo que respecta a los informes de los peritos designados por la recurrente, añade el recurso que dichos informes muestran que no era obvio para el experto en la materia experimentar con dosis menores a 5 mg para lograr un tratamiento efectivo contra la alopecia androgénica (Informe Aida Florencia - Teresa Beatriz , pg. 39; informe Iñigo Carmelo , pg. 46; Informe Rodolfo Nazario , pg. 7)

Tras referirse al minoxidil, otro compuesto utilizado para tratar la alopecia androgénica, señala el recurso que el "evitar efectos secundarios" garantiza la actividad inventiva de una **patente** que proteja el uso de la finasterida en dicha indicación y a dosis bajas.

En relación a la perito designada por la parte contraria, considera el recurso que se desacreditó a sí misma como experta en la materia y que en relación a la actividad inventiva solo manifestó que había datos anticipados de posibles beneficios del tratamiento con finasterida oral en dosis de un miligramo para la alopecia androgénica.

Y concluye este aspecto citando la declaración Don. Ignacio Teodoro , que resume lo expuesto a lo largo del recurso sobre el uso de la finasterida para el tratamiento de la calvicie, señalando que los artículos de Harris y Thigpen demostraban que la enzima tipo 1 era más prevalente en el cuero cabelludo y al resultar la finasterida un pobre inhibidor de esta enzima tipo 1 los artículos enseñan la dirección contraria a la de utilizar dosis bajas.

El recurso se refiere a continuación a las sentencias dictadas en otros países y en concreto a la sentencia dictada en fecha 21 de mayo de 2008 por la Corte de Apelación británica, que valoró el informe Don. Ignacio Teodoro (consultor para Merck antes y en el momento de la invención) como experto, y entendió que los artículos de Thigpen y Harris hacían que un experto desconsiderase la utilización de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica en la fecha de prioridad de la **patente**. También menciona la sentencia de fecha 10 de mayo de 2010 dictada por la Corte Federal de Ontario (Canadá) en el mismo sentido.

Respecto a la sentencia dictada por el Tribunal Federal de **Patentes** de Alemania de fecha 28 de junio de 2008 , que declaró la nulidad de la **patente** de Merck, considera el recurso que el tribunal parte de una premisa errónea, al entender que el problema real a solventar por dicha **patente** era únicamente encontrar la dosis más baja de finasterida que tuviera un uso terapéutico y no el descubrimiento de un medicamento para el tratamiento de la alopecia, y además no tuvo en cuenta los desarrollos científicos que tuvieron lugar entre 1988 y 1993 que dirigirían al experto en la materia en otra dirección distinta a la patentada.

CUARTO. Los escritos de oposición presentados por ACTAVIS GROUP, AET y ACTAVIS SPAIN y por IFC contienen las mismas alegaciones en relación al problema técnico a resolver y a la falta de actividad inventiva. En lo sustancial, expondremos a continuación los argumentos empleados.

A este respecto señalan que el documento más próximo del estado de la técnica era la **patente** EP285.832, que tenía por objeto el uso del mismo principio activo que la **patente** impugnada -la finasterida- para el tratamiento de la misma patología -la alopecia androgénica- y comprendía la misma vía de administración que la indicada en la **patente** - la vía oral, que está comprendida en la vía sistémica, y que resulta mencionada expresamente en la **patente** EP'382 -. Añade que fueron los propios peritos de las apelantes quienes reconocieron que dicha **patente** era el documento del estado de la técnica más próximo a la invención controvertida.

Y en cuanto se refiere al problema técnico que resuelve la **patente** impugnada señalan las apeladas que lo único que distinguía al citado documento de la **patente** ES'774 era la **reivindicación** en ésta última de un rango determinado de dosis. En consecuencia, el problema técnico al que se enfrentaba la **patente** impugnada consistía en hallar la dosis de finasterida que, siendo lo más baja posible, mantuviese su eficacia terapéutica para el tratamiento de la alopecia androgénica por vía oral, como indica la propia **patente** (líneas 3 a 8 de la columna 2 de la descripción):



"En el tratamiento de la alopecia androgénica, que incluye la calvicie de pauta femenina y masculina y otros estados hiperandrogénicos, sería deseable la administración al paciente de la menor dosis posible que mantenga la eficacia terapéutica."

En concreto, en lo que respecta a la falta de actividad inventiva, parten las apeladas de que en la fecha de prioridad de la **patente** impugnada - 15 de octubre de 1993 - ya existía una **patente** que protegía el uso de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica, comprendiendo tanto la vía de administración sistémica (que incluye la vía oral) como la tópica.

Se refieren en primer lugar las apeladas al estudio Imperato-McGinley 1974. Los individuos afectados de pseudohermafroditismo masculino no presentaban alopecia a consecuencia de un déficit de la isoenzima tipo 2 de 5a-reductasa. Esta, en consecuencia, era la isoforma que había que inhibir. Estos hallazgos se tuvieron en cuenta en los estudios posteriores.

En 1990 un nuevo estudio Imperato McGinley testó la eficacia de la finasterida como inhibidor de la enzima 5a-reductasa empleando dosis entre 0,2 a 80 mg de finasterida. La reducción de los niveles de DHT en sangre era similar a la que presentaban los individuos afectados de pseudohermafroditismo masculino y como quiera que estos padecían un déficit congénito de la isoforma tipo 2 de 5a-reductasa, era esta isoforma y no la tipo 1 la que había que tratar de inhibir.

El documento Thigpen indica que es la isoenzima tipo 2 la que puede influir en el desarrollo de la calvicie (pg. 909, col. izda., final del primer párrafo). Siendo la finasterida un potente inhibidor de la isoenzima tipo 2, el experto tendría en cuenta las dosis empleadas en el tratamiento de la HBP y lo publicado en otros estudios para dar con la dosis adecuada. En el tratamiento de dicha patología se utilizaron dosis de 5 mg y de 1 mg y, tras la lectura del artículo de Sudduth, el experto en la materia tendría en cuenta que la eficacia fue la misma.

En el estudio de Diani se reflejó la eficacia de la finasterida administrada por vía oral en dosis entre 0,05 mg y 2 mg/kg en macacos de cola de muñón con alopecia. Este es el modelo validado por la comunidad científica para el estudio de la alopecia androgénica en humanos. El que uno de los monos no respondiera al tratamiento no resulta significativo, pues es frecuente que un porcentaje de la muestra de un ensayo clínico no responda al tratamiento.

Respecto al estudio de Gormley (publicado dos años antes de que se publicaran los ensayos de Diani) en el mismo se indicaba que la finasterida era mucho más potente en humanos de lo que era en animales. El que los efectos a largo plazo estuvieran por demostrar no invalida esos datos, no desmotiva al experto en la materia, y ningún artículo demostró que a largo plazo la finasterida no fuera eficaz en el tratamiento de la alopecia androgénica.

El estudio de Stoner en 1990 demostraba que la administración de finasterida por vía oral en dosis entre 0,04 mg y 1 mg provocaba una significativa reducción de los niveles de DHT en todas las dosis, por lo que el uso de dicho principio activo podía resultar útil en el tratamiento de la alopecia androgénica.

Y añaden las apeladas que todos los estudios relativos a la eficacia de la finasterida se basaban en los niveles séricos de DHT para determinar dicha eficacia. Se trata de indicadores subrogados de la eficacia de la finasterida en el tejido diana (cuero cabelludo frontal o próstata). En el artículo de Sudduth de 1993 se alude a los niveles de DHT en relación a la eficacia de la finasterida en el tratamiento de la HBP.

Por último, se alega a este respecto que la **patente** WO 92/02225 (doc. núm. 7 de la contestación a la demanda de infracción) menciona explícitamente la **patente** EP' 382 como documento que divulga el uso de la finasterida como útil para el tratamiento de la alopecia androgénica (pg. 5, l. 28-32) y reivindica (4) el uso de la finasterida para su administración por vía oral y dosis entre 0,00001 y 10 mg/kg de peso, lo que equivale a una dosis de 0,007 mg en un individuo de 70 kg de peso.

Continúan los escritos de oposición al recurso refiriéndose a los artículos de Harris y Thigpen, en cuanto, según el recurso, mostraban que la isoenzima 5a-reductasa presente en el cuero cabelludo era la tipo 1, es decir, la que menor afinidad presentaba a la finasterida, mientras que la tipo 2 estaba presente en la próstata. A tal efecto señalan las apeladas que la distribución tisular apuntada en el artículo de Harris no es concluyente y la muestra empleada contenía glándulas sebáceas, que no son dependientes de andrógenos y, por lo tanto, no son sensibles a la finasterida.

Añaden los escritos de oposición que es el artículo de Thigpen el que muestra que en la fecha de prioridad de la **patente** se sabía muy poco sobre la distribución tisular y los patrones de expresión de desarrollo de las dos isoenzimas (pg 903, c. dcha., párrafo 2º). No había pruebas para afirmar que los inhibidores de la isoenzima tipo 2 fueren ineficaces y, puesto que los individuos con deficiencia en el tipo 2 de la isoenzima

(pseudohermafroditismo) presentaban una menor recesión del cabello, era ésta la que podía influir en el desarrollo de la alopecia androgénica en etapas posteriores de la vida (pg. 909, c. izda., párrafo primero in fine).

Concluyen los escritos señalando que, en cualquier caso, lo que sin duda era conocido es la utilidad de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica.

Respecto a la dirección seguida por otras empresas en un sentido distinto al que seguía la **patente** impugnada señalan las apeladas que ello no se debe a los artículos de Harris y Thigpen, sino a que la **patente** EP`382 ya protegía el uso de la finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica por vía oral y por ello la **patente** que presentó Diani WO 92/02225 se refería al uso combinado de la finasterida con minoxidil, porque el uso de la finasterida como agente único para dicho tratamiento ya lo había patentado Merck.

En artículos como el de Sudduth (1993) se indicaba que en esa fecha ya se habían planeado ensayos clínicos para determinar el papel de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica como agente único (pg 321, c. dcha).

Y se planearon dichos ensayos porque los documentos del estado de la técnica apuntaban en la dirección que abordó la **patente**. Según reconoció el representante legal de Merck, Sr. Abilio Patricio (00:23:10/ 27 Oct.), el New York Times publicó en noviembre de 1992 un artículo en el que se decía que Merck había comenzado en el mes de julio a realizar ensayos clínicos en fase II para testar la eficacia de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica.

Se refieren a continuación los escritos de oposición al recurso a la cualificación de la Dra. Amanda Leocadia , en tanto se trata de una experta en los pasos que han de seguirse en un ensayo clínico, y la invención controvertida no tiene por objeto la enzima 5a- reductasa, sino la determinación de una concreta dosis de un medicamento conocido para el tratamiento de la alopecia androgénica. Por el contrario, se cuestiona la objetividad e imparcialidad del perito Don. Ignacio Teodoro al haber trabajado para Merck en múltiples ocasiones.

Por último se refieren las apeladas a la sentencia dictada en Canadá que se cita en el recurso. La sentencia confirma que la indicación de la finasterida para el tratamiento de la calvicie ya se había descrito en el estado de la técnica y que la selección de un rango de dosis determinado estaba dentro de los conocimientos del experto en la materia. Respecto a los artículos de Harris y Thigpen se afirma que no muestran de forma concluyente que la finasterida no funcione en el tratamiento de la alopecia androgénica. En definitiva, se declaró en ese caso la nulidad de la **patente** por falta de novedad.

QUINTO. Valoración del Tribunal sobre la naturaleza de la **patente** y el problema técnico a resolver.

Seguiremos el orden de las cuestiones planteadas a través del recurso.

Uno de los métodos posibles para evaluar la actividad inventiva es el método problema-solución, que se corresponde con el "problem-and-solution approach" utilizado por la EPO (Parte C-IV, 11-7, Directrices de examen). Dicho método considera el problema técnico a resolver como noción esencial a la hora de valorar la actividad inventiva.

Esta aproximación conlleva la ejecución de tres pasos: (1) determinar el estado de la técnica más próximo, (2) establecer el problema técnico a resolver y (3) considerar si la invención reivindicada habría sido o no obvia para un experto a la luz del estado de la técnica.

Dicha práctica derivó de la anterior R. 27(1)(c) CPE 1973, según la cual la descripción de la **patente** debe exponer la invención, en la forma caracterizada en las **reivindicaciones**, en términos que permitan la comprensión del problema técnico, aunque no se designe expresamente de este modo, y la solución a ese problema, e indicar, en su caso, las ventajas de la invención en relación con el estado de la técnica anterior.

El problema técnico debe ser determinado a través de criterios objetivos, de manera que se evalúe el efecto técnico que se deriva de la invención en relación al estado de la técnica más próximo, evitando que en su definición se anticipe la solución ofrecida, a fin de no dar lugar a un análisis ex post facto de la actividad inventiva. Para determinar el problema técnico de forma objetiva se estudia la **patente**, el estado de la técnica más próximo y la diferencia, en términos de características técnicas, entre la invención y el estado de la técnica más próximo para apreciar en qué manera se modifica el mismo para obtener los efectos técnicos que obtiene la invención (Directrices de Examen de la EPO, 2010, Parte C, IV, 11.5).

La parte apelante amplía extraordinariamente el problema técnico a resolver por la invención al entender que el objeto de debate científico estaba abierto en todos los componentes de la **patente** ES`774 (compuesto a utilizar, forma de administración y dosis a emplear). Sin embargo, si atendemos a la descripción, en la misma se contemplan los documentos comprensivos del estado de la técnica:

La utilidad de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica y el carcinoma prostático se pone de manifiesto en los siguientes documentos: EP 0 285.382, publicado el 5 de octubre de 1988; EP 0 285 383, publicado el 5 de Octubre de 1988; la **patente** canadiense nº 1.302.277 y la **patente** canadiense nº 1.302.276. (columna 1, líneas 61-67)

Y de ello se desprende que la indicación de la finasterida para el tratamiento de la alopecia andrógena ya formaba parte del estado de la técnica, y tal indicación se contemplaba en la **patente** EP`382.

La descripción reconoce una amplia variedad de formas de dosificación terapéuticas, mencionando siempre la vía oral como ejemplo y reconociendo que se trata de un tipo habitual de administración sistémica. De hecho, se trata del método más habitual de administración de fármacos.

Los compuestos que contengan la finasterida como principio activo para su utilización en el tratamiento de los estados hiperandrogénicos anteriormente mencionados pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación terapéuticas en los vehículos habituales para la administración sistémica. Por ejemplo, el componente se puede administrar en formas de dosificación oral como son comprimidos, cápsulas (incluyendo ambas formulaciones de liberación retardada y de liberación sostenida), píldoras, polvos, granulados, elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes y emulsiones. (columna 2, líneas 54-66)

La propia **patente** EP`382, citada en la descripción de la aquí controvertida, contempla la vía de administración sistémica (pág. 6, l. 3-8, EP`382 A2).

Podemos comprobar que la diferencia entre el estado de la técnica que se refleja en la descripción y la invención se refiere a las dosificaciones específicas ejemplificadas en los documentos citados (de 5 a 2000 mg. por paciente y día) y el problema que se pretende resolver es el modo de optimizar la eficacia de los principios activos sin toxicidad, problema que se soluciona empleando un determinado régimen de dosificación (más exactamente un rango o parámetro numérico). Es cierto que el régimen de dosificación no es propiamente el problema, sino la solución, aunque hemos de matizar que la solución verdaderamente es un determinado y concreto régimen de dosificación (dosis administrada de 0,05 a 1 mg), no un régimen de dosificación en abstracto. Sin embargo el estado de la técnica más próximo, aquel que divulga los efectos técnicos, objetivos o utilización más cercanos a la invención, comprendía la indicación de la finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica y su administración por vía sistémica, en la que se incluye como variante más habitual la vía oral.

Y el objetivo de la invención se contempla claramente en la descripción:

La presente invención tiene el objetivo de proporcionar medicamentos para el tratamiento de la alopecia androgénica, incluidas la calvicie de pauta masculina y la calvicie de pauta femenina mediante la administración de la finasterida en dosis de aproximadamente 0,05 a 1 mg/día. (Columna 2, líneas 29-34)

En definitiva, la aportación que introduce la invención es un determinado régimen de dosificación en la administración de la finasterida [en las que la dosis administrada es de 0,05 a 1 mg; c 2, l. 16]. Y así lo señala la descripción:

"En el tratamiento de la alopecia androgénica, que incluye la calvicie de pauta femenina y masculina y otros estados hiperandrogénicos, sería deseable la administración al paciente de la menor dosis posible que mantenga la eficacia terapéutica. Los solicitantes han descubierto de forma sorprendente e inesperada que una dosis diaria baja de finasterida es particularmente útil en el tratamiento de la alopecia androgénica. Esta invención [.] (columna 2, líneas 3-16).

No constituye un requisito de la descripción el expresar formalmente el problema técnico como tal, aunque debe permitir identificarlo, y lo cierto es que la descripción de la **patente** ES`774 permite efectuar la evaluación necesaria para determinar el problema técnico objetivo que se pretende resolver que, por otra parte, como veremos, se reduce a la observancia de las normas de buena práctica clínica ("sería deseable la administración al paciente de la menor dosis posible que mantenga la eficacia terapéutica"), lo que debe analizarse al examinar el requisito de actividad inventiva. Se trata de una **patente** cuya única característica no comprendida en el estado de la técnica es el régimen de dosificación del compuesto. Y así se identifica en la descripción de la **patente**:

Los solicitantes han descubierto de forma sorprendente e inesperada que una dosis diaria baja de finasterida es particularmente útil en el tratamiento de la alopecia androgénica. (C. 2, líneas 8-11)

En consecuencia, para determinar el problema técnico objetivo que se pretende resolver hemos comprobado la diferencia entre el estado de la técnica más próximo y la invención reivindicada en términos de características técnicas, para así identificar el efecto técnico resultante de las características distintivas.



SEXTO. Conforme a lo expuesto debemos concluir que la **patente** controvertida, ES`774, comprende como única característica técnica novedosa el régimen de dosificación.

En el procedimiento se ha suscitado la cuestión de la patentabilidad de tales invenciones, lo que aquí se plantea por vía de impugnación de la sentencia dictada por el Juzgado de lo Mercantil. Las impugnaciones formuladas por ACTAVIS GROUP, AET y ACTAVIS SPAIN, de un lado, y por IFC, de otro, contienen las mismas alegaciones.

Sin perjuicio de que examinaremos más adelante la admisibilidad de tales impugnaciones, lo cierto es que no es preciso formular impugnación para que el tribunal pueda conocer, con ocasión del recurso de apelación, de cuantos argumentos emplearon las demandantes en solicitud de la declaración de nulidad de la **patente** en función de causas de nulidad que, de cualquier modo, conllevarían la desestimación del recurso de apelación interpuesto por MERCK y MSD.

Y debe analizarse esta cuestión con carácter previo dado que nos encontraríamos ante un supuesto de exclusión de patentabilidad derivada de lo dispuesto en el artículo 52.4 CPE 1973 [artículo 53 (c) CPE 2000, disposición revisada aplicable a las **patentes** concedidas a su entrada en vigor]. Para ello deberíamos examinar en primer lugar las invenciones relativas a una segunda o ulterior indicación terapéutica y la inclusión como subcategoría de aquellas en las que la única característica técnica novedosa venga constituida por el régimen de dosis. La cuestión no dejaba de resultar polémica, planteándose en Europa si los regímenes de dosis debían ser considerados otra subcategoría patentable de una indicación médica.

Según sostienen tanto ACTAVIS GROUP, AET y ACTAVIS SPAIN, como IFC, la **patente** de Merck recae sobre un método de tratamiento terapéutico excluido de patentabilidad. La **patente** ES`774 solo se distingue del estado de la técnica anterior en la **reivindicación** de un determinado rango de dosis, lo que constituye un método de tratamiento del cuerpo humano excluido de patentabilidad conforme a lo establecido en los artículos 52.4 y 54.5 CPE 1973. En tales preceptos no se contemplan las dosis. Respecto a la Decisión G 2/08 de la Alta Cámara de Recursos de la EPO, que reconoce la posibilidad de patentar invenciones de segundo uso en las que la única novedad reside en el rango de dosis reivindicado, se dice que vacía de contenido el concepto de método de tratamiento terapéutico y que los tribunales no están obligados a seguir dicho criterio, citando los tribunales de Francia y Alemania o la sentencia de 18 de octubre de 2011 dictada por el Tribunal de Justicia de la Unión Europea en el caso Brüstle, as. C-34/10, que desautorizó la práctica de la EPO que permitía la obtención de células progenitoras neuronales aisladas y depuradas y su procedimiento de producción a partir de células madre embrionarias.

MERCK y MSD reiteran que no se trata de una **patente** de dosis, sino de una **patente** que contiene unas **reivindicaciones** de segunda indicación, en las que la forma de administración y la dosificación juegan un papel relevante para valorar la novedad y la actividad inventiva, y que la EPO admite las **reivindicaciones** de segunda indicación, relativas al uso de un principio activo para fabricar un medicamento para una indicación médica nueva e inventiva, bastando que la novedad resulte de la dosis usada.

SÉPTIMO. Valoración del Tribunal sobre la patentabilidad de la invención.

El artículo 52.4 CPE 1973 contempló los procedimientos terapéuticos como excepción a las invenciones patentables por no ser susceptibles de aplicación industrial, aunque dicha excepción no se introdujo en su artículo 57, dedicado a la aplicación industrial.

El citado precepto tenía por objeto restringir el concepto de aplicación industrial en el campo de los tratamientos médicos y veterinarios, como norma especial frente a lo dispuesto en el artículo 57 CPE 1973. La exclusión de patentabilidad se fundaba realmente en consideraciones éticas y de protección de la salud pública, a fin de que los médicos no se vieran limitados en adoptar cuantas medidas considerasen necesarias para prevenir o tratar una enfermedad. Esta exclusión se contempla actualmente en el artículo 53 (c) CPE, precepto que agrupa tres categorías de excepciones. Para dar lugar a la misma basta que la **reivindicación** contenga un solo paso que sea considerado método de tratamiento (Decisiones T 8201/92 y T 82/93).

Subyacen por lo tanto a esta exclusión en la mayor parte de los países europeos, que admitían un concepto amplio de "industria", consideraciones ético-sociales. La salud y el hecho de que la profesión médica no constituye una industria justifican que los médicos tengan libertad absoluta para aplicar el método terapéutico que consideren más adecuado. Estas consideraciones sobre el cuerpo humano se extendieron también a los procedimientos terapéuticos aplicados a los animales. La excepción constituye una síntesis de sus precedentes en el artículo 3 del Convenio de Estrasburgo de 1963 sobre la unificación de ciertos requisitos sustanciales del Derecho de **Patentes** y la Regla 39.1.iv) del PCT.

Desde el primer momento esta excepción fue interpretada restrictivamente (Decisión de la Alta Cámara de Recursos de 5 de diciembre de 1984, Pharmuka). Así la exclusión de patentabilidad solo afecta a los seres vivos y en la medida en que los procedimientos terapéuticos se aplican directamente al cuerpo humano o



animal, no a tejidos extraídos del mismo. No obstante resultaban patentables procedimientos no terapéuticos aplicados al cuerpo humano o animal, con la salvedad de los casos en que un procedimiento conlleve efectos terapéuticos y no terapéuticos que no se puedan disociar.

Tampoco opera la exclusión respecto a los materiales, instrumentos o sustancias con los que el procedimiento se pone en práctica. Como señalaba la citada Decisión, era en todo caso posible patentar la aplicación terapéutica nueva de una sustancia ya conocida conforme a lo dispuesto en el artículo 54 (5) CPE.

Como vemos, el problema que nos ocupa en realidad se relaciona directamente con la patentabilidad de las segundas o ulteriores indicaciones terapéuticas y con el alcance que, en el ámbito del CPE 1973, se otorgue a dichas indicaciones.

En su redacción anterior a la entrada en vigor el 13 de diciembre de 2007 de la reforma operada mediante Acta de Revisión del Convenio sobre concesión de la **Patente** Europea de 5 de octubre de 1973, revisado el 17 de diciembre de 1991, hecho en Munich el 29 de noviembre de 2000 (BOE de 25 de enero de 2003), el artículo 54 CPE establecía lo siguiente:

Artículo 54. Novedad

1. Se considera que una invención es nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.
2. El estado de la técnica está constituido por todo lo que antes de la fecha de presentación de la solicitud de **patente** europea se ha hecho accesible al público por una descripción escrita u oral, por una utilización o por cualquier otro medio.
3. Se entiende también comprendido en el estado de la técnica el contenido de las solicitudes de **patente** europea, tal como hubiesen sido presentadas, cuya fecha de presentación sea anterior a la que se menciona en el párrafo 2, y que sólo hayan sido objeto de publicación en virtud del artículo 93 en dicha fecha o en una fecha posterior.
4. El párrafo 3 sólo será aplicable en la medida en que un Estado contratante designado en la solicitud ulterior lo hubiera sido igualmente en la solicitud anterior publicada.
5. Lo dispuesto en los párrafos 1 a 4 no excluirá la patentabilidad de cualquier sustancia o composición comprendida en el estado de la técnica para su utilización en uno de los métodos señalados en el artículo 52, párrafo 4, a condición de que dicha utilización en cualquiera de los métodos contemplados en dicho párrafo no esté comprendido en este estado de la técnica.

El apartado quinto del citado precepto pretendía facilitar la protección de los productos de la industria farmacéutica, de manera que una sustancia o compuesto conocido que se utilice para la puesta en práctica de métodos quirúrgicos, terapéuticos o de diagnóstico podía ser patentable siempre que su utilización no estuviese comprendida en el estado de la técnica. En definitiva, se reconoce novedad a un producto o sustancia comprendido en el estado de la técnica, lo que constituye una regla excepcional. La novedad de la utilización convertía en nueva la sustancia para ese fin concreto. Como el efecto terapéutico de la sustancia no había sido divulgado, la sustancia o composición conocida se convertía en "nueva", solución ofrecida a la primera indicación terapéutica por el beneficio que supone para la sociedad la aparición de un nuevo fármaco. Excluida la aplicación de la prohibición que impide patentar los métodos terapéuticos o diagnósticos para el cuerpo humano o animal (artículo 52 (4) CPE 1973) se admitieron incluso **reivindicaciones** genéricas de una sustancia "para su uso como sustancia terapéutica activa" como **reivindicaciones** de producto limitadas por su propósito o purpose-limited product claims (Decisión de 12 de enero de 1984, T 128/82, derivados de la Pirrolidona). También se admite, para la primera indicación, la **reivindicación** por separado de varias aplicaciones terapéuticas sin que ello vulnere el principio de unidad de la invención.

En consecuencia, con la primera indicación se confiere protección para cualquier utilización terapéutica de la sustancia, incluso a pesar de que solo se describa una de las utilizaciones. Se trata de una excepción a la regla general que establece que una declaración de propósitos no puede añadir novedad a una composición ya conocida.

En el supuesto contemplado en el art. 54 (5) CPE 1973 la sustancia no reúne los requisitos de patentabilidad, y por lo tanto la invención debería protegerse como **patente** de aplicación o utilización. Sin embargo, el CPE permitió reivindicar la sustancia o composición conocida para una nueva aplicación, dando lugar a una **patente** de producto, que goza de protección absoluta. En consecuencia, la **patente** que protege la primera aplicación como medicamento extiende su ámbito de protección a todo tipo de indicaciones médicas. Se trata de una protección absoluta en el ámbito farmacéutico. Una excepción de este tipo también se dispuso en el artículo 3.2 de la Directiva 98/44/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de julio, relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas.



El problema surge entonces en relación a la segunda o ulteriores indicaciones terapéuticas ya que, después de concedida la **patente** a la primera indicación como medicamento, la misma sustancia ya no puede ser patentada para el tratamiento de otra enfermedad, en cuanto la protección excepcional del artículo 54 (5) CPE 1973 ya no se extendía a segundas o ulteriores indicaciones. Sin embargo, cabía la posibilidad de patentar esa segunda o ulterior indicación como una invención de aplicación. Se protegería entonces la aplicación nueva de una sustancia ya conocida como medicamento. La cuestión fue objeto de posiciones encontradas en Europa. En este contexto, la Sentencia del Tribunal Federal de Alemania de 20 de septiembre de 1983 (X ZB 4/83 Hidropyridine IIC 2/84, 215, BGH) analizó el proceso formativo de los artículos 52 (4) y 54 (5) del Convenio de la **Patente** Europea, incorporados a la Ley alemana de **Patentes**, y consideró que, tras la protección de la primera indicación terapéutica como sustancia limitada a una utilización específica, el hecho de que al descubrirse posteriormente una nueva indicación médica no pueda obtenerse ese tipo de protección no significa que no pueda otorgarse como invención de uso que tiene por objeto la preparación de una sustancia destinada al tratamiento terapéutico. Se acepta por lo tanto la patentabilidad de la segunda indicación médica de un producto conocido y se admite una redacción del tipo: "uso del compuesto o sustancia X para el tratamiento de la enfermedad Y". No obstante este tipo de redacción presentaba problemas y la protección mediante **patente** era rechazada en muchos países por entender que se protegería un método de tratamiento. En Gran Bretaña, la Ley de **Patentes** de 1977 establecía que no hay actividad infractora cuando un farmacéutico prepara una sustancia o composición farmacéutica prescrita por un médico [Section 60(5)(c), Patents Act 1977]. En los Estados Unidos no se planteó el problema, en cuanto **reivindicaciones** referidas al tratamiento médico venían siendo admitidas. Se trata de **reivindicaciones** del tipo: "Método de tratamiento de la enfermedad Y que comprende la administración, para la persona que precise dicho tratamiento, de una dosis eficaz del compuesto X". Tras una polémica inicial solo se excluyen de protección por medio de **patente** las técnicas quirúrgicas [35 USC 287 c)]. De hecho, en los primeros trabajos preparatorios de la revisión del CPE (CA/PL 7/99, 19 y 24-26) se contempló la supresión de los artículos 52 (4) y 54 (5) CPE 1973 [actualmente artículos 53 (c) y 54 (4) CPE], de modo que se habría permitido la protección por medio de **patente** de los métodos definidos en el artículo 52 (4) CPE 1973, siempre y cuando la invención reivindicada resolviera un problema técnico.

La Oficina Europea de **Patentes** rechazó que el artículo 54 (5) CPE 1973 pudiera ser alegado para proteger la segunda o ulterior indicación como sustancia limitada a una utilización específica, pero resultaba factible patentar la utilización de una sustancia o composición en la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento de una enfermedad en la forma señalada por la Oficina Federal de **Patentes** suiza (Consulta de 30 de mayo de 1984, OJ 1984, 581). Así, la Decisión de la Alta Cámara de Recursos de la Oficina Europea de **Patentes** G 5/83, (EISAI/Second medical indication, OJ 1985, 64) estableció que puede concederse una **patente** dirigida a la utilización de una sustancia o composición para la preparación de un medicamento para una indicación terapéutica específica, nueva e inventiva. Naturalmente solo es posible patentar estas invenciones cuando reúnen los requisitos de patentabilidad. Esta Decisión de la Alta Cámara de Recursos vino a suplir el vacío existente en relación a la segunda indicación terapéutica, y si bien no especificó si el segundo uso se limitaba exclusivamente al tratamiento de otra enfermedad tampoco establecía tal limitación.

La redacción es importante pues aquellas del tipo "uso del compuesto o sustancia X para el tratamiento de una enfermedad Y" se considerarían sin aplicación industrial, ya que lo que tiene tal aplicación es la preparación del medicamento y tal redacción solo protege un método de tratamiento del cuerpo humano.

Aún se podría pensar que las **reivindicaciones** de tipo **suizo** quedarán afectadas por la objeción de falta de novedad al tratarse del mismo medicamento sobre el que ya se había patentado una primera indicación.

Sin embargo, esta misma línea se sigue en la Sentencia de 4 de julio de 1985 de la High Court of Justice británica (John Wyeth Brother Ltd's Application, RPC, 1985, 545), en la que se acepta la **reivindicación** del procedimiento en la forma suiza. En aras de un enfoque común en la legislación europea de **patentes** se consideró que el uso final nuevo confería novedad a la **reivindicación**.

Las posteriores decisiones de la EPO confirmaron la patentabilidad de las segundas o ulteriores indicaciones terapéuticas, si bien sobre **reivindicaciones** de tipo **suizo** que se dirigen al uso de una sustancia o compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, siempre que, como resulta imprescindible, se trate de una aplicación terapéutica nueva y que conlleve actividad inventiva. Tal uso puede reivindicarse bien en la forma de una aplicación (o uso) de una sustancia o composición para la fabricación de un medicamento o bien en la forma de un procedimiento (o método) para la fabricación de un medicamento caracterizado por el uso de dicha sustancia (Decisión T 958/94, de 30 de septiembre de 1996).

La cuestión se solventó definitivamente con la revisión CPE 2000, que desde 2007 permite las **reivindicaciones** para las segundas y ulteriores indicaciones farmacéuticas tal y como antes se había permitido la **reivindicación** de la primera indicación farmacéutica (purpose-limited product claims). Se trata de **reivindicaciones** del tipo:



"Compuesto X para el tratamiento de la enfermedad Y" o "Compuesto X para su uso en el tratamiento de la enfermedad Y".

Y respecto a la posibilidad de la redacción de **reivindicaciones** de tipo **suizo** como alternativa o adicionalmente, ya reconocidas anteriormente (G 5/83, EISA/Second medical indication, OJ 1985, 64), la Alta Cámara de Recursos ha sostenido desde su decisión G 2/08 que, cuando la **reivindicación** tiene por objeto un nuevo uso terapéutico de un medicamento, tales **reivindicaciones** no pueden tener el formato de una **reivindicación** de tipo **suizo** tal como fue instituido por la decisión de G 5/83. Como el art. 54 (5) CPE 2000 permite ahora **reivindicaciones** de producto limitadas por su propósito o purpose-limited product claims para cualquier ulterior uso específico de un medicamento conocido, el vacío legal existente en las disposiciones de la CPE 1973 se ha llenado. En este aspecto la decisión no tiene efecto retroactivo en relación a las **patentes** de tipo **suizo**.

Según el artículo 1 de la Decisión del Consejo de Administración de 28 de junio 2001 en relación al artículo 7 del Acta de Revisión del CPE de 29 de noviembre de 2000, el art. 54 (5) CPE 2000 es aplicable a las solicitudes de **patentes** europeas pendientes en el momento de la entrada en vigor del CPE 2000, en la medida en que una decisión sobre la concesión de la **patente** no se ha tomado todavía (T 1127/05, de 15 de enero de 2008, T 406/06 de 16 de enero de 2008).

La redacción vigente del artículo 54, modificado por el art. 1.19 del Acta de 29 de noviembre 2000, y en especial de su apartado 5, es la siguiente (énfasis añadido):

Artículo 54. Novedad.

1. Se considera que una invención es nueva cuando no está comprendida en el estado actual de la técnica.
2. El estado actual de la técnica está constituido por todo lo que antes de la fecha de depósito de la solicitud de **patente** europea se haya hecho accesible al público por una descripción escrita u oral, una utilización o por cualquier otro medio.
3. Se entiende también comprendido en el estado actual de la técnica el contenido de solicitudes de **patente** europea tal como hayan sido presentadas, cuya fecha de presentación sea anterior a la que se menciona en el párrafo 2 y que sólo hayan sido objeto de publicación en dicha fecha o en una fecha posterior.
4. Lo dispuesto en los párrafos 2 y 3 no excluirá la patentabilidad de cualquier sustancia o composición comprendida en el estado actual de la técnica para la utilización en uno de los métodos indicados en el artículo 53, apartado c), a condición de que su utilización para cualquiera de esos métodos no esté comprendida en el estado actual de la técnica.
5. Los párrafos 2 y 3 no excluirán ya la patentabilidad de una sustancia o un compuesto de los señalados en el párrafo 4 para toda utilización específica en todo método de los señalados en el artículo 53, apartado c), a condición de que esta utilización no esté comprendida en el estado actual de la técnica.

El artículo 54 (4) CPE 2000, a diferencia del apartado 5 de dicho precepto, resulta también aplicable a las **patentes** europeas ya concedidas antes de su entrada en vigor ("Table on the transitional provisions of the EPC 2000", Special edition No. 1 OJ EPO, 2007, en relación a lo dispuesto en el artículo 7, apartados 1 y 2, del Acta de Revisión de 29 de noviembre 2000).

Analizaremos no obstante la cuestión controvertida sobre la base del CPE 1973 atendiendo al texto vigente a la fecha de interposición de la demanda de nulidad, y a que el artículo 54 (5) CPE 2000 no resulta aplicable a **patentes** ya concedidas, si bien las conclusiones no difieren, según se expondrá.

Se planteaba no obstante la posibilidad de que se establecieran subcategorías dentro de una segunda o ulterior indicación. Así, en Gran Bretaña se mantuvo inicialmente que para que una **reivindicación** de tipo **suizo** fuera admisible, debía referirse a una nueva indicación terapéutica y no solo a la mejora en el uso ya existente, como la mejora en el régimen de dosis (Bristol-Myers Squibb v. Baker Norton Pharmaceuticals NaPro Biotherapeutics, 2001, RPC 1, CA).

La EPO determinó lo que debería comprender una **reivindicación** de este tipo en determinados casos o subcategorías, como grupos de personas (T 4/98, OJ 2002, 139 SEQUUS/Liposome compositions):

- a) un compuesto o composición definidos;
- b) una enfermedad específica objeto del tratamiento; y
- c) un grupo específico de individuos a tratar.



Si bien el grupo de individuos afectado puede ser evidente atendiendo a la **reivindicación**, en algunos casos puede ser necesario especificar en concreto el grupo de pacientes, de manera que cabe la posibilidad de que un subgrupo pueda resultar comprensivo de una nueva indicación médica si se distingue de la previa indicación conocida y el subgrupo se relaciona con el tratamiento, siempre que su selección no se considere arbitraria.

Otro supuesto específico de subcategoría de ulterior indicación médica susceptible de ser patentada se muestra en los casos de dosificaciones o de régimen de dosificación. Cabe plantearse aquí si nos encontramos ante dicha subcategoría de ulterior indicación médica susceptible de ser patentada o bien se trata de un método de tratamiento que debería quedar excluido.

En un principio las dosificaciones fueron rechazadas en cuanto se basan en un método para la administración de un medicamento, que es la actividad propia de un médico. Sin embargo en 2004 la EPO (T 1020/03, OJ 2007, 204, GENENTECH/ Método de administración de IGF-1) aceptó la patentabilidad de un régimen de dosificación a través de la **reivindicación** de ulterior indicación médica. A tal efecto se tenía en cuenta el coste que supone la investigación de nuevas formas de administración de fármacos y el beneficio que ello puede reportar para los pacientes. Con la protección por medio de **patente** se fomenta así la investigación de los modos de administrar medicamentos ya conocidos para indicaciones también conocidas.

En GENENTECH la EPO destacó que la decisión G 5/83 (ESIAI) se refería al uso de un medicamento para el tratamiento de una nueva enfermedad, pero esto solo resulta significativo en cuanto la mayoría de las **reivindicaciones** de ulterior indicación médica se refieren a nuevas enfermedades, ya que en tal caso hay más probabilidades de que exista novedad y actividad inventiva que en el caso de una modificación menor del tratamiento ya conocido para una determinada enfermedad. Sin embargo, la lógica de esta decisión debía ser igualmente aplicable a cualquier otro uso de la composición.

Lo cierto es que el criterio sostenido en GENENTECH no fue un caso aislado, de manera que se consideró que determinadas subcategorías relacionados con la administración de un medicamento conocido para una indicación también conocida podrían ser considerados como invención nueva (T 36/04 y T 1399/04, entre otros).

Los tribunales británicos (Court of Appeal, Actavis U.K. Ltd. v. Merck, 2008, EWCA, Civ. 444), apartándose del precedente adoptado en Bristol-Myers Squibb, admitieron la patentabilidad de estas invenciones, siguiendo la decisión adoptada por la EPO en GENENTECH (T 1020/03).

En Alemania (BGH, Sentencia de 19 de diciembre de 2006, "Carvelidol II", X ZR 236/01) se plantearon dudas no tanto sobre la patentabilidad del régimen de dosis sino sobre la redacción de las **reivindicaciones**, de manera que la **reivindicación** debía cubrir los pasos para preparar una composición apropiada para tal régimen de dosificación. En la doctrina (GRUBB-THOMSEN) se aconsejaba la solicitud en un formato como el siguiente: "El uso del compuesto X en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad Y en el que el medicamento se prepara para ser administrado en un esquema de dosificación Z".

Finalmente la Alta Cámara de Recursos de la EPO (G 2/08 KOS LIFESCIENTES/Dosage regimen) admitió las **reivindicaciones** cuya única característica no comprendida en el estado de la técnica sea su régimen de dosificación. El "uso específico" puede comprender algo más que el tratamiento de una enfermedad diferente, como es el caso del régimen de dosificación, sin perjuicio de que deban concurrir para su patentabilidad los requisitos de novedad y actividad inventiva en cuanto el régimen de dosificación debe diferir de lo descrito en el estado de la técnica y reflejar una enseñanza técnica distinta.

En atención a lo expuesto, no apreciamos obstáculo a la patentabilidad de este tipo de invenciones. Si bien las decisiones adoptadas por la EPO no resultan vinculantes, debe valorarse su labor armonizadora en el régimen de **patentes** y la necesidad de procurar una aplicación uniforme del CPE, y esto adquiere especial relevancia en la interpretación del alcance de las exclusiones de patentabilidad. Ello sin perjuicio de que, ante el conocimiento de casos concretos y al verificar la novedad o la actividad inventiva, los tribunales atiendan a las alegaciones y medios de prueba de los que las partes se sirvan en cada procedimiento y puedan llegar a conclusiones diversas, lo que sucede, no ya con respecto a las decisiones de la EPO, sino con relación a resoluciones de cualesquiera otros tribunales.

Por otra parte no hay duda de los avances que puede reportar la investigación en este ámbito, que requiere importantes inversiones, sin las cuales se dificultaría la obtención de aquellos beneficios que afecten a la administración de medicamentos para indicaciones ya conocidas. Piénsese como ejemplo en los casos de enfermedades graves o crónicas en las que los pacientes utilicen determinados fármacos que les permitan sobrevivir y generen efectos secundarios indeseables. La investigación en este campo puede verse favorecida admitiendo subcategorías dentro de las **patentes** de segunda o ulterior indicación en las que la única característica novedosa, como el régimen de dosis, se refiera a la administración de una



sustancia o compuesto ya conocido para el tratamiento de la enfermedad y ello representará sin duda un importante beneficio para los pacientes, mejorando su calidad de vida al reducirse o suprimirse dichos efectos secundarios. Naturalmente sin perjuicio de la necesidad de que concurren los requisitos de novedad y actividad inventiva, cuyos presupuestos no deben sufrir alteración alguna en su apreciación pues, en definitiva, tal régimen de dosis debe reflejar una enseñanza técnica distinta.

Hemos de añadir sobre la mención que se hace de la STJUE de 18 de octubre de 2011, caso *Brüstle*, as. C-34/10, para justificar la posibilidad de apartarse de las Decisiones de la EPO (de lo que nadie duda) que la propia sentencia cita la Decisión de la Gran Sala de Recurso de la EPO de 25 de noviembre de 2008, G 2/06, WARF, que declaró que estaba prohibido conceder **patentes** sobre la base de **reivindicaciones** que solo puedan obtenerse con ayuda de un método que necesariamente implique la destrucción de embriones humanos que estén en el origen de dichos productos, aunque dicho método no forme parte de las **reivindicaciones**.

La polémica sobre las denominadas **patentes** WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) deriva de los descubrimientos de J. Thomson (Science, 6-11-1998) relacionados con líneas de células madre embrionarias (hES Cells) y su procedimiento de obtención, que dieron lugar a la concesión de tres **patentes** (US 5.843.780, US 6.200.806 y US 7.029.913) por la USPTO, de las que era titular la citada fundación. En Europa, la Oficina de **Patentes** británica, ya en 2003, no concedía **patentes** sobre procedimientos para obtener células madre embrionarias por estar comprendidas en la exclusión de patentabilidad relativa a la utilización de embriones con fines industriales o comerciales. Las células pluripotentes, que no poseen capacidad para desarrollar un ser humano, no estarían incluidas en dicha exclusión.

La sentencia del Tribunal de Justicia mantiene los criterios de la citada Decisión (§ 45 y 51) y se pronuncia en el mismo sentido que la EPO sobre la exclusión de patentabilidad de la que conocía en ese caso.

En definitiva, sin perjuicio de la posibilidad de apartarse de las mismas, es preciso considerar la especial relevancia que debemos otorgar a las decisiones de las Cámaras de Recursos de la EPO para la interpretación de las normas del Convenio, por su valor doctrinal. Se establece en el Convenio un sistema semejante al jurisdiccional y la necesaria independencia de las Cámaras de Recursos (art. 23 CPE) e incluso se ha considerado en la doctrina que las Cámaras de Recursos cumplen con los requisitos para ser consideradas un tribunal a los efectos del artículo 6 del CEDH [Artículos 116 (4) y 128 (4) CPE]. Los esfuerzos armonizadores en este ámbito pasan por la adaptación de las leyes nacionales al Convenio (en lo que se ha denominado "cold harmonisation", por Haertel, K., *Harmonisation of National Patent Law by European Patent Law*, [1983] p. 719.) y por los intentos de aplicación e interpretación uniforme efectuados por las autoridades y por los tribunales nacionales. De este modo, y en relación a las Directrices de Examen, también el Tribunal Supremo ha considerado acertado seguir las pautas interpretativas de la EPO (STS de 27 de abril de 2011).

Y aunque el apartado 5 del artículo 54 CPE 2000 no es aplicable a las **patentes** concedidas con anterioridad a su entrada en vigor, la evolución que en este aspecto hemos descrito permite aceptar las invenciones relativas al régimen de dosis como subcategoría de las de segunda o ulterior indicación según éstas venían siendo admitidas. No entendemos, por lo tanto, que se trate de una interpretación contraria al CPE 1973, pese a la ausencia de una regulación expresa, atendiendo a los antecedentes expuestos y a lo que señalaremos a continuación.

La interpretación que la EPO realizó de la "aplicación terapéutica nueva e inventiva" en virtud del CPE 1973 resulta equivalente al "uso específico" que ahora contempla el artículo 54 (5) CPE 2000, de modo que puede comprender indicaciones médicas que difieren del estado de la técnica únicamente en el régimen de dosificación. No se justifica una interpretación restrictiva de estos términos limitada solo a una enfermedad aún no tratada con una sustancia o composición conocida.

El alcance de esta protección de la segunda indicación y la exclusión de patentabilidad prevista en el artículo 52 (4) CPE 1973 no deben analizarse aisladamente, ya que constituyen aspectos complementarios.

En los trabajos preparatorios de la revisión del CPE el "uso específico" al que se refiere el artículo 54 (5) CPE 2000 se equiparó al ámbito de protección que proporcionaba una **reivindicación** de tipo **suizo** (MR/18/00). Lo que se pretendía no es otra cosa que la jurisprudencia de la Alta Cámara de Recursos quedara reflejada en el Convenio (MR/24/00). Así, el nuevo artículo 54 (5) CPE viene a reflejar la doctrina emanada de las decisiones de las Cámaras. De hecho, lo que se ha denominado "subcategorías" dentro de la segunda y ulterior indicación venía siendo reconocido en dichas decisiones, como era el caso de un grupo novedoso de individuos, según hemos visto (T 893/90, de 22 de julio de 1993; T 233/96, de 4 de mayo de 2000), nuevas vías o modo de administración (T 138/95, de 12 de octubre de 1999; T51/93, de 8 de junio de 1994) o el efecto técnico diferente de una aplicación verdaderamente nueva (T 254/93). Y no podemos dejar de mencionar la ya citada Decisión T 1020/03 en cuanto al reconocimiento de una terapia específica como ulterior indicación médica. No hay

motivo para establecer distinción alguna en relación a las **reivindicaciones** que comprenden un nuevo régimen de dosificación respecto a otros usos específicos también reconocidos en las decisiones de las Cámaras.

No obstante la Decisión de la Alta Cámara de Recursos G 2/08, de 19 de febrero de 2010 (6.3), mostró la preocupación por la ampliación de los derechos de **patente** que podía derivarse de **reivindicaciones** cuya novedad se funde exclusivamente en el régimen de dosificación, es decir, lo que se conoce como "evergreening". Por ello considera importante valorar adecuadamente la novedad y la actividad inventiva, de manera que si se trata de una simple selección comprendida en las enseñanzas de una información anterior más amplia incluida en el estado de la técnica, la novedad solo puede admitirse si se cumplen los criterios desarrollados en relación a las **patentes** de selección. De igual modo debe exigirse que el régimen de dosificación surta "un efecto técnico concreto" en comparación con lo ya descrito. Ese "nuevo efecto técnico" será tenido en cuenta a la hora de examinar el carácter inventivo de la **patente**. Es esta cuestión donde más frecuentemente encontraremos los problemas con un nuevo régimen de dosis.

Examinaremos dichos problemas a continuación siguiendo el orden establecido en el recurso.

OCTAVO. Valoración del Tribunal sobre la falta actividad inventiva en la **patente** ES 774.

Debemos destacar en primer lugar que los argumentos empleados en el recurso se refieren en muchas ocasiones indistintamente a diversas características técnicas (indicación del principio activo; vía de administración; dosis) y resultan contradictorios, pues se sostiene que ninguna enseñanza en el estado de la técnica encaminaba al experto en la materia a usar finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica y al mismo tiempo se nos indica que los documentos que reflejaban el estado de la técnica conducían a usar una dosis de finasterida bastante más elevada (5 mg/día). Lo cierto es que la propia **patente** controvertida, en su descripción, señala que ya se había divulgado la utilización de la finasterida como principio activo eficaz para el tratamiento de la alopecia androgénica y se refiere a esas dosis.

No se trata por tanto de determinar el modo en el que actúa la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica y las dudas que, como veremos, surgen sobre ese modo de actuación (no sobre su eficacia), sino de comprobar si existía una divulgación previa a la fecha de prioridad sobre la indicación del principio activo, la finasterida, en el tratamiento de la alopecia androgénica. Y así se expresaba en la propia descripción de la **patente** controvertida:

La utilidad de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica y el carcinoma prostático se pone de manifiesto en los siguientes documentos: EP 0 285.382, publicado el 5 de octubre de 1988; EP 0 285 383, publicado el 5 de Octubre de 1988; la **patente** canadiense nº 1.302.277 y la **patente** canadiense nº 1.302.276. Las dosificaciones específicas ejemplificadas en las descripciones citadas anteriormente oscilaron de 5 a 2000 mg por paciente y día. (columna 1, líneas 61 y ss.).

Y la **patente** WO 92/02225 (doc. núm. 7 de la contestación a la demanda de infracción) menciona la **patente** EP'382 como documento que divulga el uso de la finasterida como útil para el tratamiento de la alopecia androgénica (pg. 5, l. 28-32).

Es decir, la indicación de la finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica no solo era conocida, y por lo tanto no era una característica novedosa, sino que se encontraba protegida por la citada **patente** EP'382.

El artículo de Sudduth (Sudduth, S.L. y Koronkowski, M.J., Pharmacotherapy, 1993, 13 (4), pgs. 309 a 329) señala que la finasterida podría ser útil para el tratamiento de otras alteraciones mediadas por la dihidrotestosterona (DHT), como la calvicie de pauta masculina, lo que debía ser investigado y, al referirse a los ensayos de Diani, indica que sus resultados sugieren un papel de la finasterida en el tratamiento de la calvicie y que la combinación de finasterida y minoxidil puede ser más eficaz que cada agente individualmente. Esto supone que se había divulgado el uso de finasterida para el tratamiento de la calvicie y el hecho de que se considerase más eficaz la combinación con minoxidil en absoluto desvirtúa tal apreciación, pues lo relevante no es si una combinación es más eficaz o no, sino si se daba a conocer que la finasterida se encontraba indicada para el tratamiento de la enfermedad. Esta y no otra conclusión hemos de alcanzar cuando el documento Sudduth valora los ensayos de Diani y considera que sus resultados sugieren (es decir, proponen o manifiestan con razones algo para conocimiento de alguien, según los términos científicos habituales) un papel de la finasterida en el tratamiento de la calvicie. Atendiendo pues a la opinión de Sudduth, los ensayos de Diani dan a conocer la citada indicación de la finasterida. Es más, nos referiremos también a la **patente** solicitada por Diani, (WO 92/02225, T. VI, ff. 286 y ss.) que, reivindicando una combinación de finasterida y agentes de apertura del canal de potasio (como minoxidilo), describe la eficacia de la finasterida, pues parte de dos sustancias o compuestos que deben ser por sí eficaces, y ello para aprovechar la sinergia de la combinación.

En definitiva, y en cuanto se refiere a la indicación médica, no se alcanza a comprender que los citados artículos lleven a una conclusión contraria a lo divulgado a este respecto por la **patente** EP'382.



Por otra parte se viene en el recurso a aplicar el denominado "teaching away", de manera que los documentos que divulgaban la indicación terapéutica del principio activo para el tratamiento de la alopecia androgénica ya no debían ser considerados porque otros al parecer rechazaban o "se apartaban" al menos de tal indicación. Sin embargo, como hemos avanzado, no puede extraerse tal conclusión.

El referido concepto no tiene otra aplicación que la apreciación del requisito de actividad inventiva en cuanto el estado de la técnica lleve a un experto en la materia lejos de la utilización propuesta por la invención reivindicada. No se trata por lo tanto con este criterio - en cuanto criterio para apreciar indiciariamente la existencia de actividad inventiva - de relacionar documentos anteriores y posteriores, sino de observar si el estado de la técnica nos dirige en un sentido opuesto a la **patente** controvertida, lo que confirmaría la actividad inventiva. Esto es importante, como veremos más adelante, pues las enseñanzas que lleven al experto en la materia en una dirección distinta de la seguida en la invención reivindicada deben ser lo suficientemente relevantes y concluyentes como para representar una nueva conformación del estado de la técnica en la fecha de prioridad lo que, como veremos, no sucede en este caso.

En suma, una cosa es determinar el estado de la técnica más próximo, para lo cual los documentos deben ser considerados como un todo, y otra servirse de un criterio que permita valorar la actividad inventiva de manera que, una vez establecido el estado de la técnica, se observe que éste se aparta de la invención a la que afecta la **patente** controvertida ("teaching away"), como enseñanza que nos aleja del mismo, lo que refuerza la apreciación del citado requisito de patentabilidad. El denominado "teaching away" no es un modo de determinar el estado de la técnica o aquello que hubiera sido previamente divulgado (análisis de los documentos pertinentes como un todo en la fecha de prioridad o de solicitud) sino un criterio para apreciar la actividad inventiva una vez determinado dicho estado de la técnica más próximo. Y hemos de reiterar que los documentos que conforman el estado de la técnica contemplados en su conjunto de ningún modo llevaban a considerar que la finasterida no estaba indicada en el tratamiento de la alopecia androgénica, sino todo lo contrario.

En suma, lo que rechazamos es la previa conformación que se hace del estado de la técnica para poder emplear después el argumento del teaching away.

Incluso tal conclusión resultaría contradictoria con la propia descripción de la **patente** ES`774 al establecer el estado de la técnica más próximo, según hemos observado:

La utilidad de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica y el carcinoma prostático se pone de manifiesto en los siguientes documentos: EP 0 285.382, publicado el 5 de octubre de 1988; EP 0 285 383, publicado el 5 de Octubre de 1988; la **patente** canadiense nº 1.302.277 y la **patente** canadiense nº 1.302.276. (columna 1, líneas 61-67)

Otra cosa es la apreciación de dicho criterio en relación al régimen de dosificación, pero el recurso va entremezclando argumentos sobre distintas características técnicas en su afán por ampliar indiscriminadamente el alcance de la invención. Debemos descartar que la indicación de la finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica sea una característica que no esté comprendida en el estado de la técnica más próximo. Y lo mismo debemos señalar de la vía de administración, a lo que en fundamento precedente nos hemos referido.

En realidad el recurso viene a alterar por completo el problema técnico al que se refiere la **patente**, que no sería otro que optimizar la eficacia en la administración (no en la vía de administración) del principio activo o en la utilización del principio activo. Un principio activo ya conocido para una indicación médica ya conocida.

La cuestión es que tal optimización o "mejora", según los propios términos del recurso, no es otra cosa que la aplicación de las buenas prácticas clínicas en relación a la eficacia y seguridad del medicamento. Y así lo manifiesta la propia descripción de la **patente** ES 744:

"En el tratamiento de la alopecia androgénica [...] sería deseable administrar a un paciente la dosis mínima posible de un compuesto farmacéutico manteniendo aún la eficacia terapéutica" (columna 2, líneas 3 a 8).

La actividad inventiva implica que la invención no resulte del estado de la técnica de una manera evidente para un experto en la materia. Dicha evidencia u obviedad significa que no va más allá del progreso normal de la tecnología, sino que sencillamente se deriva simple o lógicamente del estado de la técnica anterior, de forma que no supone ejercicio de destreza o habilidad alguna más allá de lo que sería esperado del experto en la materia (Directrices de Examen EPO, 2010, Parte C, IV, 11.4).

Esta circunstancia ya bastaría para descartar la existencia de actividad inventiva, atendiendo a lo expuesto, aunque agotaremos el análisis de dicho requisito.



En absoluto comprende dicho problema técnico el evitar efectos secundarios, aspecto éste ajeno por completo a la invención. Ante la escasa definición del problema técnico, parece que se intenta reformular éste a través del recurso, pero ello sin fundamento alguno en la **patente** controvertida. Naturalmente un régimen de dosis puede servir para solucionar tal problema, como hemos visto, pero no es esta la cuestión que se plantea en este caso. La descripción de la **patente** no identifica en modo alguno tal problema técnico. Un determinado régimen de dosificación puede constituir la solución a problemas no resueltos derivados de los efectos secundarios del medicamento o servir para mejorar su tolerancia, pero no es este el caso, en el que lo que se pretende no es más que proteger la menor dosis que permita mantener la eficacia en el tratamiento de la enfermedad lo que, por otra parte, es algo común a todo medicamento como norma de buena práctica clínica.

También hemos de advertir que la descalificación que efectúa el recurso sobre la experiencia profesional de Doña. Amanda Leocadia, perito que informó a instancia de las apeladas, resulta injustificada. Su intervención en la evaluación de proyectos de investigación y su condición de miembro del Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y del Instituto de Salud Carlos III muestran una específica cualificación en relación a la materia controvertida, que no es otra que el régimen de dosis, especialmente relacionada con los ensayos clínicos y la actividad investigadora. Esclarecedora resulta la distinción que realiza en su informe en relación a la relevancia de los distintos documentos comprendidos en el estado de la técnica, pues no toda investigación tiene el mismo alcance y relevancia.

Por otra parte el destacado papel que atribuyen las recurrentes Don. Ignacio Teodoro debe ser contemplado con reservas, dadas las prolongadas relaciones que ha venido manteniendo con MERCK, lo que pone en duda su imparcialidad. Más en concreto, el propio Don. Ignacio Teodoro señala en su informe (T. III, f. 1101) que el trabajo de Thigpen, en el que se sustentan las alegaciones de Merck, fue publicado por su grupo y como asesor de especialista de Merck sugirió en qué se deberían centrar los esfuerzos en la investigación (50), manifestaciones que se sustentan como apoyo a las tesis de MERCK.

NOVENO. Conforme a lo dispuesto en el artículo 56 CPE se considera que una invención entraña una actividad inventiva si aquella no resulta del estado de la técnica de una manera evidente para un experto en la materia.

El método utilizado por la EPO "problem-and-solution approach" (Guidelines for Examination, 2010, C-IV, 11-5-2) considera el problema técnico a resolver como noción esencial a la hora de valorar la actividad inventiva. También las Directrices de examen de la OEPM contemplan dicho método como uno de los posibles para evaluar la actividad inventiva (E, apartado 6.5). Los criterios utilizados a este respecto son, en lo sustancial, coincidentes.

De acuerdo con la Regla 42 c) del CPE, y de la Parte C-II, 4.5 de las Directrices de examen de la EPO, es necesario que en la descripción se identifique el problema técnico a resolver, aunque las Directrices de examen de la EPO, por su parte, señalan que el CPE "no requiere ni explícita ni implícitamente que una invención, para ser patentable, tenga que implicar algún progreso técnico o ni siquiera ningún efecto útil" (ver Parte C-IV, 1.3). En consecuencia es posible que invenciones que simplemente son alternativas a otras invenciones existentes puedan ser patentables.

La invención es evidente cuando no vas más allá del progreso normal de la tecnología, sino que se deduce simple o lógicamente del estado de la técnica, es decir, que no supone el ejercicio de alguna habilidad o capacidad más allá de la que se espera de un experto en la materia.

Para evaluar si una invención es evidente, la invención reivindicada se debe considerar como un todo, con todas las características técnicas (que deban ser tenidas en cuenta) en combinación, y el estado de la técnica se debe considerar como un todo, resultando posible combinar dos o más elementos del estado de la técnica.

El estado de la técnica más cercano es el elemento único del estado de la técnica a partir del cual resultará más convincente el razonamiento que se utiliza como punto de partida para argumentar la falta de actividad inventiva.

Por otra parte tiene que haber una motivación en el estado de la técnica. La invención es evidente si un elemento del estado de la técnica induce al experto en la materia a modificar, combinar o sustituir los elementos de uno o más documentos del estado de la técnica para llegar a la invención reivindicada.

Con arreglo al test "could/would" la cuestión es si el experto en la materia hubiera llegado a un resultado comprendido dentro del objeto reivindicado sin usar su capacidad inventiva.

No deben tenerse en cuenta los conocimientos aportados por la invención reivindicada a fin de evitar un análisis ex post facto, pero sí lo que el propio solicitante reconoce como conocido, tanto en la descripción como en las **reivindicaciones** (Directrices OEPM, 6.5.3.2.1).



El experto en la materia es una figura hipotética con competencias normales en la técnica y que está al corriente de lo que era conocimiento general común en la técnica en la fecha de presentación o de prioridad en su caso.

Atendiendo al modo en el que se configura la actividad inventiva a los efectos de analizar cualquier **patente** controvertida debemos partir de los presupuestos en que se sustenta el recurso en este aspecto, que son reflejo de los dictámenes periciales elaborados a su instancia.

Como hemos señalado, el problema técnico se define con extraordinaria amplitud. Así en el informe Iñigo Carmelo (nos referiremos directamente a los informes por el apellido de su autor) (T. IV, ff. 1407 y ss., pg. 40) se contempla como problema técnico el encontrar un fármaco de administración oral que sea útil en el tratamiento de la alopecia androgenética. Reprocha el recurso a la sentencia (y al auto dictado por la Sec. 15ª de la Audiencia Provincial de Barcelona en sede de medidas cautelares) que en la definición del problema técnico se haga referencia a la solución, cuando uno de las características que se incluyen en la **reivindicación** es la vía oral de administración, incluida aquí también en el problema técnico. En el informe Aida Florencia - Teresa Beatriz (T. IV, ff. 1733 y ss, pg. 39) se dice que el problema técnico al que se enfrenta la invención podría ser el de proporcionar un medicamento eficaz para el tratamiento de la alopecia androgénica en una persona adaptado para su administración por vía oral que comprenda finasterida, y señala que la solución consiste en el uso de finasterida en la fabricación de un medicamento para vía oral para el tratamiento de la alopecia androgénica en una persona en dosis comprendida entre 0.05 y 1 mg/día. Al margen de que la dosis mg/día no esté comprendida en la **reivindicación**, que se refiere solo a mg sin pauta temporal, prácticamente se define el problema en los mismos términos que la solución, a excepción de la dosis.

Y es que hemos comprobado que en realidad nos encontramos ante una **patente** de régimen de dosis, puesto que las características que no sean novedosas o las características que no sean técnicas no pueden tenerse en cuenta para comprobar la diferencia entre el estado de la técnica más próximo y la invención reivindicada. Lo que ya es conocido o ha sido divulgado (indicación del compuesto, forma de administración e, incluso, dosis) resulta evidente en cuanto no requiere esfuerzo inventivo alguno para el experto en la materia. Se trata de una **patente** de subcategoría de ulterior indicación reivindicada en la forma suiza tal y como se venía haciendo.

En el caso que nos ocupa, en consecuencia, la **patente** reivindica un régimen de dosis que se refiere a un compuesto conocido que se utiliza para una indicación médica también conocida.

El informe Iñigo Carmelo añade (pg. 43) que la persona experta en la materia, en la fecha de prioridad, nunca hubiera considerado la finasterida como un medicamento para el tratamiento de la calvicie, llegando a prescindir incluso de lo que nos enseña la misma descripción de la **patente** controvertida (ES`774). En el mismo sentido el Informe Ignacio Teodoro (T. III, ff. 1085 y ss., pg. 23) considera, en referencia al Documento Diani, que la finasterida oral sola a una dosis de 0,5 mg/día en monos no tiene efecto significativo sobre el crecimiento del pelo y a semejante conclusión llega el Informe Aida Florencia - Teresa Beatriz (pg. 22).

Los planteamientos expuestos prescinden por completo de la descripción de la **patente** controvertida, que no define expresamente, pero sí permite identificar el problema técnico de modo objetivo, aspecto que ya hemos analizado. Por lo tanto hay que tener en cuenta también lo que la propia descripción reconoce como conocido.

Y en la descripción de la **patente** EP`382 (T. III, ff. 733 y ss.) literalmente se señala: "[.] la presente invención se refiere principalmente al suministro de un método de tratamiento de las condiciones hiperandrogénicas de la alopecia androgenética, incluyendo la alopecia de pauta masculina, acné vulgar, seborrea, e hirsutismo femenino mediante la administración tópica, y un método para tratar todas las condiciones anteriores así como la hiperplasia benigna de próstata, mediante la administración sistémica de los compuestos novedosos de la presente invención. Por ello, la presente invención también se refiere al suministro de fórmulas farmacéuticas sistémicas y tópicas adecuadas para su uso en los métodos novedosos de tratamiento de la presente invención".

La eficacia de la finasterida administrada por vía oral (modo de administración sistémica) para el tratamiento de la alopecia androgénica no solo se había divulgado sino que su utilización estaba protegida como **patente**.

Y si antes nos hemos referido a la propia descripción de la **patente** controvertida ahora mencionaremos la **patente** que solicitó Diani, WO 92/02225 (T. VI, ff. 286 y ss.), en cuya descripción se indica que la utilización de 17 β (N-tercbutilcarbamoil)-4-aza-5- a-androst-1-en-3-ona (finasterida) para el tratamiento de la alopecia androgénica se ha descrito en la solicitud de **Patente** Europea N° 285 382 A2 (EP`382) y contempla la administración de finasterida por vía oral. Y más adelante describe lo siguiente (pg. 7, l. 10-23):

"El segundo ingrediente activo esencial de la invención sujeto es el compuesto 17 β (N-terc-butilcarbamoil)-4-aza-5-a-androst-1- en-3-ona, denominado en lo sucesivo en este documento "TBCAA") que tiene un peso molecular de 372,56. Este compuesto es un inhibidor de 5 α -reductasa y se describe en la Solicitud de **Patente** Europea 88302807.8, la Publicación N° 0285382, publicada el 5 de octubre de 1988, cedida a Merck Co.,



Inc.,Rahway, NJ. Esta publicación describe diversos análogos de TBCAA, que se describen todos como activos como inhibidores de testosterona 5 α -reductasa y, por tanto, son útiles para el tratamiento de alopecia androgénica, incluyendo alopecia masculina. La administración preferida de TBCAA es tópica. La TBCAA se puede administrar mediante cualquiera de diversas vías al igual que el agente de apertura de canal de potasio.

Las vías de administración para los dos componentes de la invención sujeto pueden ser por vía tópica, por vía oral, por vía parenteral o por vía rectal."

En los informes obrantes en las actuaciones se hace relación de los documentos relevantes en orden a determinar el estado de la técnica. Nos detendremos fundamentalmente en las cuestiones planteadas, sin necesidad de ir reproduciendo uno a uno los informes respecto a cada una de las cuestiones, ya que los grupos de informes presentados por recurrentes o recurridas coinciden en gran medida en la defensa de los respectivos intereses. Llama la atención no obstante la profusión de informes periciales en cuanto alguno de ellos se configura como contra-informe (STS 18 de julio de 2012, Rec. nº 990/2009). No obstante nos referiremos a todos los informes admitidos.

Como señala el Informe Ignacio Teodoro (pg. 6), en 1974 se publicaron los trabajos sobre los que se basa gran parte de la investigación moderna de la 5 α -reductasa. Son los de Walsh e Imperato-McGinley, que describieron el pseudohermafroditismo masculino, un trastorno genético causado por el déficit congénito de 5 α -reductasa. Estos pacientes no habían logrado sintetizar DHT en determinados tejidos debido a ese déficit heredado en el gen que codificaba la enzima. La 5 α -reductasa se une a la testosterona para convertir este sustrato en DHT. A consecuencia de estos trabajos se pensó que los inhibidores de la 5 α -reductasa podían ser útiles como fármacos para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB), el acné y la calvicie. Los individuos con déficit congénito de 5 α -reductasa han constituido el modelo biológico y genético para el desarrollo de fármacos capaces de reproducir tanto bioquímica como clínicamente dicha condición, según destaca el Informe Amanda Leocadia con cita de Sudduth (pg. 6).

En 1990 se publican los resultados de un nuevo estudio Imperato-McGinley (T. II, f. 566; Imperato-McGinley et al., Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990, 70, pgs. 777-782) realizado en pacientes, del que se desprende que dosis de finasterida entre 0.2 y 80 mg reducen en grado similar las concentraciones séricas de DHT. Demuestra además que los niveles séricos de DHT de los sujetos tratados con finasterida son similares a los del modelo biológico y genético utilizado: el pseudohermafroditismo masculino. Se sustenta de este modo la eficacia clínica en el rango 0.2-80 mg en los procesos patológicos dependientes de DHT como la hiperplasia benigna de próstata (HPB) y la alopecia de pauta masculina (Informe Amanda Leocadia , pg. 7). El Informe Aida Florencia - Teresa Beatriz (pg. 43) y el Informe Iñigo Carmelo (pg. 35) señalan que existen diferencias frente a la invención reivindicada en el rango y en la indicación terapéutica. No obstante la conclusión a la que llega el Informe Amanda Leocadia resulta correcta atendiendo al requisito de actividad inventiva que nos ocupa, en cuanto el estudio refleja la eficacia de la finasterida en humanos en los procesos patológicos dependientes de DHT, como la HBP, el acné y la calvicie, y contempla dosis bajas, que desde luego son inferiores a 1 mg. Lo que se determina es el ratio de T/DHT a dosis de 0.2-80 mg y el similar perfil al de los pseudohermafroditas masculinos. El propio Informe Ignacio Teodoro reconoce (pg. 7) que a partir del primero de los trabajos de Imperato-McGinley se pensó que los inhibidores de la 5 α -reductasa podían ser útiles para el tratamiento del agrandamiento benigno de la próstata, al acné y la calvicie, puesto que la DHT contribuía al desarrollo de la calvicie. Los afectados de pseudohermafroditismo, que no habían logrado sintetizar DHT en determinados tejidos, no presentaban calvicie de patrón masculino. En consecuencia, debemos destacar que el nivel de DHT es un indicador de la eficacia de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica.

El estudio publicado en 1990 por Gormley (T. II, f. 557; Gormley, G.J. et al., Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990, 70 (4), pgs. 1136 a 1141) se considera en el Informe Amanda Leocadia (pg. 7) como de elevada calidad metodológica, atendiendo a sus características. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, ciego y controlado con placebo en el que participan 72 voluntarios sanos entre 19 y 77 años de edad, que consiste en un diseño en dos fases denominadas de alta y baja dosificación. Tras la administración en la primera fase de dosis diarias por vía oral de 25, 50 y 100 mg. se comprobó una reducción media aproximada del 70% en los niveles de DHT. Los resultados demostraron que el fármaco era mucho más potente en humanos de lo que se esperaba a partir de los estudios con animales. En la segunda fase participaron 30 voluntarios. Los sujetos se aleatorizaron para recibir durante 14 días dosis de 0.04, 0.12, 0.2 y 1 mg de finasterida por vía oral. Los resultados mostraron una reducción media del 63-78% en los niveles séricos de DHT. Solo los sujetos que recibieron 1 mg/día de finasterida por vía oral mostraron una reducción máxima de los niveles de DHT el primer día de tratamiento. Sin embargo, a los 8 días de tratamiento, todas las restantes dosis de finasterida (0.04, 0.12 y 0.2 mg) causaron una reducción similar de los niveles de DHT (Informe Amanda Leocadia , pg. 8). En la conclusión del estudio se señala que la finasterida es bien tolerada y resulta en una supresión significativa



de la DHT sérica en todas las dosis testadas. Recuérdese que nos encontramos ante un proceso patológico dependiente de DHT.

El Informe Iñigo Carmelo (pg. 35) señala además que en el artículo de Gormley se liga la disminución de los niveles circulantes de DHT con algunas indicaciones como la hiperplasia sintomática y benigna de próstata, el cáncer de próstata y el hirsutismo, pero como hipótesis de trabajo y añade que el artículo no describe el rango de dosis específico (0,05-1,0 mg) ni la indicación terapéutica de la alopecia androgenética. En el Informe Aida Florencia - Teresa Beatriz (pg. 23) se dice que los autores del artículo concluyen que no pueden demostrarse los efectos a largo plazo de la finasterida en los niveles de DHT en los órganos diana.

Sin embargo, tanto en atención a las características y resultados del estudio expuesto, de los anteriores, así como a posteriores estudios (Sudduth 1993) consideramos que resultan justificadas las conclusiones que establece el Informe Amanda Leocadia (pgs. 9 y 10). En primer lugar, los ensayos clínicos descritos demuestran la eficacia de la finasterida en humanos en un grado superior a la observada previamente en animales. En segundo lugar, las dosis de 1 mg de finasterida producen la supresión máxima de los niveles plasmáticos de DHT en humanos y similar supresión puede lograrse con dosis inferiores a 1 mg administradas en forma repetida, sin que existan pruebas que indiquen que un aumento de dosis por encima de 1 mg mejore de manera significativa la eficacia. En tercer lugar, cualquier rango de dosis entre 0.2 y 80 mg muestra en humanos un perfil bioquímico extraordinariamente similar al existente en el déficit congénito de 5a-reductasa, lo que afecta a la eficacia en los procesos patológicos descritos dependientes de DHT.

Y debemos destacar especialmente la cuarta conclusión: los niveles séricos de DHT y sus conjugados glucurónicos son indicadores válidos de la inhibición de la 5a-reductasa por finasterida en humanos y, por tanto, de su eficacia.

Los estudios demuestran la eficacia de la finasterida oral en dosis bajas (iguales o inferiores a 1 mg) en patologías humanas dependientes de DHT y, en concreto, en la alopecia androgenética. Recuérdese que la **patente** EP' 382 tenía por objeto un método de tratamiento de las condiciones hiperandrogénicas de la alopecia androgenética, incluyendo la alopecia de pauta masculina.

Y recordemos también lo que la **patente** controvertida describe como "efecto sorprendente" descubierto:

Los solicitantes han descubierto de forma sorprendente e inesperada que una dosis diaria baja de finasterida es particularmente útil en el tratamiento de la alopecia androgénica. (C. 2, líneas 8-11).

El estudio de Sudduth (T. II, f. 540-543), citado en los informes periciales, tiene relevancia en cuanto se publica en 1993, con antelación a la fecha de prioridad de la **patente** ES' 774, de 15 de junio de 1993. El propio Informe Aida Florencia - Teresa Beatriz (pg. 21) reconoce que se trata de una recopilación de la información disponible de resúmenes y revistas científicas sobre el empleo de finasterida en el tratamiento de la HPB. El Informe Amanda Leocadia (pg. 10) señala que sus resultados muestran la eficacia en el tratamiento en dosis orales de 1 mg/día y la similitud de respuesta frente a la dosis de 5 mg/día, hasta el punto que en algunos estudios se unifican en uno solo para comparar sus resultados con el grupo placebo (Stoner 1991).

En relación a la alopecia este estudio hace referencia al publicado por Diani en 1992 (T. II, f. 590-599; Diani, A.R. et al., Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1992, 74, pgs. 345 a 350) sobre el tratamiento de la calvicie. Se trata de un estudio sobre los efectos de la administración oral de finasterida, sola o en combinación con minoxidil, en el crecimiento del pelo en macacos de cola de muñón con alopecia.

Los informes presentados a instancia de Merck (Ignacio Teodoro , pg. 23; Aida Florencia - Teresa Beatriz , pg. 22; Iñigo Carmelo (pgs. 36-37) contienen objeciones a este estudio. A tal efecto, destaca el Informe Iñigo Carmelo que todos los experimentos se hicieron en monos. Al margen de que en otros estudios citados los ensayos se hicieron con humanos y que no se está analizando el requisito de la novedad, sino la actividad inventiva, esta concreta objeción tiene respuesta en el Informe Amanda Leocadia (pg. 17), que señala el empleo de un modelo experimental en macacos se debe a que su fisiopatología es similar a la humana. El propio Informe Ignacio Teodoro (pg. 16) reconoce que los macacos de cola de muñón muestran una alopecia similar a la que se observa en humanos, aunque tanto la hembra como el macho muestran una alopecia similar.

Por otra parte se señala (Aida Florencia - Teresa Beatriz , pg. 22) que uno de los cinco macacos tratados con finasterida no respondió al tratamiento. Sin embargo, Don. Ignacio Teodoro reconoció en su declaración en el acto de la vista que es frecuente que parte de la muestra en un ensayo no responda al tratamiento (05:57:09), al igual que Doña. Amanda Leocadia (02:28:23). En el mismo estudio Sudduth (como recoge el Informe Amanda Leocadia , pg. 10 in fine) se señala que, independientemente de la dosis, no todos los pacientes tratados responden, sin que sea posible predecir qué pacientes responderán al tratamiento y cuáles no.



Otra objeción en el Informe Iñigo Carmelo (pg. 36) se refiere a que en el ensayo de Diani se emplearon dosis orales de finasterida de 0.05 y 0.2 mg/kg de peso del animal y sobre este aspecto incide también el Informe Aida Florencia - Teresa Beatriz (pg. 22), por lo que la dosis resultaría superior en humanos. Sin embargo, los ensayos clínicos acreditaron que la finasterida se mostraba con excepcional potencia en humanos y que dicha potencia es aún mayor en humanos que la observada previamente en animales y así hemos hecho referencia anteriormente a esta cuestión, que se recoge en el Informe Amanda Leocadia (pg. 9) con referencia a los estudios de Gormley (1990) y Sudduth (1993). Y hemos de reiterar que los estudios efectuados en humanos mostraban también la eficacia de la finasterida en dosis bajas, y aún más bajas que las del estudio Diani.

Con relación a este estudio señala el Informe Amanda Leocadia (pg. 18) que los resultados obtenidos demuestran que las dosis bajas de finasterida oral pueden revertir la alopecia establecida, y se remite a lo expuesto sobre la eficacia en humanos de dosis inferiores o iguales a 1 mg.

Y en la que denominamos **patente** Diani (WO 92/02226) se describe la combinación de finasterida con minoxidilo para el tratamiento de la alopecia y el efecto sinérgico observado partiendo de dosis eficaces de ambos compuestos. Señala que la finasterida se puede administrar por vía oral en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, que considera cantidad eficaz, suficiente para promover el crecimiento del pelo o tratar trastornos de crecimiento del pelo. Se parte pues de dosis del compuesto que son eficaces por sí para aprovechar con ello el efecto sinérgico de la combinación con minoxidilo. Como hemos señalado se destaca que la finasterida se describe en la **patente** EP'382, cedida a Merck, como inhibidor de la 5 α -reductasa útil para el tratamiento de la alopecia androgénica, incluyendo la alopecia masculina y su administración, entre otras, por vía oral. Nuevamente se muestra la eficacia de la finasterida en dosis bajas para el tratamiento de la alopecia androgénica.

El recurso se sustenta especialmente en dos estudios que alejarían al experto en la materia de lo que nos enseñan los mencionados documentos. Esto supondría un cambio radical en la conformación del estado de la técnica que desvirtuara lo que se desprende de lo hasta aquí expuesto.

Así (nos remitimos respecto a los informes de Merck al Informe Aida Florencia - Teresa Beatriz , pgs. 43 y 44) Harris, en 1992, (Harris, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1992, 89, págs.. 10787 a 10791), estudio que se reseña como artículo de Merck (pg. 24 del citado informe) describe ensayos de diferentes tipos de inhibidores que pusieron de manifiesto que la finasterida mostraba una pobre afinidad por la enzima de cuero cabelludo, pero una potente inhibición de la reductasa prostática al existir dos isoenzimas diferentes en próstata y cuero cabelludo y la finasterida presenta menor afinidad por la finasterida que la de la próstata.

Por su parte Thigpen, en 1993, (Thigpen, A.E. et al. J. Clin. Invest., 1993, 92, págs. 903 a 910), trabajo publicado por el grupo Don. Ignacio Teodoro , asesor de Merck, según su propio Informe, pg. 17, párrafos 49 y 50), sugiere que en función del órgano diana las isoenzimas deben regularse de forma diferente y que la calvicie podría ser tratada mediante un inhibidor del tipo 1 pero que un inhibidor de la isoenzima tipo 2 es improbable que sea eficaz en el cuero cabelludo. En su Informe Don. Ignacio Teodoro señala que, como asesor especialista de Merck en el momento de la publicación del trabajo, sugirió que Merck debería centrar sus esfuerzos en desarrollar un inhibidor tipo 1 para la calvicie de patrón masculino.

Lo cierto es que, de inmediato, lo que protege Merck es un régimen de dosis de finasterida y no de otro compuesto, como al parecer se sugería, lo que debe llevarnos a ser extraordinariamente cautos en la valoración a fin de evitar que los propios estudios de Merck o los elaborados por sus asesores sirvan para justificar el requisito de la actividad inventiva en la fecha de prioridad. Don. Ignacio Teodoro señala incluso que, atendiendo a esos estudios de Harris y Thigpen, es improbable que hubiese considerado o recomendado la finasterida oral para la calvicie de patrón masculino (pg. 19 de su informe).

Cabe preguntarse si tales estudios traen como consecuencia, a la fecha de prioridad, que las enseñanzas de los estudios anteriores quedaran completamente desvirtuadas hasta el punto de que el experto en la materia descartaría la utilización de la finasterida como medicamento para el tratamiento de la alopecia androgénica, lo cual por otra parte incluso estaba ya protegido y, por supuesto, la utilización de las dosis bajas a las que ya hemos hecho referencia, que se habían demostrado eficaces.

El denominado teaching away participa de la idea de la superación de un prejuicio técnico, como indicio de actividad inventiva, de manera que resulta relevante el criterio seguido en las decisiones de la EPO, en cuanto puede ser aplicable a los problemas en los que resulta controvertida la actividad inventiva. Las decisiones al respecto son restrictivas (T, 943/92, T531/95, T 793/97) puesto que debe tratarse de superar una opinión muy extendida y debe existir un amplio reconocimiento entre los expertos (9.2 Case Law of the Boards of Appeal EPO 2010).



Ya hemos señalado que, en realidad, lo que plantea la recurrente es un problema previo: la determinación del estado de la técnica sobre la base de documentos que vendrían a alterar las conclusiones que se venían sosteniendo previamente, pero no hay duda que los referidos presupuestos sirven de pauta para determinar cuándo se puede entender producido un cambio de este tipo. Lo relevante, en consecuencia, es apreciar si se trata de una opinión muy extendida, con amplio reconocimiento entre los expertos.

Y lo cierto es que en la fecha de prioridad tales estudios no suponen una transformación tal en el estado de la técnica que de manera concluyente y ampliamente reconocida diera lugar a que se descartase el uso de la finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica y a que los ensayos efectuados, que demostraban su eficacia, incluso en dosis bajas, quedasen desacreditados (y, de hecho, fue lo que de inmediato protegió Merck).

No pretendemos con ello dar a entender que los estudios referidos se utilicen como cobertura para patentar un régimen de dosis y eludir que se formulen objeciones a la actividad inventiva. Lo que venimos a señalar es que en la determinación del estado de la técnica cabe la combinación de diversos documentos y ello nos conduce a las conclusiones expuestas, y hemos valorado cada documento, pero refiriéndonos al estado de la técnica como un todo. Y lo cierto es que los dos documentos citados que se mencionan en los informes elaborados a instancia de la recurrente y en el recurso para llegar a una conclusión tan maximalista como que se protege incluso (de nuevo) lo que ya estaba protegido, no resultan consistentes. Un cambio tan radical como el que se pretende en relación al estado de la técnica requiere unas bases mucho más sólidas, concluyentes, generalizadas y comúnmente aceptadas. No existe, a la fecha de prioridad, una opinión muy extendida y un amplio reconocimiento entre los expertos de la "ineficacia" de la finasterida, y ese es el momento en que cabe efectuar tal apreciación.

Es cierto que la evolución en el estado de la técnica puede llevar a pensar que no es obvio lo que antes se consideraba obvio, pero una evolución tan radical requiere un indudable periodo de sedimentación. El breve periodo de tiempo que transcurre entre los artículos citados (al menos desde Harris, noviembre de 1992) hasta la fecha de prioridad, más bien dificulta el considerar que un cambio de tal magnitud se hubiera producido, de manera inequívoca, en la fecha relevante, hasta el punto de que el experto en la materia hubiera desechado el uso de finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica. Y decimos de manera inequívoca porque, como expondremos a continuación, lo que generan dichos artículos son más dudas que certezas.

En realidad lo que generan son dudas sobre el modo en que actúa la finasterida, pero en absoluto, atendiendo a los anteriores estudios, descartan la eficacia ya demostrada de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgénica.

La propia Merck mantuvo una línea que seguía las enseñanzas anteriores a Harris y la solicitud de su **patente** se fundó en el estado de la técnica anterior conformado sobre los presupuestos señalados. El "efecto sorprendente" no era la repentina eficacia del propio compuesto, la finasterida, en el tratamiento de la alopecia androgénica, sino la eficacia de dosis bajas.

Por ello no sería necesario analizar las objeciones expuestas por el Informe Amanda Leocadia, que en todo caso refuerzan los argumentos señalados, como veremos a continuación.

El Informe Amanda Leocadia (pgs. 11 a 17) analiza con sumo detalle los mencionados estudios y algún otro, como el de Mellin (1993), explicando detenidamente su alcance y justificando sus observaciones. Este es un aspecto que debemos tener en cuenta especialmente.

En relación a las dudas que pueda suscitar el estudio de Harris, señala las limitaciones reseñadas en el mismo, entre las que destacan, por un lado, que el análisis enzimático se realiza en un único punto, lo que reconocen puede reflejar constantes de velocidad y no la constante de equilibrio global, hecho que constituye una severa limitación del estudio pues infraestima la interacción entre la enzima y el inhibidor. De otro lado, destaca la naturaleza rudimentaria de las preparaciones enzimáticas utilizadas.

Señala además el Informe Amanda Leocadia los datos que hacen dudar de lo adecuado de la muestra empleada en el estudio, tanto porque el cuero cabelludo occipital no está afectado en la alopecia de pauta masculina (más adelante añade que el crecimiento del pelo en el cuero cabelludo occipital no es un proceso dependiente de andrógenos), como por la posibilidad de que los autores hayan obtenido una muestra que incluya glándulas sebáceas, lo que resultaría coherente con el estudio Imperato-McGinley en cuanto: 1) en las glándulas sebáceas no existe isoenzima tipo 2; 2) los sujetos con déficit congénito de 5 α -reductasa la producción de grasa por las glándulas sebáceas es normal; 3) la reducción de los niveles séricos de DHT no tiene efecto alguno en la producción de la grasa cutánea y 4) la finasterida parece ser eficaz en dicha condición (Imperato-McGinley 1993).



Destaca el Informe Amanda Leocadia que en Mellin los autores expresan que es posible la falta de concordancia entre los resultados de los experimentos, realizados in vitro, mediante la elaboración de distintas preparaciones tisulares, y la actividad inhibitoria real de los compuestos en los tejidos intactos in vivo. Falta de concordancia, por otro lado, muy posible ya que, como plantean Mellin et al., diferentes estudios han demostrado que algunos inhibidores de la 5a-reductasa son mucho más efectivos in vivo de lo que habría podido predecirse sobre la base de su actividad inhibitoria in vitro (Mellin 1993).

Este es un aspecto también esencial en cuanto muestra el distinto alcance y relevancia de los estudios que comparamos.

El Informe Amanda Leocadia reitera en diversos apartados (pg. 12; pg. 16) que la finasterida, aunque es más potente inhibidor de la isoenzima tipo 2 que la del tipo 1, inhibe ambas isoformas de la 5a-reductasa, lo que era conocido, con cita de Andersson 1990, Thigpen 1992 y Sudduth 1993). Recuérdese que la finasterida se mostraba con excepcional potencia en humanos y que dicha potencia era aún mayor en humanos que la observada previamente en animales.

Y añade dicho Informe, esto con evidente relevancia al caso, que ni Harris ni Mellis proporcionan dato alguno que permita inferir que una isoenzima determinada es la responsable de un proceso patológico específico (pg. 14 del informe).

Ninguno de los datos proporcionados establece que la isoenzima identificada en sus preparaciones de cuero cabelludo sea la responsable del patrón de alopecia de pauta masculina y señala además que lo que pone de manifiesto Harris son las dudas existentes sobre la actividad de la 5a-reductasa cutánea y sobre si dicha actividad es la misma o diferente en las diferentes regiones cutáneas y reconocen que no se ha logrado definir la reductasa/s de la piel y, textualmente, plantean "la necesidad de que se realicen estudios para caracterizar la(s) reductasa(s) de la piel".

Por ello nos hemos referido: (i) a que las dudas que se generen sobre la forma en la que actúa la finasterida (dudas que continuaban existiendo) no conllevan ni guardan relación con el hecho de que se hubiera producido una modificación tan sustancial en el estado de la técnica como para entender que el experto en la materia descartaría su uso en el tratamiento de la alopecia androgenética y (ii) a que los estudios en que se sustenta el recurso no pueden situarse en el mismo plano que los que conformaron el estado de la técnica anterior que incluso la propia recurrente contempló en la descripción de la **patente**.

El Informe Amanda Leocadia añade observaciones sobre el alcance que debe darse a los estudios que resultan sumamente relevantes. En el caso de una patología o de una intervención con objetivos terapéuticos sobre el ser humano, como es el caso, esto supone que el mayor nivel de evidencia lo ocupan los estudios de investigación clínica en forma de ensayo clínico, a su vez con diferentes niveles determinados por su diseño y características metodológicas, seguidos de los estudios observacionales bien diseñados, mientras que en el extremo opuesto se encuentran los estudios de laboratorio, de banco de pruebas, etc., cuyos resultados se encuentran muy alejados del resultado final, la eficacia y seguridad terapéuticas de un fármaco en una determinada patología humana. Y añade que los estudios analizados previamente acreditan un mayor nivel de evidencia científica.

En relación al estudio de Thigpen, el Informe Amanda Leocadia, tras analizar detenidamente su alcance, señala que muestra que "no existen (sic) que sostengan que la expresión anormal de la 5a-reductasa tipo 1 es una característica propia de la alopecia de pauta masculina y que no existen diferencias cualitativas en los niveles de 5a-reductasa tipo 1 en el cuero cabelludo de varones con/sin calvicie y que, por otro lado, sugieren que la isoenzima tipo 2 puede ser el factor desencadenante de la alopecia de pauta masculina, apoyan la eficacia terapéutica de la finasterida en este proceso patológico puesto que, como es sabido, el fármaco inhibe ambas isoformas de la 5a-reductasa aunque es más potente inhibidor de la isoenzima tipo 2 que la de la tipo 1, lo que ya era conocido".

Añade el Informe Amanda Leocadia sobre estos estudios, y esto es especialmente relevante, que las deficiencias metodológicas de los procedimientos empleados y la imposibilidad de purificar la 5a-reductasa humana, pone de manifiesto la existencia de un elevado grado de incertidumbre acerca de su distribución tisular y del papel de sus isoenzimas en la fisiología de los andrógenos y procesos relacionados. Y se refiere a la incertidumbre expresada por otros autores en gran parte debida a la dificultad de obtener y manipular tejido humano junto a los bajos niveles de expresión de las dos isoenzimas incluso en los tejidos diana. Estos aspectos se destacaron también en el Informe Ignacio Teodoro (pg. 5): "Uno de los principales obstáculos que dificultó la caracterización adecuada de la 5a-reductasa es la dificultad existente para trabajar con la enzima 5a-reductasa en los tejidos y las células: es inestable, difícil de purificar de las proteínas asociadas y la membrana celular lipídica, y tiende a desnaturalizarse con facilidad".



Concluye señalando el Informe Amanda Leocadia que los referidos estudios no pueden ser empleados, en ningún caso, como argumento de la ineficacia o de la necesidad de dosis elevadas de finasterida en la alopecia de pauta masculina, lo que entendemos, según se ha expuesto, plenamente desarrollado y justificado en dicho Informe.

En las conclusiones, el Informe Amanda Leocadia viene a reiterar en relación a lo analizado que la finasterida es in vivo un potente inhibidor de la 5a-reductasa humana con un patrón de actividad similar al existente en el pseudohermafroditismo humano por deficiencia congénita de la 5a-reductasa tipo 2, aunque también inhibe la isoenzima tipo 1, y que se constata que los niveles séricos de DHT así como los de sus metabolitos son indicadores válidos de la inhibición de la 5a-reductasa en los tejidos periféricos en humanos y constituyen una variable subrogada estándar de la eficacia de la finasterida y no existen diferencias significativas en la capacidad de supresión de la DHT por un amplio rango de dosis orales de finasterida que oscilan entre 0.04 y 400 mg. Y añade la demostración en humanos que dosis entre 0.2 y 80 mg de finasterida oral reducen en grado equivalente los niveles de DHT y producen un patrón bioquímico extraordinariamente similar al existente en los sujetos con déficit congénito de 5a- reductasa.

La recurrente ha incidido además en los términos literales de las expresiones empleadas por Doña. Amanda Leocadia tales como: "sugieren la posible utilidad clínica de finasterida". Sin embargo, no debemos olvidar que el Informe tiene un alcance eminentemente científico y tales expresiones (a las que se añaden otras frecuentemente utilizadas en su campo como el término "sugerir", cuyo significado preciso ya hemos señalado) deben evaluarse también en el contexto en el que se efectúan, no en el de naturaleza jurídica en relación al test "could/would approach". No se está pronunciando realmente sobre ello Doña. Amanda Leocadia, ni las expresiones utilizadas, en el contexto en el que se realizan, pueden entenderse en tal sentido, puesto que los párrafos analizados en tal contexto no contemplan una mera posibilidad, sino la existencia de unas conclusiones precisas de carácter científico que se desprenden de los estudios. Las expresiones utilizadas no indican simple contingencia, sino conclusiones ciertas de carácter científico que se obtienen de los documentos.

Desde un punto de vista jurídico el Informe Fúster (T. II, ff. 324 y ss.), partiendo del análisis científico que efectúa Doña. Amanda Leocadia, ya señala expresamente que la solución al problema técnico planteado sería obvia para un experto en la materia.

Por último se ha destacado en el recurso la línea seguida por otros laboratorios, aspecto que aquí no resulta relevante porque no debemos olvidar que el uso de la finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica por vía sistémica ya se encontraba protegido por otra **patente** de Merck (EP'382).

Para concluir, y a la luz de lo expuesto, no podemos dejar de mencionar de nuevo el problema técnico que se pretende solucionar. Los términos tan extraordinariamente amplios con los que las recurrentes consideran ese problema, que giran sobre la eficacia o la seguridad del compuesto, nos llevan a pensar que falta en realidad un problema técnico que trascienda la aplicación de la *lex artis* por el experto en la materia. Como señala el Informe Amanda Leocadia (pg. 20) el que se emplee la menor dosis posible que mantenga la eficacia del compuesto no es más que una norma de buena práctica clínica en los estudios de investigación. Y es evidente, en definitiva, que el experto en la materia aplicaría la *lex artis* para resolver el problema de "eficacia" del compuesto en el tratamiento de la alopecia androgénica o androgenética. La obtención de la menor dosis eficaz es algo inherente a toda investigación. La aplicación de estas reglas o conocimientos por el experto en la materia no conlleva el ejercicio de destreza o habilidad alguna, como hemos señalado.

Como quiera que ninguna otra cuestión se ha planteado sobre la falta de actividad inventiva y atendiendo a lo expuesto, el recurso debe ser desestimado.

DÉCIMO. A pesar de que resulta innecesario extendernos en otras cuestiones, como la falta de novedad en la que sustentan las recurridas la nulidad de la **patente**, vamos a referirnos a este requisito con ánimo de ser exhaustivos.

Tanto ACTAVIS GROUP, AET y ACTAVIS SPAIN como IFC reiteran en esta alzada la causa de nulidad de la **patente** ES 2.105.774, validación en España de la **patente** europea EP 724.444, fundada en la falta de novedad.

Para ello se citan tres documentos que divulgaban los elementos reivindicados. Se trata de los documentos de **patente** anteriores EP'382, WO 92/02225 y WO 94/18936.

Respecto a la **patente** anterior EP'382 se dice que divulga el uso de la finasterida para su administración por vía oral para el tratamiento de la alopecia androgénica en una persona. Si bien reconoce que el rango de dosis de entre 0,05 y 1 mg de finasterida no se referencia expresamente en el documento, la fabricación de un medicamento de este tipo, al no especificarse la dosis, caería dentro del ámbito de protección de la **patente** EP'382. Y añade que se trata de un rango de dosis inferior al que como ejemplo se indica en la **patente** anterior,



sin que en este caso se cumplan los requisitos para que nos encontremos ante una **patente** de selección. A tal efecto destaca que el rango seleccionado en la **patente** ES`774 no es nuevo respecto de la **patente** anterior EP`382 pues (i) no se trata de un subrango estrecho (la dosis más baja es veinte veces inferior a la más alta); (ii) el subrango de dosis reivindicado entre 0,05 y 1mg no se distancia lo suficiente de las dosis ejemplificadas en la **patente** EP 382 (dosis de 5mg) y admite múltiples variaciones y (iii) el sub-rango de dosis constituye la realización práctica de lo que se había descrito en la **patente** anterior EP `382.

Concluyen las recurridas refiriéndose a los rangos de dosis divulgados en las **patentes** WO 92/02225 y WO 94/18936, como documentos en los que alternativamente se sustenta la nulidad por falta de novedad.

Rechazan MERCK y MSD los anteriores argumentos señalando en primer lugar que es en esta instancia cuando por primera vez los impugnantes sustentan la falta de novedad en las solicitudes de **patente** WO 92/02225 y WO 94/18936, lo que vulnera el principio de preclusión recogido en el artículo 400 LEC .

En lo que se refiere a la **patente** EP`382 se señala que dicho documento no divulgaba la administración oral a dosis bajas de la finasterida para el tratamiento de la alopecia androgénica, ya que no se describe ningún tratamiento oral y a dosis bajas reproducibles. Añade que en la **patente** EP `382 solo se hace una mención especulativa respecto a la posibilidad de que la finasterida se pueda administrar sistémicamente (que incluye la administración oral, pero también otros modos como el parenteral) y no hay ejemplo alguno de formulación para la administración oral del compuesto.

Valoración del Tribunal sobre el requisito de novedad de la **patente** ES `744.

Con carácter previo hemos de advertir que la nulidad invocada tanto por vía de acción como de excepción en los procesos acumulados se fundaba en la falta de novedad derivada de la **patente** EP`382 exclusivamente, de manera que no puede ser admitido que con posterioridad a los respectivos escritos de demanda o contestación, y mucho menos en esta alzada, se altere el planteamiento de la causa invocada introduciendo nuevas anterioridades alternativas al amparo de otros documentos que como medio de prueba puedan obrar en las actuaciones. Cuando se habla de la apelación como novum iudicium se hace referencia a un nuevo conocimiento respecto del asunto tal y como se conformó anteriormente -revisio prioris instantiae- que no puede ser ampliado, aunque sí reducido -tantum devolutum quantum appellatum. Por este motivo la introducción de nuevas alegaciones resulta improcedente, puesto que el recurso no constituye un nuevo juicio, ni autoriza a resolver cuestiones distintas de las planteadas inicialmente, tanto en lo que se refiere a los hechos (quaestio facti), como en lo relativo a las cuestiones jurídicas oportunamente deducidas (quaestio iuris), dado que ello se opone al principio general "pendente appellatione nihil innovetur".

En el ámbito del Derecho de **patentes** la novedad es un concepto normativo. Se considera que la invención es nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, sin limitación territorial o temporal. Este examen debe realizarse de forma separada del requisito de actividad inventiva. De este modo, cuando se considera la novedad no es correcto interpretar la enseñanza de un documento de modo que comprenda equivalentes que no se hubieran revelado en el mismo, análisis que corresponde a la actividad inventiva u obviada. El estado de la técnica debe ser concebido como un todo, aunque relacionado con la invención, y tiene que permitir al experto en la materia su reproducción. Se considera comprendido en el estado de la técnica aquello que se ha hecho accesible al público por una descripción escrita u oral, por una utilización o por cualquier otro medio.

El requisito de novedad comporta pues la comparación de la invención con la anterioridad que se considere perjudicial, normalmente un documento, que debe ser examinado aisladamente, sin referencia a otros, es decir, sin que resulte procedente la combinación de documentos o anterioridades, lo que es propio del requisito de actividad inventiva, y tal y como lo haría un experto en la materia. La anterioridad debe permitir a dicho experto poner en práctica la invención sin servirse de conocimientos a esfuerzos inventivos propios y además de suficiente debe ser cierta y total en cuanto comprensiva de los mismos elementos, función y resultado técnico que la invención cuya novedad es objeto de examen.

Los impugnantes que invocan la falta de novedad desenfocan por completo el análisis propio de este requisito para acabar analizando el ámbito de protección de la anterioridad (**patente** EP`382). La existencia de una **patente** anterior que protege el uso de la finasterida para la fabricación de un medicamento indicado para la alopecia androgénica no excluye la novedad de una **patente** de dosis, como analizamos en fundamentos precedentes. Otra cosa es que para ejecutar la posterior invención se reproduzcan elementos reivindicados en la primera **patente**, lo que conlleva que el titular de la segunda **patente** deba contar con el consentimiento del titular de la primera para explotar su propia invención, no que la segunda invención sea nula. Los impugnantes vienen a mezclar el hipotético análisis de la infracción de la **patente** anterior con la novedad de la **patente** posterior.



Y hemos de añadir que no se trata tampoco de determinar lo que protege la **patente** EP`382, sino lo que divulga el documento que se señala como anterioridad, que debe ser examinado como un todo.

Dicho esto, la invención cuestionada reivindica: (i) el uso de la finasterida; (ii) para la preparación de un medicamento; (iii) de administración oral; (iv) adecuado para el tratamiento de la alopecia androgénica en una persona; (v) en el que la dosis es aproximadamente de 0,05 a 1 mg.

Por una parte sostienen MERCK y MSD que la **patente** EP`382 no divulga la administración oral y, por otra, que tampoco divulga el régimen de dosis al que hemos hecho referencia.

La primera de las cuestiones ya ha sido analizada en fundamento precedente. Reiteramos lo que forma parte del documento anterior (**patente** EP`382):

"[...] la presente invención se refiere principalmente al suministro de un método de tratamiento de las condiciones hiperandrogénicas de la alopecia androgenética, incluyendo la alopecia de pauta masculina, acné vulgar, seborrea, e hirsutismo femenino mediante la administración tópica, y un método para tratar todas las condiciones anteriores así como la hiperplasia benigna de próstata, mediante la administración sistémica de los compuestos novedosos de la presente invención. Por ello, la presente invención también se refiere al suministro de fórmulas farmacéuticas sistémicas y tópicas adecuadas para su uso en los métodos novedosos de tratamiento de la presente invención" (énfasis añadido).

Como vemos se describe la administración sistémica de la finasterida no solo para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, sino para el tratamiento de otras patologías entre las que se encuentra la alopecia androgenética, incluyendo la alopecia de pauta masculina.

Ya hemos destacado que no se trata de determinar cuál es el ámbito de protección de la **patente** anterior, sino lo que divulga el documento, y lo cierto es que entre los modos de administración sistémica, administración que se describe para el tratamiento de la alopecia androgénica, se encuentra la administración oral, que por otra parte es la forma más habitual de administración de medicamentos. Se divulga por lo tanto la administración sistémica de la finasterida en cualquiera de sus variantes en lo que respecta a dicho tratamiento.

Respecto al rango de dosis hemos de señalar que la única descripción que figura en el documento referida a un rango de dosis en la administración oral se contempla en relación al tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y la dosis mencionada es de 5 a 2000 mg., preferentemente de 5 a 200 mg.

En consecuencia no se describe un rango de dosis para la fabricación de un medicamento adecuado para el tratamiento de la alopecia androgénica administrado por vía oral, de manera que el documento anterior no anticipa todos los elementos reivindicados.

Y tampoco podríamos considerar que el citado rango (5 a 2000 mg) anticipe el que se contempla en la **patente** ES`744 (0,05 a 1 mg). No se trataría en todo caso ni de un subrango ni de un solapamiento de rangos, sino de un rango alternativo. Los impugnantes introducen una notable confusión al servirse de los criterios utilizados para determinar la novedad en la selección de un subrango. Estos criterios se aplican a los supuestos en los que el subrango está dentro o se solapa con el rango descrito en el estado de la técnica. Lo que se reivindica en la **patente** cuestionada es una dosis eficaz que de cualquier modo sería alternativa y claramente diferenciada de la dosis o rango de dosis que figura en el documento anterior.

Cualquier otro análisis debería quedar comprendido en el ámbito de la actividad inventiva.

En consecuencia, debe rechazarse la pretendida falta de novedad como causa de nulidad invocada por los impugnantes atendiendo exclusivamente al documento en el que se sustentaba dicha falta de novedad, debiendo excluirse del análisis cualquier otro documento.

UNDÉCIMO. La última de las causas en las que se sustenta la nulidad de la **patente** de MERCK es la adición de materia nueva durante la tramitación, en cuanto se eliminó la referencia al carácter diario de la dosis, que sí se había indicado en un primer momento en la solicitud, ampliando el contenido de ésta.

Rechazan MERCK y MSD que se hubiera producido tal adición y la nulidad invocada, aludiendo al alcance de protección de la **patente** de cuyo examen se desprende que las dosis a las que se refieren las **reivindicaciones** 1 y 2, a la luz de la descripción de la **patente**, son dosis diarias.

Valoración del Tribunal sobre la adición de materia nueva.

La **patente** es nula cuando protege más de lo que se solicitó [artículo 138.1.c CPE]. En el caso que nos ocupa las citadas **reivindicaciones** no contienen pauta temporal. La **reivindicación** 1 comprende un rango de dosis entre 0.05 mg. y 1,0 mg y la **reivindicación** 2 una dosis de 1,0 mg. No resulta controvertido que la dosis, tal y como fue solicitada en la **patente** cuya prioridad se reivindica, se basaba en una dosis diaria.



Si bien en principio la supresión de una característica puede suponer una extensión de la protección conferida por la **patente**, tal apreciación depende del caso concreto, de modo que debe analizarse en primer lugar dicho ámbito de protección de la **patente**.

De acuerdo con el artículo 2.2 CPE, la **patente** europea tendrá en cada uno de los Estados designados los mismos efectos y estará sometida al mismo régimen que una **patente** nacional concedida en dicho Estado, y el artículo 64.1 CPE añade que la **patente** europea confiere a su titular los mismos derechos que le conferiría una **patente** nacional concedida en ese Estado. En consecuencia priman en todo caso las disposiciones del Convenio.

El artículo 69.1 CPE establece que el alcance de la protección que otorga la **patente** europea estará determinado por las **reivindicaciones**; no obstante, la descripción y los dibujos servirán para interpretar las **reivindicaciones**. Ante las dificultades que pueden derivarse de la aplicación de este precepto al delimitar el alcance de la protección es necesario atender a su Protocolo interpretativo, modificado en la Conferencia de revisión 2000, aunque su artículo 1º es esencialmente idéntico al texto de 1973. Según el Protocolo el artículo 69 no deberá interpretarse en el sentido de que el alcance de la protección que otorga la **patente** europea haya de entenderse según el sentido estricto y literal del texto de las **reivindicaciones** y que la descripción y los dibujos sirvan únicamente para disipar las ambigüedades que pudieran contener las **reivindicaciones**.

El experto en la materia deberá conceder a las **reivindicaciones** el alcance que el titular o solicitante le hubiera querido otorgar para determinar cuál es el ámbito de protección que se desprenda de la lectura de la **patente**, tanto en cuanto le pueda favorecer como perjudicar, si es que de la descripción se puede considerar limitado dicho alcance, naturalmente sin que ello implique en ningún caso la ampliación de la protección en relación a las **reivindicaciones**.

La descripción y los dibujos aportan en consecuencia elementos de valoración a tener en cuenta en la interpretación del derecho conferido por la **patente**, ayudan a interpretar las **reivindicaciones**, como elemento central de determinación del alcance de la **patente**. La delimitación del ámbito de la protección interpretando las **reivindicaciones** a la luz de la descripción contribuye a la seguridad jurídica de los terceros o, en los términos empleados por el Protocolo interpretativo del artículo 69 CPE, a obtener un grado razonable de certidumbre a terceros.

En el caso que nos ocupa las referencias al alcance de la invención que se efectúan en la descripción contemplan su objeto atendiendo a dosis diarias:

Los solicitantes han descubierto de forma sorprendente e inesperada que una dosis diaria baja de finasterida es particularmente útil en el tratamiento de la alopecia androgénica (C. 2, 8 a 11).

El medicamento puede administrarse en una dosis de 0,05 a 1,0 mg/día, por ejemplo 0,05, 0,1, 0,15 ó 0,2 mg/día. (C. 2, 18 a 21).

La presente invención tiene el objetivo de proporcionar medicamentos para el tratamiento de la alopecia androgénica, incluidas la calvicie de pauta masculina y la calvicie de pauta femenina mediante la administración de la finasterida en dosis de aproximadamente 0,05 a 1 mg/día. La invención se ilustra más ampliamente mediante la dosificación de 0,05 a 0,2 mg/día y específicamente dosis de aproximadamente 0,05, 0,1, 0,15 y 0,2 mg/día. La invención se ejemplifica con dosificaciones de 0,05 y 0,2 mg/día. (C 2, 29 a 39).

De acuerdo con la descripción, debemos interpretar el alcance de la protección referido en todo caso a dosis diarias, dado el alcance que el propio solicitante quiso otorgar a la dosis, por lo que no cabe concluir que se hubiera ampliado la protección como causa de nulidad de la **patente**.

En conclusión de lo expuesto, si bien no se aprecia que concurren todas las causas de nulidad invocadas, la apreciación de la falta de actividad inventiva conlleva la desestimación del recurso. Hay que destacar además que, a pesar de los términos empleados en el fallo de la sentencia recurrida, que hacen referencia a la "no patentabilidad" de las **reivindicaciones**, la nulidad está basada en la falta de actividad inventiva, como se desprende de la fundamentación de la resolución.

DUODÉCIMO. Impugnaciones de la sentencia efectuadas por ACTAVIS GROUP, AET y ACTAVIS SPAIN y por IFC.

A pesar del pronunciamiento estimatorio de la nulidad de la **patente** los impugnantes pretenden sostener por esta vía las demás causas de nulidad no apreciadas por la sentencia dictada en la primera instancia, por entender que se ha producido la "desestimación" de las causas de nulidad consistentes en nulidad por tratarse de un método de tratamiento, adición de materia y falta de novedad.



En su escrito de oposición a las impugnaciones, destacan MERCK y MSD que la sentencia es absolutamente favorable a los impugnantes en cuanto estima todas sus pretensiones, de manera que no se encuentran legitimadas para recurrir en apelación o impugnar la sentencia en virtud de los artículos 448.1 y 461 LEC .

Ya hemos destacado que la apelación permite un nuevo conocimiento respecto del asunto tal y como se conformó anteriormente -revisio prioris instantiae- que no puede ser ampliado, aunque sí reducido. De este modo, apreciada cualquiera de las causas de nulidad, ello determina un pronunciamiento estimatorio de la demanda. Recurrída la sentencia por el perjudicado, el apelado, a través de su escrito de oposición, puede hacer valer nuevamente la totalidad de las causas de nulidad invocadas para el caso de que no se apreciara la que estimó el Juzgado, sin que ello permita un recurso ad hoc o la impugnación de la sentencia, dada la ausencia de gravamen. No debe olvidarse que lo ejercitado es una acción de nulidad fundada en diversas causas.

Resulta inherente al concepto de apelación la necesidad de que la resolución judicial dictada en la primera instancia produzca un gravamen a quien pretenda recurrirla. Así lo ha venido entendiendo la jurisprudencia y la doctrina, declarando la sentencia de la Sala 1ª del Tribunal Supremo de 7 de diciembre de 1989 , entre otras muchas, que es principio procesal de general aceptación, por formar parte de la esencia del recurso, que no cabe apelar si no existe perjuicio o gravamen causado al recurrente por la resolución impugnada. Por lo que se refiere al concepto de gravamen, la sentencia del Tribunal Constitucional 58/1989, de 16 de marzo , señala que no hay que confundir las pretensiones con los argumentos jurídicos. El perjuicio o gravamen sufrido por las partes que desean recurrir debe provenir de la desestimación de las pretensiones. Las discrepancias con los argumentos jurídicos pueden ser alegadas en el trámite de oposición al recurso, a fin de que, si la sala acogiera las razones esgrimidas por la recurrente, las analizara para, en su caso, confirmar la resolución recurrida, esto es, para que mantuviera la desestimación de la demanda, aunque lo fuera por otros argumentos distintos a los defendidos en la resolución recurrida, pero nunca pueden justificar la formulación de una impugnación de la resolución dictada en primera instancia, por cuanto que, siendo razonamientos contrarios a lo sostenido por las apeladas, no son pronunciamientos desfavorables constitutivos de un gravamen justificativo de un recurso de apelación o de una impugnación.

En este caso nos encontramos con la pluralidad alternativa de fundamentos de la pretensión. Lo que se ejercita es una sola pretensión, la de nulidad de la **patente**, si bien se invocan distintas causas legales para dar lugar a la nulidad. Estimada la nulidad por cualquiera de las causas legales no puede haber gravamen para la parte que pretende dicha nulidad.

Constituye presupuesto común a todo recurso que la parte dispositiva -y sólo ésta- de la resolución judicial produzca un gravamen al litigante que pretenda su interposición. A dicho presupuesto se refiere el art. 448 LEC en cuanto contempla como resoluciones impugnables aquellas que "afecten desfavorablemente" a las partes. El gravamen consiste, pues, en la desestimación total o parcial de las pretensiones formuladas o en las consecuencias negativas de un pronunciamiento en el sentido expuesto.

En consecuencia, la falta de un presupuesto de admisión de las impugnaciones debe dar lugar a su desestimación.

DECIMOTERCERO. Las costas de esta alzada deben ser impuestas a la parte recurrente y a las impugnantes, respectivamente, en aplicación de lo dispuesto en el artículo 398 LEC .

FALLAMOS

DESESTIMAMOS el recurso de apelación interpuesto por MERCK CO y MERCK SHARP DOHME DE ESPAÑA, S.A., contra la Sentencia dictada por el Juzgado de lo Mercantil núm. Dos de Madrid en el proceso del que dimanen las actuaciones y cuya parte dispositiva se transcribe en los antecedentes y, en consecuencia, confirmamos dicha resolución, con imposición a la parte recurrente de las costas causadas.

DESESTIMAMOS las impugnaciones de la citada sentencia promovidas por ACTAVIS GROUP HF, ALFRED E. TIEFENBACHER GMBH CO. y ACTAVIS SPAIN, S.A. y por INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A. con imposición a las impugnantes de las costas derivadas de dichas impugnaciones.

Remítanse los autos originales al Juzgado de lo Mercantil, a los efectos pertinentes.

Así, por ésta nuestra sentencia, de la que se llevará certificación al rollo, lo pronunciamos, mandamos y firmamos.

PUBLICACION.- Dada y pronunciada fué la anterior Sentencia por los Ilmos. Sres. Magistrados que la firman y leída por el/la Ilmo. Magistrado Ponente en el mismo día de su fecha, de lo que yo el/la Secretario certifico.