



Roj: **SAP B 11696/2013 - ECLI:ES:APB:2013:11696**

Id Cendoj: **08019370152013100343**

Órgano: **Audiencia Provincial**

Sede: **Barcelona**

Sección: **15**

Fecha: **22/10/2013**

Nº de Recurso: **687/2012**

Nº de Resolución: **367/2013**

Procedimiento: **CIVIL**

Ponente: **MARTA RALLO AYEZCUREN**

Tipo de Resolución: **Sentencia**

Resoluciones del caso: **SAP B 11696/2013,**
STS 2139/2016

AUDIENCIA PROVINCIAL DE BARCELONA

SECCIÓN 15ª

ROLLO nº 687/2012-2ª

J. MERCANTIL 2 BARCELONA

J. ORDINARIO 523/2011

SENTENCIA núm. 367/2013

Magistrados:

JUAN F. GARNICA MARTÍN

MARTA RALLO AYEZCUREN

LUIS GARRIDO ESPA

Barcelona, 22 de octubre de 2013.

Vistos en grado de apelación, ante la Sección 15ª de esta Audiencia Provincial, los autos de juicio ordinario número 523/2011, sobre nulidad de patente, seguidos ante el Juzgado Mercantil número 2 de Barcelona, a instancia de ACCORD HEALTHCARE, S.L.U. y SANDOZ FARMACÉUTICA, S.A., representadas por el procurador don Ignacio López Chocarro y defendidas por los letrados don Javier Huarte Larrañaga y don Miguel Gil Vázquez, contra ASTRAZENECA AB, representada por el procurador don Ángel Quemada Cuatrecasas y defendida por el letrado don Miquel Montaña Mora. La Sala conoce de estos autos en virtud del recurso de apelación interpuesto por ACCORD HEALTHCARE, S.L.U. y SANDOZ FARMACÉUTICA, S.A. contra la sentencia de 9 de julio de 2012 .

ANTECEDENTES DE HECHO

La demanda de ACCORD HEALTHCARE, S.L.U. y SANDOZ FARMACÉUTICA, S.A. solicitaba que se declarara la nulidad, por falta de actividad inventiva, de la patente europea EP 09707364-B1, patente española ES 2182079 de ASTRAZENECA AB.

La demandada se opuso a la demanda.

El fallo de la sentencia de primera instancia es del tenor siguiente: " *Que desestimando la demanda interpuesta por Don Ignacio López Chocarro, Procurador de los Tribunales y de ACCORD HEALTHCARE, S.L.U. y SANDOZ FARMACÉUTICA, S.A., contra ASTRAZENECA AB, representada por el Procurador de los tribunales*



don Ángel Quemada Cuatrecasas, debo absolver y absuelvo a la parte demandada, todo ello sin hacer especial pronunciamiento en cuanto a las costas procesales ".

ACCORD HEALTHCARE, S.L.U. y SANDOZ FARMACÉUTICA, S.A. interpusieron recurso de apelación contra la sentencia. Admitido en ambos efectos, se remitieron los autos a esta Sala, previo emplazamiento de las partes. Comparecidas éstas, se siguieron los trámites legales y se señaló para votación y fallo el día 5 de junio de 2013.

Ponente: la magistrada MARTA RALLO AYEZCUREN.

FUNDAMENTOS DE DERECHO

ACCORD HEALTHCARE, S.L.U. y SANDOZ FARMACÉUTICA, S.A. (en adelante, ACCORD y SANDOZ) reiteran en esta segunda instancia su solicitud de declaración de nulidad, por falta de actividad inventiva, de la patente europea EP 0907364-B1 de ASTRAZENECA AB, validada en España como ES 2182079-T3.

No se ha discutido que:

La patente fue solicitada el 27 de mayo de 1997 y tiene fecha de prioridad de 31 de mayo de 1996. La concesión fue publicada por la Oficina Europea de Patentes (EPO) el 14 de agosto de 2002 y la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM) publicó su traducción al castellano el 1 de marzo de 2003 (documentos 5 y 6 de la demanda).

El título de la patente es "*Composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que contienen un derivado de dibenzotiazepina*".

Su reivindicación 1 (R 1) es la única reivindicación independiente, de producto: "*Una formulación de liberación sostenida que comprende un agente gelificante y 11-[4-[2-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables*".

Comprende, además, dieciséis reivindicaciones dependientes (R 2 a R17), una reivindicación que protege el uso de la formulación para preparar un medicamento para el tratamiento de estados psicóticos o de la hiperactividad (R 18) y dos reivindicaciones de un procedimiento estándar para la preparación de la formulación (R 19 y R 20).

ASTRAZENECA comercializa dos medicamentos de quetiapina (11-[4-[2-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina), principio activo útil para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar: Seroquel®, comprimidos de liberación inmediata, y Seroquel Prolong®, comprimidos de liberación sostenida. El primero lo comercializa desde el año 2000, cuando adquirió la patente EP 0240228. En 2008, ASTRAZENECA inició la comercialización de Seroquel Prolong®, comprimidos de liberación sostenida de quetiapina.

ACCORD y SANDOZ alegaron en su demanda -y reiteran ahora- que la preparación de una formulación de liberación sostenida de quetiapina con un agente gelificante y, más concretamente, con HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa), resultaba evidente para un experto en la materia, en la fecha de prioridad de la patente de ASTRAZENECA (31 de mayo de 1996), en que eran conocidas tanto la quetiapina como la utilización del HPMC para preparar formulaciones de liberación sostenida.

La sentencia que ahora se impugna, tras un detenido análisis, desestimó la demanda por considerar que no había quedado acreditada la falta de actividad inventiva alegada -y que la carga correspondiente pesaba sobre la parte actora-. Como sintetiza el recurso de apelación, el Sr. magistrado fundamenta aquella conclusión sobre la actividad inventiva en dos argumentos:

que, en la fecha de prioridad (31 de mayo de 1996), el experto en la materia no habría estado motivado para preparar una formulación de liberación sostenida de la quetiapina, y

que la quetiapina presenta unas características físico-químicas que la harían poco apta para la liberación prolongada y habrían llevado al experto a descartar esa solución.

Las normas aplicables al caso las enuncia el fundamento de derecho tercero (FJ 3) de la resolución impugnada.

Al igual que el artículo 52 del Convenio de Munich sobre concesión de patentes europeas, de 5 de octubre de 1973 (CPE), el artículo 4 de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes (LP), dentro de su título II ("*Patentabilidad*") establece que son patentables "*las invenciones nuevas, que impliquen actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial*".



Conforme al artículo 8.1 LP, " se considera que una invención implica una actividad inventiva si aquélla no resulta del estado de la técnica de una manera evidente para un experto en la materia " (así también el artículo 56 CPE) . El estado de la técnica que ha de tomarse en consideración para enjuiciar la actividad inventiva es el definido en el artículo 6.2 LP y " está constituido por todo lo que antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente se ha hecho accesible al público en España o en el extranjero por una descripción escrita u oral, por una utilización o por cualquier otro medio " (artículo 8.2 LP). Concuera con el artículo 54.2 CPE.

El artículo 112. 1. a) LP establece que se declarará la nulidad de la patente " cuando se justifique que no concurre, respecto del objeto de la patente, alguno de los requisitos de patentabilidad contenidos en el Título II de la presente Ley ".

La resolución impugnada invoca el criterio aplicado por esta Sección 15ª para juzgar sobre la actividad inventiva: si el experto en la materia, partiendo de lo descrito anteriormente y en función de sus propios conocimientos, es capaz de obtener el mismo resultado de manera evidente, sin aplicar su ingenio. Al analizar la obviedad o no de la invención, el experto no trata los documentos o anterioridades de forma aislada, como debe analizarse la novedad, sino que los combina de forma que, de su conjunto, pueda apreciar la existencia de información suficiente que permita sostener que hubiera llegado a las mismas conclusiones sin necesidad de contar con la información revelada por el inventor.

El método problema-solución . La sentencia del juzgado precisa (FJ 4) que las dos partes del litigio están de acuerdo en utilizar como método de actuación el llamado análisis problema-solución (*problem-solution approach*), método de examen que propone la EPO (Oficina Europea de Patentes), cuya aplicación requiere tres pasos:

Determinar el estado de la técnica más próximo

Establecer el problema técnico que se pretende solucionar con el nuevo invento y

Examinar si la invención reivindicada habría resultado obvia para el experto en la materia a la luz de sus conocimientos y de todo el estado de la técnica considerado de forma conjunta.

l) El estado de la técnica . Comenzaremos por exponer algunos conceptos básicos que no son cuestionados. En primer lugar, relativos a los aspectos clínicos (1) y, después, referidos a la formulación (2).

(1) Para los aspectos clínicos, acudiremos al informe del Dr. Esteban Jesus , psiquiatra, aportado por la parte demandada (ff. 1045 y ss. de las actuaciones).

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico y discapacitante que afecta aproximadamente a un 1% de la población. Se caracteriza por la presencia de síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones, desorganización conceptual), síntomas negativos (abulia, asocialidad, desmotivación, aplanamiento afectivo) y disfunción cognitiva (problemas en atención, concentración, memoria, planificación). Produce una gran interferencia en el funcionamiento de la persona y es uno de los trastornos mentales más graves de la psiquiatría.

La piedra angular en el tratamiento de la esquizofrenia son los fármacos antipsicóticos. Comenzaron a utilizarse en la década de los 50. Desde el primer antipsicótico que se utilizó para el tratamiento de la esquizofrenia, la clorpromacina, en 1952, se han sintetizado un gran número de moléculas que han sido comercializadas como antipsicóticos.

Estos fármacos no solo mejoran los síntomas positivos del trastorno (delirios y alucinaciones) sino que reducen el riesgo de recaída. Aunque se está investigando el papel del glutamato y GABA (ácido gamma-aminobutírico) en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, la hipótesis que se sigue con mayor evidencia es la que relaciona un exceso de dopamina con la aparición de síntomas psicóticos. En la actualidad, todos los fármacos que tratan la esquizofrenia bloquean con mayor o menor afinidad los receptores dopaminérgicos D2.

Los fármacos antipsicóticos actúan a nivel sintomático. Son eficaces para los síntomas positivos pero no han demostrado eficacia para los trastornos cognitivos o síntomas negativos. Tienen un gran número de efectos secundarios. Los más graves entre los fármacos típicos, convencionales o de primera generación (los más antiguos) han sido los efectos extrapiramidales (temblor, rigidez, parkinsonismo) y, sobre todo, la discinesia tardía, una enfermedad neurológica irreversible en la que se producen movimientos involuntarios anormales gravemente disfuncionantes.

En la década de los 70 se comercializó un antipsicótico que no produce estos efectos extrapiramidales: la clozapina. Fue retirado del mercado durante unos años por producir otro efecto secundario potencialmente mortal, la agranulocitosis, aunque se reintrodujo con la necesidad de realizar controles hemáticos periódicos. Se le considera el primer fármaco atípico o de segunda generación. Es el único que ha demostrado ser eficaz en esquizofrenia refractaria (que no responde a otros antipsicóticos).



La industria farmacéutica abordó el estudio y síntesis de nuevas moléculas que tuvieran efecto antipsicótico pero que no produjeran efectos secundarios como la discinesia tardía, lo cual era una importante necesidad clínica. Se comercializaron a partir de la década de los 90 fármacos como la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, el aripiprazol o la paliperidona, considerados fármacos de segunda generación o atípicos. Muchos de ellos causan menos efectos extrapiramidales que los antipsicóticos típicos. Muchos fármacos atípicos producen efectos secundarios como aumento de peso y síndrome metabólico.

Concretamente, la quetiapina, su sal de fumarato, sus indicaciones terapéuticas y su formulación farmacéutica en forma de comprimidos se describieron en la patente europea EP 0240228 de ASTRAZENCA (ES 2019379), cuya solicitud se publicó en octubre de 1987 y cuya concesión se publicó en noviembre de 1990.

(2) Para los aspectos relativos a la formulación, tomaremos los datos del dictamen del Dr. Fructuoso Marcial, farmacéutico especialista en formulación, aportado por la parte actora.

Las formulaciones de liberación inmediata liberan el fármaco sin demora. Pese a su denominación, no se libera todo el fármaco de forma instantánea. Los factores que afectan a la velocidad de liberación son, entre otros, el estado físico de la formulación (p. ej. líquido o comprimido) y sus propiedades fisicoquímicas (p. ej. solubilidad). Como regla general, las formulaciones de liberación inmediata liberan el fármaco en menos de 45 minutos cuando se evalúan con métodos de disolución contrastados de la farmacopea.

En comparación con las formulaciones de liberación inmediata, en las de liberación prolongada el fármaco se libera a menor velocidad y durante un período más largo. Si se ha preparado correctamente, la formulación de liberación prolongada mantendrá la concentración sanguínea del fármaco dentro del margen terapéutico durante más tiempo que la formulación de liberación inmediata.

En 1996, las formulaciones para la liberación prolongada de fármacos eran muy conocidas. En esa fecha, el experto habría sabido que esas formulaciones ofrecen varias ventajas respecto a las formulaciones de liberación inmediata. Algunas de ellas figuran en textos de referencia como los de Remington y Aulton.

El texto de Aulton (*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 1988) se ha aportado como documento 9 de la demanda. Transcribiremos la traducción del apartado dedicado a las ventajas e inconvenientes de los comprimidos de liberación sostenida como forma farmacéutica:

"En los últimos años se ha puesto de manifiesto un gran interés en el desarrollo y utilización de comprimidos de liberación sostenida, que están diseñados para liberar lentamente el fármaco tras su ingestión. El factor principal [de] la utilización más amplia de estos tipos de formas farmacéuticas es que aumenta el cumplimiento del paciente, ya que se necesita tomar diariamente únicamente uno o dos comprimidos. De este modo, se reduce considerablemente la frecuencia con la que el paciente ha de tomar estos comprimidos para obtener el efecto pretendido. Además, la actividad del fármaco se puede extender para que tenga efecto durante la noche, de tal modo que el paciente no se ha despertado hasta la mañana. Una única dosis diaria presenta ventajas en los pacientes psiquiátricos, ya que este grupo de pacientes, en general, se olvida de tomar su medicación con regularidad, y en los pacientes hospitalizados una disminución del número de dosis administradas ahorra tiempo al personal de enfermería. Otra ventaja que se comenta algunas veces sobre los comprimidos de liberación sostenida es que este tipo de medicación reduce la gravedad o la frecuencia de los efectos secundarios adversos. Se ha demostrado, por ejemplo, que la aspirina produce menos hemorragias gástricas cuando se formula en una formulación de liberación sostenida que las preparaciones convencionales de aspirina (Treadwell *et al.* 1973). En general, un comprimido de liberación sostenida permite obtener un nivel sanguíneo de fármaco más constante que dosis repetidas de un comprimido convencional y ello puede resultar clínicamente muy significativo (véase el Capítulo 11). La aminofilina presenta un intervalo muy estrecho de nivel terapéutico en sangre y se han de suministrar muchas dosis diarias a fin de mantener un nivel sanguíneo terapéutico correcto. En la práctica, ello significa que los comprimidos convencionales se han de administrar en unos intervalos de tiempo precisos, lo que resulta muy incómodo para el paciente. Si se formula la aminofilina como comprimido de liberación sostenida se puede aplicar una pauta posológica con dosificaciones cada 12 horas y se alcanza un nivel constante en sangre lo que reduce la incidencia de la toxicidad debido a valores máximos del nivel sanguíneo. De este modo, se puede realizar una utilización más eficiente del fármaco en el organismo con algunas formulaciones de liberación sostenida.

Aunque no hay dudas de que los comprimidos de liberación sostenida suponen muchas ventajas para el paciente, existen algunos inconvenientes con este tipo de medicación. El coste de los comprimidos de acción prolongada por dosis unitaria es superior al de las formas farmacéuticas convencionales. Algunos fármacos, tales como la riboflavina y el sulfato ferroso, se absorben de un modo más eficiente en regiones particulares del tracto gastrointestinal y, por lo tanto, los comprimidos de liberación sostenida no resultan muy útiles, ya que liberan el fármaco a lo largo de todo el tracto intestinal. La intoxicación accidental con formas farmacéuticas de liberación sostenida supone problemas especiales de tratamiento que no se producen con

los comprimidos orales convencionales. La liberación lenta del fármaco en el tracto gastrointestinal y su absorción prolongada, con frecuencia tiene como resultado una depuración lenta del fármaco del organismo. El tamaño físico de la forma farmacéutica puede presentar problemas. Para algunos pacientes supone un problema tragar comprimidos de liberación sostenida de 600 a 650 mg y a menudo resulta complicado formular los comprimidos de tal modo que el peso global del comprimido sea muy inferior a éste. Se han descrito casos aislados, en los que los comprimidos se han atascado en el esófago. Se conoce que los comprimidos de liberación sostenida de cloruro potásico provocan úlceras debido a un período retardado de tránsito gastrointestinal (McCall, 1975). La variabilidad en la absorción puede resultar de algún modo problemática con los comprimidos de liberación sostenida. Tras la ingestión, el comprimido no ha de liberar cantidades de fármaco en períodos muy posteriores a fin de mantener la absorción del fármaco durante un período prolongado. Ello implica un mecanismo desencadenante y dicho mecanismo puede existir en la propia forma farmacéutica o en el tracto intestinal del paciente. Los comprimidos de liberación sostenida pueden fracasar debido a una formulación deficiente que puede tener como resultado la liberación instantánea de todo el fármaco o pueden fallar debido a que se liberen unas cantidades irregulares de fármaco. Se conoce que se han recuperado comprimidos de liberación sostenida de las heces de algunos pacientes."

El texto de Remington (*The Science and Practice of Pharmacy*, capítulo 94, traducido como "Sistema de administración de fármacos con liberación sostenida", de Chiao y Robinson, 19ª edición, 1995) se aporta como documento 10 de la demanda. Sobre las ventajas potenciales de la farmacoterapia sostenida, dice:

"Todos los productos de liberación sostenida comparten el objetivo común de mejorar la farmacoterapia respecto a la que se consigue con sus equivalentes no sostenidos. Esta mejora en la farmacoterapia está representada por las diversas ventajas potenciales de la utilización de los sistemas de liberación sostenida [...]. Se ha reconocido que el cumplimiento del paciente es un componente necesario e importante del éxito de cualquier farmacoterapia que el paciente mismo se administra. El reducir a un mínimo o eliminar el incumplimiento del paciente es una ventaja obvia del tratamiento de liberación sostenida. Debido a la naturaleza de su cinética de liberación, cualquier sistema de liberación tendría que ser capaz de utilizar menos fármaco total, en el curso cronológico del tratamiento, que un preparado convencional. Las ventajas de ello son la disminución o eliminación de los efectos secundarios locales o sistémicos, menos potenciación o reducción de la actividad del fármaco con el uso prolongado y una acumulación mínima del fármaco en los tejidos corporales con la dosificación crónica.

Sin lugar a dudas, el motivo más importante de realizar una farmacoterapia sostenida es mejorar la eficiencia del tratamiento, es decir, un tratamiento optimizado. El resultado de conseguir unos niveles sanguíneos constantes de un fármaco con un sistema de liberación sostenida, es obtener pronto el efecto pretendido y mantenerlo durante un período prolongado de tiempo. La reducción o eliminación de las fluctuaciones en el nivel sanguíneo del fármaco permite manejar mejor el estado de la enfermedad. Además, el método por el que se consigue la liberación sostenida puede mejorar la biodisponibilidad de algunos fármacos. Por ejemplo, los fármacos susceptibles de inactivación enzimática o de descomposición bacteriana se pueden proteger encapsulándolos en sistemas de polímeros apropiados para la liberación sostenida. Para los fármacos que presentan una "ventana específica" de absorción, se puede aumentar la biodisponibilidad localizando el sistema de liberación sostenida en determinadas regiones del tracto gastrointestinal. También se puede mejorar la eficiencia del tratamiento con un efecto terapéutico especial que no se podría conseguir con una forma farmacéutica convencional [...].

La última ventaja potencial [...], economía, se puede examinar desde dos puntos de vista. Aunque el coste unitario inicial de la mayoría de los sistemas de suministro sostenido de los fármacos suele ser superior al de las formas farmacéuticas convencionales por la naturaleza especial de dichos productos, el coste medio del tratamiento prolongado puede ser inferior. Puede obtenerse asimismo economía mediante la disminución del tiempo de enfermería y hospitalización, un tiempo de trabajo inferior, etc."

El texto de Remington trata a continuación de las "Propiedades del fármaco importantes en la formulación de liberación sostenida".

Dice: "El diseño de sistema de liberación sostenida está sujeto a diversas variables de considerable importancia. Entre ellas se encuentra la vía de administración del fármaco, el tipo de sistema de administración, la enfermedad que se debe tratar, el paciente, la duración del tratamiento y las propiedades del fármaco. Todas estas variables están interrelacionadas entre sí y ello impone determinadas restricciones a las opciones para la vía de administración, el diseño del sistema de administración y la duración del tratamiento. Resultan de particular interés para el científico que proyecta el sistema las limitaciones impuestas por las propiedades del fármaco. Dichas propiedades son las que más influyen en el comportamiento del fármaco en el sistema de administración y en el organismo".



Se refiere a continuación a las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los fármacos (solubilidad acuosa y pKa, coeficiente de partición, estabilidad, tamaño molecular y difusividad, absorción, distribución, metabolismo y eliminación y vida media biológica, efectos secundarios y consideraciones de inocuidad y tamaño de la dosis).

Entrando en el juicio sobre la actividad inventiva de la patente de autos, cuya declaración de nulidad se pide (EP 0907364- ES 2182079), el primer estadio de la aproximación problema-solución (estado de la técnica) lo examina la sentencia del juzgado en su FJ 4.

Establece que, en el presente caso, en que la patente tiene por objeto una formulación de liberación sostenida de quetiapina con un agente gelificante, el estado de la técnica más cercano serían las formulaciones de liberación inmediata de quetiapina descritas en la llamada patente básica EP 0240228 (ES 2019379). Así lo señala la demanda y, según la valoración del juez, lo admite implícitamente la contestación. El Sr. magistrado tiene presente que la patente básica fue publicada el 7 de noviembre de 1990, por lo que resulta incuestionable que formaba parte del estado de la técnica en la fecha de prioridad (31 de mayo de 1996). La sentencia añade: "*Ello no obstante, igualmente debe hacerse constar, en línea con lo afirmado por la demandada, que en esta última fecha, la quetiapina, en su formulación básica de liberación inmediata, todavía no había sido autorizada por las autoridades sanitarias en ningún lugar del mundo, aunque sus ensayos clínicos se encontraban en una fase avanzada*".

Por esas razones, la demandada, al contestar la demanda, se había opuesto a fijar la formulación de liberación inmediata de quetiapina descrita en la patente EP 0240228 como el estado de la técnica más próximo. Según ASTRAZENECA, debido a ello, el experto -en mayo de 1996- primeramente debía tomar la decisión de desarrollar una formulación de liberación sostenida de un antipsicótico ya existente y, a continuación, elegir la quetiapina para obtener un tratamiento mejorado para la esquizofrenia (apartados 9 y 22 a 24 de la contestación). Así, en la audiencia previa, ASTRAZENECA señaló como estado de la técnica más próximo "*los otros antipsicóticos cuya autorización ya se había comercializado en la fecha de prioridad de la patente de autos*".

ASTRAZENECA, en su escrito de oposición al recurso (apartado 74 c), no niega que la patente EP 0240228 sea estado de la técnica, pero insiste en que el estado de la técnica también enseñaba que, en la fecha de prioridad, se desconocía el margen terapéutico, la eficacia y la seguridad en humanos de la quetiapina y termina restando relevancia práctica a la cuestión en el caso que nos ocupa.

Con arreglo al artículo 8.2 LP -y el artículo 54.2 CPE-, el estado de la técnica "*está constituido por todo lo que antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente se ha hecho accesible al público en España o en el extranjero por una descripción escrita u oral, por una utilización o por cualquier otro medio*". No es preciso que el producto descrito haya sido autorizado o comercializado antes de la fecha de prioridad.

Como pone de relieve el recurso de apelación, las directrices de examen de la Oficina de la Patente Europea (EPO), parte G, capítulo VII, apartado 5.1., indican que, en la práctica, el estado de la técnica más próximo es generalmente el que corresponde a una utilización similar y requiere las mínimas modificaciones estructurales y funcionales para llegar a la invención reivindicada. La patente básica de la quetiapina, publicada en 1990, ya describía la quetiapina, su sal de fumarato, sus indicaciones terapéuticas y su formulación farmacéutica en forma de comprimidos. No se ha discutido que las únicas diferencias entre la formulación de la R1 de la patente de autos y las descritas en la patente básica son: (1) que se trata de una formulación de liberación sostenida, no inmediata, y (2) que comprende un agente gelificante.

Por tanto, sin perjuicio de retomar la cuestión más adelante, el estado de la técnica del que partimos en esta instancia es también el de las formulaciones de liberación inmediata de quetiapina descritas en la EP 0240228 (ES 2019379).

II) El problema técnico a resolver. Las partes discrepan acerca del problema a resolver mediante la invención.

Para ACCORD y SANDOZ, que invocan la propia patente de autos, la invención pretendería proporcionar una fórmula de liberación sostenida de quetiapina, con las ventajas conocidas de ese tipo de formulación -citan la reducción del número de tomas y, con ello, la mejora del cumplimiento del tratamiento-, pese al carácter soluble de la quetiapina, carácter que supuestamente dificultaría la preparación satisfactoria de dicha formulación con HPMC. Las demandantes sostienen que las dificultades aducidas en la descripción de la patente no eran tales o, en todo caso, habían sido ampliamente superadas antes de la fecha de prioridad de la patente, por lo que la solución patentada era más que evidente para un experto en la materia.

La demandada ASTRAZENECA, en cambio, alega que el problema técnico a resolver era conseguir una composición farmacéutica alternativa útil para el tratamiento de trastornos psicóticos (como la esquizofrenia y la bipolaridad) y de la hiperactividad. Afirma que la adversa plantea de forma retrospectiva el problema técnico



que la patente de autos viene a resolver, de forma que ya incluye la solución (conseguir una formulación de liberación controlada de quetiapina) a dicho problema.

La parte apelante denuncia que la sentencia impugnada no llega a delimitar en ningún momento el problema técnico que se pretendía resolver con la invención. Tiene razón en que no hay una delimitación expresa al respecto, lo que puede dificultar el seguimiento de la aproximación problema-solución.

Sin embargo, como apunta la parte apelada, lo que el juez considera el problema técnico objetivo se desprende de la lectura del FJ 8, parte inicial, de la sentencia del juzgado: " *debe analizarse [...] si era evidente para un experto en la materia, a la vista del estado de la técnica existente en la fecha de prioridad, optar por fórmulas de liberación sostenida como forma alternativa para el tratamiento de enfermedades psicóticas y, en concreto, por una fórmula de liberación sostenida de la quetiapina* " y de su FJ 9, inciso final: " *si para el experto, a la luz del conocimiento general común existente en la fecha de prioridad, era evidente considerar una formulación de liberación sostenida de quetiapina para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos sicóticos* " .

No se cuestiona que, para establecer cuál es el problema técnico, tiene que acudir, en primer lugar, a la descripción de la propia patente. Según las demandantes, ACCORD y SANDOZ, el problema técnico se circunscribiría a lo descrito en la patente, mientras que, para la demandada ASTRAZENECA, la descripción contenida en el folleto de la patente constituiría solamente el punto de partida para identificar el problema técnico objetivo.

La descripción de la patente de autos dice, en sus primeros párrafos:

" *Composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que contienen un derivado de dibenzotiazepina*

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, y más particularmente a una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]-dibenzo-[b,f][1,4]tiazepina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

Es deseable en el tratamiento de cierto número de enfermedades, desde el punto de vista tanto terapéutico como profiláctico, proporcionar el ingrediente farmacéuticamente activo en una forma de liberación sostenida. Deseablemente, la liberación sostenida proporciona un régimen de liberación generalmente uniforme y constante durante un extenso periodo de tiempo con lo cual se consigue un nivel en sangre (plasma) estable y deseado del ingrediente sin la necesidad de una administración frecuente del medicamento.

Aunque existen numerosas formulaciones de liberación sostenida conocidas en la técnica que utilizan agentes gelificantes, tales como hidroxipropil-metilcelulosas, se ha encontrado que resulta difícil formular formulaciones de liberación sostenida de medicamentos solubles y agentes gelificantes, tales como hidroxipropil-metilcelulosa, por varias razones. En primer lugar, los ingredientes activos que son solubles en agua tienden a producir un producto de liberación sostenida que es susceptible de un fenómeno conocido como descarga rápida de la dosis. Es decir, la liberación del ingrediente activo se retarda durante algún tiempo, pero una vez que comienza la liberación, el régimen de liberación es muy alto. Además, tienden a tener lugar uctuaciones en las concentraciones en plasma del ingrediente activo, lo cual aumenta la probabilidad de toxicidad. Adicionalmente, se ha observado asimismo algún grado de variación diurna de la concentración en plasma del ingrediente activo. Finalmente, se ha encontrado que resulta difícil conseguir los perfiles de disolución deseados o controlar el régimen de liberación del medicamento soluble.

De acuerdo con ello, existe la necesidad de formulaciones de liberación sostenida de medicamentos solubles, tales como 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, que supere, o al menos atenúe, una o más de las dificultades anteriormente descritas y que proporcione además la ventajosa propiedad de permitir que el medicamento activo se administre menos frecuentemente, p.ej. una vez al día, mientras que se consiguen niveles en sangre (plasma) similares a los que se alcanzan al administrar dosis más pequeñas del medicamento más frecuentemente, p.ej. dos o más veces al día (subrayado nuestro).

El párrafo cuarto contiene un error de redacción/traducción que, por su evidencia, no genera equívocos. En lugar de "supere", "atenúe" y "proporcione", debería decir "superen", "atenúen" y "proporcionen", en plural ("overcome", "alleviate" y "provide" en la EP 0907364 B1), ya que entendemos que el sujeto de esos verbos no es "la necesidad" ni la "liberación sostenida", sino las "formulaciones".

En este punto, las dos partes del litigio invocan, a favor de sus tesis respectivas, la publicación de la jurisprudencia de las Cámaras de recursos de la EPO relativa a la determinación del problema resuelto según la invención y, en concreto, su apartado I.D.4.3.2. (patentabilidad/ actividad inventiva/ problema técnico/ formulación del problema técnico/ problema formulado en la demanda como punto de partida).



Ese apartado indica que, cuando se trata de determinar objetivamente el problema resuelto según la invención, conviene normalmente, en un primer tiempo, partir del problema descrito en la patente en litigio. Solo si del examen resulta que el problema descrito no es resuelto o que el estado de la técnica invocado para definir el problema no es pertinente, habría lugar a examinar qué otro problema se planteaba desde un punto de vista objetivo.

Por tanto, tiene razón la parte demandada cuando alega que, según esos criterios de la EPO, la descripción es solamente un punto de partida y no permite identificar en todo caso el problema técnico objetivo con el problema técnico subjetivo que el titular de la patente hizo constar en la descripción.

Sin embargo, no puede desconocerse que fue ASTRAZENCA quien redactó la descripción de la patente de autos de la que ahora se distancia. El principio de buena fe, la responsabilidad derivada de los actos propios y la seguridad jurídica impiden ignorar la relevancia de aquella descripción -a los efectos de prueba-, junto con su utilidad para la interpretación de las reivindicaciones (artículos 60.1 LP y 69.1 CPE). Máxime cuando la identificación del problema contenida en la descripción de la patente quiere sustituirse ahora por un planteamiento tan amplio y genérico como el que mantiene la parte demandada, según la cual, el problema técnico a resolver era conseguir una composición farmacéutica alternativa útil para el tratamiento de trastornos psicóticos (como la esquizofrenia y la bipolaridad) y la hiperactividad.

Consideramos que obtener un antipsicótico eficaz que no tuviera los efectos secundarios de los anteriores -de los llamados antipsicóticos típicos- fue el problema resuelto, en su caso, por la patente básica (EP 0240228 - ES 2019379 de ASTRAZENCA), cuya solicitud se publicó en octubre de 1987 y cuya concesión se publicó en noviembre de 1990. Como recuerda la descripción de la patente de autos, la patente básica describía ya la quetiapina, su sal de fumarato, sus indicaciones terapéuticas y su formulación farmacéutica en forma de comprimidos.

Concretamente, la descripción de la patente EP 0240228 indicaba: "*Sin embargo, los compuestos usados como agentes antipsicóticos y neurolépticos han estado afectados por los problemas de efectos secundarios indeseables. Tales efectos secundarios incluyen disquinesias agudas, distonias agudas, inquietud motora, pseudo-parkinsonismo y disquinesias tardías*" (documento 3 de la demanda, columna 1, líneas 48 y ss.); "*De este modo, existe todavía la necesidad de disponer de compuestos que exhiban actividad antidopaminérgica sin los efectos secundarios hasta ahora experimentados con los compuestos anteriores*" (col. 2, l. 9 y ss.); "*Dicho compuesto es de utilidad debido a su actividad antidopaminérgica, por ejemplo, como agente antipsicótico o como agente para el tratamiento de la hiperactividad. Dicho compuesto es de un interés incluso mayor ya que se puede utilizar como agente antipsicótico con una reducción sustancial del potencial causante de efectos secundarios, tales como distonía aguda, disquinesia aguda, pseudoparkinsonismo, así como disquinesia tardía, que pueden derivarse del uso de otros agentes antipsicóticos o neurolépticos*" (col. 2, l. 36 y ss.).

El juez mercantil considera que la actora simplifica en exceso el problema técnico al que se enfrentaba el experto, reduciéndolo a un problema de formulación, porque ACCORD y SANDOZ parten de una premisa que el Sr. magistrado no acepta: que el estado de la técnica demandara desarrollar una fórmula de liberación sostenida de quetiapina.

Examinaremos esa cuestión al tratar de la obviedad. En este punto solo aclararemos que no compartimos la lectura del juez (FJ 8), según la cual, la descripción de la patente de autos (ES 2182079) solo habría admitido las bondades de las fórmulas de liberación sostenida para el tratamiento de determinadas enfermedades, pero no mencionaría expresamente los trastornos psicóticos. Es cierto que los concretos párrafos transcritos no mencionan los trastornos psicóticos, pero:

La descripción de la patente se inicia (párrafo primero) con la referencia explícita a la quetiapina (11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]-dibenzo-[b,f][1,4]-tiazepina), compuesto al que se refieren las reivindicaciones de la patente (así, la R1: "*Una formulación de liberación sostenida que comprende un agente gelificante y 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables*").

En la misma página 2 del folleto de la patente, líneas 45 y ss., la descripción dice: "*El compuesto [quetiapina...] y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan una actividad antidopaminérgica útil y se pueden utilizar, por ejemplo, como agente antipsicótico*".

En la página 3, líneas 1 a 4, expone: "*Es un compuesto de interés particular, puesto que se puede utilizar como agente antipsicótico con una reducción sustancial del potencial para causar efectos secundarios tales como distonía aguda, discinesia aguda, pseudo-parkinsonismo y discinesia tardía, los cuales efectos secundarios pueden resultar de la utilización de otros antipsicóticos o neurolépticos*".



La página 2, líneas 6 a 9, remite a las patentes básicas de quetiapina, EP 240.228 y EP 282.236, y USA 4.879.288, para la descripción de la preparación, las propiedades físicas y las propiedades farmacológicas beneficiosas de la quetiapina (entre las cuales aquellas patentes incluyen expresamente, como se ha visto, la utilidad del compuesto debido a su actividad antidopaminérgica, por ejemplo, como agente antipsicótico o como agente para el tratamiento de la hiperactividad).

Ulteriores referencias a la actividad antidopaminérgica del compuesto y a su utilización como agente antipsicótico o para el tratamiento de la hiperactividad se hallan en las páginas 6 (líneas 13 y ss.) u 8 (líneas 13 y ss.) de la descripción de la patente de autos.

ASTRAZENECA expuso en la patente, de forma literal, la necesidad de formulaciones de liberación sostenida de la quetiapina o de una sal de la quetiapina farmacéuticamente aceptable que reunieran determinadas características. En consecuencia, a partir del contenido de la descripción de la patente de autos, que no ha sido desvirtuado por ninguna prueba, establecemos, como problema que la invención pretende resolver, el de preparar una fórmula de liberación sostenida de quetiapina que consiga niveles en sangre (plasma) similares a los que se alcanzan al administrar dosis más pequeñas del medicamento más frecuentemente, sin determinados inconvenientes que enuncia la propia descripción (el riesgo de descarga rápida de la dosis; la tendencia a uctuaciones en las concentraciones en plasma del ingrediente activo; la variación diurna de la concentración en plasma del ingrediente activo y la dificultad de conseguir los perfiles de disolución deseados o controlar el régimen de liberación del medicamento soluble).

En relación con estos cuatro últimos problemas o dificultades, ACCORD y SANDOZ alegan que la descripción de la patente de autos no los justifica, no los apoya en ningún dato y, sobre todo, no explica cómo se habrían superado. Según las demandantes, tales dificultades las enuncia la patente a modo de pretexto, para tratar de justificar el requisito de actividad inventiva: los problemas no existirían en realidad o habrían sido superados ampliamente antes de la fecha de prioridad de la patente (31 de mayo de 1996). Lo examinaremos al tratar del elemento de la obviedad.

III) Si la invención habría resultado obvia para el experto en la materia

Establecido el problema que la patente de autos pretendía resolver, debe examinarse si la invención reivindicada habría resultado obvia para el experto en la materia. Es la esencia de la actividad inventiva, ya que, conforme a los artículos 8.1 LP y 56 CPE, se considera que una invención implica una actividad inventiva si aquella no resulta del estado de la técnica de una manera evidente para un experto en la materia.

Como hemos declarado en sentencias anteriores (entre ellas, las de 9 de mayo de 2008 y 8 de febrero de 2007), el criterio para juzgar sobre este requisito de la actividad inventiva es si el experto en la materia, partiendo de lo descrito anteriormente y en función de sus propios conocimientos, es capaz de obtener el mismo resultado de manera evidente, sin aplicar su ingenio. Como afirma la Cámara de Recursos de la Oficina Europea de Patentes, al objeto de asesorar sobre la actividad inventiva, el criterio correcto a aplicar no es si el objeto reivindicado le habría resultado obvio a una persona inventiva, al margen del propio inventor, sino si hubiera resultado obvio a una persona competente pero no imaginativa, que responde a la noción de persona experta en la materia (T 39/93, OJ 1997, 134).

A diferencia del análisis sobre la novedad, en materia de actividad inventiva no se examinan los documentos o anterioridades de manera aislada, sino combinada, para que, de su conjunto, pueda apreciarse si existía información suficiente para que el perito llegara a las mismas conclusiones sin necesidad de contar con la información revelada por el inventor.

La primera cuestión que se plantea es la de identificar el experto en la materia.

Según la demanda de ACCORD y SANDOZ, el experto estaría representado por un equipo de personas dedicado al desarrollo de formulaciones farmacéuticas de principios activos. Para la demandada, el experto sería un grupo de investigación que incluyera un médico clínico o psiquiatra dedicado a la investigación en el campo de las enfermedades mentales y un experto en la formulación de medicamentos. Según el perito de la parte actora, Don. Fructuoso Marcial, el equipo de expertos debería integrarlo un farmacéutico o químico especialista en formulación -como el propio Don. Fructuoso Marcial-, un analista que determinara las curvas de liberación del fármaco y los médicos responsables de llevar a cabo los ensayos clínicos. Pese a ello, en su declaración en el juicio, Don. Fructuoso Marcial insistió en que el punto principal de la patente sería la formulación.

Estaremos, como el juez mercantil, a la tesis coincidente de la parte demandada y del perito de la parte actora, según la cual, el equipo de expertos debería incluir un experto en la formulación de medicamentos y un psiquiatra.



El Sr. magistrado concluye que el hecho de que en la prueba pericial de la parte demandada únicamente haya intervenido un especialista en formulación (Don. Fructuoso Marcial) que, en el acto de la vista, admitió que no había consultado la cuestión con ningún psiquiatra, no priva de valor a la prueba, sin perjuicio de la sana crítica. Estamos de acuerdo. Como dijo la sentencia de este tribunal de 9 de mayo de 2008 , para que un perito pueda aportar el punto de vista del experto en la materia -necesario en este caso para valorar la actividad inventiva-, no es esencial que el perito mismo lo sea, sino que, por su formación y experiencia, esté en condiciones de ponerse en la posición del "experto en la materia". A las preguntas del Sr. letrado de ASTRAZENECA, en el acto del juicio, relativas a la importancia del conocimiento general común sobre la práctica clínica en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, el perito Don. Fructuoso Marcial -que, como se ha dicho, subrayó que el objetivo de la patente era la formulación- admitió que el experto que trataría a los pacientes y conocería lo relativo a las cuestiones de cumplimiento del tratamiento sería el psiquiatra, pero matizó que había indicaciones en la bibliografía sobre la importancia de la cuestión del cumplimiento para los pacientes con esquizofrenia.

Cabe añadir en este punto que la parte demandada aportó al juicio los dictámenes periciales del Dr. Dimas Maximiliano , farmacéutico especialista en formulación y Don. Esteban Jesus , psiquiatra.

Respecto de los peritos intervinientes en este juicio, ACCORD y SANDOZ, en su recurso de apelación, recuerdan que formularon la tacha del perito Don. Esteban Jesus , por su comunidad de intereses con ASTRAZENECA (artículo 343.1.3º LEC) y por tener interés indirecto en el asunto (artículo 343.1.2º LEC). Las recurrentes solicitan que el tribunal de apelación se pronuncie, ya que no se ha resuelto la tacha en la sentencia de la primera instancia.

En relación con las garantías de imparcialidad, la Ley de enjuiciamiento civil (LEC) distingue entre los peritos designados judicialmente y los designados por las partes. Si bien sus funciones, deberes y responsabilidades son los mismos, solo a los peritos nombrados judicialmente les son aplicables causas de abstención y recusación que pueden apartarles del litigio. Los peritos designados por las partes pueden ser tachados (por las causas previstas en el artículo 343 LEC) y, como establece el artículo 344.2 LEC , el tribunal tendrá en cuenta la tacha en el momento de valorar la prueba.

Por tanto, solo podemos decir que, en nuestra valoración del informe pericial Don. Esteban Jesus , con pretensión de ajustarnos a las reglas de la sana crítica (artículo 348 LEC), hemos tenido en consideración, entre otras circunstancias, las que han puesto de relieve en su tacha ACCORD y SANDOZ, resultan de los documentos aportados al juicio y han sido admitidas por Don. Esteban Jesus .

Se trata, en síntesis, de que el perito ha actuado como asesor retribuido de ASTRAZENECA -según afirma, de forma puntual- y ha participado en dos ensayos sobre quetiapina, financiados por ASTRAZENECA, en 2002-2005, publicados en el año 2011 (*Tratamiento con quetiapina en adolescentes: estudio naturalístico de 6 meses de seguimiento y Cognitive Efficacy of Quetiapine and Olanzapine in Early-Onset First-Episode Psychosis*). Aunque ambos ensayos constan relacionados en la página 53 del currículum vitae de 173 folios anexo al dictamen Don. Esteban Jesus , hubiera convenido que, por la materia del ensayo y su financiador, los datos aparecieran en algún apartado o nota del propio dictamen, quizás al modo de las declaraciones sobre conflictos de intereses de las revistas científicas aportadas a los autos, cuyo objetivo de transparencia no es menor que el nuestro.

Cabe puntualizar también, como alega la parte demandada, que Don. Esteban Jesus , asesor de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de la Agencia Europea del Medicamento, ha declarado haber recibido de NOVARTIS, del grupo empresarial de la actora SANDOZ, financiación para estudios científicos por cuantía muy superior (40 7. 301 euros) a la recibida de ASTRAZENECA (26. 444 euros).

Igualmente bajo el prisma de la sana crítica hemos valorado las restantes periciales. Don. Fructuoso Marcial (perito de la actora) admitió en el juicio que redactó su informe en colaboración con los abogados de ACCORD y SANDOZ en Londres y Don. Dimas Maximiliano (perito de la demandada) reconoce que remitió a los letrados de la demandada un borrador de su dictamen, dictamen que él firmó después de corregido por los letrados. Ésta es la realidad de las periciales del juicio.

Contra lo apreciado en la sentencia del juzgado, las demandantes alegan que, en la fecha de prioridad de la patente, 31 de mayo de 1996 , el experto en la materia estaba motivado para preparar una formulación de liberación sostenida de la quetiapina. Así lo concluye el perito Don. Fructuoso Marcial en el dictamen aportado con la demanda y en el interrogatorio del juicio. En sentido contrario, la demandada y sus peritos, Don. Dimas Maximiliano Don. Esteban Jesus .

A la vista de las pruebas del juicio, que se examinarán a continuación, consideramos acreditado que el experto -el equipo de expertos antes referido- tenía motivación para preparar una formulación de liberación sostenida de quetiapina.



En primer lugar, como subraya Don. Fructuoso Marcial -y no se ha desvirtuado-, en 1996 eran muy conocidas las diversas ventajas que, con carácter general, presentaban las formulaciones de liberación prolongada, frente a las de liberación inmediata. Remitimos a los textos de referencia de Aulton y Remington ya citados, anteriores a la fecha de prioridad.

En ambos textos se invoca, en primer lugar, el aumento del cumplimiento del paciente, como consecuencia de la abreviación del esquema posológico, ya que se necesita tomar diariamente solo uno o dos comprimidos. Esto, observa el informe Don. Fructuoso Marcial, ayuda a evitar problemas como los generados por olvidar una dosis o los causados por sobredosis al no recordar lo que ya se ha tomado. Aulton señala específicamente que una única dosis diaria presenta ventajas en el grupo de los pacientes psiquiátricos, que, en general, olvida tomar su medicación con regularidad.

En el mismo sentido: a) el documento 15 de la demanda, que reproduce el capítulo dedicado a las "Formas farmacéuticas de liberación prolongada" (traducción) del manual " *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* ", 1986, de Lachman y otros, según el cual, "[l]os médicos pueden obtener varias ventajas terapéuticas deseables recetando formas de liberación prolongada. Puesto que la frecuencia de la administración del fármaco se reduce, se puede mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente y también se puede facilitar la administración del fármaco" y b) el documento 16 de la demanda, artículo de 1984, de Alderman (de The Dow Chemical Company): "[l]as compañías farmacéuticas han descubierto que el uso de la tecnología de liberación controlada o prolongada está alcanzando una mayor importancia en la formulación de fármacos nuevos. La mejora en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, a menudo comprobada con formas farmacéuticas de acción prolongada, ha proporcionado un empuje importante a este tipo de tecnología".

El tema del cumplimiento del tratamiento ha generado abundante discusión en el juicio. Con la demanda se aportó (documento 11) el artículo de B. Blackwell, traducido como "Cumplimiento del tratamiento" (" *The British Journal of Psychiatry* ", 1976). El estudio trata del problema del cumplimiento del tratamiento en el marco del uso de la medicación en un entorno de psiquiatría. Afirma que el cumplimiento se puede ver afectado por diversos factores asociados a la medicación y que las observaciones al respecto, junto con el creciente conocimiento sobre el metabolismo de los fármacos psicotrópicos, han conducido a una enorme popularidad de los regímenes terapéuticos de una vez al día como mecanismo para mejorar el cumplimiento.

Es cierto que, como advierte la parte apelada, el propio artículo de Blackwell menciona muchos otros factores que pueden incidir en el incumplimiento terapéutico de enfermos psiquiátricos (entre ellos, la actitud y el comportamiento con la enfermedad, los factores socioeconómicos o los efectos secundarios de la medicación). Sin embargo, esos otros factores -que admite también la apelante- no excluyen que la frecuencia de administración del fármaco incidiera también en el cumplimiento del tratamiento, dato que debía conocer el experto en 1996, por la literatura científica citada.

Ya en relación específica con la quetiapina, la demanda de ACCORD y SANDOZ adjuntaba como documento 12 el *abstract* de un artículo de Gefvert y otros, traducido como "Evolución temporal de la ocupación de los receptores encefálicos de dopamina y serotonina en pacientes con esquizofrenia tras la administración de 150 mg de Seroquel? tres veces al día" (*European Neuropsychopharmacology* , 1995). El artículo se refiere a Seroquel? como antipsicótico atípico del grupo de las dibenzotiazepinas en fase III de desarrollo y dice: "La pauta posológica de Seroquel en la fase II/III fue de tres y cuatro veces al día, sobre la base principalmente de datos farmacocinéticos preliminares del compuesto original (T_{máx.} aproximadamente 1,5 h; semivida de eliminación en el plasma aproximadamente 3 h). Dada la importancia del cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes con esquizofrenia, una pauta posológica más cómoda sería de gran ayuda".

Según la nota, se trata de un estudio para determinar si los datos de ocupación de los receptores son compatibles con la administración del fármaco dos veces al día. A los pacientes con esquizofrenia se les administraron 150 mg de Seroquel tres veces al día durante cuatro semanas y se realizó un estudio por PET (tomografía de emisión de positrones) a las 2, 8, 12 y 24 horas tras la última dosis de 150 mg de Seroquel. También se determinó la concentración plasmática de ICI 204.636 (quetiapina). A partir de los resultados, se supuso que el porcentaje de receptores D2 ocupados por Seroquel es igual a cero a las 26 h. El número de receptores 5-HT₂ unidos a ligando a las 26 h resultó ser un 50% de los valores publicados para pacientes sin tratamiento previo con el fármaco. Por ello, se concluyó que el régimen terapéutico de administración una o dos veces al día podría mantener una ocupación suficiente de los receptores 5-HTD y D2 para obtener un beneficio clínico con una baja incidencia de EPS en pacientes con esquizofrenia. La nota decía que se estaba realizando un extenso estudio de eficacia con 622 pacientes (SAFARI) que comparaba los regímenes terapéuticos de dos y tres tomas al día.



A ese estudio SAFARI se refiere la nota de prensa, fechada a 2 de octubre de 1995, aportada como documento 13 de la demanda. En dicho comunicado, consta la declaración del Dr. Pio Prudencio, que presentó los resultados del estudio, en el sentido de que "El cumplimiento de las indicaciones médicas por parte del paciente es muy importante en el tratamiento de la esquizofrenia. Esta enfermedad supone, en parte, estar desconectado de la realidad. Los pacientes no son conscientes de su condición e incluso es posible que ni siquiera acepten que están enfermos; en tales circunstancias puede resultar difícil conseguir que se tomen la medicación."

La demandante también invocó el documento 14 de la demanda, nota de prensa de 2 de octubre de 1995, en la que se informa de que la empresa "Eurand America Inc. ha anunciado hoy la firma de un contrato de investigación y desarrollo con Zeneca Pharmaceuticals cuyo objeto es el desarrollo del formato de dosis diaria única del nuevo antipsicótico atípico de Zeneca, SEROQUEL®, un producto considerado de gran eficacia clínica y escasos efectos secundarios en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia". En la nota también se indica que "Eurand es una empresa de suministro de fármacos especializada en tecnologías de administración de fármacos orales. Entre estas tecnologías se incluyen la liberación controlada, la conversión de líquidos en sólidos, la acción farmacológica selectiva y el enmascaramiento del sabor de los fármacos".

Aunque tenemos en cuenta: i) que el artículo de Gefvert no se refiere en ningún momento a una formulación de liberación sostenida, sino a "una pauta posológica más cómoda" y a un "régimen terapéutico de administración una o dos veces al día", en lugar de tres veces al día -aunque la última de las notas de prensa sí trata de una dosis diaria única-; ii) que, como recuerda ASTRAZENECA, la descripción de la patente básica de la quetiapina (ES 2019379) ya preveía expresamente la administración una vez al día (columna 7, líneas 49 y ss.); y iii) que el dictamen Don. Esteban Jesus niega que se haya demostrado -en presente- mediante ensayos clínicos con metodología rigurosa que las formas de administración prolongada mejoren la adherencia o cumplimiento terapéutico, estimamos que los estudios publicados a la fecha de prioridad de la patente de autos, que relacionaban las formulaciones de liberación sostenida con el cumplimiento del tratamiento (así como con la comodidad del paciente y del personal cuidador) y los estudios que subrayaban la relevancia del cumplimiento del tratamiento, ofrecían al experto una motivación específica para preparar una formulación de quetiapina de liberación sostenida.

Lo anterior debe ponerse en relación con otra ventaja que, como ya se ha dicho, se había reconocido antes de 1996 a las formulaciones de liberación sostenida. La resume el dictamen Don. Fructuoso Marcial cuando afirma: "También se sabía que en las formulaciones de liberación prolongada, la curva de liberación del fármaco es más homogénea y que su uso evita la aparición de los «mínimos y máximos» en las concentraciones sanguíneas, observados habitualmente con las administraciones repetidas de formulaciones de liberación inmediata".

"Se sabía que esta mayor homogeneidad en las concentraciones sanguíneas del fármaco conllevaba varias ventajas terapéuticas, como las siguientes:

Reducción de la concentración sanguínea máxima del fármaco, $C_{máx}$. En las formulaciones de liberación inmediata, la liberación del fármaco suele ser en general rápida y puede desembocar al principio en concentraciones sanguíneas altas, que a pesar de su carácter localizado y transitorio pueden provocar toxicidades y efectos secundarios no deseados. En cambio, en las formulaciones de liberación prolongada la velocidad de liberación del fármaco es menor y la concentración sanguínea máxima que se alcanza suele ser más baja al principio. Esta «atenuación» de la $C_{máx}$. es particularmente importante cuando el fármaco en cuestión tiene un índice terapéutico bajo; es decir, que su margen terapéutico se acerca a su límite de toxicidad;

Reducción potencial de la cantidad total de fármaco que se administra durante el ciclo de tratamiento. Esto no solo da lugar a un posible ahorro en términos económicos sino que también disminuye la posibilidad de potenciación de la toxicidad del fármaco, hecho que a veces se produce cuando los pacientes son expuestos de manera constante a concentraciones del fármaco altas durante un periodo prolongado".

A su vez, estos datos deben conjugarse con lo que explica la patente básica EP 0240228 (ES 2019379), publicada en 1990: "Para humanos, será eficaz una dosis de 1 a 40 mg/kg por día, aproximadamente, por ejemplo, 50 a 2000 mg / día aproximadamente para una persona media de 50 kg de peso. La dosis se puede administrar una vez al día o en dosis divididas, por ejemplo, 2 a 4 dosis al día y ello dependerá de la duración y nivel máximo de actividad de un compuesto particular".

También los datos anteriores nos llevan a considerar que, en la fecha de prioridad (31 de mayo de 1996), el experto en la materia habría estado motivado para preparar una formulación de liberación sostenida de la quetiapina.



A nuestro criterio, así lo confirman los párrafos iniciales de la descripción de la patente de autos, cuando expresan que:

" Es deseable en el tratamiento de cierto número de enfermedades, desde el punto de vista tanto terapéutico como profiláctico, proporcionar el ingrediente farmacéuticamente activo en una forma de liberación sostenida. Deseablemente, la liberación sostenida proporciona un régimen de liberación generalmente uniforme y constante durante un extenso periodo de tiempo con lo cual se consigue un nivel en sangre (plasma) estable y deseado del ingrediente sin la necesidad de una administración frecuente del medicamento "

y, más concretamente, que

" existe la necesidad de formulaciones de liberación sostenida de medicamentos solubles, tales como [quetiapina] o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, que supere, o al menos atenúe, una o más de las dificultades anteriormente descritas y que proporcione además la ventajosa propiedad de permitir que el medicamento activo se administre menos frecuentemente, p.ej. una vez al día, mientras que se consiguen niveles en sangre (plasma) similares a los que se alcanzan al administrar dosis más pequeñas del medicamento más frecuentemente, p.ej. dos o más veces al día ."

La sentencia del juzgado considera un argumento añadido para avalar la falta de motivación del experto el hecho de que ni en la fecha de prioridad ni en la actualidad existen otros fármacos antipsicóticos de formulación sostenida por medio de comprimidos, según manifestó el psiquiatra Don. Esteban Jesus .

No nos consta lo relativo a las formulaciones actuales, pero la propia sentencia considera probado -y admitido finalmente por Don. Esteban Jesus - que, según el manual de Remington (tabla 4, página 28) la clorpromacina se comercializaba como formulación oral de liberación sostenida.

El juez mercantil desestimó la demanda de nulidad de la patente, no solo porque negó la motivación del experto, en la fecha de prioridad, para preparar una formulación de liberación sostenida de quetiapina, sino también porque consideró acreditado que la quetiapina presentaba unas características físico-químicas que la harían poco apta para la liberación prolongada y habrían llevado al experto a descartar esa solución.

La sentencia se refiere, primeramente, a la solubilidad en agua de la quetiapina, que dificultaría su formulación mediante fórmulas de liberación sostenida y, más en concreto, con agentes gelificantes. A ese problema alude la descripción de la patente, cuyo párrafo tercero dice que *" aunque existen numerosas formulaciones de liberación sostenida conocidas en la técnica que utilizan agentes gelificantes, tales como hidroxipropil-metilcelulosas, se ha encontrado que resulta difícil formular formulaciones de liberación sostenida de medicamentos solubles y agentes gelificantes, tales como hidroxipropil-metilcelulosa, por varias razones. "*

I) La primera de esas razones sería que *" los ingredientes activos que son solubles en agua tienden a producir un producto de liberación sostenida que es susceptible de un fenómeno conocido como descarga rápida de la dosis. Es decir, la liberación del ingrediente activo se retarda durante algún tiempo, pero una vez que comienza la liberación, el régimen de liberación es muy alto. "*

El dictamen Don. Fructuoso Marcial sobre la cuestión expone que la liberación de la carga del fármaco puede producirse, por ejemplo: (a) si la matriz es sensible al alcohol y el paciente consume alcohol poco antes de tomar el comprimido o en el mismo momento. La disgregación del comprimido provocada por el alcohol puede provocar la liberación repentina del fármaco. (b) Si el comprimido no se ha preparado de forma adecuada; por ejemplo, en las páginas 16 y 17 del Manual de Dow Chemical Company (*" Formulating for Controlled Release with METHOCEL Premium cellulose ethers "*, documento 29 de la demanda) sobre la utilización de HPMC en la formulación de comprimidos de liberación sostenida, se explica que durante los procesos de hinchamiento y gelificación, si no se controla la relación entre los componentes que pueden hincharse y los que no, pueden aparecer fisuras de tensión en el comprimido que provoquen su disgregación y la «absorción rápida» -o, más exactamente, liberación rápida- (*dosedumping*) del fármaco.

Según el dictamen, la absorción rápida no es exclusiva de las formulaciones de liberación controlada y, de hecho, constituye la forma de liberación en las formulaciones de liberación inmediata. No obstante, una mayor concentración del fármaco en la formulación de liberación prolongada conlleva un mayor riesgo en comparación con una formulación de liberación inmediata que, en general, contendrá una cantidad de fármaco menor. Sin embargo, el perito opina que, en 1996, el experto en la materia no pensaría en la posibilidad de que una formulación de liberación prolongada, preparada de forma adecuada y tomada correctamente por el paciente, supondría más riesgo de absorción rápida que una formulación de liberación inmediata, porque las HPMC se consideraban generalmente como una tecnología fiable y de resultados homogéneos, si se preparaban y evaluaban adecuadamente.

La explicación del perito no ha sido rebatida, por lo que debemos desechar la dificultad descrita.



II) La siguiente dificultad descrita en la patente es que " *tienden a tener lugar uctuaciones en las concentraciones en plasma del ingrediente activo, lo cual aumenta la probabilidad de toxicidad* " .

Según el dictamen Don. Fructuoso Marcial , es más probable que las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas causen toxicidades con una formulación de liberación inmediata que da lugar a una concentración máxima inicial de fármaco alta. En cambio, las formulaciones de liberación prolongada se diseñan para que presenten 1) una velocidad aún más lenta de liberación del fármaco y 2) una $C_{máx}$. más baja. Es probable que esto dé lugar a una curva de concentración «máxima y mínima» del fármaco menos pronunciada, y que reduzca al mínimo todas las toxicidades causadas por las fluctuaciones en las concentraciones sanguíneas del fármaco.

Tampoco estas explicaciones, que nos parecen convincentes, han sido cuestionadas.

III) La descripción de la patente dice: " *Adicionalmente, se ha observado asimismo algún grado de variación diurna de la concentración en plasma del ingrediente activo.* "

El perito Don. Fructuoso Marcial afirma que la velocidad de aclaramiento del fármaco puede variar en distintos momentos del día; por ejemplo entre la noche y el día, y esto puede causar fluctuaciones en las concentraciones sanguíneas del fármaco. Según su dictamen, se trata también de un aspecto aplicable tanto a las formulaciones de liberación prolongada como a las de liberación inmediata y es probable que las fluctuaciones debidas a los ritmos diarios supongan un problema menor con las formulaciones de liberación prolongada puesto que éstas permiten mantener una concentración de fármaco más constante durante un tiempo.

Por las mismas razones que en los dos apartados anteriores, el problema debe desecharse.

IV) La descripción de la patente dice " *Finalmente, se ha encontrado que resulta difícil conseguir los perfiles de disolución deseados o controlar el régimen de liberación del medicamento soluble.* "

El dictamen Don. Fructuoso Marcial expone que se sabía que, para los fármacos hidrosolubles, la velocidad de liberación depende de la velocidad de difusión desde la matriz y de la erosión física de ésta. A su vez, esto depende, en cierta medida, de la solubilidad del fármaco: en general, cuanto mayor sea la solubilidad, mayor será la velocidad de difusión. El manual de Dow explicaba que, en el caso de los fármacos muy solubles, la matriz polimérica puede no llegar a hidratarse y formar un gel (para controlar la difusión) antes de que el fármaco se disuelva y se libere de la matriz. El manual recomienda que, en tales casos, pueda aplicarse un recubrimiento para ralentizar la entrada de agua y facilitar una mejor formación del gel antes de que pueda producirse la difusión del fármaco.

Según el perito de la parte actora, el experto en la materia tenía que haber conseguido fácilmente esta información o podría haberla determinado mediante los ensayos habituales.

Citaba, asimismo, el estudio de Ranga Rao y otros ("Influence of molecular size and water solubility of the solute on its release from swelling and erosion controlled polymeric matrices", *Journal of Controlled Release* , 12, 1990), presentado en el III Congreso Europeo de Biofarmacéutica y Farmacocinética, de abril de 1987. El trabajo recogía los resultados del estudio de la liberación de 23 fármacos, con solubilidad y peso molecular diferentes, a través de matrices de HPMC y una mezcla de HPMC y carboximetilcelulosa sódica y no comunicaba ningún tipo de problema de formulación con esos fármacos (documento 30 de la demanda).

El perito concluye que, en 1996, el experto en la materia no habría considerado las supuestas dificultades para desarrollar una formulación de liberación prolongada de quetiapina con HPMC. De existir tales dificultades, habrían sido resueltas aplicando técnicas estándar y probando métodos ya establecidos en 1996.

En la descripción de la patente de autos se reconoce que una de las HPMC disponibles en la fecha de prioridad era Methocel® de la empresa citada: " *La hidroxipropil-metilcelulosa puede contener más de un grado de polímero y está comercialmente disponible bajo varias marcas comerciales, p.ej METHOCEL® E, F, J y K de la Dow Chemical Company, EE.UU. de América y METALOSETM SH de Shin-Etsu, Ltd., Japón* " .

La sentencia del juzgado descarta expresamente que, en la fecha de prioridad, existiese un prejuicio asociado a la solubilidad en las formulaciones de liberación sostenida (FDD vigésimo). Trae a colación la sentencia de esta Sección 15ª de 24 de enero de 2011 y las decisiones de la Cámaras de Recursos de la EPO, que han sido muy estrictas a la hora de reconocer la existencia de un prejuicio técnico.

Tiene en cuenta, junto con las valoraciones Don. Fructuoso Marcial , las del perito de la parte demandada, Don. Dimas Maximiliano , que admitió en el acto de la vista que la solubilidad en agua de la quetiapina constituía una dificultad añadida que se podría solventar y reconoció que, en mayo de 1996, existían patentes o solicitudes de patentes que describían formulaciones de liberación sostenida con HPMC de fármacos solubles en agua



(entre ellas, la patente US 5126145, publicada en 1992, bajo el título " *Controlled release tablet containing water soluble medicament* ", documento 26 de la demanda; la patente EP 0413061, publicada en 1991, que describía formulaciones de liberación sostenida de fármacos tanto muy solubles como muy poco solubles, documento 27; la patente US 5484607, documento 21 y la patente EP 0662322, documento 25). Don. Dimas Maximiliano , como expone la sentencia del juzgado, confirmó, en fin, la inexistencia de un verdadero perjuicio técnico derivado de la solubilidad. El problema identificado en la descripción de la patente, de la alta solubilidad de la quetiapina, no generaba, en la fecha de prioridad, una dificultad que debiera considerarse insalvable o disuasoria, sino un inconveniente que un experto medio podía superar con los ensayos habituales.

En realidad, ya en su contestación, la parte demandada había señalado que, en contra de lo que se planteaba en la demanda, la cuestión no era si existía un perjuicio en el estado de la técnica en contra de la posibilidad de formular principios activos muy solubles en forma de composición farmacéutica de liberación sostenida.

En la sentencia del juzgado mercantil se considera que otras propiedades particulares de la quetiapina, identificadas en el informe pericial Don. Dimas Maximiliano y que no eran objeto de mención alguna en el folleto de la patente, desaconsejaban las fórmulas de liberación sostenida para ese principio activo y habrían contribuido en el año 1996 a disuadir al experto.

Se refiere, en primer lugar, al hecho de que la patente básica no describía los niveles de concentración en plasma necesarios para que el principio activo de la quetiapina fuera eficaz. El juez valora que Don. Fructuoso Marcial , en el acto de la vista, reconoció que esa información es fundamental para la eficacia y seguridad del medicamento; que Don. Esteban Jesus explica en su informe que los fármacos que se administran para la esquizofrenia bloquean, con mayor o menor afinidad, los receptores dopaminérgicos y para ello son necesarios niveles de concentración en plasma superiores al 65%, y que el estudio de Gefvert que analiza el porcentaje de ocupación del receptor D2 en pacientes de esquizofrenia a los que se administró Seroquel muestra que la ocupación después de la última dosis de 150 mg ascendía al 44% y se reducía al 30% a las ocho horas.

El juez concluye que, teniendo en cuenta que en las fórmulas de liberación sostenida los niveles de ocupación oscilan en menor medida, esto es, los picos de concentración plasmática son inferiores, difícilmente el experto hubiera considerado que con la liberación prolongada se alcanzaran los niveles de ocupación necesarios para la eficacia terapéutica del fármaco.

Al respecto, el informe Don. Esteban Jesus aportado al juicio dice "[a]unque se está investigando el papel del glutamato y GABA en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, la hipótesis que sigue con mayor evidencia es la que relaciona un exceso de dopamina con la aparición de síntomas psicóticos. En la actualidad todos los fármacos que tratan la esquizofrenia bloquean con mayor o menor afinidad los receptores dopaminérgicos D2".

Dice asimismo que "[d]espués de su comercialización conocimos algunas características de este fármaco [...] como su rápida disociación del receptor D2 (Kapur y Seeman 2000). Por las mismas fechas aparecieron los primeros artículos que ponían de manifiesto que es necesario un bloqueo de receptores dopaminérgicos superior al 65% pero que a la vez ocupaciones superiores al 80% no se relacionan con una mayor eficacia y sólo con más efectos secundarios" (Kapur y cols 2000)".

Como sostiene ASTRAZENECA, a partir del contexto, podemos entender que estas últimas afirmaciones se refieren concretamente a la quetiapina y, no, en general, a los fármacos antipsicóticos. Sin embargo, en el informe no se indican los porcentajes de ocupación de D2 que en 1996 se consideraban necesarios para los antipsicóticos (típicos y atípicos). La afirmación al respecto la hace Don. Esteban Jesus por primera vez en el acto del juicio y, aunque alude a artículos anteriores a 1996, no cita ninguno concreto ni consta su aportación a las actuaciones.

En cualquier caso, lo que se desprende del documento Gefvert de 1995, referido específicamente a la quetiapina ("Evolución temporal de la ocupación de los receptores encefálicos de dopamina y serotonina en pacientes con esquizofrenia tras la administración de 150 mg de Seroquel? tres veces al día") es que "el régimen terapéutico de administración una o dos veces al día podría mantener una ocupación suficiente de los receptores 5-HTD y D2 para obtener un beneficio clínico con una baja incidencia de EPS en pacientes con esquizofrenia" (documento 12 de la demanda).

Por tanto, no consideramos que el hecho de que la patente básica no describiera los niveles de concentración en plasma necesarios para la eficacia de la quetiapina debiera disuadir al experto en la fecha de prioridad de nuestra patente.

La sentencia del juzgado refiere otras dos propiedades de la quetiapina que, a criterio del juez, coincidente con el informe del perito Don. Dimas Maximiliano , desincentivarían al experto para buscar formulaciones de



liberación sostenida: el elevado metabolismo de primer paso de la quetiapina y su alta fijación a las proteínas plasmáticas.

Por lo que atañe a esta segunda cuestión, el perito afirma que la quetiapina es un fármaco con una capacidad de unión a las proteínas plasmáticas superior al 80%, por lo que, una vez alcanza la circulación sistémica, solo una pequeña fracción del fármaco se encuentra en forma libre, con posibilidad de distribuirse a los tejidos, en este caso, al cerebro. Esta propiedad no se menciona en la patente ni tiene apoyo en ningún documento aportado a los autos. El perito Don. Dimas Maximiliano, en el acto del juicio, afirma que el dato sobre la fijación elevada a las proteínas plasmáticas lo ha conocido después de la fecha de prioridad. No se ha acreditado que el experto en la materia lo conociera en la fecha de prioridad de la patente. Por ello, no podemos compartir la conclusión del dictamen -y de la sentencia impugnada- sobre el efecto desmotivador de tal dato para el experto medio en 1996.

Por otra parte, Don. Dimas Maximiliano explica en su dictamen que la quetiapina experimenta un elevado metabolismo presistémico, también conocido como efecto de primer paso, debido a la biotransformación del fármaco por las enzimas hepáticas en su primer paso por el hígado. El informe dice: "[e]l efecto de primer paso se considera negativo para la biodisponibilidad de un fármaco porque se produce una pérdida por la biotransformación de una fracción significativa de la dosis antes de la llegada del mismo a la circulación general. En el caso de la quetiapina, la biodisponibilidad por vía oral del fármaco es de alrededor del 10%. Por otra parte, la biodisponibilidad asociada al efecto de primer paso tiende a ser superior en las formas farmacéuticas de liberación sostenida en comparación con las de liberación inmediata, ya que la lenta absorción del fármaco evita la saturación de los sistemas enzimáticos, pudiendo aumentar el porcentaje de la dosis metabolizada en el hígado".

La patente de autos nada dice sobre el metabolismo de primer paso ni sobre la biodisponibilidad de la quetiapina. En el acto del juicio, Don. Dimas Maximiliano declara que el dato de la biodisponibilidad del 10 % de la quetiapina es posterior a 1996.

En cuanto al metabolismo de primer paso, el Sr. perito manifiesta en el juicio que era conocido en 1995, por un artículo de Wetzel que, sin embargo, ni cita en su dictamen ni se ha aportado a los autos. En el informe escrito del Dr. Dimas Maximiliano se cita el capítulo de otro libro de 1988, cuyo autor no se indica (ni en el texto ni en la bibliografía), del que se transcriben unas líneas referidas al efecto de primer paso, conforme a las cuales, ante la posibilidad de que la pérdida presistémica de un fármaco (en general) por vía oral sea extensa, se sugiere el uso de vías alternativas de administración, como bucal, nasal o transdérmica. Este conocimiento común en la fecha de prioridad no impide apreciar que la patente básica de la quetiapina ya preveía expresamente la administración oral del compuesto.

Aunque con el solo apoyo de la afirmación del perito consideremos establecido que el efecto de primer paso de la quetiapina es elevado y que esa información la conocía el experto en la materia en 1996, no tenemos elementos suficientes para concluir que ese problema, por sí solo o unido a las características de solubilidad del principio activo, fuera disuasorio para el experto. En particular, carecemos de datos relativos a la saturación o no de las enzimas metabolizantes del hígado, estudios farmacocinéticos de la quetiapina anteriores a la fecha de prioridad, que, según las copias de sentencias aportadas al juicio, sí han sido presentados ante los tribunales de otros Estados que han juzgado la validez de la patente.

Tampoco el tamaño del comprimido, cuestión a la cual la sentencia hace una referencia breve, parece un verdadero obstáculo. Como sostiene el recurso de apelación, en el caso de que la dosis deba ser superior a 750 mg., no solamente es razonable pensar en la administración de dos comprimidos simultáneamente, sino que, como observa el recurso de apelación, esa es la práctica que se desprende de la ficha técnica de Seroquel Prolong® (documento 5 de la contestación) para el supuesto de que la dosis diaria sea de 800 mg., ya que el comprimido de dosis más elevada de Seroquel Prolong® es de 400 mg.

Finalmente, la sentencia valora como indicios secundarios de la actividad inventiva: (i) el éxito comercial del fármaco Seroquel Prolong® y (ii) sus efectos sorprendentes o insospechados.

(i) Podemos considerar acreditado el éxito comercial del fármaco. No se ha discutido la fiabilidad de la tabla del documento 9 aportado con la contestación de ASTRAZENCA, en la cual aparece Seroquel entre los fármacos más vendidos del mundo. El juez matiza que el documento no deja claro si se cuantifican solo las ventas del medicamento de liberación prolongada que nos ocupa o se incluyen también las de Seroquel de liberación inmediata. ACCORD y SANDOZ, en su recurso, sostienen que el documento solo refleja las ventas de Seroquel®, es decir, del fármaco de liberación inmediata. Sin embargo, la parte demandada, en el escrito de oposición advierte que las apelantes, en otras partes del recurso, afirman que, "una vez Seroquel Prolong® se consolida en el mercado, los médicos dejan de prescribir quetiapina de liberación inmediata y los genéricos de Seroquel® dejan de tener razón de ser" (apartado 146) y "las ventas de dicho producto [quetiapina de liberación inmediata]



pasarán a ser marginales" (apartado 240), elocuentes alegaciones que, junto con la tabla citada, obligan a considerar acreditado el éxito comercial del medicamento.

Sin embargo, no consideramos que ese dato ayude a establecer la actividad inventiva negada a la patente. Ambas partes citan en este punto la doctrina de las Cámaras de recursos de la EPO, según la cual, el éxito comercial por sí solo no debe considerarse como un índice de actividad inventiva, sino que solo reviste verdadera significación -con carácter auxiliar y solo en aquellos casos en que queden dudas de la actividad inventiva de la patente- cuando, al mismo tiempo, se establece que ha sido satisfecha una necesidad sentida desde hace tiempo y el examinador está convencido de que este éxito deriva de las características técnicas de la invención y no de otros factores (por ejemplo, las técnicas de venta o de publicidad).

En este punto, la titular de la patente, que en otro lugar negaba la existencia de motivación para desarrollar una formulación de liberación sostenida de quetiapina, sostiene aquí que es incuestionable esa necesidad, aunque la refiere a la de disponer de un antipsicótico eficaz y seguro y con un menor perfil de efectos secundarios.

Sin entrar en el examen de las causas concretas del éxito comercial, para el que no contamos con datos suficientes, consideramos que no se ha probado en el juicio que esa necesidad que la propia descripción de la patente invoca (" *existe la necesidad de formulaciones de liberación sostenida de medicamentos solubles* [tales como la quetiapina]) fuera sentida desde mucho tiempo antes de la fecha de prioridad.

(ii) En cuanto a los efectos sorprendentes e insospechados del medicamento, el dictamen Don. Esteban Jesus expone que la mayor ventaja de Seroquel Prolong frente a Seroquel de liberación inmediata es su mejor perfil de efectos secundarios, en especial a dosis altas, lo cual era completamente imprevisible en 1996 y aun muchos años después, según el perito, que destaca, sobre todo, que pueda ser administrado una sola vez por las noches cuando el efecto secundario de la sedación e hipotensión es menos disfuncional.

Estimamos que, sin perjuicio de lo que en una valoración subjetiva se juzgue sorprendente, la bibliografía antes citada sobre las formulaciones de liberación sostenida ya enunciaba como ventajas la reducción de los efectos secundarios adversos (así, el manual de Aulton, el de Remington y el de Lachman), lo cual basta para rechazar el argumento de ASTRAZENCA.

Reivindicación 1 . Por el conjunto de razones que hemos expuesto, concluimos la falta de actividad inventiva de la R1 de la patente ES 2182079-T3: " *Una formulación de liberación sostenida que comprende un agente gelificante y 11-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi) etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables* ".

Reivindicación 2 . La R2 de la patente protege: " *Una formulación de liberación sostenida según la reivindicación 1, de tal modo que la 11-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable se libera a partir de la formulación, de una manera controlada durante un periodo de tiempo comprendido entre 8 y 24 horas, de tal modo que por lo menos el 60% de la 11-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo-[b,f][1,4]tiazepina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable se haya liberado al final de dicho periodo de tiempo* ".

Respecto de la R2, el dictamen Don. Fructuoso Marcial concluye que el experto en la materia pensaría que una curva de liberación del fármaco de ese tipo tendría poca importancia. Cita como ejemplo las figuras 12 y 13 del manual de Dow, que presentan la liberación prolongada de vitamina C y de riboflavina de matrices con HPMC durante un período de hasta 24 horas. En todos los casos, al final de este período se ha liberado el 100 % del fármaco.

Aunque el informe Don. Dimas Maximiliano es discrepante y señala que el perfil de liberación de un fármaco en una forma de liberación sostenida es particularmente crítico porque cambios en ese perfil pueden incidir directamente en los niveles plasmáticos del principio activo, lo que puede afectar a su respuesta farmacológica y/o a su toxicidad, no desvirtúa que el perfil descrito de liberación sostenida era común o habitual en la fecha de prioridad de la patente y que el experto en la materia llegaría al resultado con las pruebas experimentales habituales.

Reivindicación 3 . La R3 de la patente se refiere a " *Una formulación de liberación sostenida según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el agente gelificante es hidroxipropil-metilcelulosa* ."

Ha quedado cumplidamente probada en el litigio la utilización habitual de HPMC para las formulaciones de liberación sostenida.

Reivindicación 4 . *Una formulación de liberación sostenida según la reivindicación 3, que comprende aproximadamente del 5 al 50% en peso de una hidroxipropil-metilcelulosa seleccionada entre el grupo que consiste en (a) una hidroxipropil-metilcelulosa que presenta una viscosidad de aproximadamente 40 a 60 cps, un contenido de metoxi de aproximadamente el 28 al 30% en peso y un contenido de hidroxipropoxi de*



aproximadamente el 7 a menos del 9% en peso, (b) una hidroxipropil-metilcelulosa que presenta una viscosidad de aproximadamente 3.500 a 5.600 cps, un contenido de metoxi de aproximadamente el 28 al 30% en peso y un contenido de hidroxipropoxi de aproximadamente el 7 al 12% en peso, (c) una hidroxipropil-metilcelulosa que presenta una viscosidad de aproximadamente 80 a 120 cps, un contenido de metoxi de aproximadamente el 19 al 24% en peso y un contenido de hidroxipropoxi de aproximadamente el 7 a menos del 9% en peso y (d) una hidroxipropil-metilcelulosa que presenta una viscosidad de aproximadamente 3.500 a 5.600 cps, un contenido de metoxi de aproximadamente el 19 al 24% en peso y un contenido de hidroxipropoxi de aproximadamente el 7 al 12% en peso, o mezclas de las mismas.

Como defiende la parte actora, con apoyo en el dictamen Don. Fructuoso Marcial, la R4 reivindica una formulación de liberación prolongada compuesta de 5% a 50% de HPMC seleccionada entre cuatro grupos diferentes (a-d), caracterizados por su viscosidad y unos contenidos concretos de metoxi e hidroxipropoxi. Estos grupos corresponden a los diferentes tipos de HPMC comercializados por Dow antes de la fecha de prioridad de la patente. El grupo a) se corresponde con HPMC Methocel E50; el grupo b) con HPMC Methocel E4M; el grupo c) con HPMC Methocel K100 y el grupo d) con HPMC Methocel K4M. El contenido de HPMC de entre 5% y 50% era lo habitual y estándar (según el manual de Dow) y la especificación de esos límites no está justificada en la patente.

No permite apreciar la actividad inventiva la consideración expuesta por el perito Don. Dimas Maximiliano, conforme al cual, la patente no pretende inventar excipientes ni procesos tecnológicos nuevos, sino aportar las combinaciones y proporciones idóneas, tanto del agente gelificante como de otros excipientes farmacéuticamente aceptables para conseguir una forma farmacéutica de liberación sostenida de quetiapina con un perfil adecuado de liberación que garantice un comportamiento terapéutico óptimo. Los datos aparecen en el manual de Dow y la formulación adecuada requerirá los ensayos habituales de la/s persona/s experta/s en la materia.

Reivindicación 5. Dice: " Una formulación de liberación sostenida según la reivindicación 3, que comprende aproximadamente del 5 al 50% en peso de hidroxipropil-metilcelulosa seleccionada entre el grupo que consiste en (a) una hidroxipropil-metilcelulosa que presenta una viscosidad de aproximadamente 40 a 60 cps, un contenido de metoxi de aproximadamente el 28 al 30% en peso y un contenido de hidroxipropoxi de aproximadamente el 7 a menos del 9% en peso, (b) una hidroxipropil-metilcelulosa que presenta una viscosidad de aproximadamente 3.500 a 5.600 cps, un contenido de metoxi de aproximadamente el 28 al 30% en peso y un contenido de hidroxipropoxi de aproximadamente el 7 al 12% en peso, (c) una hidroxipropil-metilcelulosa que presenta una viscosidad de aproximadamente 80 a 120 cps, un contenido de metoxi de aproximadamente el 19 al 24% en peso y un contenido de hidroxipropoxi de aproximadamente el 7 a menos del 9% en peso y (d) una hidroxipropil-metilcelulosa que presenta una viscosidad de aproximadamente 3.500 a 5.600 cps, un contenido de metoxi de aproximadamente el 19 al 24% en peso y un contenido de hidroxipropoxi de aproximadamente el 7 al 12% en peso, o mezclas de las mismas, con la condición de que si la formulación contiene una hidroxipropil-metilcelulosa descrita en el apartado (d) anterior, la cantidad total de hidroxipropil- metilcelulosa presente en la formulación debe ser mayor que el 25,8% en peso.

Debe reproducirse lo dicho en el apartado anterior. La R5 añade que si se elige la HPMC del grupo d), la proporción en peso de la HPMC debe superar el 25,8%. El informe Don. Fructuoso Marcial advierte -y no se discute- que la figura 19 del manual de Dow describe un contenido de 26,6% para este tipo de HPMC y que la importancia de la limitación no es explicada en la patente.

Reivindicaciones 6 a 9

6. Una formulación de liberación sostenida según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que comprende aproximadamente del 5 al 40% en peso de una hidroxipropil-metilcelulosa seleccionada entre el grupo que consiste en (a) a (d) o mezclas de las mismas.

7. Una formulación de liberación sostenida según la reivindicación 6, que comprende aproximadamente del 8 al 35% en peso de una hidroxipropil-metilcelulosa seleccionada entre el grupo que consiste en (a) a (d) o mezclas de las mismas.

8. Una formulación según la reivindicación 7, que comprende aproximadamente del 10 al 30% en peso de una hidroxipropil- metilcelulosa seleccionada entre los grupos (a) a (d) o mezclas de los mismos.

9. Una formulación según la reivindicación 8, que comprende aproximadamente del 15 al 30% en peso de una hidroxipropil- metilcelulosa seleccionada entre los grupos (a) a (d) o mezclas de las mismas.

Como resulta de su lectura, estas reivindicaciones establecen unos límites menores de la presencia de HPMC en la formulación respecto de la reivindicación 4 (5-50%). Aquí los límites son 5-40% (R6); 8-35% (R7); 10-30% (R8) y 15-30% (R9). El informe Don. Fructuoso Marcial expone que, en los ejemplos descritos en la patente,



el contenido de HPMC de las formulaciones oscila entre el 15% y el 30%; que en el manual de Dow se analiza la relación entre la concentración del polímero y la liberación del fármaco: a medida que aumenta la concentración del polímero también lo hace la viscosidad de la matriz de gel, lo que da lugar a una disminución en la liberación del fármaco. Según el perito, el experto tendría en cuenta: 1) el tipo de HPMC utilizada y 2) que sus contenidos porcentuales estaban comprendidos en el intervalo de valores normales, lo que era el uso habitual de la HPMC.

Debemos traer aquí, por tanto, la conclusión expuesta respecto de la R4.

Reivindicaciones 10 y 11

10. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil] dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable está presente en una proporción de aproximadamente del 35 al 65% en peso.

11. Una formulación según la reivindicación 10, en la que la cantidad de hidroxipropil-metilcelulosa es aproximadamente del 5 al 40%.

Como pone de relieve la demanda, la patente básica de la quetiapina ya describía en sus ejemplos B y C sendas formulaciones en que la proporción de quetiapina era del 62,5% (teniendo en cuenta que la referencia a tabletas de 600 mg debe entenderse a tabletas de 400 mg) y del 50% en peso, respectivamente. La R11 solo añade una nueva limitación de la cantidad de HPMC.

Reivindicaciones 12 a 15

12. Una formulación según las reivindicaciones 1 a 11, en la que se seleccionan uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, estearato de magnesio, citrato de sodio y povidona.

13. Una formulación según la reivindicación 12, en la que los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre el grupo que consiste en (a) aproximadamente del 4 al 20% en peso de celulosa microcristalina, (b) aproximadamente del 5 al 20% en peso de lactosa, (c) aproximadamente del 1 al 3% en peso de estearato de magnesio, (d) aproximadamente del 10 al 30% en peso de citrato de sodio y (e) aproximadamente del 1 al 15% en peso de povidona.

14. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que uno de los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables es un modificador de pH.

15. Una formulación según la reivindicación 14, en la que el modificador de pH es citrato de sodio.

Las R 12 a R15 se refieren a los excipientes utilizados en la formulación, su peso y la posibilidad que uno de ellos sea un modificador de pH. Del dictamen Don. Fructuoso Marcial , no rebatido tampoco en este punto -salvo lo ya transcrito al examinar la R 4-, extraemos que el uso de excipientes era habitual en 1996; que el tipo exacto de excipiente y la cantidad se debían determinar por el experto en la materia mediante pruebas ordinarias y que los excipientes enunciados eran conocidos y habituales en la fecha.

Reivindicación 16 . Protege: " Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi) etil]-1-piperazinil] dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina se encuentra en forma de una sal de hemifumarato "

La demanda y el dictamen aportado por las demandantes señalan, respecto de esta R16, que la sal de hemifumarato ya se había descrito como la forma preferida de quetiapina en la patente básica.

Reivindicación 17 . " Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que la formulación está revestida " .

No se ha rebatido que, como afirma la demanda y apoya el dictamen Don. Fructuoso Marcial , el revestimiento o recubrimiento de los comprimidos era sobradamente conocido en 1996. El perito cita las páginas 21 y 22 del manual de Dow, que explican que cuando el polímero escogido no forma un gel suficientemente rápido, para controlar la liberación del fármaco puede utilizarse un recubrimiento que permite que el agua hidrate el gel de la superficie externa de la matriz, pero no el núcleo. De este modo, el recubrimiento reduce la velocidad de liberación del fármaco. El manual de Dow también explicaría que los recubrimientos tienen, además, la ventaja de prevenir la liberación rápida de los fármacos muy solubles en la superficie del contenido (el efecto de "absorción rápida" o, mejor, "liberación rápida", "burst effect") durante la hidratación. Para el experto en la materia, el uso de un recubrimiento sería algo habitual.



Reivindicación 18 . " La utilización de una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados psicóticos o de la hiperactividad en un animal de sangre caliente " .

Tal como alegan las demandantes, estas indicaciones terapéuticas de la quetiapina ya se habían descrito en la patente básica de la quetiapina (documentos 2 y 3 de la demanda).

Reivindicaciones 19 y 20 .

" 19 . Un procedimiento para la preparación de una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende mezclar 11-[4-[2-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo [b,f][1,4]-tiazepina, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, un agente gelificante y otros excipientes " .

" 20 . Un procedimiento para la preparación de una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende:

(a) mezclar 11-[4-[2-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, un agente gelificante y otros excipientes;

(b) granular en húmedo los componentes mezclados;

(c) secar la mezcla;

(d) moler la mezcla seca;

(e) mezclar la mezcla con un lubricante; y

(f) comprimir la mezcla mezclada para formar tabletas, y opcionalmente revestir dichas tabletas " .

Las dos últimas reivindicaciones se refieren a un procedimiento de preparación de la formulación. La R19 define una simple mezcla. La R20 un procedimiento de granulación húmeda, método conocidos de fabricación de comprimidos. Don. Fructuoso Marcial explica que los pasos y la secuencia descritos en la R20 son iguales a los de la figura 39.1 del manual de Aulton (que reproduce en el dictamen). Añade que en el manual de Dow se describen tanto los métodos de fabricación por compresión directa como por granulación por vía húmeda. La demanda señala que la propia patente menciona que estos procedimientos eran convencionales: " Las formulaciones de la presente invención se pueden preparar mediante una tecnología convencional bien conocida para las personas expertas en la materia, tal como mediante granulación húmeda, compresión directa, compactación en seco (apisonado) y otras similares " (página 6, líneas 26 y ss .) .

Por las consideraciones expuestas en los apartados precedentes, la nulidad por falta de actividad inventiva debe extenderse a todas las reivindicaciones de la patente, tal como solicitaban ACCORD y SANDOZ en su demanda y en su recurso de apelación.

La estimación del recurso de apelación determina la no imposición de las costas de la segunda instancia (artículo 398.2 de la LEC).

En cuanto a las costas de la primera instancia, aunque estimamos satisfechos los estándares probatorios exigibles para declarar la nulidad de la patente, compartimos las consideraciones del Sr. magistrado que fundamentan la no imposición de costas en la existencia de serias dudas de hecho (artículo 394.1.I, *in fine* , LEC), atendida la complejidad de la *quaestio facti* , las discrepancias entre los informes periciales del juicio y entre las sentencias extranjeras sobre la materia.

FALLAMOS

Estimamos el recurso de apelación interpuesto por ACCORD HEALTHCARE, S.L.U. y SANDOZ FARMACÉUTICA, S.A., contra la sentencia dictada por el Juzgado Mercantil número 2 de Barcelona, el 9 de julio de 2012 , en el juicio ordinario número 523/2011, seguido a instancias de ACCORD HEALTHCARE, S.L.U. y SANDOZ FARMACÉUTICA, S.A. contra ASTRAZENECA AB.

Revocamos la sentencia del juzgado.

Estimamos la demanda de ACCORD HEALTHCARE, S.L.U. y SANDOZ FARMACÉUTICA, S.A. y declaramos la nulidad de la patente EP 0907364- ES 2182079, de ASTRAZENECA AB.

Acordamos que se ordene su cancelación en la Oficina Española de Patentes y Marcas.

No se imponen las costas de ninguna de las dos instancias del juicio.

Devuélvase a las apelantes el depósito prestado para recurrir.



Contra la presente resolución las partes legitimadas podrán interponer recurso de casación y/o extraordinario por infracción procesal, ante este tribunal, en el plazo de los 20 días siguientes al de su notificación, conforme a los criterios legales y jurisprudenciales de aplicación.

Firme esta resolución, devuélvanse los autos originales al Juzgado de su procedencia, con testimonio para su cumplimiento.

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

FONDO DOCUMENTAL CENDOJ