



Roj: **SAP B 3989/2017 - ECLI: ES:APB:2017:3989**

Id Cendoj: **08019370152017100182**

Órgano: **Audiencia Provincial**

Sede: **Barcelona**

Sección: **15**

Fecha: **22/05/2017**

Nº de Recurso: **739/2015**

Nº de Resolución: **215/2017**

Procedimiento: **CIVIL**

Ponente: **JOSE MARIA RIBELLES ARELLANO**

Tipo de Resolución: **Sentencia**

AUDIENCIA PROVINCIAL DE BARCELONA

SECCIÓN DECIMOQUINTA

ROLLO Nº 739/2015-2ª

JUICIO ORDINARIO Nº 751/2013

JUZGADO MERCANTIL Nº 5 DE BARCELONA

SENTENCIA núm. 215/2017

Ilmos. Sres. Magistrados

DON JUAN FRANCISCO GARNICA MARTÍN

DON LUÍS RODRÍGUEZ VEGA

DON JOSÉ MARÍA RIBELLES ARELLANO

En Barcelona, a veintidós de mayo de dos mil diecisiete.

Parte apelante: F.HOFFMANN LA ROCHE AG (ROCHE)

-Letrado: Miquel Montañá Mora

-Procurador: Ángel Quemada Cuatrecasas

Parte apelada: TEVA PHARMA S.L.U. (TEVA) y RATIOPHARMA ESPAÑA S.A. (RATIOPHARMA)

-Letrado: Javier Huarte Larrañaga

-Procurador: Ignacio López Chocarro

Resolución recurrida: Sentencia

-Fecha: 14 de septiembre de 2015

-Demandante: TEVA PHARMA S.L.U. (TEVA) y RATIOPHARMA ESPAÑA S.A. (RATIOPHARMA)

-Demandada: F.HOFFMANN LA ROCHE AG (ROCHE)

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO.- El fallo de la sentencia apelada es del tenor literal siguiente:

" Acuerdo estimar la demanda presentada por el procurador D. Ignacio López Chocarro, en representación de TEVA PHARMA S.L.U. y RATIOPHARM ESPAÑA S.A. y, en consecuencia, declaro la nulidad de las reivindicaciones 1 a 2, y 4 a 6 de la versión limitada en este procedimiento en relación a la patente EP 0694547 - ES 2083348 y, en consecuencia, ordeno la cancelación de dichas reivindicaciones en la Oficina Española de Patentes Y Marcas.



Sin condena en costas."

SEGUNDO.- Contra la anterior resolución se interpuso recurso de apelación por la representación procesal de la parte demandada. La parte demandante presentó escrito de oposición al recurso.

TERCERO.- Recibidos los autos originales y formado en la Sala el Rollo correspondiente, se procedió al señalamiento de día para votación y fallo, que tuvo lugar el pasado 2 de marzo de 2017.

Es ponente el Ilmo. Sr. DON JOSÉ MARÍA RIBELLES ARELLANO.

FUNDAMENTOS JURIDICOS

PRIMERO.- Términos de la controversia.

1. Las demandantes TEVA y RATIOPHARM, empresas que fabrican y comercializan medicamentos genéricos, interpusieron demanda de nulidad por falta de novedad y actividad inventiva de la patente europea EP 0.694.547 B1 (EP 547), validada en España con la publicación de la traducción ES 2.083.348 T3 (ES 348). La patente, de la que es titular la demandada ROCHE, fue solicitada el 19 de julio de 1995, con fecha de prioridad de 28 de julio de 1994, publicándose su concesión por la EPO el 21 de abril de 1999.

2. La patente tiene por objeto el fármaco *valganciclovir* (monoéster L-valina de ganciclovir) y sus sales, un procedimiento para su preparación, y su empleo para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades antivirales y relacionadas. La *reivindicación 1*, de producto, tiene el siguiente tenor literal:

" El compuesto 2-(2 -amino-1, 6-dihidro -6- oxo- purín-9-Il) metoxi -3-hidroxi-1- propanil -L- valinato o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable, en forma de sus (R)- o (S) -dias-tereómeros, o en forma de mezcla de los dos diastereómeros".

3. Las *reivindicaciones 2 a 8* son dependientes de la *reivindicación primera*; la *reivindicación 9* tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de las *reivindicaciones 1 a 8*; la *reivindicación 10* es una composición dependiente de la anterior; la *reivindicación 11* define, a través de su fórmula química, un producto intermedio; la *reivindicación 12* refiere un procedimiento para la fabricación del *valganciclovir*, sus sales o sus diastereómeros; la *reivindicación 13*, dependiente de la anterior, especifica una de las fases de esos procedimientos; las *reivindicaciones 14 y 15* se refieren a los compuestos de las *reivindicaciones 1 a 8* como agentes terapéuticos activos y, más concretamente, para el tratamiento de enfermedades antivirales y relacionadas; la *reivindicación 16* tiene por objeto el uso del compuesto intermedio de la *reivindicación 11* para la preparación de los compuestos de las *reivindicaciones 1 a 8*; y las *reivindicaciones 17 y 18* protegen el uso de los compuestos de las *reivindicaciones 1 a 8* para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades antivirales y relacionadas.

4. En la demanda se expone que, tal y como resulta de la descripción de la patente, el *ganciclovir* tiene una biodisponibilidad oral relativamente baja, lo que ha propiciado su administración intravenosa. Dado que esa forma de administración provoca algunos problemas (inconvenientes para el paciente y cierto riesgo de infecciones), es deseable proporcionar *ganciclovir* con una mejor biodisponibilidad oral. Y tal necesidad se satisface con el *valganciclovir* objeto de la patente, que es un profármaco del *ganciclovir* y cuyo biodisponibilidad oral es mucho más alta. Pues bien, la demanda cita tres documentos que formaban parte del estado de la técnica y que privan de novedad y de actividad inventiva a la patente de autos, pues ya describían el *valganciclovir* y su biodisponibilidad oral mejorada. Estos documentos son los siguientes:

- La solicitud de patente EP 0375329 A2 (en adelante, EP 329), publicada el 27 de junio de 1990 (documento ocho de la demanda).

- La solicitud de patente británica GB 8829571 (en adelante, GB 571), accesible al público en la misma fecha (documento nueve).

- El *Druckexemplar* de la solicitud de patente EP'329, publicado el 9 de mayo de 1994 (documentos diez y once).

5. Por todo ello, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 138 del CPE y 112 de la Ley de Patentes, la parte actora solicitó que se declarara la nulidad de las *reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 18* de la patente ES 348.

6. ROCHE se opuso a la demanda con fundamento en las siguientes alegaciones, que exponemos en síntesis:

- Tanto la solicitud de la patente EP 329 como la solicitud de la patente GB 571 se citan en la descripción de la patente impugnada y fueron analizadas por la División de Examen de la OEP, que descartó que perjudicaran la novedad y la actividad inventiva de la patente. Por lo que se refiere al *Druckexemplar*, la contestación señala



que no puede ser considerado como estado de la técnica relevante en este procedimiento y, en cualquier caso, debe ser interpretado en el contexto de la tramitación de la solicitud de la patente EP 329.

-No sólo los documentos citados por la parte actora se tomaron en consideración para conceder la patente, sino que nadie formuló oposición.

-El valganciclovir no estaba comprendido en el estado de la técnica. La solicitud EP 329 (estado de la técnica más próximo) ampara de forma genérica múltiples compuestos distintos y el monoéster L-valina de Ganciclovir no está descrito en la solicitud ni es el resultado inevitable de reproducir las enseñanzas de ese documento. Todos los ejemplos, sin excepción, de esa solicitud divulgan "diésteres".

-Por lo que se refiere a la actividad inventiva, al entender de la demandada, en la fecha de prioridad el valganciclovir no resultaba del estado de la técnica de una manera evidente para un experto en la materia. El estado de la técnica no habría motivado al experto en la materia a preparar un monoéster, que no aparece descrito en los documentos citados por la actora y que era más difícil de preparar que un biséster. Además, la biodisponibilidad oral del Valganciclovir es mejor que la del diéster L-valina de Ganciclovir.

-Cabe apreciar importantes indicios secundarios de actividad inventiva; de un lado, desde que se publicó en el año 1982 el compuesto "padre" (Ganciclovir) hasta la fecha de prioridad de la patente (28 de julio de 1994), nadie había conseguido formular un profármaco para su administración oral con niveles satisfactorios de biodisponibilidad. De otro lado, el Valganciclovir pronto se situó entre los 200 medicamentos más vendidos del mundo, alcanzando en el año 2013 unas ventas de 770 millones de dólares.

7. *Ad cautelam* y para el caso de que el Juzgado entendiera que en su redacción actual las reivindicaciones impugnadas carecen de novedad y/o actividad inventiva, al amparo de lo dispuesto en el artículo 138, apartados 2 y 3, del CPE, ROCHE anunció una modificación con carácter principal, con el texto que se recoge en la página 39 de la contestación (folio 349), que añadía como limitación que el valganciclovir estuviera en forma de mezcla de sus diastereoisómeros. Con carácter subsidiario anunció una segunda modificación, cuyo texto se recoge en la página 41 de la contestación (al folio 351), que añadía al valganciclovir en forma de mezcla de sus diastereoisómeros su uso como agente terapéuticamente activo. Por último también anunció una modificación más subsidiaria, cuyo texto se recoge en la página 42 (folio 352), por la que limita el ámbito de protección de la patente impugnada al uso, como agente terapéuticamente activo, del clorhidrato o hidrocloreto del monoéster L-valina de ganciclovir, en su forma de mezclas de los diastereoisómeros.

8. Por escrito de 20 de junio de 2014 y al amparo de lo dispuesto en el artículo 138.3º de la CPE, ROCHE solicitó del Juzgado que se acordara la limitación de la patente ES 348 en los términos propuestos en la petición "más subsidiaria" de la contestación, limitación a la que no se opuso la parte demandante y que fue acordada en la audiencia previa. Las reivindicaciones de la patente (en adelante, patente ES 348 limitada) tras la limitación son las siguientes:

El uso del compuesto hidrocloreto de 2-(2-amino, 1,6 -dihidro-6-oxo-purin-9-il) metoxi-3-hidroxi-1-propanil-L-valinato, en forma de mezclas de sus (R)- o (S)- diastereoisómeros, como un agente terapéuticamente activo.

El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichas mezclas contienen cantidades iguales de los (R)- o (S)-diastereoisómeros.

El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal es en forma cristalina.

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto hidrocloreto de 2-(2-amino, 1,6-dihidro-6-oxo-purin-9-il) metoxi-3-hidroxi-1-propanil-L-valinato en forma de mezclas de sus (R)- o (S)-diastereoisómeros, que incluye opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable o material de vehículo.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para administración intravenosa.

El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un agente terapéuticamente activo para el tratamiento de enfermedades virales y relacionadas.

9. Atendida la modificación de la patente, la demandante, tras mostrar su conformidad con la limitación y, en consecuencia, con la alteración del objeto del proceso, sostuvo que la patente revisada (en concreto, las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 6) era nula por falta de actividad inventiva.

SEGUNDO.- De la sentencia, el recurso y la oposición.

10. La sentencia estima íntegramente la demanda y declara la nulidad de las cinco reivindicaciones impugnadas de la versión limitada de la patente ES 348 por falta de actividad inventiva. En cuanto al estado de la técnica más próximo, la sentencia señala el *druckexemplar* (documentos diez y once de la demanda), esto es, el documento adjunto a la comunicación de la División de Examen emitido en el procedimiento de



concesión de la solicitud de patente EP 329 para superar las objeciones de la División. Esa comunicación se hizo pública el 9 de mayo de 1994 (la patente impugnada tiene por fecha de prioridad el 28 de julio de 1994).

11. El *juez a quo* analiza la actividad inventiva aplicando el método problema solución. Teniendo en cuenta lo expuesto en la descripción, la sentencia concluye que el problema técnico a resolver era la baja biodisponibilidad oral del ganciclovir, que ha de resolverse mediante un profármaco de dicho principio activo con mayor biodisponibilidad oral y menor toxicidad. El *druckexemplar* describe unos ensayos que configuran el punto de partida más prometedor, dado que: (i) indica que los ésteres valina de ganciclovir presentan un biodisponibilidad oral mejorada; (ii) se identifican dos ésteres preferidos de ganciclovir, el mono- y el di-éster valina de ganciclovir; (iii) se muestran las sales preferidas y la utilidad terapéutica. A partir de ahí la sentencia concluye que un experto en la materia que se enfrentase el 28 de julio de 1994 al problema técnico de conseguir un profármaco estable de ganciclovir con una mejor biodisponibilidad oral y una menor toxicidad, habría investigado la idoneidad tanto del diéster L-valina como el monoéster de L-valina de ganciclovir, todo ello de acuerdo con el criterio del perito de la parte actora Dr. Fausto .

12. Por todo ello la sentencia declara la nulidad de la reivindicación primera, independiente, y del resto de reivindicaciones (segunda y cuarta a sexta), que son dependientes de la primera y que no añaden ninguna característica que implique actividad inventiva.

13. La sentencia es recurrida por ROCHE, que alega falta de motivación y errónea valoración de la prueba por los siguientes motivos:

a) La sentencia aplica de manera incorrecta el test de la "*aproximación problema solución*", por cuanto no tomó como estado de la técnica más próximo el bis-éster L-Valina de Ganciclovir, descrito en el ejemplo 2 del *druckexemplar*, en el ejemplo 5 de EP 329 y en el ejemplo 3 de GB 571 (todos ellos compuestos Bis-éster), sino el Ganciclovir. Además, tomó en consideración el *druckexemplar* cuando, a su entender, ese documento no se había hecho accesible al público en la fecha de prioridad (alegación octava del recurso).

b) La sentencia apelada valora exclusivamente el informe pericial del Dr. Fausto , prescindiendo por completo de las pruebas periciales del Dr. Jacinto y el Prof. Laureano . Tampoco ha valorado los indicios secundarios de actividad inventiva ni la prueba testifical del Dr. Gonzalo .

c) La sentencia tampoco motiva suficientemente la actividad inventiva de la patente ES 348 en su versión limitada.

d) Aunque el *juez a quo* no entró en ello, el recurso insiste en que los datos experimentales mencionados en la patente impugnada acreditan que el valganciclovir presenta una biodisponibilidad oral mejorada respecto de los bis-ésteres. Y, *ad cautelam*, por cuanto tampoco se valora en la sentencia que el hecho de que la Oficina de Patentes de Estados Unidos sólo aceptara el valganciclovir en forma cristalina o que la Sentencia del Tribunal Federal de Patentes de Alemania de 27 de octubre de 2014 haya declarado nula la patente en nada ha de incidir en la resolución de este procedimiento.

14. La parte actora se opone al recurso, solicitando que se confirme la sentencia por sus propios fundamentos. Pone en valor una circunstancia esencial, como es la modificación voluntaria de la patente de autos. Con ello ROCHE renunció a defender la patentabilidad del valganciclovir como tal, añadiendo a la reivindicación 1 tres características: (i) que esté en forma de mezcla de sus diastereómeros; (ii) su uso como agente terapéuticamente activo; y (iii) que esté en forma de sal de hidrocloreuro. Considera la apelada que ninguna de las tres características adicionales aportan nada inventivo, como resulta del segundo dictamen del Dr. Fausto , único perito que ha analizado la patente limitada.

Partiendo de esa premisa, la demandante reitera los mismos argumentos aducidos en la demanda, que son acogidos en lo sustancial por la sentencia apelada, y da respuesta a los motivos de impugnación aducidos por la demandada. A esos argumentos, para no ser reiterativos, nos referiremos en los fundamentos posteriores al analizar las alegaciones del recurso.

TERCERO.- De la admisión de los documentos acompañados en la segunda instancia.

15. Durante la sustanciación del recurso, ROCHE presentó el informe pericial, de fecha 28 de octubre de 2016, emitido por un perito designado judicialmente en el procedimiento que se sigue ante un Tribunal de Milán en el que también se discute la posible nulidad de la validación en Italia de la patente europea EP 547, informe que concluye que la patente cumple con los requisitos de patentabilidad. Dado traslado del documento a la apelada, esta presentó, a su vez, la sentencia del Tribunal Supremo Federal de Alemania, de 6 de diciembre de 2016 (notificada a las partes el 10 de febrero de 2017), que confirmó la sentencia del Tribunal Federal de Patentes de 8 de julio de 2014 que había concluido que la patente de autos es nula. Esta última resolución judicial debe admitirse, conforme a lo dispuesto en el artículo 271.2º de la Ley de Enjuiciamiento Civil . La



propia recurrente no se opone formalmente a la admisión, aunque discrepa del alcance de la sentencia y la extrapolación de sus conclusiones al supuesto enjuiciado.

16. Mayores dudas nos suscita la admisión de la pericial, petición a la que se ha opuesto la apelada. ROCHE justifica su admisibilidad en el artículo 286 de la Ley de Enjuiciamiento Civil, precepto que regula la introducción en el pleito de hechos nuevos ocurridos o conocidos "antes de comenzar a transcurrir el plazo para dictar sentencia", lo que exactamente no es el caso. La apelada sostiene, además, que la aportación del dictamen en este momento procesal ha impedido a las partes someter el dictamen a contradicción, pedir aclaraciones al perito o presentar nuevas pruebas que rebatan sus conclusiones. Estimamos, sin embargo, que tratándose de un informe elaborado en el marco de un procedimiento judicial que se sigue en el extranjero, hay que dar al mismo tratamiento de un documento complementario a otros documentos que ya obran en autos y que es de fecha muy posterior a la sentencia de instancia. Habrá que entender que ese informe se habrá elaborado con los antecedentes opuestos en aquel procedimiento, que pueden no coincidir con los invocados en este, por lo que no tiene más valor que las sentencias extranjeras. Estas, por otro lado, también están plagadas de consideraciones técnicas y reproducen las conclusiones de peritos. Estimamos, por tanto, que el dictamen debe ser admitido como un documento más.

TERCERO.- La novedad y la actividad inventiva en la Ley de Patentes y en el Convenio sobre Concesión de Patentes Europea. El método problema solución.

17. En términos generales, por lo que se refiere a la nulidad de la patente debe recordarse que el artículo 4 de la Ley de Patentes, que reproduce el artículo 52 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas, hecho en Munich el 5 de octubre de 1973, dispone que son patentables las invenciones nuevas que impliquen actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial. De acuerdo con los artículos 6 de la LP y 54 del CPU, se considera una invención nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. 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 por una descripción escrita u oral, por una utilización o por cualquier otro modo.

Por tanto, la novedad es un concepto normativo definido por la Ley de Patentes mediante una fórmula negativa; una invención es nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica (artículo 6.1º). Debe recordarse, en todo caso, que para concluir que una reivindicación carece de novedad es necesario dar con un único documento del estado de la técnica relevante que contenga todas y cada una de las características reivindicadas, esto es, como señalamos en nuestra anterior sentencia de 9 de mayo de 2008, el juicio comparativo debe hacerse individualmente con cada uno de los antecedentes, sin que sea lícito determinar la falta de novedad de una invención a partir de la combinación de varios elementos de distintos documentos.

18. Por lo que se refiere a la actividad inventiva, se considera que una invención reúne dicho requisito si no resulta del estado de la técnica de una manera evidente para un experto en la materia (artículos 8 de la LP y 56 del CPE). De acuerdo con el artículo 112 de la Ley de Patentes, se declarará la nulidad de la patente cuando, entre otros supuestos, se justifique que no concurre, respecto del objeto de la patente, alguno de los requisitos de patentabilidad, esto es, los contemplados en el artículo 4 y concordantes. Como hemos señalado en anteriores ocasiones, (SS de 18 de enero de 2007 -ROJ 327/2007 y 5 de febrero de 2008 -ROJ 1863/2008-), implica la exigencia de que la innovación haya sido fruto de la conducta investigadora expresa o implícita llevada a cabo por el inventor; y así el artículo 8 de la citada Ley, al igual que el artículo 56 del CPE, considera que "una invención implica una actividad inventiva si aquello no resulta del estado de la técnica de una manera evidente para un experto en la materia".

19. El criterio para juzgar sobre este requisito 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. Pero al analizar la obviedad o no de la invención el experto no trata los documentos o anterioridades de forma aislada, como sí debe analizarse la novedad, sino que los combina de forma que de su conjunto pueda apreciar la existencia o inexistencia de información suficiente que permita sostener si el mismo hubiera llegado a las mismas conclusiones sin necesidad de contar con la información revelada por el inventor.

20. 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:

(i) Determinar el estado de la técnica más próximo.

(ii) Establecer el problema técnico que se pretende solucionar con el nuevo invento.

(iii) 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.

**CUARTO.- De la limitación de la patente EP 547 por medio de la modificación de sus reivindicaciones.**

21. Como hemos adelantado, la demandada presentó escrito solicitando la modificación de sus reivindicaciones al amparo de lo dispuesto en el artículo 138.3º del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas, según la redacción dada por el Acta de Revisión hecha en Munich el 29 de noviembre de 2000. Dicho precepto establece lo siguiente:

" En los procedimientos ante el Tribunal o la Administración competente relativos a la validez de la patente europea, el titular de la patente estará autorizado para limitar la patente modificando sus reivindicaciones. La patente así limitada servirá de base al procedimiento".

22. La norma cambia sustancialmente la situación previa a la entrada en vigor del Acta de Revisión. El artículo 138 del CPE, en su redacción inicial, permitía la modificación no sólo de las reivindicaciones, sino también de la descripción o de los dibujos, si la legislación nacional lo permitía, cosa que no contemplaba el Ordenamiento español. No sólo eso, el artículo 112.2º de la Ley de Patentes prohibía expresamente la nulidad parcial de una reivindicación, por lo que si la causa de nulidad afectaba a una parte de la patente debía acordarse la nulidad total de la reivindicación afectada por aquélla.

23. La modificación de las reivindicaciones se presenta como un mecanismo de defensa del demandado en un procedimiento de nulidad. Mediante la limitación del ámbito de protección de las reivindicaciones, el titular de la patente podrá superar la causa de nulidad invocada. De ahí que, como sostiene la doctrina, la modificación de las reivindicaciones implique una admisión implícita de que la patente original incumple los requisitos de patentabilidad. Del artículo 138.3º del CPE podemos concluir que la modificación de las reivindicaciones en el marco de un procedimiento judicial presenta las siguientes características:

(i) Se configura como una facultad o una prerrogativa exclusiva del titular de la patente en un proceso en el que se enjuicia la validez de una patente europea.

(ii) No basta con modificar la descripción o los dibujos, sino que la modificación alcanza a las reivindicaciones de la patente, por lo que debe presentarse un nuevo texto.

(iii) La modificación implica una limitación del ámbito de protección de las reivindicaciones originales, esto es, no es posible, lógicamente, ampliar el ámbito de las reivindicaciones mediante la adición de materia nueva. La modificación se puede llevar a cabo mediante la adición, la eliminación o la sustitución de alguna característica técnica.

(iv) Con la modificación de las reivindicaciones se modifica el objeto del proceso. Como señala el último inciso del artículo 138.3º, *"la patente así limitada servirá de base al procedimiento"*.

(v) La modificación debe ser aprobada por el tribunal, previo traslado a las partes, que deberá valorar si la modificación añade o no materia nueva (artículo 123 del CPE).

(vi) A diferencia del procedimiento administrativo de limitación de las reivindicaciones regulado en los artículos 105 bis, 105 ter y 105 quáter del CPE, que extiende sus efectos a todos los Estados Contratantes, la limitación en el marco de un proceso nacional sólo produce efectos en el Estado en donde se ha tramitado el procedimiento judicial.

24. En este caso la reivindicación primera, tras la limitación, queda de la siguiente manera:

" El uso del compuesto hidrocloreto de 2-(2-amino, 1,6-dihidro-6-oxo-purin-9-il) metaxi-3hidroxi l-propanil -L-valinato, en forma de mezclas de sus (R) o (S)- diastereómeros, como un agente terapéuticamente activo".

25. Es decir, la patente dejó de tener por objeto el uso de Valganciclovir como tal, pasando a proteger el **hidrocloreto** de Valganciclovir, en forma **de mezclas de sus diastereómeros (R)- y (S)-**, como **agente terapéuticamente activo**. Esto es, la limitación de las reivindicaciones tuvo lugar mediante la adición de tres características que constriñen significativamente el mayor ámbito de protección que otorga el uso del Valganciclovir (monoéster L-valina de Ganciclovir):

-Que se presente en forma de sal de hidrocloreto.

-Que esté en forma de mezcla de sus diastereómeros.

-Que se use como agente terapéuticamente activo.

26. Con la modificación de las reivindicaciones la demandada superó la falta de novedad de la patente, requisito que también era objetado en la demanda. Resta por analizar si las características añadidas confieren actividad inventiva a la patente limitada. En ese sentido se ha visto modificado el objeto del proceso tras la decisión de ROCHE de modificar sus reivindicaciones.

**QUINTO.- El problema técnico que la patente pretende resolver.**

27. Las partes discrepan sobre el problema técnico que la patente resuelve y, vinculado con ello, tampoco se ponen de acuerdo sobre el estado de la técnica más próximo. La sentencia apelada, en línea con lo sostenido por TEVA y RATIOPHARM, considera que el problema al que se enfrenta la patente es la baja biodisponibilidad oral del ganciclovir. Se remite, a tal efecto, a la descripción de la patente. El estado de la técnica más próximo, según la sentencia y las actoras, está constituido por el *Druckexemplar* de la solicitud de patente EP'329, que se hizo accesible al público el 9 de mayo de 1994. El *Druckexemplar*, señala la sentencia apelada (fundamento octavo), menciona expresamente el valganciclovir (monoéster L-valina de ganciclovir) y enseña que permite incrementar la biodisponibilidad oral del ganciclovir.

28. Por el contrario, para ROCHE el estado de la técnica más próximo sería el compuesto bis-éster L-Valina de ganciclovir descrito tanto en el ejemplo 2 del *Druckexemplar* como en el ejemplo 5 de la EP 329 y en el ejemplo 3 de GB 571. Partiendo de ese compuesto, el problema técnico al que se enfrentó la patente sería cómo mejorar la biodisponibilidad oral y la toxicidad, no del ganciclovir, sino del bis-éster L-Valina de ganciclovir.

29. Para precisar el problema técnico al que se enfrenta la invención hemos de partir de la propia descripción de la patente EP 547 de autos. En la página 2, líneas 20 y siguientes, dice lo siguiente:

La Patente estadounidense 4.355.032 describe el compuesto 9-[(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)metil]-guanina o 2-(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-purin-9-il) metoxi-1,3-propandiol con el INN de nombre ganciclovir. El ganciclovir es altamente eficaz contra virus de la familia de los herpes, por ejemplo, contra herpes simples y citomegalovirus. Tiene un ratio relativamente bajo de absorción cuando se administra oralmente y debe utilizarse a altas dosis cuando se administra por dicha vía. El ganciclovir se administra más comunmente via infusión intravenosa. Este modo de administración tiene la desventaja de ser muy inconveniente para el paciente, que requiere con frecuencia el servicio de un doctor, enfermera u otro profesional de cuidado de la salud. Existe también cierto riesgo de infección lo cual es particularmente problemático para pacientes inmunocomprometidos que reciben el tratamiento con ganciclovir y puede tener poca resistencia contra las infecciones. Por consiguiente ha sido altamente deseable para proporcionar ganciclovir con un perfil de absorción oral mejorada.

30. Por tanto, la patente estadounidense de la que parte la invención describe el principio activo del ganciclovir y expresa su inconveniente: tiene un ratio relativamente bajo de absorción cuando se administra oralmente, por lo que se administra de ordinario vía intravenosa, lo que implica ciertos inconvenientes. La solución se apunta en el mismo párrafo de la descripción: es altamente deseable un compuesto, como el de la invención, que permita proporcionar ganciclovir con un perfil de absorción oral mejorada.

31. A continuación la descripción menciona otros documentos que son puestos en valor por la recurrente en la medida que no describen la preparación de mono-ésteres sino de bis-ésteres. Ello no obstante y por lo que se refiere al problema de la baja biodisponibilidad oral la descripción lo refiere siempre respecto del ganciclovir, al margen de cuál sea la solución preferida para afrontar el problema. Así, la página seis, líneas 16 y siguientes, insiste en ello en los siguientes términos:

Normalmente el fármaco conductor para el tratamiento de infección de citomegalovirus es ganciclovir. Sin embargo, su biodisponibilidad oral muy limitada y la necesidad de lenta infusión intravenosa diaria del fármaco (o para inyecciones intravitrales o implantes) indican la necesidad urgente de una forma de dosificación oral con biodisponibilidad mejorada.

El presente invento proporciona una formulación de profármaco estable de ganciclovir con absorción oral mejorada y baja toxicidad. Estas características son especialmente valiosas para supresión de infecciones herpéticas de pacientes inmunocomprometidos en donde la administración oral terapéuticamente es la elección preferida. En adición, los ingredientes activos exhiben propiedades farmacopeicas que permiten su caracterización y elaboración farmacéutica mejoradas. Sorprendentemente, se encontró que el ester de L-monovalina de ganciclovir y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben estas características deseadas.

32. Estimamos, por tanto que, según la descripción, el problema técnico al que se enfrentó la patente fue mejorar la biodisponibilidad oral del ganciclovir y no, como sostiene el recurso, la necesidad de lograr un compuesto que mejore la biodisponibilidad oral y la toxicidad de los bis-ésteres L-valina de ganciclovir.

33. El hecho de que la División de Examen, en su comunicación de 5 de junio de 1997 (documento seis de la demanda, al folio 110) expresara que los monoésteres mejoran la biodisponibilidad de los bisésteres descritos en D1 (la solicitud de la patente EP 329) no altera la anterior conclusión ni modifica el problema técnico que describe la propia invención. Transcribimos a continuación los pasajes más relevantes de dicho documento:



"3.2 Para el objeto de la presente solicitud, se considera que D1 representa el estado de la técnica más cercano, dado que divulga los ésteres bis (valina) de los derivados de la purina, que son descritos como poseedores de una biodisponibilidad ventajosa.

3.3 El solicitante ha presentado experimentos comparativos con un compuesto del estado de la técnica más cercano de D1, que muestra que los presentes monoésteres son sorprendentemente mejores que los bisésteres correspondientes descritos en D1 a la vista de la disponibilidad oral (página 53, líneas 17, 25, 26)

3.4 Puede reconocerse la presencia de actividad inventiva, debida a que el efecto mejorado de la biodisponibilidad no se describió ni previó en el estado de la técnica más cercano".

34. Como decimos, estimamos que las conclusiones de la División de Examen sobre la actividad inventiva del valganciclovir no inciden sobre el problema técnico identificado y definido en la descripción (la baja biodisponibilidad oral del ganciclovir). Tanto los disésteres como los monoésteres se apuntan en la solicitud de patente EP 329 como un remedio al problema técnico descrito en dicho documento: la baja absorción oral del ganciclovir, problema técnico que se reitera en la propia patente impugnada. Sin necesidad de apartarnos del problema técnico reseñado, habrá que valorar si el estado de la técnica sugería alguna solución con preferencia a otra y en qué medida el experto en la materia habría testado tanto los monoésteres como los disésteres descritos en aquel. Esa es una cuestión que afecta a la actividad inventiva y no a la definición del problema técnico.

SEXTO.- Estado de la técnica más próximo.

35. Son tres los documentos que se mencionan en la demanda que perjudicarían la novedad y la actividad inventiva de la patente de ROCHE. Los mismos documentos son valorados en la sentencia apelada para analizar la actividad inventiva de la patente ES 348 limitada. Nos centraremos en dos de ellos, la solicitud de la patente europea EP 329 y el *druckexemplar* hecho público durante la tramitación de esa solicitud. El tercero, la solicitud de la patente Británica GB 571, es prácticamente idéntico a la solicitud de la EP 329, si bien se refiere exclusivamente al ganciclovir y no hace ninguna referencia al derivado de la citosina.

a) Solicitud de la patente europea 329

36. La solicitud de la patente europea 329, titularidad de The Wellcome Foundation, fue publicada el 27 de junio de 1990 (documento ocho de la demanda). Se refiere a dos principios activos útiles para el tratamiento del citomegalovirus; un derivado de la citosina y el ganciclovir. En la descripción se destaca su eficacia en el tratamiento del herpes y el inconveniente de la baja biodisponibilidad oral (página 2, líneas 7 y siguientes). La descripción dice al respecto lo siguiente:

" El compuesto 9-[2(hidroxi-1-hidroximetiltoxi) metil] guanina, que tiene el nombre aprobado de ganciclovir, está descrito en la Patente del Reino Unido 210470A, que también describe de manera general las sales farmacéuticamente aceptables y ciertos ésteres de ganciclovir. Se ha descubierto que el ganciclovir tiene una potente actividad en contra de los virus de la familia de los herpes y, sobre todo, herpes simple y citomegalovirus. No obstante, el ganciclovir tiene baja biodisponibilidad oral y es habitualmente administrado como una infusión intravenosa de 1 hora cada 12 horas. "

37. A continuación la descripción añade que "hemos descubierto ahora que los ésteres aminoácidos de los compuestos anteriormente mencionados presentan, sorprendentemente, una ventajosa biodisponibilidad cuando se administran por vía oral, resultando en niveles del compuesto madre en el cuerpo sorprendentemente altos. Esto permite administrar menos fármaco pero manteniendo un nivel equivalente del fármaco madre en el plasma. La administración oral implica que el cumplimiento por el paciente se simplifica considerablemente. " Y cita como preferidos los ésteres aminoácidos del derivado citosina y de ganciclovir. Como ejemplos de aminoácidos preferidos la página 3, párrafo primero (folio 126) señala lo siguiente:

" El residuo aminoácido acilo de los anteriores compuestos según la invención puede derivarse, por ejemplo, de aminoácidos que ocurren de manera natural, preferiblemente aminoácidos neutros, es decir, aminoácidos con un grupo amino y un grupo carboxilo. Ejemplos de aminoácidos preferidos incluyen ácidos alifáticos, es decir, que contienen hasta 6 átomos de carbono, tales como la glicina, alanina, valina e isoleucina. Los ésteres aminoácidos de acuerdo con la invención incluyen los mono y los di ésteres del compuesto de fórmula (I). Los aminoácidos pueden ser aminoácidos D-, L- y DL, siendo los aminoácidos L- los más preferidos. "

38. La solicitud de la patente EP 329 también señala como preferidas varias sales de estos ésteres, entre ellas las sales de hidrocloreto: " Las sales fisiológicamente aceptables anteriormente mencionadas son preferiblemente sales de adición de ácido derivadas de un ácido apropiado, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, maleico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico o acético".



39. El valganciclovir (monoéster L-valina de ganciclovir), por tanto, está comprendido en la fórmula general de la solicitud de la EP 329 y se menciona expresamente entre múltiples selecciones posibles, pues son dos los principios activos (ganciclovir y un derivado de la citosina); cuatro los aminoácidos preferidos (glicina, alanina, valina e isoleucina); con tres configuraciones distintas (L, D y DL, siendo el enantiómero L la realización preferida); y los ésteres pueden ser mono o diésteres. La posibilidad de elección se incrementa sustancialmente si tenemos en cuenta las sales de ácidos que se citan como preferidas (clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, maleico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico o acético). Además, todos los ejemplos de la solicitud de la patente EP 329 divulgan "diésteres" de derivados de la citosina y ganciclovir.

b) El *druckexemplar* de la solicitud de patente EP 329

40. Durante la tramitación de la patente europea EP 329 se modificó la solicitud inicial a instancias de la División de Examen, que emitió el texto modificado de la solicitud conocido como el *druckexemplar*. La comunicación de la División de Examen de la EPO, que iba acompañada del *druckexemplar*, se llevó a cabo el 9 de mayo de 1994 (documentos diez y once de la demanda). ROCHE estima que no era accesible para el público antes de la fecha de prioridad de la patente (28 de julio de 1994) y, en consecuencia, que no formaba parte del estado de la técnica, cuestión a la que nos referiremos más adelante.

41. El *druckexemplar* restringe considerablemente el texto inicial de la solicitud, pues prescinde de los distintos ésteres aminoácidos de un derivado de la citosina y de ganciclovir, refiriéndose únicamente a los ésteres valina de esos fármacos, incluyendo los monos y los diésteres. Aunque los aminoácidos pueden ser D-, L- y DL-, se indica como preferidos los L-. De este modo, los pasajes de la descripción antes citados quedan en el *druckexemplar* de la siguiente manera (se extractan en la demanda, de donde los extraemos, correspondiéndose fielmente con el documento 11):

*" Hemos descubierto ahora que los **ésteres aminoácidos valina** de los compuestos anteriormente mencionados presentan, sorprendentemente, una ventajosa biodisponibilidad cuando se administran por vía oral, resultando en niveles del compuesto original en el cuerpo sorprendentemente altos. Esto permite administrar menos fármaco pero manteniendo un nivel equivalente del fármaco original en el plasma. La administración oral implica que el cumplimiento por el paciente se simplifica considerablemente. "*

" Entre los ésteres aminoácidos de la fórmula (i), los de citosina y ganciclovir son particularmente preferidos en virtud de su biodisponibilidad especialmente mejorada en comparación con los compuestos originales. "

*" Los ésteres aminoácidos valina de acuerdo con la invención **incluyen los mono y los di ésteres** del compuesto de fórmula (I). Los aminoácidos pueden ser aminoácidos D-, L- y DL, **siendo los aminoácidos L- los más preferidos.** "*

*" Las sales fisiológicamente aceptables anteriormente mencionadas son preferiblemente sales de adición de ácido derivadas de un ácido apropiado, por ejemplo, ácidos **clorhídrico**, sulfúrico, fosfórico, maleico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico o acético. "*

" Los ésteres aminoácidos valina de fórmula (I) anteriormente mencionados y sus sales, que serán mencionados en adelante como los compuestos objeto de la invención, son especialmente útiles para el tratamiento o profilaxis de infecciones víricas, especialmente infecciones por herpes tales como herpes simple, varicela zoster, virus Epstein-Barr (infecciones de virus herpes-6), y, particularmente, citomegalovirus, en humanos o en animales no humanos (...). "

42. En cualquier caso se mantiene la posibilidad de selección entre monoésteres y diésteres de L-valina (el primero es el valganciclovir) con las ocho sales farmacéuticamente aceptables, entre las que se encuentra la sal de hidrocloreto. Y los ejemplos divulgados se refieren a diésteres (en concreto, el ejemplo 2 refiere el diéster L-valina de ganciclovir).

SÉPTIMO.- El *druckexemplar* de la patente EP 329, estado de la técnica más próximo.

43. La sentencia señala que el *druckexemplar* de la patente EP 329 ha de ser el punto de partida en el análisis de la actividad inventiva. Dicho documento indica que los ésteres valina de ganciclovir presentan una biodisponibilidad oral mejorada; identifica dos ésteres preferidos de ganciclovir, el mono- y el di- éster valina de ganciclovir; y muestra las sales preferidas y la utilidad terapéutica.

44. La sentencia apelada estima que el *druckexemplar* se hizo accesible al público el 9 de mayo de 1994, esto es, casi tres meses antes de la fecha de prioridad. Recuerda al efecto que el artículo 128.4º del CPE dispone que los expedientes de solicitud de patentes europeas pueden ser objeto de inspección pública. La mera posibilidad de que un tercero tenga acceso al documento implica que este forme parte del estado de la técnica.



45. El recurso rechaza, por el contrario, que el *druckexemplar* se hubiera hecho accesible al público y, en consecuencia, que pueda considerarse estado de la técnica del artículo 54 del CPE. Argumenta al efecto que, atendidas las circunstancias del año 1994, es irrazonable sostener que un tercero pudiese tener acceso al *druckexemplar* con anterioridad a la fecha de prioridad de la patente (el 28 de julio de 1994). Dicho documento fue remitido por correo el 9 de mayo de 1994 al solicitante de la patente (The Welcome Foundation LTD), por lo que sólo él tuvo acceso al mismo. En esa fecha el Registro de Patentes Europeas, en su versión accesible por Internet, no existía y, por tal motivo, la remisión del *druckexemplar* no quedaba registrada. Dado el breve periodo de tiempo que media entre el 9 de mayo y el 28 de julio de 1994, era imposible que los terceros pudieran potencialmente averiguar qué existe y dónde conseguirlo. Cita, en apoyo de su tesis, las decisiones de las Cámaras de Recursos 834/09, de 2 de febrero de 2012, y 186/01, de 25 de octubre de 2002, que en relación con documentos incorporados a bibliotecas consideraron que no bastaba con su llegada o recepción al archivo, sino que era necesario, para entender que formaban parte del estado de la técnica, que hubieran sido catalogados. O la decisión 10/87, de 11 de febrero de 1988, que en relación con una retirada de un documento de un expediente dijo lo siguiente:

"Tras la consideración debida, ponderando los intereses del público con aquellos del solicitante, la Cámara es de la opinión que es justificado tratar una retirada que sólo podía conocer a través de una inspección del expediente de forma distinta a una retirada que ha sido publicada oficialmente. La seguridad jurídica de los terceros es de mayor importancia tras la publicación de la retirada por la Oficina Europea de Patentes que tras una retirada que sólo puede ser descubierta a través de una inspección del expediente".

46. La decisión 1/11, de 28 de junio de 2011, mantiene la distinción entre "inspección del expediente público" y "publicación en la Gaceta de la Patente Europea", si bien añade que esa distinción dejó de ser relevante a partir del momento en que es posible el acceso *on line* al Registro Europeo de Patentes y a la Gaceta Europea (1 de enero de 2005).

47. Expuestos los argumentos de la recurrente, entendemos acertadas las conclusiones de la sentencia apelada, que acepta el *druckexemplar* como el estado de la técnica más próximo. En efecto, recordemos que el artículo 54.2 del CPE dispone que *"el estado actual de la técnica está constituido por todo lo que antes de la fecha de depósito de la solicitud de patente europea se haya hecho accesible al público por una descripción escrita y oral, una utilización o por cualquier otros medio"*. Pues bien, el artículo 128.4º del CPE establece que los expedientes de solicitud de patentes europeas pueden ser objeto de inspección y, por tanto, son accesibles al público desde la fecha de su publicación. Transcribimos a continuación dicho precepto:

" Después de la publicación de la solicitud de patente europea, los expedientes de dicha solicitud y de la patente europea a la que hubiere dado lugar, podrán ser objeto de inspección pública, previa petición, y sin perjuicio de las restricciones previstas en el Reglamento de Ejecución. "

48. Como bien señala la sentencia apelada, no es necesario demostrar que se ha accedido a una determinada información para que concurra la nota de la accesibilidad. Basta con la mera posibilidad de que un tercero haya tenido acceso a la misma. La decisión T 520/08, de 11 de marzo de 2010, citada por la recurrente, dice al respecto lo siguiente:

" La D4 es una solicitud provisional de Australia que no era accesible al público. Sin embargo, constituye la prioridad de la solicitud europea D1, publicada dos días antes de la fecha de prioridad de la patente impugnada.

Según el artículo 128(4) del Convenio sobre la Patente Europea (CPE), tras la publicación de una solicitud de patente europea, los expedientes de dicha solicitud podrán ser objeto de inspección pública, previa petición, por lo que se garantiza su acceso público. No obstante, los recurrentes declararon que en aquel momento la consulta pública de los expedientes, dos días después de su publicación, resultaba imposible por razones prácticas, si bien no han aportado ninguna prueba que demuestre dicha afirmación.

Por lo tanto, la Cámara acepta la argumentación de la apelada, según la cual la D4 era accesible mediante una inspección pública del expediente de la D1 antes de la fecha de prioridad de la patente impugnada, y que es estado de la técnica de acuerdo con el artículo 54(2) de la CPE. "

49. En este caso la comunicación de la División de Examen se efectuó conforme a lo previsto en el artículo 51.4º del Reglamento de Ejecución del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas, es decir, se trata de un trámite previsto en el procedimiento ante la Oficina Europea de Patentes al que le alcanza la previsión del artículo 128.4º del CPE. Por tratarse de un expediente de tramitación de una solicitud de patente europea que previamente había sido publicada, todos los documentos que lo integran podían ser objeto de inspección pública y, en consecuencia, constituyen estado de la técnica. Basta con que el documento esté disponible para cualquier tercero, por lo que no es necesario que se acredite su conocimiento efectivo.



50. Por otro lado, el *druckexemplar*, como estado de la técnica más próximo, debe considerarse en su conjunto. Rechazamos, por tanto, que puedan limitarse las enseñanzas del documento a un único compuesto (el biséster L- Valina de ganciclovir), descrito en el ejemplo 2 del *druckexemplar*, como pretende la recurrente. Los ejemplos de una solicitud de patente no son limitativos, sino que tienen un valor meramente ilustrativo de la invención. La toma en consideración del conjunto del documento y no sólo de los ejemplos se conoce con la expresión inglesa *whole contents approach*, criterio que ha sido acogido en distintas decisiones de las Cámaras de Recursos.

51. El hecho de que el perito de la actora, Dr. Fausto, admitiera en la vista que entre los distintos compuestos de la solicitud EP 329 el más parecido con el valganciclovir fuera el biséster L-valina de ganciclovir (ejemplo cinco) en modo alguno implica que el perito despreciara todo lo que enseña el resto del documento. Téngase en cuenta que el letrado de la demandada preguntó al perito sobre un documento, la solicitud EP 329, que hemos descartado fuera el estado de la técnica más cercano. Y la respuesta del perito lo es ante una pregunta concreta -cuál de los compuestos del citado documento es más parecido al monoéster L-valina de ganciclovir-, es decir, no se pregunta al perito directamente si el documento debe valorarse en su conjunto o tomando en consideración sólo uno de sus ejemplos. Es esa la cuestión que se ha suscitado en el recurso y estimamos que la respuesta no ofrece ninguna duda.

52. En definitiva y como conclusión, partiremos en el análisis de la actividad inventiva del *druckexemplar* como estado de la técnica más cercano, documento que valoraremos íntegramente. Como hemos adelantado, el *druckexemplar* restringe sustancialmente el ámbito de protección de la solicitud EP 329. Aunque engloba ésteres aminoácidos de un derivado de la citosina y de ganciclovir, se refiere exclusivamente a la valina, incluyendo, sin dar preferencia a uno u otro, a los monos y a los diésteres de la valina. Inserta en su ámbito a los aminoácidos D-, L- y DL, siendo preferidos los aminoácidos L- (como el valganciclovir). Y menciona como ejemplo de sales fisiológicamente aceptables al ácido clorhídrico (el definido en la patente ES 348 revisada) entre otras ocho sales posibles. Además el *druckexemplar* identifica el problema (la baja biodisponibilidad del ganciclovir) y enseña que los ésteres aminoácidos valina (tanto los mono como los diésteres) presentan una ventajosa biodisponibilidad cuando se administran de forma oral. No se discute, por último, que los ejemplos divulgados refieren diésteres.

OCTAVO.- Análisis de la actividad inventiva. Posición de la recurrente.

53. ROCHE cuestiona en el recurso la valoración de la prueba y las conclusiones a las que llega la sentencia apelada sobre la actividad inventiva de la patente impugnada. A su entender, no había en el estado de la técnica ningún dato que permitiera al experto en la materia, partiendo del bis-éster L-Valina de Ganciclovir (compuesto más próximo, según la recurrente, divulgado en los ejemplos de la solicitud de patente EP 329 y en el *Druckexemplar*) hacer las modificaciones necesarias para llegar a la sal de hidrócloruro de la mezcla de los diaestómeros (R)- y (S)- del mono-éster L- Valina de Ganciclovir. Todos los ejemplos del estado de la técnica refieren mono-éster y todos los datos experimentales de biodisponibilidad oral están referidos a bis-ésteres, por lo que nada hubiera sugerido al experto ni nada le hubiera motivado a preparar un mono-éster con un mejor perfil de biodisponibilidad oral y baja toxicidad. Una simple frase o mención genérica en la solicitud de la patente ES 329, que expresa que los ésteres de aminoácidos de la invención incluyen los monos y los diésteres, no es suficiente para sugerir al experto en la materia la modificación de los bis-ésteres divulgados en mono-ésteres con expectativas razonables de obtener un compuesto con esas características de mayor biodisponibilidad oral.

54. Así, añade el recurso, los únicos datos de biodisponibilidad oral descritos en ES 329 o en su *Druckexemplar* (documento 12 de la contestación) son bis-ésteres. Además, a diferencia de los compuestos de la citosina, en el que el derivado de la valina presentaba la mejor biodisponibilidad oral (el 58,9%), los datos experimentales para los compuestos de purina (como el ganciclovir) el derivado de la valina era uno de los que presentaba peor biodisponibilidad oral (el 18,70%).

55. Los dos documentos citados en el informe pericial del Doctor Fausto, el artículo Beauchamp (documento doce), publicado en el año 1992, y el artículo Beauchamp y Kremnitsky (documento 13), publicado en el año 1993, tampoco habrían sugerido al experto en la materia preparar mono-ésteres L-Valina. Si bien es cierto que el primero de los artículos, referido a otro compuesto, el Aciclovir, de la misma familia que el ganciclovir, describía que el resto L-Valina era el que proporcionaba mejor biodisponibilidad oral, la propia Doctora Sonsoles demostró que para el ganciclovir el resto que proporciona mejor biodisponibilidad oral era la Leucina. Además, enfrentado el experto ante la dicotomía bis-ésteres v. mono-ésteres, el artículo Beauchamp no hubiera sugerido éstos por cuanto existe el riesgo de que se produzca su fosforilación.

56. El artículo Martin, publicado en el año 1987 en la revista especializada *Journal of Pharmaceutical* (documento Martin), al que se han referido los peritos, tampoco sugiere que los mono-ésteres vayan a



presentar propiedades mejoradas respecto de los bis-ésteres. Dicho artículo es mencionado en el primer informe pericial del Dr. Fausto (documento 2 de la demanda, al folio 73) como un documento que describe un método para la preparación de monoésteres de ganciclovir. Según el recurso, el documento Martin, tal y como señala el perito Sr. Laureano (páginas 28 y 29 de su dictamen), describe la preparación de 23 ésteres, de los que 21 eran bis-ésteres. Sólo uno era propiamente un mono-éster, si bien con una reducción en la actividad.

57. Las periciales realizadas a instancias de Roche, que no han sido tenidas en cuenta en la sentencia, avalan, a juicio de la recurrente, la actividad inventiva de la reivindicación primera y de la patente revisada. El informe del Doctor Jacinto (documento 35 de la contestación, folio 1192 y siguientes), concluye que ninguno de los documentos citados por la actora inducirían al experto a eliminar uno de los dos restos de L-valina (estima que el estado de la técnica más cercano es el diéster L-valina de ganciclovir). Ni la solicitud EP 329 menciona que sea posible mejorar la biodisponibilidad de los diésteres mediante la eliminación de uno de los grupos L-valina (página 43) ni el *Druckexemplar* aporta información relevante (página 44).

58. El informe del Doctor Laureano (documento 36, folios 1299 y siguientes) aborda el mismo problema (si el experto se hubiera visto inducido a modificar los bisésteres para convertirlos en monoésteres con la perspectiva de obtener un perfil mejorado de biodisponibilidad oral y de toxicidad), el perito señala lo siguiente (página 41, al folio 1338):

"En mi opinión, la cuestión no es lo fácil que fuese preparar el valganciclovir, sino si las enseñanzas de BEAUCHAMP habrían podido incitar a una persona de habilidad media a preparar valganciclovir. La hipótesis propuesta por el Dr. Fausto en las páginas 14-15 en el sentido de que el experto en la materia habrá preparado todos los ésteres de L-valina de ganciclovir y, a continuación, habría probado su biodisponibilidad oral, no es más que una de las muchas hipótesis posibles sobre la conducta que habría tenido el experto. No obstante, en mi opinión, una persona de habilidad media únicamente habría preparado un mono-éster, que es más difícil de preparar que los bis-ésteres, en caso de que las enseñanzas del estado de la técnica anterior pertinente (en este caso, las publicaciones del grupo Beauchamp) hubiesen sugerido que los mono-ésteres son preferibles a los bis-ésteres. Y, como hemos explicado, el grupo de Beauchamp sugería exactamente lo contrario".

NOVENO.- Análisis de la actividad inventiva del valganciclovir. Valoración del tribunal.

59. Expuestos los argumentos del recurso, compartimos la conclusión de la sentencia apelada, que no aprecia actividad inventiva en la reivindicación primera de la patente EP 547 en su versión limitada. En efecto, partiendo del estado de la técnica más cercano, constituido por el *Druckexemplar*, habría resultado evidente para el experto en la materia llegar a la solución propuesta por la invención, toda vez que dicho documento menciona los dos remedios aptos para incrementar la biodisponibilidad oral del ganciclovir, el mono-éster y el di-éster L-valina del ganciclovir, sin que otorgue preferencia a este respecto de aquel. Por otro lado, dado que no es posible sostener la actividad inventiva de la patente revisada en atención a las propiedades específicas del valganciclovir, ninguna de las tres características añadidas (que esté en forma de mezcla de sus diasteómeros, su uso como agente terapéuticamente activo y que se presente en forma de sal de hidrocloreuro, a partir de la prueba practicada, otorga actividad inventiva a la reivindicación.

60. Como hemos adelantado, el *Druckexemplar* se refiere tanto al monoéster (valganciclovir) como al diéster valina de ganciclovir. Y todos los ésteres aminoácidos de valina (los "monos" y los "bis") presentan "sorprendentemente", según dicho documento, "una ventajosa biodisponibilidad cuando se administra vía oral". La página tres del *Druckexemplar* (folio 169) dice al respecto lo siguiente:

" Los ésteres aminoácidos valina de acuerdo con la invención incluyen los mono y los di ésteres del compuesto de formula (I). Los aminoácidos pueden ser aminoácidos D-, L- y DL, siendo los aminoácidos L- los más preferidos. "

61. La mención, en un plano de igualdad, a ambos ésteres hubiera incentivado al experto en la materia a testar uno y otro, al efecto de comprobar su biodisponibilidad oral. Tal y como se expone en la demanda, las decisiones de las Cámaras de Recursos T 354/07, de 15 de septiembre de 2009, T 747/07, de 12 de febrero de 2008 y T 172/05, de 18 de julio de 2005, es obvio probar algo que cae dentro de la reivindicación si existe una expectativa razonable de éxito (doctrina *obvius to try*). La primera de las decisiones citadas dice lo siguiente:

" Sin embargo, a la hora de valorar la actividad inventiva no es necesario establecer que el éxito de una solución prevista al problema técnico fuera cierto. Para considerar una solución obvia es suficiente establecer que el experto en la materia habría seguido las enseñanzas del estado de la técnica con una expectativa razonable de éxito (ver decisiones T 249/88, punto 8 del los fundamentos; T 1053/93, punto 5.14 de los fundamentos; y T 318/02 punto 2.7.2 de los fundamentos, no publicadas en OJ EPO). En el presente caso, el fragmento referido más bien indica que las alternativas propuestas simplemente no habían sido realizadas, pero da al experto en la materia un indicador directo y claro, lo que hace obvio que probara las alternativas propuestas para proporcionar



una solución al problema técnico subyacente de la patente (ver párrafo 4.3 supra). Por lo tanto, este argumento del recurrente no puede prosperar.

4.7.3. Además, el apelante argumentó que debido a la longitud de la lista de posibles alternativas indicada en la página 12, párrafo 3, del documento 15, un experto en la materia no habría tenido un incentivo para, en concreto, seleccionar el 2-butoxy etanol.

Sin embargo, el mero número de alternativas que el experto en la materia tuviera a su disposición cuando buscara composiciones alternativas no influye en la valoración de la obviedad, dado que una mera elección arbitraria entre una multitud de posibles soluciones no conlleva en sí mismo actividad inventiva (ver decisión T 939/92, OJ EPO 1996, 309, puntos 2.5.2 y 2.5.3 de los fundamentos)."

62. Estimamos, por otro lado, que la preparación de monoésteres formaba parte del conocimiento general común del experto en la materia. El propio *Druckexemplar* señala que " los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de forma convencional" (tercer párrafo de la página 9), aunque describa a continuación y como ejemplo la preparación del bis L-valinato de ganciclovir. El perito de la actora, Doctor Fausto , señala de igual modo en su informe que " la preparación de ésteres de ganciclovir en esa fecha (julio de 1994) y, más concretamente, la preparación de monoésteres, habría sido algo sencillo y directo para un químico médico".

63. Ciertamente, los peritos de la demandada, Doctores Laureano (página 37 del documento 36 de la contestación) y Alconada (página 27) consideran que los métodos para obtener monoésteres de ganciclovir no forman parte del conocimiento general común, que sólo comprende las obras genéricas de referencia o manuales, entre los que no se encontraría el documento Martin mencionado en el dictamen de la actora. Sin embargo en el acto del juicio el perito Sr. Laureano admitió que la preparación de monoésteres en el año 1994 era conocido para un experto en química médica, aunque fuera más complejo que los diésteres (minuto 14 del archivo nueve). De igual modo el Dr. Gonzalo corroboró que era conocida la preparación de monoésteres y mencionó expresamente el documento Martín de 1987 (minuto 38:30 del archivo 3) .

64. Estimamos que el hecho de que los distintos ejemplos descritos en todos los documentos relevantes del estado de la técnica refieran preparaciones de bisésteres o que no existieran datos experimentales de biodisponibilidad de los monoésteres no hubiera desincentivado al experto para seguir uno de los dos caminos sugeridos por el *Druckexemplar*, cuando a los dos se les atribuye las mismas ventajas.

65. El recurso centra su atención en los únicos ensayos llevados a cabo durante la tramitación de la solicitud de patente EP 329 (documento 12 de la contestación), que aportan datos experimentales sobre la biodisponibilidad oral de los compuestos de la citosina y del ganciclovir (compuesto de purina). De ellos resulta que, a diferencia de la citosina, el derivado de Valina de los compuestos de purina presentaba una biodisponibilidad oral menor (18,7%) que la Leucina o el Aminocetato. Sin embargo esos ensayos no son relevantes desde el momento en que hemos considerado como estado de la técnica más próximo el *Druckexemplar*, que limita su ámbito de protección a los ésteres aminoácidos de Valina.

66. Lo mismo cabe decir del documento Beauchamp, publicado en el año 1992, al que se refiere al perito Doctor Fausto en la página 13 de su informe (extremo 5.6). Dicho documento describe la síntesis y evaluación de 18 profármacos de ésteres de aminoácidos de aciclovir, que presenta una estructura similar al ganciclovir y los mismos problemas de biodisponibilidad oral. El perito de la actora mencionó dicho documento para justificar que el éster L-valina era el profármaco preferido, dado que aumentaba la biodisponibilidad hasta el 63%. Aunque en el recurso se cuestiona que esa característica fuera extrapolable al principio activo del ganciclovir, la cuestión decae desde el momento en que hemos admitido como estado de la técnica más cercano un documento que refiere exclusivamente ésteres Valina. No estimamos, por otro lado, que los problemas de "fosforilación" del profármaco que el profesor Laureano asocia en su informe al hecho de dejar algún grupo hidróxilo libre (sin esterificar) desaconsejara al experto la preparación de mono-ésteres, tal y como señala el *Druckexemplar*.

DÉCIMO.- Análisis de la actividad inventiva de la patente modificada.La preparación del fármaco en forma de mezcla diastereoisómeros.

67. Por otro lado, al haber modificado la actora la patente EP 547, de acuerdo con lo previsto en el artículo 138 del CPE, se ha alterado sustancialmente la perspectiva de análisis de la actividad inventiva, que ha de recaer sobre la versión limitada de la patente. En el escrito de contestación ROCHE justificó la actividad inventiva del valganciclovir (mono-éster L-Valina de Ganciclovir) en que presenta una biodisponibilidad oral mejorada respecto de los bis-ésteres descritos en los documentos relevantes del estado de la técnica y en que el experto en la materia no habría tenido ninguna motivación para preparar mono-ésteres. Los informes periciales de la demandada también analizan la novedad y la actividad inventiva de la reivindicación primera desde esa



perspectiva. Así, el perito Sr. Jacinto concluye su informe justificando la actividad inventiva por estos motivos: *"...Ninguno de los documentos citados sugiere la posibilidad del mejorar la biodisponibilidad del diéster L-valina de ganciclovir mediante el uso del monoéster de L-valina de ganciclovir, es decir, mediante la eliminación de uno de los restos de L-valina del derivado diéster de L-valina de dicho compuesto"* (extremo 7.7 al folio 1247) .

68. Descartado que pueda sostenerse la validez de la patente a partir de las ventajas de los monoésteres de L-valina de ganciclovir respecto de los diésteres del mismo compuesto, pues uno y otro hubieran resultado evidentes para un experto en la materia, ninguna de las tres características añadidas con la modificación de la reivindicación primera, a partir de la prueba practicada, aportan nada inventivo ni contribuyen a resolver el problema técnico (la mejora de la biodisponibilidad oral del ganciclovir). Recordemos que las tres características añadidas que limitan la invención son: (i) que estén en forma de mezcla de sus diastereómeros; (ii) su uso como agente terapéuticamente activo; y (iii) que esté en forma de sal de hidrocloreuro. Pues bien, estimamos, como sostiene la actora, que ninguna de esas tres características añadidas aportan nada inventivo ni contribuyen a resolver el problema técnico descrito (la mejora de la biodisponibilidad oral del ganciclovir).

69. El recurso censura de la sentencia de instancia que no valore convenientemente la actividad inventiva de la Reivindicación primera de la patente ES 348 limitada. Recordemos que con la limitación acordada por el Juzgado dicha Reivindicación quedó redactada de la siguiente manera: *" El uso del compuesto hidrocloreuro de 2-(2-amino, 1,6-dihidro-6-axo-purin-9-il) metaxi-3hidroxi l-propanil -L-valinato, en forma de mezclas de sus (R) o (S)-diastereómeros, como un agente terapéuticamente activo"*. El Juzgado descartó la actividad inventiva del nuevo texto (fundamento 36) porque *"en los documentos del estado de la técnica ya se hace referencia a sales fisiológicamente aceptables, que son preferiblemente sales de adición de un ácido apropiado, por ejemplo, los ácidos clohídricos (...); segundo, las sales no se incluyen en la biodisponibilidad oral; tercero, son sales conocidas para el experto en la materia"*

70. Según la apelante la actividad inventiva de la Reivindicación 1 de la patentes ES 348 deriva de que en la fecha de prioridad no había en el estado de la técnica ninguna enseñanza técnica que sugiriera al experto en la materia a modificar el bis-éster L-valina de ganciclovir, que constituía el estado de la técnica más próximo, y preparar la sal de hidrocloreuro de la mezcla de los diastereoisómeros (R)- y (S)- del mono-éster L-valina de ganciclovir. Es decir, destaca la actividad inventiva que deriva de la preparación del fármaco en forma de mezcla diastereoisómeros y la selección de una sal concreta (la sal de hidrocloreuro). Descarta, por el contrario, que el uso del valganciclovir como agente terapéuticamente activo aporte nada a la invención, lo que es evidente, dado que el ganciclovir, con sus inconvenientes derivados de su baja biodisponibilidad oral, ya se utilizaba para el tratamiento de las infecciones víricas, como el herpes.

71. El recurso señala que el experto en la materia nunca se hubiera llegado a plantear un profármaco que fuera una mezcla de dos diastereoisómeros, apoyándose, al tal efecto, en las consideraciones del informe pericial del Profesor Laureano , en cuyo apartado 119 (al folio 1337) indica que *" los investigadores intentaron evitar producir compuestos que existan con una mezcla de diastereoisómeros, porque no cabe esperar que los compuestos que contienen diastereoisómeros tengan las mismas propiedades físicas, químicas y biológicas. Sorprendentemente, los compuestos de EP 547 se pueden usar como una mezcla de diastereoisómeros sin los problemas causados por las diferencias de las propiedades físicas, químicas y biológicas y sin la necesidad de hacer un esfuerzo extra para separarlos. Sorprendentemente, ambos diastereoisómeros parecen ser transportados, aunque cabría esperar que los transportadores fueran estereoespecíficos. Es decir, es probable que un transportador estereoespecífico sea capaz de transportar un diastereoisómeros y no el otro."*

72. El profesor Laureano insiste en su informe (párrafo 134, al folio 1341) que el experto habría sido reacio a utilizar mezclas de diastereoisómeros por cuanto formaba parte del conocimiento general común que los diastereoisómeros con bastante frecuencia muestran diferentes propiedades físicas y farmacológicas.

73. A nuestro entender, el perito de la demandada no fija con claridad cuáles son las ventajas de la mezcla de los diastereoisómeros respecto de los diastereoisómeros puros. Tampoco apreciamos, además, en qué medida esa forma de preparación contribuye a solventar el problema técnico al que se enfrenta la patente. Por tal motivo estimamos más convincentes los argumentos del perito Doctor Fausto , que analiza la cuestión debatida en la página 3 del segundo de sus informes (folio 1898). Dando respuesta a las consideraciones del profesor Laureano , el perito de la actora señala que el experto en la materia habría sabido que la diferencia en la estereoquímica desaparece en el producto bioactivo ganciclovir después de la activación de profármaco y que la estereoespecificidad del transportador se basa en la quiralidad del aminoácido y no en la estereoquímica asociada al ganciclovir; y habida cuenta que la quiralidad es idéntica en ambos diastereómeros (L-valina), no resulta sorprendente en absoluto que una mezcla de diastereoisómeros se pueda utilizar sin problemas.

74. Además, el propio perito de la demandada Sr. Jacinto , que no se pronunció en su informe (documento 35 de la contestación) sobre esta característica, admitió que la mezcla de sus diastereoisómeros y las otras dos



características añadidas de la Reivindicación primera de la patente revisada no aportan actividad inventiva alguna. A preguntas del letrado de la actora (minutos 26 y siguientes del vídeo 10) el perito reconoció que la Reivindicación 1 revisada es inventiva por las mismas razones que la Reivindicación original. Es decir, sostuvo que la patente revisada era inventiva dado que compartía con la original la única característica que la " *hace nueva e inventiva*", esto es, el propio compuesto monoéster de L-valina del valganciclovir.

75. En el minuto 29 el Sr. Jacinto es más explícito, si cabe, al descartar la actividad inventiva de la mezcla y de la selección de la sal. El letrado de Teva preguntó al perito lo siguiente: " *¿Usted en su informe sobre las cuestión de la mezcla, no la trataba verdad?* A lo que el perito responde lo siguiente:

"No porque, en mi opinión, es irrelevante. Digamos, la actividad inventiva viene conferida por el monoéster. El resto de características técnicas no aportan a la actividad inventiva. Podrían ser útiles para novedad, aquí no estamos hablando de novedad. Para la actividad inventiva esa única característica es suficiente. Digamos, para tener actividad inventiva no hace falta tener cinco características que confieran una ventaja. Con una es suficiente. Por eso yo me he centrado en la que estaba en el juego original de reivindicaciones que considero que aporta esa ventaja que confiere actividad inventiva. El resto no es necesario".

76. El Sr. Jacinto matizó luego, de alguna manera, su posición inicial, afirmando que no había analizado la actividad inventiva de la característica de la mezcla (minuto 31), si bien lo vinculó con el hecho de si tal característica se hallaba o no en el estado de la técnica, lo que guarda relación, no con el requisito de la actividad inventiva, sino con el de la novedad.

UNDÉCIMO.- Análisis de la actividad inventiva. La selección de la sal de hidrocloreuro.

77. La apelante considera que la selección de la concreta sal de hidrocloreuro aporta actividad inventiva, en contra del criterio seguido por la sentencia apelada, que justifica su criterio, contrario a la actividad inventiva, en el hecho de aparecer referenciada la sal en los documentos del estado de la técnica, en que ese tipo de sal era conocido para el experto en la materia y en que la selección de la sal de hidrocloreuro no influye en la biodisponibilidad oral del compuesto.

78. El recurso señala que la selección de un concreto elemento dentro de un grupo de alternativas posibles se considera inventivo si el estado de la técnica no sugería las ventajas de ese concreto elemento para un compuesto determinado. Por tanto, el mero hecho de que un concreto elemento, en este caso la sal, estuviera mencionado dentro de una lista de alternativas en un documento del estado de la técnica no compromete, sin más, la selección (en este caso, el hidrocloreuro). Según el recurso, la selección "natural" de entre las ocho sales que indica la lista llevaría, en su caso, no a la primera mencionada (el ácido clorídrico), sino a la sal de acetato, que figura en último lugar, pues en todos los elementos se utiliza ácido acético. Y, fuera de la lista, la única ruta de administración utilizada para los compuestos de la familia Ganciclovir, descrita en el artículo Jensen & Bundgaard (documento 9 de la contestación), utilizaba la sal sódica. De ahí que la demandada concluya que el estado de la técnica en modo alguno sugería la selección del hidrocloreuro.

79. El recurrente sostiene, por otro lado, que la sal de hidrocloreuro sí mejora la biodisponibilidad oral del mono-éster L- Valina, como demuestra la tabla que figura en la traducción española de la patente impugnada (documento cuatro de la demanda).

80. Tampoco en este punto podemos compartir los argumentos de la apelante, atendido el resultado de la prueba practicada. En efecto, en primer lugar, los dos informes periciales aportados con la contestación no refieren ninguna ventaja específica de la sal de hidrocloreuro y, en concreto, no precisan que incremente la biodisponibilidad oral del ganciclovir. De este modo, el Doctor Jacinto, en línea con lo manifestado en la vista, señala en su informe que la reivindicación 1 de la patente ES 348 cumple con el requisito de la actividad inventiva por los mismos motivos que la patente inicial (extremo 8.5.3, al folio 1249). Y el Profesor Laureano se limita a señalar que el nuevo juego de reivindicaciones indica que la novedad y la actividad inventiva son más evidentes, ya que el ámbito de protección de éstas es más limitado (extremo 7.4, al folio 1343).

81. En segundo lugar, aunque es cierto que la solicitud de patente EP 329 y el *Druckexemplar* no identifican al ácido clorhídrico como la sal preferida (estimamos, en realidad, que las ocho sales se mencionan en el listado sin señalar preferencias) y que la sal sódica se utiliza en el documento de Jensen & Brugard para la administración intravenosa del ganciclovir, no es menos cierto que en el año 1994 la sal de hidrocloreuro se encontraba entre las sales más comunes para la administración oral de los fármacos, extremo que admitió el perito Sr. Laureano en el juicio y que destaca el Doctor Fausto en el segundo de sus informes (folio 1889). Además, no es controvertido y se indica en el informe del Doctor Fausto que la sal de hidrocloreuro ya se había descrito en los documentos de Beauchmamp de los años 1992 y 1993 del mono-éster L-valina de aciclovir (valaciclovir), que forma parte de la misma familia que el ganciclovir.



82. No podemos tener por acreditado, por último, que la sal de hidrocloreto influya en la biodisponibilidad oral del valganciclovir. El recurso menciona al efecto la página 7 de la declaración jurada del Dr. Gonzalo , inventor de la patente impugnada (documento ocho de la contestación), en la que el declarante señala que *"para aumentar aún más la estabilidad de la sal L-monovalina ganciclovir, sugerí además preparar sal de hidrocloreto. Sorprendentemente, no sólo se pudo aumentar la estabilidad, sino también la biodisponibilidad de la sal de hidrocloreto (98,1%) frente a la sal de acetato (83,7%)"*. En el cuadro, que aparece en la página 25 de la patente impugnada (documento cuatro de la demanda, al folio 106), se reproducen los mismos porcentajes de biodisponibilidad oral. Estimamos, al respecto, que la mayor biodisponibilidad lo es únicamente en relación con otra de las sales de la lista (el acetato). En cualquier caso, con una y otra sal se obtienen porcentajes muy elevados de biodisponibilidad oral, por lo que la diferencia no es relevante, a estos efectos, pues lo que evidencian los ensayos es que la mejora de la biodisponibilidad oral se obtiene con el valganciclovir mismo y no por la sal con la que se prepara. El propio Doctor Gonzalo afirmó en la vista, a preguntas del letrado de la actora, que *"estaría de acuerdo en decir que la relevancia de la sal es escasa en este caso"* (minuto 53:40 del segundo vídeo), corroborando que la biodisponibilidad oral mejorada resulta del monoéster (minuto 51).

83. El recurso insiste, en cualquier caso, en que el valganciclovir (mono-éster L-valina) presenta una biodisponibilidad oral mejorada respecto de los bis-ésteres descritos en el estado de la técnica (alegación quinta), extremo que niega la actora, lo que justificaría la actividad inventiva de la patente revisada. Estimamos, sin embargo y como venimos exponiendo, que esa circunstancia no es relevante, en la medida en que el estado de la técnica más cercano (el *Druckexemplar*) enseñaba que tanto el mono-éster como el bis-éster valina mejoraban la biodisponibilidad oral del ganciclovir y, en definitiva, solventaban el problema técnico al que se enfrentaba la patente, por lo que el experto en la materia se habría visto motivado en ensayar con uno y otro.

DECIMOSEGUNDO.- Falta de actividad inventiva de la patente modificada. Sentencia del Tribunal Federal de Patentes de Alemania.

84. En conclusión, coincidimos con la sentencia apelada en que la patente ES 348 limitada carece de actividad inventiva por cuanto el experto en la materia, partiendo del estado de la técnica más cercano constituido por el *Druckexemplar*, habría investigado tanto el diéster L-valina de ganciclovir como el monoéster L-valina de ganciclovir para conseguir un profármaco estable de ganciclovir con mejor biodisponibilidad oral y una menor toxicidad, recurriendo para su preparación a métodos convencionales.

85. A idéntica conclusión llega también el Tribunal Federal de Patentes de Alemania en Sentencia de 8 de julio de 2014 , notificada a las partes el 27 de octubre de 2014 (folio 1931), que ha revocado la patente europea EP 547, registrada en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas con el número 695 09 173, por falta de novedad y actividad inventiva. Dicha sentencia ha sido confirmada por la Sentencia del Tribunal Supremo Federal de Alemania de 6 de diciembre de 2016 (aportada al Rollo de apelación en esta segunda instancia). Es cierto que las sentencias de tribunales extranjeros no nos vinculan y no lo es menos que el tribunal alemán tuvo en cuenta algún documento distinto a los aquí analizados. Sin embargo su valor probatorio es incuestionable, dado que ante dicho tribunal se analizó la validez de la misma patente por las mismas causas y se invocó el mismo estado de la técnica anterior a la fecha de prioridad (el *Druckexemplar*, la solicitud de la patente EP 329 y la solicitud de la patente británica GB 571). De la sentencia del Tribunal Federal de Alemania debemos destacar los siguientes aspectos:

-Admite que el *Druckexemplar* se había *"puesto a disposición del público a través del expediente oficial de la Oficina Europea de Patentes mediante la consulta del expediente antes de la antigüedad de la patente en litigio"*, documento que anticipaba el valganciclovir, al igual que EP 329 (página 22). Uno y otro documento identifican el ganciclovir mono-L-valinato, dado que *"selecciona el ganciclovir di L-valinato y el ganciclovir mono L-valinato como éster profármaco del principio activo antiviral del ganciclovir"* (página 24)

-La sentencia no comparte la alegación de Roche *"según la cual la fabricación del ganciclovir mono L-valinato no sería posible sobre la base"* de los documentos citados, dado que la fabricación del éster profármaco se *"sirve de síntesis y procedimientos convencionales (...) que pertenecen a los conocimientos básicos sobre preparación orgánica del experto en la materia"* (página 25).

-Independientemente de la novedad, *"el objeto de la reivindicación 1 de la patente según la petición principal no se basa en una actividad inventiva si se parte de las instrucciones"* del *Druckexemplar*, la solicitud de la patente EP 329 y la solicitud de la patente británica GB 571 (página 26), añadiendo que el experto en la materia *"investigará la idoneidad no sólo del diéster del ganciclovir con L-valina, sino también del monoéster valganciclovir"*.

-A la versión limitada se refieren los apartados b) y c) del fundamento cuarto (peticiones secundarias, página 28), indicando que el empleo de valganciclovir en forma de mezclas no tendría actividad inventiva considerando el resto del estado de la técnica y *"la puesta a disposición del valganciclovir como mezcla de sus*



dos diastereómeros en forma de sal de clorhidrato y a partir de aquí su aplicación como agente terapéutico (...) no se basa en ninguna actividad inventiva", dado que en la solicitud EP 329 "ya se proponen preferentemente sales conocidas por el experto en la materia sin más como sales farmacéuticamente aceptables" como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico...

86. Por último el recurso no cuestiona que las reivindicaciones 2 y 4-6 de la patente revisada, dependientes de R1, también se ven afectadas por la misma causa de nulidad. Por todo ello, debemos desestimar el recurso y confirmar íntegramente la sentencia apelada.

DECIMOTERCERO.- Costas procesales.

87. Que en cuanto a las costas del recurso, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 398 de la Ley de Enjuiciamiento Civil, deben imponerse al apelante.

Vistos los artículos citados y demás de general y pertinente aplicación.

FALLAMOS

Desestimar el recurso de apelación formulado por la representación procesal de HOFFMAN-LA ROCHE AG contra la sentencia de 14 de septiembre de 2015, que confirmamos, con imposición de las costas al apelante.

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 veinte días siguientes al de su notificación, conforme a los criterios legales y jurisprudenciales de aplicación

Remítanse los autos al Juzgado de procedencia con testimonio de esta sentencia, una vez firme, a los efectos pertinentes.

Así, por esta nuestra Sentencia, de la que se llevará certificación al Rollo, lo pronunciamos, mandamos y firmamos.

PUBLICACIÓN.- Leída y publicada ha sido la anterior sentencia en el mismo día de su fecha, por el Ilmo. Magistrado Ponente, celebrando audiencia pública. Doy fe.