La selezione tra ribrevettazione e nuova invenzione

TRIBUNALE DI MILANO

Nella causa promossa da:

Tizia e **Caia**, - attrici -

c o n t r o

Sempronia, - convenuta -

e con l'intervento di

Mevia, - interveniente volontaria -

* *** *

COMPARSA CONCLUSIONALE

NELL'INTERESSE DELLE ATTRICI

1.- Svolgimento del processo.

Con atto di citazione notificato in data 19.1.2001 Tizia e Caia hanno convenuto in giudizio Sempronia, avanti il Tribunale di Milano promuovendo azione di nullità di un brevetto italiano in titolarità di Sempronia e di accertamento negativo della contraffazione di tale brevetto con riferimento alla produzione e commercializzazione di *enoxaparina* preparata secondo gli insegnamenti di un brevetto europeo; le attrici hanno promosso inoltre azione di concorrenza sleale *ex* art. 2598 c.c. per avere Sempronia ribrevettato una invenzione già brevettata avanti all'Ufficio Europeo Brevetti mediante un brevetto che era stato in precedenza revocato in via definitiva dalla divisione di opposizione. Sono state chieste infine le misure sanzionatorie della pubblicazione della sentenza e del risarcimento del danno arrecato mediante il comportamento sleale quivi compreso quello derivante dalla temporanea esclusione dal mercato nella misura che sarebbe

stata liquidata in corso di causa.

La causa è stata regolarmente iscritta a ruolo ed assegnata al G.I. dr. Marangoni.

Alla prima udienza che si è tenuta il giorno 3.4.2001 Sempronia si è costituita ed ha chiesto il rigetto delle domande delle attrici. Su richiesta delle parti sono stati assegnati i termini per il deposito e scambio di memorie ed è stata fissata l'udienza per il tentativo di conciliazione *ex* art. 183 c.p.c. per il giorno 17.10.2001. Dopo il deposito delle memorie di replica rispettivamente in data 29.6.2001 e 26.9.2001, all'udienza di conciliazione le attrici hanno formulato proposta transattiva e sono stati fissati i termini per il deposito delle memorie *ex* art. 183, ultimo comma, c.p.c.. Un primo termine sino al 16.11.2001 ed un secondo termine per replica sino al 15.12.2001. Nei termini assegnati sono state depositate memorie nelle quali entrambe le parti hanno insistito per l'ammissione della C.T.U.. Scambiate le memorie istruttorie nei termini assegnati il giorno 8.1.2002, all'udienza del giorno 26.2.2002 il G.I. ha ammesso la consulenza ed ha nominato il C.T.U. il quale, all'udienza che si è tenuta il giorno 3.4.2002, ha prestato il giuramento accettando l'incarico di rispondere al quesito contestualmente formulato. Il C.T.U. ha depositato in data 28.7.2003 la sua relazione con la quale ha ritenuto che il brevetto italiano di Sempronia, al momento del deposito, possedesse i requisiti di validità limitatamente alle rivendicazioni di procedimento 5-13; ha escluso la proteggibilità delle rivendicazioni di prodotto 1-4 e di uso 14-15; ha escluso

che il procedimento indicato dalle attrici come quello che esse avrebbero adottato costituisse violazione delle rivendicazioni 5-13.

All'udienza che si è tenuta il giorno 12.11.2003 Sempronia ha chiesto termine per esame della relazione. Il G.I ha concesso a controparte termine sino al 15.12.2003 per deposito di memoria ed alle attrici termine per replica sino al 31.1.2004.

Nel termine del 15.12.2003 Sempronia ha depositato osservazioni alla relazione di C.T.U. con le quali ha chiesto al G.I. di disporre supplemento diretto ad accertare e precisare se le miscele di eparine realizzate secondo il brevetto e di cui agli esempi 3 e 4a, 4b, e 4c soddisfacessero i requisiti dell'attività inventiva. In alternativa Sempronia ha chiesto al G.I. di convocare il C.T.U. a chiarimenti.

Alla udienza che si è tenuta il giorno 11.2.2004 le attrici hanno chiesto al G.I. di fissare udienza di precisazione delle conclusioni, pur facendo presente di non condividere integralmente il risultato al quale era pervenuto il C.T.U. ed in particolare di non condividere il riconoscimento della novità dell'invenzione di prodotto (e di uso per chi ammette tale categoria) al quale il C.T.U. è pervenuto a causa di un errore nella ripartizione dell'onere della prova. Le attrici hanno fatto presente che il Tribunale avrebbe potuto porre rimedio a questo errore avendo esse dimostrato che l'*enoxaparina* era disponibile al pubblico prima della data di priorità del brevetto Sempronia e non essendoci ragione per ritenere che quella *enoxaparina* presentasse caratteristiche diverse da quelle dell'*enoxaparina* in vendita oggi e fermo restando che se diversità rilevante

vi fosse sarebbe onere di Sempronia darne la prova. Sempre secondo le attrici altra conclusione non condivisa è quella alla quale il C.T.U. è pervenuto riscrivendo le rivendicazioni di processo per introdurre l'elemento caratterizzante relativo alla verifica sperimentale del grado di esterificazione ritenuto necessario per salvare la novità: conclusione che, ancora una volta, doveva essere considerata inaccettabile per ragioni giuridiche che il Tribunale avrebbe potuto valutare autonomamente. Sempronia ha insistito per l'ammissione di supplemento di C.T.U. come indicato nelle sue osservazioni in data 15.12.2003. Al termine della discussione il G.I. ha ritenuto di disporre la convocazione del C.T.U. ed ha fissato l'udienza del giorno 11.3.2004.

In tale udienza è comparso il C.T.U. al quale, dopo una breve discussione, il G.I. ha chiesto di fornire chiarimenti in ordine alle osservazioni di Sempronia del 15.12.2003 mediante relazione supplementare da depositare dopo la scadenza del termine sino al 15.4.2004 assegnato alle parti per il deposito di memorie tecniche. In data 15.5.2004 il C.T.U. ha provveduto al deposito della relazione supplementare e, in risposta ai chiarimenti richiesti, ha concluso che le miscele di eparine di basso peso molecolare realizzate secondo gli esempi 3 e 4 (a, b, c) del brevetto Sempronia IT n. 1.248.557 soddisfano il requisito dell'attività inventiva. Alla udienza che si è tenuta il giorno 26.5.2004 le attrici hanno chiesto al G.I. termine per esame della relazione supplementare, ottenendolo per il deposito di memoria sino al 16.9.2004.

All'udienza che si è tenuta il giorno 27.9.2004 Sempronia ha depositato brevi note e prodotto un documento. Le attrici hanno chiesto ed

ottenuto termine sino al 6.10.2004 e nel termine loro assegnato hanno depositato memoria. All'udienza del giorno 11.10.2004 il G.I. dopo avere sentito il C.T.U. a chiarimenti, gli ha assegnato termine sino al 15.11.2004 per il deposito di relazione integrativa della relazione supplementare di consulenza in relazione ai quesiti formulati nel verbale dell'udienza che si era tenuta il giorno 26.5.2004. Il G.I. ha inoltre rinviato la causa per la precisazione delle conclusioni al giorno 18.5.2005.

Prima del deposito della memoria integrativa del C.T.U. le attrici, con istanza in data 21.10.2004, hanno chiesto al G.I. la sostituzione dello stesso C.T.U. dato che, per eventi successivi al deposito della relazione principale di consulenza, era insorta una causa di incompatibilità che impediva di portare a termine la consulenza stessa in condizioni di imparzialità.

Il G.I., letta l'istanza, ha fissato l'udienza di comparizione delle parti per il giorno 22.11.2004 ma, nel frattempo - e precisamente in data 15.11.2004 - il C.T.U. ha depositato ugualmente in Cancelleria la sua memoria integrativa con la quale ha confermato la relazione supplementare del 15.5.2004.

All'udienza che si è tenuta il giorno 22.11.2004 le parti hanno discusso avanti il G.I. in ordine alla sostituzione del C.T.U. e le attrici hanno chiesto la rinnovazione totale della C.T.U. o in subordine la rinnovazione della stessa a partire dalle operazioni supplementari da effettuarsi prima delle precisazioni delle conclusioni. Al termine della discussione il G.I. si è riservato di decidere.

Con provvedimento in data 4.1.2005 il G.I., a scioglimento

della riserva, ha rigettato l'istanza delle attrici in quanto ha ritenuto che la questione relativa alla causa di incompatibilità del C.T.U. riguardante solo le valutazioni espresse sui chiarimenti avrebbe potuto essere valutata dal Collegio assieme alla decisione sul merito. Il G.I. ha confermato l'udienza di precisazione delle conclusioni fissata per il giorno 18.5.2005.

Qualche giorno prima dell'udienza di precisazione delle conclusioni, e precisamente in data 13.5.2005, Mevia è intervenuta nella causa con comparsa di intervento volontario *ad adiuvandum* delle attrici. Alla udienza del giorno 18.5.2005 Sempronia ha chiesto termine per esame della comparsa di Mevia e la causa è stata rinviata sempre per la precisazione delle conclusioni al giorno 25.5.2005. In data 20 maggio le attrici hanno prodotto il doc. 31 mediante deposito in Cancelleria e notifica alla controparte (artt. 170 c.p.c. e 87 disp. att. al c.p.c.).

All'udienza che si è tenuta il giorno 25.5.2005 le parti hanno precisato le conclusioni ed il G.I. ha trattenuto la causa in decisione assegnando i termini per il deposito delle comparse conclusionali sino al 17.7.2005 e per le memorie di replica sino al 20.9.2005.

2.- Sull'interesse ad agire delle attrici.

Tizia e Caia sono due importanti imprese chimiche nazionali leader nella produzione di materie prime farmaceutiche ed esse, avendone i mezzi e le capacità tecnico-produttive, intendono iniziare la produzione e la commercializzazione in Italia di una materia prima farmaceutica denominata "*enoxaparina*" e, a tale scopo, hanno provveduto ad effettuare attività di sperimentazione in applicazione degli insegnamenti contenuti nel brevetto

europeo (da ora in avanti "*EP*"). Un interesse perfettamente analogo a quello di Tizia e Caia ha indotto Mevia ad intervenire nella presente causa *ad adiuvandum* delle attrici. Anche Mevia - infatti - è attiva nel campo dei mucopolisaccaridi per uso farmaceutico con riguardo a quelli che vengono impiegati nei disturbi dell'emocoagulazione e nelle trombosi, ed anche Mevia intende produrre e vendere un prodotto caratterizzato da frazioni epariniche a basso peso molecolare - la *enoxaparina* - che - come è noto - trova impiego nelle patologie trombo-emboliche che la medicina da tempo cerca di controllare e di prevenire e che si manifestano con l'ostruzione dei vasi sanguigni ad opera dei coaguli. Come ricorda anche Mevia è dalla fine degli anni '40 che si utilizza un farmaco di origine naturale, estratto da tessuti animali, chiamato eparina che però aveva lo svantaggio di presentare il pericolo serio di gravi emorragie e, per questa ragione, si è sempre cercato un farmaco di tipo eparinico ma migliore dell'eparina che fosse capace di regolare la coagulazione del sangue per evitare trombi e contemporaneamente controllare la sua fluidità per evitare emorragie.

Orbene, EP descrive e rivendica la *enoxaparina*, e cioè un prodotto costituito da una miscela eterogenea di frazioni di eparina compresi in una fascia ristretta di pesi molecolari la cui media è significativamente inferiore a quella dell'eparina naturale. Vale la pena di chiarire fin da ora che la *enoxaparina* è caratterizzata da un rapporto superiore a 4 fra attività anti-Xa ed attività anti-IIa e dal fatto che agisce aumentando il tasso di inibizione del fattore Xa circolante senza provocare, al dosaggio terapeutico, modificazioni significative della coagulabilità ematica e del tempo di sanguinamento. EP insegna ad ottenere questo

risultato frammentando le eparine naturali in frazioni di peso molecolare inferiore mediante un processo che viene definito di depolimerizzazione.

Tizia e Caia hanno provveduto ad effettuare attività di sperimentazione in applicazione dell'insegnamento contenuto in EP e sulla base di questo insegnamento hanno prodotto lotti-pilota conformi alle specifiche della farmacopea europea, ed hanno messo a punto un procedimento che è stato sottoposto all'esame del C.T.U..

Sia Tizia e Caia che Mevia sono impedite dall'iniziare concretamente la produzione e la vendita di *enoxaparina* perché, con un abuso che sta diventando sempre più frequente e che consiste nell'impedire a tutti i costi il passaggio dalla specialità brevettata al generico (con evidente vantaggio del servizio sanitario nazionale e della riduzione della spesa pubblica farmaceutica). Sempronia ha depositato, con priorità francese il brevetto italiano (da ora in avanti "*IT*") che riproduce esattamente - secondo le attrici e l'interveniente - l'insegnamento di EP in quanto rivendica lo stesso processo comprendente la depolimerizzazione, per idrolisi, dell'estere benzilico dell'eparina allo scopo di ottenere sostanzialmente le stesse fasce di prodotti (v. doc. 1).

Tizia e Caia, ed ora anche Mevia, hanno ovviamente l'interesse a fare dichiarare la nullità di tale brevetto che ostacola la loro attività.

Se l'interesse ad agire a tal fine è fuori discussione, Tizia e Caia reputano tuttavia che la ribrevettazione con IT dell'invenzione già brevettata con EP costituisca una fattispecie di illecito di concorrenza sleale per violazione dei principi di correttezza professionale di cui al n. 3 dell'art.

2598. Come si dimostrerà - infatti - la ribrevettazione è avvenuta in malafede con l'intendimento - ben poco commendevole - di rimediare, attraverso la brevettazione in paesi nei quali non vi è esame preventivo, al passaggio in giudicato del provvedimento della divisione di opposizione dell'Ufficio Europeo dei Brevetti che ha revocato EP. L'azione di concorrenza sleale viene promossa da Tizia e Caia al fine di ottenere il risarcimento del danno (derivante dalla ingiustificata esclusione temporanea dal mercato della *enoxaparina*) e la pubblicazione della sentenza (che, nella specie, ha effetto riparatorio e di prevenzione dell'ulteriore danno originato dalla presenza del brevetto nullo).

3.- IT non è un brevetto di selezione ed esso - conseguentemente - è nullo per difetto di novità rispetto ad EP.

E' stata svolta una consulenza tecnica d'ufficio dal C.T.U. che fino al deposito della relazione principale non ebbe ragioni di incompatibilità che potessero far dubitare della sua imparzialità.

Dice il C.T.U. (pag. 10 della sua relazione principale) che IT concerne delle eparine di basso peso molecolare ed il loro uso in terapia ed in particolare nella terapia delle trombosi venose in regime post-operatorio e concerne - ovviamente - un procedimento per la loro preparazione. Precisa il C.T.U. (pag. 12 della relazione principale) che il punto cruciale dell'invenzione risiede sostanzialmente nel procedimento che permette di preparare in modo riproducibile le eparine di basso peso molecolare aventi le caratteristiche strutturali descritte e rivendicate, in funzione di una specifica correlazione tra il grado di esterificazione ottenuto nella fase b) del

procedimento e la distribuzione molecolare delle eparine così prodotte.

Secondo la ricostruzione del C.T.U., IT (rivendicazione 1) rivendica specificamente delle miscele di polisaccaridi solfatati derivanti dall'eparina, aventi le seguenti caratteristiche: a) peso molecolare medio ponderale inferiore a quello dell'eparina; b) un contenuto di catene di peso molecolare inferiore a 2.000 Da compreso tra 9% e 20%; c) un contenuto di catene di peso molecolare superiore a 8.000 Da compreso tra il 5% e il 20%; d) un rapporto tra peso molecolare medio ponderale e peso molecolare medio numerico compreso tra 1,3 e 1,6. Queste miscele presentano inoltre la caratteristica di un contenuto di dermatano solfato inferiore al 2% (rivendicazione 2). Le miscele in questione presentano un peso molecolare medio compreso tra 3.500 e 5.500 Da (rivendicazione 3) e le loro catene di polisaccaridi solfatati hanno un acido 2-0-solfo-4-enopiranosuronico in corrispondenza della loro estremità.

Per quanto attiene al procedimento (rivendicazioni da 5 a 13) IT - sempre secondo la ricostruzione del C.T.U. - insegna i seguenti tre passaggi: a) salificazione di una eparina con un sale ammonico quaternario a lunga catena; b) esterificazione del sale ottenuto fino ad una percentuale di estere compresa tra il 9,5 ed il 14%; c) depolimerizzazione dell'estere ottenuto.

Tizia e Caia hanno dato atto, fin dall'atto di citazione, che nella descrizione di IT si attribuiscono alle eparine di basso peso molecolare descritte proprietà farmacologiche migliorate in termini di farmacocinetica (migliore biodisponibilità, cioè assorbimento e immediata efficacia e emivita superiore, cioè maggiore durata dell'efficacia) e di selettività di

azione (minori effetti indesiderati per una diminuita attività anti-coagulante). Il C.T.U. dà atto di ciò e riferisce che queste migliori proprietà si rivelerebbero rispetto alle eparine di basso peso molecolare note, ma si tratta di acritica acquiescenza al contenuto della descrizione perché sulla fondatezza di questa rivendicazione il C.T.U. in realtà non è mai più tornato nel corso di tutta la consulenza, polarizzando - come si vedrà - la sua attenzione unicamente sugli elementi strutturali dei composti in questione e mai sugli elementi funzionali che pure, nell'economia del brevetto, vengono presentati come determinanti per il riconoscimento della validità e vengono valorizzati da Sempronia per tutto il corso della causa sotto il profilo della invenzione di selezione.

Sennonché - come è noto - un'invenzione di selezione è validamente brevettabile unicamente se individua, nell'ambito di una classe di composti già descritta e rivendicata in un brevetto, determinati specifici composti che presentano effettivamente quelle sorprendenti proprietà migliorative che conducono sostanzialmente ad un vero e proprio perfezionamento: di guisa che la validità di un brevetto farmaceutico di selezione postula necessariamente la verificabilità in concreto della diversità dei composti selezionati rispetto alla generale categoria di appartenenza quanto alle proprietà migliorative che presentano. Senza questa verificabilità accade precisamente quello che è accaduto nella specie, e cioè la ribrevettazione artificiosa di alcuni specifici composti di cui si afferma immotivatamente che sono stati selezionati per le loro proprietà migliorative ma in realtà al solo scopo di perpetuare una tutela brevettuale ormai scaduta o come nella specie revocata.

Se il C.T.U. avesse tenuto conto della specificità dell'accertamento della validità del sedicente brevetto di selezione, non avrebbe potuto prescindere dalla verifica dell'effetto tecnico che il brevetto di selezione deve necessariamente presentare per essere tale e che consiste - come si è detto - nella presenza nei composti selezionati di proprietà che invece non sono presenti negli altri composti che formano la categoria generale nell'ambito della quale la selezione viene operata.

Le caratteristiche presentate come migliorative in IT sono in realtà quelle proprie delle eparine a basso peso molecolare già rivendicate nel brevetto EP e peraltro già commercializzate con la denominazione di *enoxaparina* in tutto il mondo fin dal 1987 e dal 1993 anche in Italia.

Fin dall'atto di citazione Tizia e Caia fecero presente che era sufficiente sfogliare le pagine della farmacopea ufficiale (v. doc. 3) per avere piena conferma che la *enoxaparina* sodica oggetto di EP ed oggetto di commercializzazione con molteplici marchi presentava le stesse caratteristiche che sono state descritte e rivendicate in IT come caratteristiche di selezione, ed in particolare: a) un contenuto compreso fra il 12% ed il 20% di catene di peso molecolare inferiore a 2.000 Da e fra il 68% e l'88% di catene di peso molecolare compreso tra i 2.000 Da e gli 8.000 Da, di guisa che anche l'*enoxaparina* di tecnica nota presenta un contenuto non superiore al 20% di catene di peso molecolare superiore a 8.000 Da; b) un contenuto di dermatano solfato < 2% in quanto ottenuto da eparina già purificata; c) un peso molecolare medio compreso tra 3.500 e 5.500 Da; d) la presenza di un acido 2-0-solfo-4-enopiranosuronico in corrispondenza di una delle estremità delle sue catene polisaccaridiche. A

questa perfetta concordanza strutturale veniva associata una ugualmente perfetta concordanza farmacologica dato che i dati di farmacodinamica riportati nell'esempio n. 6-1 di IT sono identici a quelli riferibili all'*enoxaparina* come riportati, tra l'altro, nella pubblicazione di A.M. Frydman del 1988 (v. doc. 4). L'anteriorizzazione risulta ancora più evidente se si considera che sia nella esemplificazione di IT come nelle specifiche della *enoxaparina* l'attività dei prodotti è espressa in U.I./aXa (antifattore decimo attivato) ed essa varia in modo simile attorno alle 100 U.I..

In altri termini, se non si verifica misurandolo l'effetto tecnico sorprendentemente migliorativo dei composti rivendicati come di selezione rispetto a quelli rivendicati in generale ma con la medesima destinazione terapeutica, non c'è alcuna ragione neppure di porsi il problema della validità del nuovo brevetto perché esso - come si è detto - viene a configurarsi puramente e semplicemente come risultato di una pura e semplice ribrevettazione.

Avendo obliterato totalmente di essere di fronte - secondo la tesi di Sempronia - ad un brevetto di selezione e, conseguentemente, avendo obliterato totalmente che la novità dei composti nel brevetto di selezione <u>non è misurabile sulla base della struttura molecolare ma unicamente sulla base delle sorprendenti proprietà farmacologiche</u> scoperte su composti strutturalmente appartenenti alla tecnica nota (e nella specie strutturalmente già compresi in EP) il C.T.U. si è venuto a trovare in una situazione a dir poco paradossale ed a svolgere ragionamenti sostanzialmente illogici.

Cominciamo infatti con il dire che, secondo Tizia e Caia, le eparine a basso peso molecolare non soltanto erano state inventate, descritte

e rivendicate in EP ma erano state concretamente utilizzate, in funzione delle loro proprietà farmacologiche, per fabbricare e vendere farmaci fra i quali - per semplificare il discorso – il "*Farmaco 1*" della stessa Sempronia che lo pubblicizza in Internet con la pagina *web* nella quale si dice che "*è stato approvato negli Stati Uniti e nel Canada nel 1993 ed è commercializzato in Europa dal 1987*".

Il C.T.U. riconosce che l'*enoxaparina* del "*Farmaco 1*" oggi in vendita presenta le caratteristiche rivendicate in IT (pag. 14 della relazione principale). E siccome il "*Farmaco 1*" è un farmaco che attua l'invenzione di EP, è assolutamente ovvio e conseguenziale che esso, in circolazione in Europa fin dal 1987, costituisce una predivulgazione dell'invenzione di selezione che si pretende di brevettare validamente con IT ed una prova della abusiva ribrevettazione di EP. Posta di fronte a questa ineluttabile evidenza Sempronia dice che tuttavia non è stato dimostrato che la *enoxaparina* del "*Farmaco 1*" risalente al 1987 presentasse le stesse caratteristiche, e cioè le stesse proprietà farmacologiche, del "*Farmaco 1*" che è attualmente in commercio.

Orbene, questa incredibile (in senso etimologico, e cioè nel senso che nessuno può crederci) affermazione è stata data per buona dal C.T.U. il quale ha rilevato a sua volta che non era stato dimostrato "*in maniera assolutamente certa che l'enoxaparina disponibile prima del brevetto sia la stessa in vendita oggi… e non è dunque provato con certezza che l'enoxaparina disponibile nel periodo 1987-89 tolga novità al brevetto Sempronia*" (pag. 16 della relazione principale).

Come ha potuto il C.T.U. negare rilevanza predivulgatrice ad

un farmaco in commercio dal 1987 rispetto ad un brevetto depositato nel 1991 come brevetto di selezione senza avere acquisito la certezza, sulla base di prove che avrebbe dovuto fornire la titolare del brevetto, che tale farmaco avesse proprietà terapeutiche superiori a quelle dello stesso farmaco commercializzato prima della data di deposito del brevetto in questione, è circostanza che può spiegarsi soltanto tenendo conto del fatto che il C.T.U. - erroneamente - ha considerato IT come un brevetto principale di nuovi composti anziché come un brevetto di selezione di composti noti. Solo così - infatti - è potuto giungere alla conclusione - o meglio è potuto partire dalla premessa - che spettasse a Tizia e Caia dare la dimostrazione che il "*Farmaco 1*" posteriore al 1991 avesse proprietà farmacologiche e quindi terapeutiche diverse e superiori rispetto al "*Farmaco 1*" anteriore al 1991. Se il C.T.U. fosse partito dal presupposto che il brevetto di selezione ha per oggetto un'invenzione che si rivela in funzione del perfezionamento che apporta ad un prodotto noto, avrebbe imposto ad Sempronia l'onere di dimostrare la superiore efficacia del "*Farmaco 1*" di - per così dire - seconda generazione prodotto in attuazione del sedicente brevetto di selezione IT: e da questa dimostrazione in avanti si sarebbe potuto approfondire adeguatamente l'unico problema che si pone in ordine alla validità di un brevetto di selezione e cioè il problema dell'originalità dell'invenzione stessa misurabile in funzione delle sue proprietà migliorative.

L'errore del C.T.U. è dunque che Egli, pur dando atto che il "*Farmaco 1*" presenta le caratteristiche strutturali delle eparine a basso peso molecolare descritte e rivendicate in IT e pur dando atto che è un farmaco in

commercio dal 1987, ha concluso che non distrugge la novità del sedicente brevetto di selezione depositato - ripetesi – nel 1991 perché le attrici non avrebbero dato la dimostrazione che (non già la struttura molecolare del "*Farmaco 1*" che è certamente riconducibile nella categoria delle eparine a basso peso molecolare descritte e rivendicate in EP) bensì le proprietà farmacologiche - nonostante la continuità del marchio - fossero radicalmente mutate dando luogo ad un farmaco con efficacia terapeutica a tal punto superiore da giustificare - eventualmente - la sua proteggibilità con il brevetto di selezione. Non senza dire che un sostanziale mutamento del principio attivo del "*Farmaco 1*" avrebbe richiesto una nuova registrazione, secondo anche quanto si legge nel parere *Parexel* - mai contestato nel merito (doc. D43 4a memoria tecnica delle attrici del 30.01.2003).

Ma vi è di più.

Tizia e Caia hanno prodotto - come doc. 33 - il *Dictionnaire Vidal* del 1988 nel quale si riporta la scheda farmaceutica della *enoxaparina* immessa nel mercato fin dal 1987. Di fronte a questa evidenza documentale riguardante la struttura stessa del prodotto (e non le sue proprietà farmacologiche) il C.T.U. ha obiettato che però quella *enoxaparina* non era identificata secondo i parametri riportati nel brevetto IT e che, non essendo più disponibile per l'analisi quali-quantitativa un campione del prodotto in vendita nel periodo 1987-1989, non era possibile condurre una adeguata verifica della rilevanza anteriorizzatrice per concludere poi - con una stupefacente notazione finale - che se anche un campione fosse stato disponibile l'analisi non sarebbe stata attendibile dato che si sarebbe trattato di un campione la cui stabilità era garantita per soli 18 mesi.

Sembra alle esponenti che, anche prescindendo dalla specificità dell'onere probatorio che interviene nel caso di invenzioni di selezione, sia stato violato il principio più generale che impone al titolare del brevetto, quando si sia in presenza di anteriorità sicuramente pertinenti, di dimostrare con il conforto di prove oggettivamente inoppugnabili la novità e l'originalità dell'invenzione rivendicata. Orbene nel caso attuale esisteva in commercio, fatto questo mai negato da Sempronia, un farmaco, il Farmaco 1, a base di eparina a basso peso molecolare in circolazione dal 1987 (ossia ben prima della priorità della domanda francese di cui IT rivendica la priorità), farmaco costituente attuazione di EP, utile per le stesse indicazioni terapeutiche della presunta invenzione di selezione Sempronia. Per altro questo farmaco è ancora in circolazione e (come documentato dal parere Parexel in atti) rimasto immutato rispetto a quello del 1987 (Sempronia non ha fornito nessuna prova od anche solo indizio del contrario). Sempronia avrebbe quindi dovuto dimostrare che la sua invenzione di selezione presentava aspetti inventivi rispetto al Farmaco 1: Sempronia non ha fornito questa prova ed il CTU non soltanto non ne ha tratto le debite conclusioni ma non ha nemmeno avanzato una richiesta in tal senso, accontentandosi di mere affermazioni.

Ma non basta! Abbiamo già rilevato che nella sua prima relazione il CTU ha riconosciuto validità ad IT limitatamente alle rivendicazioni di procedimento e a condizione che nella definizione del processo rivendicato fosse introdotta una clausola determinante, ossia il monitoraggio del grado di esterificazione. Tale approccio del CTU significa che solo a questa condizione il procedimento di IT diventava per il CTU

brevettabile rispetto alla tecnica nota individuabile in EP, e quindi che da un lato EP poteva portare (ed in realtà portava) ai composti di selezione rivendicati da IT e che dall'altro lato soltanto la clausola sopra richiamata garantiva l'ottenimento degli stessi composti desiderati e noti.

Ma vi è ancora di più. Vi è che Tizia e Caia hanno dato una dimostrazione inoppugnabile del difetto di novità dei composti che Sempronia pretende siano ribrevettabili in funzione di sorprendenti superiori proprietà farmacologiche che in realtà non sono state dimostrate e che il C.T.U. non ha preteso venissero dimostrate.

4.- La nullità di IT fra difetto di novità e difetto di attività inventiva.

Tizia e Caia hanno dimostrato che la rivendicazione principale di IT ha per oggetto un prodotto che corrisponde alle caratteristiche di un farmaco presente sul mercato con il marchio "*Farmaco 1*" a partire dal 1987. Questo farmaco costituisce attuazione di EP, di guisa che esso costituisce al contempo dimostrazione della efficacia anteriorizzatrice di EP rispetto ad IT e comunque anteriorità di fatto distruttrice della novità di quest'ultimo brevetto.

Il C.T.U. però, anziché pervenire a tale conclusione negando il requisito della novità di IT, è pervenuto alla conclusione di sancirne la nullità per difetto di attività inventiva. Questa conclusione è motivata con il rilievo che la composizione del "*Farmaco 1*" avrebbe potuto essere mutata dopo il deposito di IT e perciò il "*Farmaco 1*" anteriore al 1990 potrebbe rispecchiare un prodotto diverso rispetto a quello descritto e rivendicato in

IT.

Orbene, poiché siamo di fronte ad un'invenzione di selezione il problema della novità delle medesima non poteva essere impostato nel modo fatto proprio dal C.T.U. ma deve essere impostato nel modo seguente: nessuna importanza ha che il principio attivo impiegato per il "*Farmaco 1*" sia oppure no già descritto e rivendicato oppure comunque sia già noto nella sua struttura molecolare prima del deposito di IT perché ciò che conta è che prima di tale deposito non siano state ancora scoperte quelle sorprendenti proprietà farmacologiche che, consentendo di produrre un farmaco più sicuro ed efficace rispetto a quello prodotto sulla base dell'insegnamento di EP, giustifica il deposito di un nuovo brevetto per invenzione di selezione. Poiché - infatti - la novità di un'invenzione chimico-farmaceutica di selezione non sta nella struttura molecolare del composto ma nelle sue sorprendenti proprietà, è nuovo il farmaco ottenibile con l'invenzione di selezione perché il suo effetto terapeutico è superiore a quello del farmaco ottenuto in precedenza con composti non selezionati.

Controparte ci esime dal fare citazioni a tal proposito perché - opportunamente - riferisce il "*proprium*" dell'invenzione di selezione (seconda memoria tecnica, pag. 14) come quella che "*implica una scelta di carattere inventivo entro i limiti di un intero noto nella sua interezza che è il soggetto dell'invenzione precedente ed è sostanziata nella scoperta - tramite ricerche e successive sperimentazioni - di una o più potenzialità inerenti ma non esplicite nell'invenzione precedente (Cass., 6.3.1995, n. 2575)*". Così essendo, nuove non sono e non possono essere le eparine dotate di una specifica distribuzione di pesi molecolari - per usare l'espressione ripetuta

mille volte dal C.T.P. di Sempronia - ma nuove sono le proprietà che, scoperte infatti successivamente, inducano - secondo la tesi di Sempronia - un aumento inatteso delle attività anti-trombotiche con ridotti effetti collaterali di rischio emorragico. In altri termini è l'effetto tecnico che misura la novità dell'invenzione di selezione e non la struttura molecolare dei composti selezionati.

Se si tiene presente questo ineludibile riflesso metodologico inerente alla verifica della novità della invenzione di selezione, è ovvio che tale novità non risiede affatto nella struttura del principio attivo utilizzato per realizzare il farmaco bensì nella sua sorprendente superiore efficacia rispetto al farmaco ottenibile in base alle conoscenze anteriori al deposito della invenzione di selezione.

Nel caso di specie, il difetto di novità di IT è un dato che deriva dal fatto che Sempronia non ha mai neppure allegato che il "*Farmaco 1*" realizzato a partire dal 1990 - e cioè dopo il deposito della sedicente invenzione di selezione - sia molto più efficace del "*Farmaco 1*" anteriormente in commercio perché, a differenza di quest'ultimo, ottenuto mediante l'invenzione di selezione. Al contrario, senza alcuna distinzione temporale Sempronia sostiene che il "*Farmaco 1*" è un farmaco il cui grande successo commerciale si è sviluppato ininterrottamente nel tempo: il che sta a significare che non è stata realizzata alcuna invenzione di selezione ma è stata effettuata puramente e semplicemente una ribrevettazione "*italiana*" quando la revoca di EP è divenuta definitiva.

Il successo ininterrotto del "*Farmaco 1*" è conclamato da Sempronia per bocca del suo C.T.P. nella cosiddetta memoria tecnica finale

nella quale (pagg. 9 e 10) si dice che il "*Farmaco 1*" a causa del suo grande successo fornisce un forte indizio della brevettabilità dell'invenzione. Ma di quale invenzione? Dell'invenzione di EP integrata con le conoscenze scientifiche che sono state acquisite intorno ai composti descritti e rivendicati in tale brevetto, oppure di una sedicente nuova invenzione di selezione capace di fare tesoro di conoscenze relative all'attività anti-trombotica prima ignote? Ciascuno si avvede che, se quest'ultima fosse la risposta, Sempronia avrebbe rimarcato il salto di qualità del "*Farmaco 1*" e, per essa, sarebbe stato più che naturale distinguere nettamente il farmaco anteriore da quello successivo al 1990. Non avere mai detto una sola parola a questo riguardo, ed avere invece sempre e soltanto detto che non era stata data una prova sicura al 100% che il "*Farmaco 1*" anteriore al 1990 fosse prodotto con un principio attivo selezionato in base ad IT, è già per sé una prova sicura alternativamente:

- o che non è stata realizzata alcuna invenzione di selezione perché tutte le eparine descritte e rivendicate in EP presentano a ben vedere le caratteristiche farmacologiche surrettiziamente attribuite alle sole eparine che si pretende di avere selezionato con IT;
- oppure che le proprietà farmacologiche sorprendenti sono state scoperte prima del deposito di IT e perciò l'invenzione di selezione è stata fatta e predivulgata prima del deposito del brevetto in questione.

5.- Struttura molecolare e proprietà farmacologiche.

Orbene, Tizia e Caia, nel timore di vedersi imputare il mancato assolvimento di un onere probatorio (che in realtà non grava su di

esse perché compete al titolare del brevetto provare l'effetto tecnico quando esso è essenziale per la configurazione stessa dell'invenzione brevettata) hanno proceduto ad una dimostrazione inoppugnabile del fatto che la scoperta delle sorprendenti proprietà farmacologiche è stata fatta prima del deposito di IT e per giunta non da Sempronia bensì da altri. Controparte ha combattuto tali inoppugnabili evidenze documentali ripetendo ossessivamente che da esse non emerge l'anteriorizzazione della struttura molecolare delle eparine descritte e rivendicate in IT, e sostenendo che la circostanza è sufficiente per escludere la rilevanza anteriorizzatrice e distruttrice della novità dei documenti prodotti. Ma, così dicendo, controparte dimentica che le strutture molecolari sono indifferenti perché quel che conta, ai fini della validità di un'invenzione di selezione, è avere scoperto l'effetto tecnico in funzione del quale viene configurata la selezione inventiva. Nuove infatti sono le proprietà farmacologiche oggetto della scoperta e della sperimentazione non le strutture molecolari che, in quanto tali, caratterizzano in tutto o in parte i composti già descritti e rivendicati nel brevetto di base quale sarebbe, nella specie, EP se ad esso potesse contrapporsi IT come brevetto di selezione.

Il C.T.U., nella sua relazione principale - quella non sospettabile perché anteriore alla insorta causa di incompatibilità - ha così ben compreso il problema che ha negato la validità della sedicente invenzione di selezione quanto ai composti che si pretende di avere selezionato efficacemente, ma lo ha fatto ragionando in termini di difetto di "*originalità*" oppure di "*attività inventiva*", anziché in termini di novità. Si tratta di un errore perché, nel momento stesso in cui si dice che i composti

pretesamente selezionati non presentano le proprietà farmacologiche vantate, si dice che essi in realtà non sono nuovi dato che - per definizione - sono comunque ricompresi nel brevetto di base. Questo errore del C.T.U., essendo un errore di qualificazione, sarebbe dovuto rimanere senza conseguenze concrete, se non fosse che, nella fase sospetta delle operazioni supplementari, è servito in realtà per concludere che IT debba essere considerato valido perché, in quanto dotato del requisito della novità, si sarebbe rivelato munito anche del requisito della "*attività inventiva*" con riferimento ai composti ottenibili riproducendo gli esempi 3 e 4 a), b) e c).

Ma su ciò v. *infra*.

6.- Sui documenti di anteriorità dai quali risulta che, se configurabile, la scoperta delle "*sorprendenti*" proprietà farmacologiche è stata realizzata prima del deposito di IT.

In questa sede, prima di passare alla disamina del risultato delle operazioni supplementari di consulenza, conviene passare in rassegna i documenti che dimostrano che le sedicenti "*sorprendenti*" proprietà farmacologiche poste a base della invenzione di selezione sono state individuate all'indomani del deposito di EP e comunque prima del deposito di IT. Questa rassegna viene fatta riprendendo introduttivamente il ragionamento del C.T.U. (v. relazione principale, pagg. 15 ss.) il quale ha dato atto che i documenti prodotti, anteriori al deposito di IT, "*si riferiscono tutti a composti ai quali, sempre in tali documenti, vengono attribuite le proprietà farmacologiche che si pretende di porre a base della invenzione di selezione, ma ciò* - secondo il C.T.U. - *non escluderebbe il requisito della*

novità perché in quei documenti la enoxaparina non era però identificata secondo parametri riportati nel brevetto Sempronia (IT) e non è quindi sufficiente - secondo il C.T.U. - *un confronto diretto delle caratteristiche indicate nei documenti anteriori e nel brevetto Sempronia per affermare oppure escludere che quella enoxaparina anticipa il brevetto*". In questa proposizione, il cui valore strategico nell'economia della relazione di consulenza è fuori discussione, le parole chiave sono "*parametri*" e "*caratteristiche*" che stanno rispettivamente ad indicare le strutture molecolari dei composti che si pretende di avere selezionato e le caratteristiche funzionali o proprietà farmacologiche che si pretende di avere scoperto. Secondo il C.T.U. i documenti prodotti da Tizia e Caia dimostrano che le proprietà farmacologiche deducibili dai documenti di anteriorità e dalla descrizione di IT sono le medesime perché risultano tali ad un "*confronto diretto*" mentre da quegli stessi documenti di anteriorità non risultano i parametri strutturali dei composti e quindi non è possibile stabilire se essi coincidono oppure no con quelli descritti e rivendicati in IT. Il vizio di questo ragionamento è quello già messo in evidenza sul presupposto che i parametri strutturali di un'invenzione di selezione sono indifferenti per giudicare della novità perché, se l'effetto tecnico che si pretende di attribuire alla selezione è stato già scoperto e sperimentato per una serie di composti già descritti e rivendicati nel brevetto di base e prima del deposito del sedicente brevetto di selezione, non c'è più spazio per brevettare una nuova invenzione di selezione. In altri termini la predivulgazione dell'effetto tecnico distrugge la novità del brevetto di selezione successivamente depositato.

Rivista alla luce di queste avvertenze metodologiche, la stessa analisi del C.T.U. conduce a ravvisare il difetto di novità. Dice infatti il C.T.U. che i documenti rispecchiano diversi lavori scientifici volti alla valutazione dell'attività della *enoxaparina* pubblicati prima del 1990 ed è assolutamente pacifico che tali lavori attribuiscono ai composti che ne formano oggetto quelle stesse proprietà farmacologiche che si è poi preteso di brevettare con IT. In dettaglio si tratta dei seguenti documenti per come identificati nella classificazione allegata alla terza memoria tecnica delle attrici:

- d. 2 = Frydman et al., *The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparine*, J. Clin. Pharmacol. 28: 609-618, 1988.

  Questo articolo di Frydman descrive l'attività anti-trombotica e le caratteristiche farmacocinetiche di *enoxaparina* ottenuta per depolimerizzazione parziale e controllata di un estere benzilico dell'eparina (pag. 610, col. 2, 2° par.). L'*enoxaparina* in questione risulta essere stata fornita agli autori dell'articolo dalla stessa convenuta (già Rhône Poulenc) ed è contrassegnata dalla sigla PK 10169. I parametri farmaco-cinetici ottenuti somministrando dosi da 20, 40, 60 e 80 mg di *enoxaparina* PK 10169 sono riportati nella tabella III dell'articolo. Il C.T.P. di Sempronia pretende di neutralizzare questa anteriorità affermando che essa è irrilevante poiché "*divulga solo i dati farmacologici di alcune eparine LMW*" mentre l'invenzione di IT "*riguarda un processo*". Si tratta di una replica doppiamente incongrua perché il riferimento al processo non è pertinente quando si tratta di giudicare della novità dell'invenzione sedicente di selezione come

invenzione di prodotto e perché sono proprio i dati farmacologici quelli che - come si è detto - anticipando il contenuto di IT ne distruggono la novità;

- d. 7 = Aiac et al., *A new low molecular weight heparin derivative, thrombosis research*, 31, 611-621, 1983.

  L'articolo di Aiac dimostra inequivocabilmente che nel 1983 un gruppo di ricercatori appartenenti all'Università di Parigi (gruppo del quale peraltro facevano parte anche ricercatori alle dipendenze di Aurelia, originaria titolare di EP) aveva acquistato presso i laboratori Aurelia eparina LMW (numero di codice PK 10169) per farne oggetto di test clinici. Anche in questo caso il C.T.P. di Sempronia pretende di neutralizzare l'efficacia invalidante del documento di anteriorità con riferimento non alla anticipazione delle proprietà farmacologiche bensì con riferimento alla caratterizzazione chimica della eparina testata ed allo specifico procedimento produttivo;

- d. 17 = *The Merck index*, 11 Edition, 1989.

  Il documento viene qualificato dal C.T.U. come un manuale molto apprezzato e di ampio utilizzo nel campo chimico-farmaceutico e nell'estratto prodotto dalle attrici fornisce indicazioni delle caratteristiche del prodotto *enoxaparina* specificando che questa poteva essere preparata secondo i metodi descritti nel brevetto EP. Il documento riconduce chiaramente la preparazione della *enoxaparina* PK 10169 alla descrizione di EP e dice anche che tale prodotto è commercializzato come "*Farmaco 1*" o come " *Farmaco 2*";

- gli articoli di Huet (d. 20), Doutremepuich (d. 21), Brace (d. 22), Fareed

(d. 23), Vinazzer (d. 24) e Dawes (d. 25) dimostrano che i loro autori sono venuti in possesso della *enoxaparina* PK 10169 la quale pertanto deve ritenersi con certezza di fatto disponibile a partire dal 1983 e quindi prima del deposito di IT, mentre gli articoli di Parvulesco (d. 26), Jorgensen (d. 27) ed il *Dictionnaire Vidal* del 1988 (d. 33) confermano che sia il "*Farmaco 1*" come il "*Farmaco 2*" erano disponibili in commercio ben prima del 1990;

- d. 33 = estratto del *Dictionnaire Vidal* del 1988 riporta la scheda farmaceutica della *enoxaparina* e riferisce che l'immissione sul mercato è avvenuta nel 1987.

Con riferimento a tutti questi documenti di anteriorità il C.T.U. ha commesso lo stesso errore rilevando che nessuno di essi indica che la struttura molecolare della eparina presa in considerazione sia la stessa di quella descritta e rivendicata in IT: rilievo ininfluente - come si è detto - perché l'anteriorizzazione della invenzione di selezione è avvenuta e risulta dai documenti in questione con riferimento alla scoperta di quelle proprietà farmacologiche che erroneamente Sempronia attribuisce al brevetto IT.

7.- <u>Sulla brevettazione americana della stessa invenzione brevettata in Italia con IT</u>.

Nel fascicolo del brevetto statunitense corrispondente al brevetto italiano per cui è causa, sono presenti due dichiarazioni giurate del dr. Aulo Augerio, laureato in farmacia e biologia presso l'Università di Parigi ed esperto della Corte d'Appello di Parigi nonché direttore del laboratorio ricerca della Sempronia dal 1970. In questa veste e con questi

titoli il dr. Aulo Augerio ha sottoscritto le due dichiarazioni giurate rispettivamente il 29.3.1993 ed il 9.6.1994 e - ovviamente - ha reso queste sue dichiarazioni spontaneamente da persona bene informata dei fatti ed autorizzata a parlare a nome della richiedente del brevetto USA, e cioè della stessa richiedente del brevetto italiano. In questa dichiarazione i parametri farmaco-cinetici ottenuti somministrando dosi da 40 e 60 mg di eparina a basso peso molecolare ottenuta secondo IT sono confrontati con quelli di *enoxaparina* ottenuta secondo gli insegnamenti di EP che a sua volta viene identificata con la sigla PK 10169. Questa *declaration* ha convinto l'esaminatore statunitense che l'eparina a basso peso molecolare descritta nel brevetto Sempronia è diversa da quella descritta in EP. Per comprendere meglio il significato della *declaration* di Aulo Augerio conviene riassumere qui di seguito brevemente la vicenda americana: 1) l'esaminatore statunitense incaricato di valutare la brevettabilità dell'invenzione rivendicata da Sempronia aveva inizialmente emesso una serie di notifiche nelle quali sosteneva che l'oggetto della relativa domanda di brevetto fosse anticipato da EP; 2) per superare tale obiezione Sempronia ha presentato la *declaration* firmata il 9.6.1994 da Aulo Augerio, nella quale l'attività dell'eparina LWM, oggetto della domanda di brevetto, è confrontata con quella dei composti descritti in EP; 3) nella *declaration* di Aulo Augerio, l'eparina LWM ottenuta secondo EP individuata anche come *enoxaparina*, è identificata con la sigla PK 10169; 4) i dati di attività relativa alla eparina LWM rivendicata da Sempronia riportati nelle tabelle X e XI di questa *declaration* sono identici a quelli precedentemente pubblicati da Frydman sempre in relazione alla eparina LWM anch'essa peraltro identificata con la

sigla PK 10169.

Non c'è il minimo dubbio - e del resto lo si deduce dalle considerazioni che il C.T.P. di controparte fa alle pagg. 2-3 della propria seconda memoria tecnica - che soltanto eparine LWM identiche ed ottenute con procedimenti identici possono presentare identiche attività. Se si considera che i dati di attività riportati da Frydman sono identici a quelli dell'eparina descritta e rivendicata da Sempronia, e sono identici fino alla seconda cifra decimale, non si può non concludere che identiche devono essere pure le relative strutture molecolari.

Se dunque le strutture molecolari fossero rilevanti - come in realtà non sono rilevanti essendo tali le proprietà farmacologiche sorprendenti che si pretende di porre a base dell'invenzione di selezione - si avrebbe comunque la dimostrazione che l'eparina testata da Frydman prima del deposito di IT aveva la stessa caratterizzazione chimica e quindi la stessa struttura molecolare della eparina che successivamente fu descritta e rivendicata nel sedicente brevetto di selezione. La circostanza peraltro risulta indirettamente dalla *declaration* di Aulo Augerio ancorché questi, falsamente, attesti che l'eparina oggetto della brevettazione americana sia diversa rispetto a quella di EP. Questa falsità peraltro risulta ora dalla sentenza emessa nel 2005 dal giudice distrettuale della California che accoglie la "*motion for summary judgment based on inequitable conduct*" in una causa promossa da Scipia che insieme alla soc. Virgilia agisce per la invalidazione del brevetto americano sulla *enoxaparina* in titolarità di Sempronia corrispondente al brevetto italiano IT. La sentenza riconosce dunque che il brevetto americano è *unenforceable* (non tutelabile) in quanto

ottenuto negli USA da Sempronia grazie ad informazioni false o incomplete (*inequitable conduct*) fornite allo USPTO (e cioè all'Ufficio Americano Brevetti e Marchi).

Tizia e Caia non hanno potuto produrre la sentenza americana in questione perché essa è successiva alla udienza di precisazione delle conclusioni ma, trattandosi di una sentenza resa pubblica, le esponenti confidano che Sempronia non voglia negarne l'emissione. Orbene, alle pagg. 5, 12 e 15-16 della sentenza viene confermato testualmente che i dati riportati nell'articolo di Frydman (più volte citato d. 2 allegato alla terza memoria tecnica delle attrici) corrispondono a quelli del prodotto ottenuto con EP ed identificato con la sigla PK 10169. Questa circostanza conferma la tesi delle attrici secondo la quale il brevetto IT è privo di novità nei confronti del farmaco "*Farmaco 1*" commercializzato in Francia a partire dal 1987 ed identificato precisamente con la sigla PK 10169. E' fuor di dubbio, in altri termini e per concludere, che gli esperimenti condotti da Frydman nel 1985 hanno avuto per oggetto una eparina come quella descritta e rivendicata in IT ed i risultati di questi esperimenti pubblicati nel 1988 non soltanto anticipano le sorprendenti proprietà farmacologiche del sedicente brevetto di selezione, ma attengono ad eparine strutturalmente identiche a quelle successivamente brevettate.

La *declaration* del dr. Aulo Augerio datata 9.6.1994 è stata prodotta come d. 3 e, considerando questo documento, il C.T.U. non può negare - e non nega - che nel tentativo di dimostrare che i composti portati alla brevettazione americana possedessero una migliore attività farmacologica rispetto all'allora tecnica nota, Aulo Augerio ha

effettivamente fornito dati di attività che sono sovrapponibili alla seconda cifra decimale con quelli riportati per l'*enoxaparina* nella pubblicazione di Frydman, e non può negare dunque che, così essendo, anche i prodotti da cui questi dati derivano non possono che essere identici per struttura molecolare.

Orbene, neppure di fronte a questo ineccepibile ragionamento basato su elementi oggettivi ed incontrovertibili, il C.T.U. ha voluto accogliere la tesi delle attrici, ma francamente si è sottratto a quella che avrebbe dovuto essere una inevitabile conclusione con veri e propri sofismi:

- in primo luogo il C.T.U. ha segnalato di non essere giuridicamente preparato per accettare o disconoscere l'ammissibilità ed il peso nella causa della *declaration* di Aulo Augerio. Su questo specifico punto la prudenza del C.T.U. potrebbe anche essere giustificata ma ora, di fronte al giudice, risulta evidente il valore confessorio della dichiarazione di Aulo Augerio il quale - infatti - ha fatto la sua dichiarazione come rappresentante di Sempronia ed in quanto tale essa costituisce a tutti gli effetti una confessione stragiudiziale la cui efficacia probatoria è liberamente apprezzata dal giudice ma, non per questo, può essere ignorata soprattutto quando - come nella specie - viene resa in circostanze solenni e che richiedono grande ponderazione. La sovrapposizione dei dati di attività anti-trombotica indicati da Aulo Augerio e da Frydman è dunque certamente un fatto incontestabile;
- la seconda ragione per la quale il C.T.U. non ha voluto dedurre dalla *declaration* di Aulo Augerio argomento sufficiente per escludere la

novità di IT è tecnicamente insostenibile perché non può dirsi che la variabilità biologica dei prodotti impedirebbe di produrre risultati assolutamente identici in termini di valutazione farmacologica. E' evidente infatti che risultati identici, oltretutto alla seconda cifra decimale, possono derivare soltanto dalla identità chimica delle miscele epariniche prese in considerazione rispettivamente da Frydman e da Aulo Augerio.

In ogni caso - come si è già detto più volte - il difetto di novità nella specie va ricondotto non alla struttura chimica delle miscele epariniche bensì alla individuazione ed alla scoperta di quelle stesse proprietà farmacologiche che Sempronia pretende di avere per la prima volta descritto e rivendicato nel suo brevetto di selezione.

8.- EP insegna ad ottenere le eparine descritte e rivendicate in IT.

Il presente paragrafo viene redatto per scrupolo di difesa, poiché muove dal presupposto non condivisibile che, per giudicare della novità di un brevetto selezione, sia rilevante dimostrare che i composti selezionati non fossero riproducibili attuando l'insegnamento del brevetto di base: presupposto errato - come si è detto più volte - perché la novità del brevetto di selezione inerisce alla scoperta di sorprendenti proprietà farmacologiche che erano sconosciute prima del deposito dello stesso brevetto di selezione.

Orbene, se la corrispondenza della struttura molecolare delle miscele epariniche brevettate rispettivamente con EP e con IT fosse

significativa, non c'è dubbio che le attrici eseguendo l'insegnamento esemplificato negli esempi n. 9 e n. 10 di EP ed eseguendo l'insegnamento esemplificato negli esempi n. 2 e n. 3 di IT hanno dimostrato di poter ottenere lo stesso risultato: con il che il difetto di novità anche dal punto di vista della struttura molecolare è incontrovertibile.

Il C.T.U. ha dato atto di queste verifiche sperimentali ed ha dato atto che esse conducono alla dimostrazione che attuando l'insegnamento dei due brevetti si ottengono gli stessi risultati ma poi - sia pure in modo perplesso - ha messo in dubbio la significatività del risultato ottenuto eseguendo l'esempio n. 9 di EP per il fatto che la verifica è stata condotta con una eparina porcina anziché con l'eparina indicata nell'esempio e cioè con eparina bovina che - peraltro - non può più essere impiegata perché fuori commercio. Orbene, per quanto possa essere stupefacente, la circostanza è stata ritenuta tale da far dubitare della validità della verifica sperimentale solo perché "*durante l'incontro del 24 giugno 2003 un tecnico della convenuta ha spiegato che l'origine dell'eparina di partenza* - ancorché sia una caratteristica non rivendicata (n.d.r.) - *è molto importante ai fini del risultato conseguibile*": e cioè solo perché la stessa Sempronia tramite un suo tecnico ha contestato del tutto arbitrariamente - e solo a parole - la significatività dell'esperimento.

Certo non altrettanto potrebbe fare il giudice, di guisa che, ove la coincidenza della struttura molecolare delle eparine messe a confronto fosse davvero rilevante, certamente dovrebbe essere compiuto un approfondimento adeguato per stabilire quale sia l'incidenza della eparina di partenza nella esecuzione dell'esempio n. 9.

Per quanto invece concerne l'attuazione dell'insegnamento esemplificato nell'esempio n. 10 di EP, di fronte alla contestazione di Sempronia secondo la quale l'esempio non sarebbe stato riprodotto esattamente, il C.T.U. ha aderito alla tesi delle attrici secondo la quale la variazione di scala apportata è una modifica accettabile. Non diversamente il C.T.U. ha respinto l'altra contestazione mossa da Sempronia con riferimento al fatto che la neutralizzazione sia stata condotta a Ph 6,2 mentre l'esempio n. 10 prevede genericamente una neutralizzazione: a questo riguardo infatti il C.T.U. ha concluso che la fase di neutralizzazione è stata riprodotta dalle attrici in modo adeguato.

E' rimasta dunque la contestazione di Sempronia relativa alla variazione di resa di circa il 30% per l'intermedio per stabilire se questa variazione potesse oppure no essere ritenuta una differenza tale da portare ad un prodotto significativamente diverso e, sul punto, il C.T.U. ha concluso che la variazione era eccessiva per poter ragionevolmente aspettarsi di avere riprodotto una miscela eparinica avente caratteristiche identiche a quelle ottenibili eseguendo l'esempio n. 10 di EP. Il C.T.U., dopo avere espresso la suddetta riserva, ha ipotizzato che la variazione di resa di circa il 30% per l'intermedio potesse essere dovuta ai diversi metodi di laboratorio che venivano utilizzati al momento del deposito di EP oppure, alternativamente, ad una diversa composizione dell'eparina di partenza che è prodotto di estrazione animale. Sennonché entrambe le spiegazioni non conducono affatto a negare la significatività della verifica sperimentale perché l'origine animale della eparina di partenza non è una spiegazione plausibile e non è comunque supportata da alcun elemento persuasivo e perché i metodi di

misurazione non incidono sulla consistenza oggettiva dei prodotti ottenuti eseguendo l'insegnamento esemplificato, e non c'è il minimo dubbio che l'efficacia anteriorizzatrice distruttiva della novità è data dalla pura e semplice possibilità, eseguendo l'insegnamento esemplificato, di ottenere quello stesso risultato che poi viene descritto e rivendicato in un successivo brevetto pretendendo di accreditarne la novità.

Le conclusioni negative alle quali giunge il C.T.U. a proposito della verifica sperimentale del difetto di novità mediante la dimostrazione della possibilità di ottenere attuando EP lo stesso risultato in termini di struttura molecolare dei composti che sono ottenibili attuando IT, sono espresse con evidente disagio e con atteggiamento assolutamente perplesso. E, d'altra parte, ciò è perfettamente comprensibile perché in realtà dubitare della verifica sperimentale condotta dalle attrici è davvero ben difficile in astratto, potendo semmai il C.T.U. pretendere che la verifica sperimentale venisse compiuta non unilateralmente dalle attrici con modalità che vengono gratuitamente criticate da Sempronia bensì con l'intervento diretto del C.T.U. e nel contraddittorio delle parti.

E' chiaro in definitiva che, se si contesta la novità di un brevetto chimico-farmaceutico opponendo ad esso un brevetto anteriore sul presupposto che l'insegnamento contenuto nel secondo fosse già contenuto nel primo, deve essere possibile fornire di ciò la dimostrazione sperimentale perché è quella che dimostra inoppugnabilmente la rilevanza anteriorizzatrice del brevetto precedente ed il difetto di novità di quello successivo.

9.- Il problema vero è di stabilire se Sempronia ha selezionato miscele epariniche che avessero un inaspettata elevata attività anti-trombotica associata ad una bassa incidenza degli effetti collaterali delle eparine non selezionate.

Questo è il problema vero e non quello della struttura molecolare delle eparine in questione, e di questo problema, in verità, nel corso della consulenza si è cominciato a trattare soltanto dopo il deposito della relazione principale.

Se l'invenzione brevettata con IT viene fatta consistere - come vuole Sempronia - nella selezione di talune miscele dette anche "*eparine di basso peso molecolare*" aventi "*proprietà farmacologiche migliorate rispetto alle eparine di basso peso molecolare note, in particolare in termini di farmacocinetica (migliore biodisponibilità cioè assorbimento e immediata efficacia e semivita superiore, cioè maggiore durata dell'efficacia) e di selettività di azione (minori effetti indesiderati per una diminuita attività anti-coagulante)*" (v. relazione principale, pag. 12), è ovvio che la caratteristica alla quale ricondurre la validità è quella di un rapporto nuovo e diverso fra l'attività anti-trombotica e quella anti-coagulante, nel senso che l'efficacia terapeutica è nettamente migliore se a parità di attività anti-trombotica l'attività anti-coagulante è significativamente minore, dato che in questo caso il farmaco consente di fronteggiare la patologia trombotica senza il rischio emorragico di un'eccessiva attività anti-coagulante. Sia pure a proposito dell'attività inventiva - anziché a proposito della novità erroneamente riferita alla struttura molecolare dei composti in questione - il C.T.U. ha concluso nella

relazione principale che i composti selezionati "*non rappresentano alcun reale progresso tecnico rispetto alle eparine di basso peso molecolare note all'epoca del brevetto ed in particolare rispetto all'enoxaparina a disposizione del pubblico prima del brevetto*" (relazione principale, pag. 31). Motivando questa conclusione il C.T.U. ha spiegato come fosse lo stesso brevetto IT ad esemplificare, con l'esempio n. 5, composti che, pur essendo strutturalmente riconducibili nell'ambito dei composti selezionati nelle cosiddette rivendicazioni di prodotto (riv. 1-5), non presentano tuttavia le caratteristiche biologiche rivendicate come quelle che giustificano la selezione per l'ottenimento di un farmaco capace di produrre a parità di effetto anti-trombotico un effetto anti-coagulante minore. Questo ragionamento è ineccepibile se riguardato - com'è necessario fare - dal punto di vista della validità di un brevetto farmaceutico avente ad oggetto un'invenzione di selezione perché, se è lo stesso inventore a ricomprendere fra le miscele epariniche selezionate una eparina a basso peso molecolare nella quale l'effetto anti-trombotico (cosiddetta attività anti-Xa) non è associato all'effetto anti-coagulante (cosiddetta attività anti-IIa), significa che la selezione è "*fasulla*". In altri termini il C.T.U., proprio ragionando sull'esempio n. 5 di IT, altro non ha fatto che accertare l'assenza di una selezione inventiva perché questa non è tale se ricomprende composti che, pur presentando la struttura molecolare indicata come determinante, non presentano affatto l'effetto tecnico di un rapporto più favorevole fra attività anti-trombotica ed attività anti-coagulante.

Il ragionamento del C.T.U. è stato confutato da Sempronia sulla base del fatto che l'esempio n. 5 non potrebbe inficiare il contenuto

dell'intero brevetto di selezione essendoci altri due esempi, l'esempio n. 3 e quello n. 4, che descrivono e rivendicano composti con una ben determinata struttura molecolare capaci di svolgere un'attività anti-coagulante (cosiddetta attività anti-IIa) nettamente inferiore alla eparina nota. In altri termini Sempronia, pur ammettendo che non tutti i composti selezionati in IT presentano l'effetto favorevole dal punto di vista terapeutico, ha sostenuto che altri esempi conducevano per contro alla realizzazione di composti che, pur essendo caratterizzati da una struttura molecolare compresa nell'ambito di protezione rivendicato, presentano la caratteristica favorevole o - per così dire - selezionatrice. Questo insidioso ragionamento (che in sostanza ammette la fallacia della selezione che si pretende di avere operato) ha condotto al supplemento che peraltro il C.T.U. ha svolto con acume. Ed invero, mentre controparte aveva motivato la sua richiesta di indagine supplementare attribuendo rilevanza ai valori assoluti dell'attività anti-trombotica e dell'attività anti-coagulante, il C.T.U. si è reso conto che, per rendere possibile un raffronto con i dati di tecnica nota, nei quali i valori di attività anti-coagulante ed anti-trombotica erano espressi con riferimento a standard differenti, era necessario imperniare la valutazione non sulla individuazione di due valori assoluti bensì sulla individuazione del rapporto fra quei due valori. Orbene, le attrici non hanno contestato la rilevanza di questo rapporto, considerandolo come quello che legittima a determinate condizioni l'inventività della selezione, ma si è dovuta lamentare del fatto che il C.T.U. lo avesse adottato *motu proprio* e senza nulla dire alle parti. Ed invero se le attrici fossero state poste in grado di discutere da un punto di vista metodologico le implicazioni della scelta operata dal C.T.U.,

avrebbero evitato allo stesso C.T.U. di incorrere nell'errore nel quale invece è incorso.

L'errore è stato il seguente.

E' ovvio che, se si parte dal presupposto che un determinato rapporto fra attività anti-trombotica (anti-Xa) ed attività anti-coagulante (anti-IIa) è tale da conferire al composto che presenta tale rapporto rilevanza di composto utilmente selezionato, occorre che si tratti di un rapporto "*nuovo e migliorativo*" perché prima non conseguibile utilizzando composti descritti e rivendicati nel documento di tecnica anteriore più vicino ossia nel brevetto anteriore EP. Il C.T.U. dunque, per poter concludere - come ha concluso nella sua relazione supplementare - che le miscele di eparina di basso peso molecolare realizzate secondo gli esempi n. 3 e n. 4 del brevetto Sempronia IT soddisfano il requisito dell'attività inventiva, avrebbe dovuto escludere che uguale favorevole rapporto fosse possibile con i composti di cui al brevetto anteriore EP. Ciò non è stato fatto essendosi il C.T.U. limitato a rilevare il rapporto fra le due attività solo con riferimento ai composti esemplificati negli esempi n. 3 e n. 4 del brevetto IT [di 4,7 per l'esempio n. 3 e rispettivamente di 3,08-2,9-3,12 per gli esempi 4 a), b) e c)] per concludere che essi rendono "*tali prodotti potenzialmente adatti per l'impiego terapeutico cui sono destinati*".

Dopo avere svolto queste considerazioni, nella memoria di replica successiva al supplemento di consulenza, le attrici hanno specificato che i composti che anteriorizzano il rapporto in questione in EP sono quelli che sono ivi esemplificati con i numeri da 6 a 10. Le attrici fecero presente che bastava esaminare la tabella 8 a pag. 25 (v. doc. 15) di quel brevetto EP

per constatare che gli esempi presentano rapporti tra attività anti-trombotica (anti-Xa) ed attività anti-coagulante (anti-IIa) aventi valori compresi fra 3.33 e 4.5. Era necessario dunque che il C.T.U. verificasse se fosse vero o no che i composti esemplificati con i numeri da 6 a 10 in EP presentassero un rapporto fra attività anti-Xa ed anti-IIa uguale o quanto meno confrontabile con i composti esemplificati in IT negli esempi nn. 3 e 4.

Sulla base di queste considerazioni Tizia e Caia hanno chiesto al Giudice Istruttore di disporre un secondo supplemento. Sennonché Sempronia si è presentata all'udienza con un foglio di deduzioni con le quali ha sostenuto - niente di meno! - che le attrici avrebbero sbagliato ad individuare la colonna del prospetto dalla quale desumere il denominatore per ottenere il rapporto tra l'attività anti-trombotica e l'attività anti-coagulante. Questa tesi è completamente infondata sulla base delle seguenti considerazioni:

- innanzitutto vi è da rilevare che, contestando unicamente la scelta del misuratore dell'attività anti-coagulante preso in considerazione dalle attrici, Sempronia ammette la legittimità del confronto. In particolare, con riferimento ad EP Sempronia sostiene che, dovendosi confrontare il rapporto fra attività anti-trombotica ed attività anti-coagulante, si sarebbe dovuto dividere il valore espresso nella quarta colonna con quello della terza e non con quello della quinta colonna della tabella B di pag. 25 di EP;
- sennonché il numeratore della quinta colonna, ben noto con l'acronimo APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*) è misura dell'attività anti-coagulante come viene esplicitamente riconosciuto dalla stessa

Sempronia proprio in EP (tabella C, pag. 23 ed esempio 20, pag. 26);

- la fondatezza del riferimento al numeratore APTT è dimostrata dal fatto che, tutte le volte che in EP viene evocato il rapporto delle attività, questo è sempre riferito al rapporto fra l'attività anti-Xa e l'attività APTT (si veda la tabella A a pag. 5 e le rivendicazioni 3, 4 e 5) e non tra l'attività anti-Xa e l'attività cosiddetta Codex (che è l'attività anti-coagulante misurata con il metodo della farmacopea francese), come vorrebbe erroneamente controparte richiamando la terza colonna della citata tabella B.

In altri termini non vi è alcuna ragione per cui, nel confrontare i rapporti fra attività anti-trombotica ed attività anti-coagulante, si debba considerare l'attività anti-coagulante Codex e non l'attività anti-coagulante APTT, quando è proprio quest'ultima quella che viene utilizzata dagli stessi tecnici di Sempronia in EP. D'altra parte, se il brevetto IT - come sostiene Sempronia - descrive e rivendica un'invenzione di selezione rispetto ad EP, esso dovrebbe riportare valori e sistemi di calcolo omogenei con quest'ultimo perché, altrimenti, non si capirebbe come la selezione possa essere correttamente configurata oltre che dimostrata ed esemplificata.

Contestando la tesi di Sempronia, con la propria memoria in data 5.10.2004, Tizia e Caia fecero presente che, oltre ad EP, diverse altre pubblicazioni anteriori al brevetto IT indicano esplicitamente che la stessa *enoxaparina* PK 10169 possedeva un rapporto fra attività anti-Xa ed attività anti-coagulante ampiamente compreso nell'intervallo di valori che il C.T.U. ha considerato significativo per un eventuale riconoscimento dell'attività inventiva. Ed a proposito ha citato: a) Sanama, *Hemostasis*, 16, 69-70, 1986

(v. doc. 16); b) Massonet et al., *Hemostasis*, 16, 139-146, 1986 (v. doc. 17); c) Aiac et al., *Thrombosis research*, 31, 611-621, 1983 (v. doc. 18 già agli atti come d. 7); d) Bara et al., *Thrombosis research*, 39, 631-636, 1985 (v. doc. 19); e) Dawes et al., *Hemostasis*, 16, 116-122, 1986 (v. doc. 20); f) Mestre et al., *Thrombosis research*, 38. 389-399, 1985 (v. doc. 21).

Tizia e Caia fecero altresì presente che la stessa Sempronia, in tempi non sospetti aveva sostenuto apertamente che il rapporto fra attività anti-Xa e attività anti-IIa dell'*enoxaparina* contenuta nel "*Farmaco 1*" commercializzato in Francia prima della priorità di IT fosse superiore a 4, come si poteva riscontrare nel capitolo "*Propriétés*" del foglio illustrativo del prodotto commercializzato in Francia nel 1987 e prodotto come doc. 22 ma già agli atti della consulenza come d. 44).

In altre parole, i valori del rapporto fra attività anti-Xa ed attività anti-coagulante su cui si era basato il C.T.U. per riconoscere l'originalità dei composti degli esempi 3, 4a, 4b e 4c erano già ampiamente conosciuti ed utilizzati come parametro di riferimento per eparine a basso peso molecolare.

La conclusione non poteva essere che la seguente:

a) la scelta dell'APTT non è configurabile come un errore facilmente rilevabile anche da una persona non esperta - come aveva sostenuto Sempronia nel foglio di deduzioni - ma al contrario è un errore che solo una persona non esperta può rilevare perché si tratta di una scelta scientificamente corretta ed ineccepibile;

b) i valori del rapporto fra attività anti-Xa ed attività anti-coagulante individuati negli esempi 3, 4a, 4b e 4c dal brevetto IT erano già

ampiamente noti ed anticipati non solo da EP ma anche dal foglio illustrativo del "*Farmaco 1*" e da tutta la letteratura dell'epoca.

Il G.I., viste le considerazioni di Tizia e Caia ha convocato il C.T.U. per l'udienza dell'11.10.2004 e, dopo averlo sentito, gli ha assegnato termine fino al 15.11.2004 per il deposito di una relazione integrativa della relazione supplementare di consulenza. Sennonché, malauguratamente, nelle more di questo secondo supplemento di consulenza è insorta una causa di incompatibilità che Tizia e Caia hanno portato a conoscenza del G.I. con istanza in data 21.10.2004 chiedendogli la sostituzione del C.T.U. al quale non avrebbe potuto riconoscersi alcuna imparzialità essendo divenuto consulente di una delle parti.

Orbene, il timore delle attrici si è rivelato fondatissimo perché il C.T.U. - che fino a quel momento si era comportato in modo imparziale seppur non sempre condivisibile - ha perduto completamente l'imparzialità necessaria allo svolgimento dell'incarico e si è affrettato a depositare la sua terza relazione con la quale ha voluto ribadire a tutti i costi la conclusione cui era pervenuto nella prima relazione supplementare.

Il G.I. ha posto fine alla fase istruttoria riservando al Collegio ogni valutazione in ordine all'operato finale del C.T.U..

10.- Sulla seconda relazione supplementare.

Il C.T.U. esordisce con un'osservazione davvero singolare secondo la quale non ha potuto valutare i documenti tecnico-scientifici citati nella memoria 4.10.2004 e ritualmente prodotti in causa con i quali Tizia e Caia dimostravano la legittimità del ricorso al numeratore APTT per

misurare il rapporto fra attività anti-trombotica ed attività anti-coagulante. Si tratta - ripetesi - di documenti ritualmente prodotti in causa e che il C.T.U. non avrebbe potuto esimersi dal valutare tanto meno adducendo di doversi esimere "*per evitare una inevitabile richiesta di invalidazione della presente relazione da parte della convenuta*"! Dunque unilateralmente il C.T.U. esclude dal proprio esame documenti rilevanti sostituendosi al giudice nel valutare se tale esame avrebbe oppure no comportato una violazione del principio del contraddittorio.

L'integrazione della relazione supplementare è per ciò stesso sicuramente inaffidabile e comunque inutilizzabile ai fini della decisione.

Postosi, dopo di ciò, di fronte al quesito diretto a chiarire se EP descrivesse, negli esempi da 6 a 10, composti che presentassero rapporti tra attività anti-trombotica e attività anti-coagulante aventi valori compresi tra 3,33 e 4,5, il C.T.U. ha dato una risposta ancipite:

- mettendo in relazione l'attività anti-trombotica (anti-Xa) con l'attività anti-APTT (tempo di tromboplastina parziale attivato che misura il tempo di formazione del coagulo) gli esempi 6-10 di EP forniscono valori compresi tra 3,33 e 4,33;
- mettendo per contro in relazione l'attività anti-trombotica (anti-Xa) con l'attività anti-coagulante Codex, il rapporto per gli stessi esempi 6-10 fornisce valori compresi tra 1,98 e 2,60.

E' chiaro dunque che, per un'adeguata risposta al quesito posto dal giudice, è determinante stabilire se il rapporto vada commisurato all'attività anti-APTT oppure all'attività anti-coagulante Codex, e le attrici non hanno il minimo dubbio che, per tutte le argomentazioni svolte nella

memoria 4.10.2004 e riportate nel paragrafo precedente, l'unica risposta giusta sarebbe stata la prima e, con essa, sarebbe apparso ben chiaro che il rapporto considerato critico era perfettamente conseguibile anche alla stregua del brevetto di base EP.

Per evitare di dare questa risposta il C.T.U. ha sostenuto che non fosse possibile confrontare i rapporti deducibili da EP con quelli deducibili da IT ancorché, trattandosi di rapporti, essi sono sempre perfettamente confrontabili fra loro. In altri termini, smentendo se stessa quando, nella prima relazione supplementare, optò per attribuire rilevanza al rapporto fra attività anti-trombotica e attività anti-coagulante, il C.T.U. ora nega che sia possibile mettere in correlazione e quindi in rapporto fra di loro attività diverse perché esse sarebbero rappresentate da valori differenti a seconda degli standard con cui vengono calcolate e perché detti valori non sono necessariamente confrontabili in proporzione diretta fra di loro. In altri termini - secondo il C.T.U. - gli standard adottati in EP ed in IT sono diversi e quindi non si potrebbe affermare con certezza che i valori anti-Xa e quelli anti-coagulanti siano in egual misura diversi tra di loro quando vengono calcolati secondo il vecchio ed il nuovo standard.

Si tratta di una vera e propria elucubrazione che non può convincere nessuno perché i rapporti essendo relativi sono sempre confrontabili fra di loro e tanto più lo sono quando vengono fissati applicando lo stesso standard di misurazione dei valori messi a confronto.

Le attrici non hanno il minimo dubbio che il C.T.U., per evidenti ragioni che Egli stesso peraltro non si nasconde, abbia voluto evitare di dare una risposta chiara. Ma a questo punto, proprio nella parte

finale della seconda relazione supplementare, si assiste purtroppo a questa assurda contraddizione:

- da una parte il C.T.U. si dichiara convinto che purtroppo il confronto effettuato tra le attività riportate nel brevetto IT e quelle riportate in EP non sia tecnicamente sostenibile, neppure se condotto impiegando i rapporti tra le attività anti-Xa/anti-coagulante. E' evidente che, stando a questo rilievo, la risposta al quesito avrebbe dovuto essere che non esiste l'attività inventiva (*rectius*: la novità) dei composti ottenibili riproducendo gli esempi 3 e 4 di IT perché non è neppure astrattamente possibile ritenere che questi composti presentino quelle sorprendenti proprietà farmacologiche alle quali è affidata la stessa esistenza di un'invenzione di selezione;
- per contro, del tutto inopinatamente, il C.T.U. ha concluso che doveva essere confermata la conclusione già conseguita nella prima relazione supplementare secondo la quale i composti di cui agli esempi 3 e 4 di IT risponderebbero al requisito dell'attività inventiva.

La contraddizione nella quale incorre il C.T.U. è manifesta ed è una contraddizione grave se si considera che nella prima relazione supplementare il C.T.U. aveva riconosciuto il carattere inventivo dei composti in questione proprio in funzione di quel favorevole rapporto fra attività anti-trombotica e attività anti-coagulante che ora lo stesso C.T.U. ritiene costituire un criterio impraticabile. La virata è dipesa dal fatto che, adottando correttamente il misuratore APTT, si ha la dimostrazione *per tabulas* che nessun effetto tecnico sorprendente si è "*inventato*" rispetto a ciò che è descritto e rivendicato nel brevetto di base EP.

11.- Sulla invenzione di procedimento.

Nella sua relazione principale il C.T.U. ha dichiarato di ritenere che le rivendicazioni di procedimento, che permettono di ottenere in modo riproducibile delle eparine di basso peso molecolare aventi una composizione costante nel rapporto tra componenti ad alto ed a basso peso molecolare, rappresentino un aspetto inventivo del brevetto. Secondo il C.T.U. - infatti - il dato tecnico che differenzierebbe il procedimento descritto e rivendicato nella rivendicazione n. 5 di IT rispetto al procedimento di EP è il passaggio nel quale "*si esterifica il sale così ottenuto per formare un estere avente un grado di esterificazione compreso fra 9,5% e 14%*". Il C.T.U. ammette che anche in EP si insegna una esterificazione parziale ma non per farla rientrare in un intervallo definito. Secondo il C.T.U. questo specifico intervallo deve essere considerato "*nuovo*" in quanto EP non insegna ad analizzare i prodotti di esterificazione intermedi e non fornisce alcuna indicazione sulla loro composizione. Sennonché, il C.T.U. ammette che anche nel brevetto IT non si fornisce alcun modo operativo che debba essere obbligatoriamente attuato per ottenere il grado di esterificazione rivendicato, ed allora viene fatto di chiedersi come possa questo tratto del procedimento essere considerato validamente brevettato. In nessun punto delle rivendicazioni di procedimento si dice che il passaggio di una esterificazione compresa fra 9,5% e 14% sia obbligatoriamente oggetto di verifica e certamente una siffatta rilevanza non può essere desunta dal fatto che, altrimenti, si potrebbe rischiare di procedere al passaggio successivo del procedimento con una

esterificazione non compresa nell'intervallo rivendicato e quindi ottenendo miscele diverse da quelle desiderate.

La posizione assunta dal C.T.U. a questo riguardo è davvero singolare perché, anziché descrivere e rivendicare un procedimento nuovo nel passaggio relativo alla esterificazione parziale, in realtà Sempronia incorre in un vero e proprio difetto di descrizione proprio in quanto la descrizione del procedimento non è sufficiente per ottenere con certezza le miscele epariniche aventi le caratteristiche considerate critiche. Come si legge alla pag. 11 del brevetto le caratteristiche suddette possono essere ottenute agendo sul grado di esterificazione del sale di eparina di partenza e, in particolare, utilizzando un estere avente un grado di esterificazione compreso fra il 9,5% e il 14%. Orbene, tali miscele non potrebbero essere prodotte secondo l'esempio 5 i cui esteri presentano infatti un grado di esterificazione inferiore pari al 9.2%. Tuttavia l'esecuzione dell'esempio 5 di IT porta all'ottenimento di un prodotto avente peso molecolare medio di 5.425 Da, il 9.6% di catene con peso molecolare inferiore a 2.000 Da, il 19,5% di catene con peso molecolare superiore a 8.000 Da ed una dispersione pari a 1.44. L'esempio 5 porta dunque alla formazione di miscele che rientrano nell'ambito della rivendicazione di prodotto n. 3 e dimostra che, anche utilizzando esteri di eparina aventi un grado di esterificazione esterno all'intervallo previsto, si ottengono delle miscele che rientrano nell'ambito del brevetto IT.

L'unica differenza fra il processo di IT e quello di EP risiede nel fatto che il primo deve essere effettuato su esteri aventi un grado di esterificazione compreso fra 9.5% e 14% e, conseguentemente, il grado di

esterificazione dovrebbe essere considerato discriminante, come infatti ha ritenuto il C.T.U.. Tuttavia le informazioni fornite da IT su come effettivamente ottenere il grado di esterificazione che rientri nell'intervallo rivendicato sono completamente lacunose. Infatti, alla pag. 14 del brevetto è unicamente riportato che, per ottenere un grado di esterificazione compreso tra 9.5% e 14% può essere particolarmente vantaggioso impiegare, per una parte in peso del sale dell'eparina, circa una parte in volume di derivato del cloro, in 3-5 parti in volume di solvente organico clorurato, ed effettuare la reazione durante un periodo di tempo compreso fra 15 ore e 48 ore, ad una temperatura compresa tra 25°C e 45°C preferibilmente compresa fra 30°C e 40°C. Ma il processo di esterificazione descritto nella prima parte dell'esempio n. 5, che dovrebbe portare ad un grado di esterificazione del 9.2% (fuori dunque dall'intervallo descritto e rivendicato) viene effettuato per 30 ore ad una temperatura di 28°C con una parte in peso del sale dell'eparina, 0.8 parti in volume di derivato del cloro in 4 parti in volume di solvente organico clorurato. Il processo di esterificazione dell'esempio 5 ricade cioè letteralmente nella definizione fornita dalla stessa titolare di quello che al contrario dovrebbe essere il procedimento preferito della presunta invenzione. L'unico dubbio potrebbe eventualmente riguardare il significato attribuibile all'avverbio "*circa*" per quanto riguarda la parte in volume di derivato del cloro: la questione è cioè se 0.8 parti in volume corrispondano o meno a circa 1 parte in volume. Non ci vogliamo ora addentrare in inutili polemiche strettamente numeriche, essendo sufficiente osservare che, se la suddetta circa 1 parte in volume di derivato del cloro è l'unica variabile che consente di ottenere un grado di esterificazione

compreso o no nell'intervallo rivendicato, esso è un elemento essenziale per l'attuazione del procedimento e, come tale, quella variabile dovrebbe necessariamente essere definita nella descrizione e nelle rivendicazioni allo scopo di evitare qualsiasi opera integrativa di sperimentazione: opera integrativa la cui necessità comporta - come è noto - il vizio della insufficienza di descrizione.

In definitiva dunque la posizione assunta dal C.T.U. non può essere condivisa perché, se l'intervallo della esterificazione è essenziale per ottenere le miscele epariniche desiderate, la lacuna in ordine al modo di ottenerlo determina inevitabilmente l'insufficiente descrizione del procedimento stesso.

12.- Sulla non interferenza del procedimento che le attrici intendono adottare rispetto al procedimento descritto e rivendicato in IT.

A questo riguardo il C.T.U. ha concluso affermando che la produzione di un farmaco a base di *enoxaparina* ottenuta con il procedimento indicato dai consulenti di Tizia e Caia non interferisce con l'ambito di protezione determinato dalle rivendicazioni di procedimento 5-13 di IT.

Il procedimento indicato dalle attrici è allegato al verbale di apertura delle operazioni peritali ed esso - come si è detto - è stato considerato non interferente anche perché - come osserva il C.T.U. - si caratterizza per una sostanziale rimarchevole differenza nella quantità di reagente per l'esterificazione (nello specifico cloruro di benzile) e nel tipo di solvente suggerito per questo passaggio di reazione, rispetto agli esempi

riportati e in generale alle soluzioni vantaggiose indicate in IT. L'opinione del C.T.U. è dunque che un procedimento eseguito secondo quanto riportato nella procedura fornita dalle attrici non interferisce con il brevetto IT perché, per quanto attiene alle rivendicazioni di procedimento 5-13, è sufficiente che non sia effettuato il controllo del grado di esterificazione dell'intermedio estere di eparina.

Le attrici non condividono quest'ultima osservazione perché ritengono che il controllo del grado di esterificazione dell'intermedio non costituisce la fase caratterizzante del procedimento descritto e rivendicato in IT e comunque perché non sono definiti i mezzi mediante i quali sia possibile operare il controllo suddetto.

13.- Sulla concorrenza sleale e sulla risarcibilità del danno.

Ciò che è avvenuto nella specie è la ribrevettazione (in malafede) da parte di Sempronia di un'invenzione già in precedenza brevettata, con l'intendimento - ben poco commendevole - di "*rimediare*", attraverso la brevettazione in paesi nei quali non v'è esame preventivo, al passaggio in giudicato del provvedimento della divisione d'opposizione dell'Ufficio Europeo dei Brevetti di revoca del suddetto brevetto europeo. La scorrettezza di tale comportamento è evidente perché non devono trarre in inganno i grossolani artifizi posti in essere dalla richiedente, al fine di differenziare il prodotto ed il relativo procedimento brevettato in Italia. Nessuna rilevanza assume, infatti, il più basso limite dichiarato di catene polisaccaridiche a basso peso molecolare (< 2.000 Da), sia perché esso di per sé solo non integra certo il requisito della novità, sia perché gli studi

sull'uomo - lo ammette la stessa richiedente - hanno evidenziato caratteristiche farmacologiche assolutamente identiche. Così può dirsi, pure, per l'indicazione del contenuto di dermatano solfato, che, benché non venga indicato dalla Farmacopea ufficiale come carattere specifico della enoxaparina, deve, comunque, ritenersi essenziale. Invero il detto carattere viene riferito all'eparina di partenza e, dunque, lo si dà per presente anche in tutte le eparine a basso peso, pur in mancanza di ulteriore purificazione.

Le attrici aspettano dal 2001 di attuare concretamente il loro programma di fabbricazione e vendita del farmaco corrispondente al "*Farmaco 1*" di controparte. Si tratta di un danno rilevante per la quantificazione del quale si insiste affinché sia ammessa la consulenza tecnica contabile.

14.- Conclusioni.

Sulla base delle considerazioni che precedono Tizia e Caia, come sopra rappresentate e difese, confidano serenamente nell'accoglimento delle già precisate conclusioni.