

MATR. N. 0000482915

ALMA MATER STUDIORUM
Università di Bologna

Scuola di Farmacia, Biotecnologie e Scienze Motorie

Corso di studi in Farmacia

Il concetto di novità nell'ambito della protezione brevettuale
come elemento di indirizzo della ricerca farmaceutica

Tesi di laurea in Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche I

Presentata da:

Francesca Figliuolo

Relatore:

Prof.ssa Patrizia Rampinelli

Correlatore:

Dott. Claudio Germinario

SESSIONE I
ANNO ACCADEMICO 2014 - 2015

INDICE

PREFAZIONE	1
INTRODUZIONE	2
1. IL BREVETTO FARMACEUTICO	3
1.1 Definizione di brevetto.....	3
1.1.1 <i>Evoluzione storica</i>	4
1.1.2 <i>Struttura di un brevetto</i>	6
1.2 Certificati complementari di protezione (CCP).....	8
1.3 Esclusione dalla brevettazione.....	9
1.4 Requisiti di brevettabilità.....	11
2. IL REQUISITO BREVETTUALE DI NOVITA'	13
2.1 Definizione di novità.....	13
2.2 Stato della tecnica.....	13
2.3 Banche dati.....	15
2.4 Nuova utilizzazione.....	15
3. SECONDA APPLICAZIONE TERAPEUTICA – DECISIONE G2/08	18
3.1 Definizione della decisione G2/08.....	18
3.2 Progresso della decisione G2/08.....	19
3.3 Sviluppo storico della giurisprudenza- decisione G2/08.....	20
3.4 Effetti della decisione G2/08.....	23
4. ELEMENTI CHE POSSONO CONFERIRE “NOVITA'” AD UNA SECONDA APPLICAZIONE TERAPEUTICA	24
4.1 Primo elemento: Nuova malattia.....	24
4.1.1 <i>Finasteride – Brevetto EP072444</i>	24
4.1.2 <i>Stato della tecnica</i>	25

4.1.3 Invenzione.....	27
4.1.4 Novità del brevetto EP072444.....	35
4.2 Secondo elemento: Nuova via di somministrazione.....	37
4.2.1 HCG- gonadotropina corionica umana – Brevetto EP 0290644.....	37
4.2.2 Stato della tecnica.....	38
4.2.3 Invenzione.....	40
4.2.4 Novità del brevetto EP0290644.....	48
4.3 Terzo elemento: Nuova tipologia di paziente.....	52
4.3.1 Omega-3 – Brevetto EP1152755.....	52
4.3.2 Stato della tecnica.....	53
4.3.3 Invenzione.....	67
4.3.4 Novità del brevetto EP1152755.....	75
4.4 Quarto elemento: Nuovo regime di dosaggio.....	77
4.4.1 Acido nicotinico – Brevetto EP0643965.....	77
4.4.2 Stato della tecnica.....	78
4.4.3 Invenzione.....	80
4.4.4 Novità del brevetto EP0643965.....	94
4.4.5 Alendronato– Brevetto EP1175904.....	97
4.4.6 Stato della tecnica.....	97
4.4.7 Invenzione.....	99
4.4.8 Novità del brevetto EP1175904.....	103
CONCLUSIONI.....	108
BIBLIOGRAFIA.....	111
RINGRAZIAMENTI.....	113

PREFAZIONE

Le¹ creazioni intellettuali costituiscono il motore del progresso culturale e tecnico dell'umanità; la creatività alimenta il progresso non solo delle arti ma anche della scienza e la storia del genere umano è legata alla sua applicazione per la risoluzione dei problemi.

La "Proprietà Intellettuale" o "Intellectual Property" (IP) si basa sul potere della creatività: descrive le idee, le invenzioni, le tecnologie, le opere artistiche e letterarie che sono immateriali al momento della creazione ma acquistano valore quando diventano prodotti materiali.

Sotto il profilo giuridico, le creazioni intellettuali si dividono in opere dell'ingegno e invenzioni: le prime appartengono a diversi campi di conoscenza, dalle scienze alla letteratura, al cinema, ecc, mentre con il termine invenzione si indica l'individuazione di una soluzione nuova ed originale ad un problema tecnico, atta ad essere realizzata ed applicata in campo industriale. Questa distinzione porta a dividere l'IP in due rami principali :

- il diritto d'autore che difende la personalità dell'autore espressa dal suo contributo creativo e implica una protezione relativa e limitata a riproduzioni identiche;
- la proprietà industriale che garantisce protezione assoluta alle invenzioni e disciplina gli aspetti patrimoniali dei risultati di investimenti innovativi.

La proprietà industriale fa riferimento a diritti conferiti da brevetti, modelli e marchi, a cui, nel corso dei secoli, è stata riconosciuta da molti Stati una tutela giuridica sempre più ampia.

In generale, si può affermare che un sistema brevettuale viene introdotto per promuovere la creatività, l'attività inventiva e gli investimenti attraverso diritti esclusivi limitati nel tempo e nello spazio e per diffondere conoscenza attraverso la pubblicazione delle domande di brevetto.

¹ Articolo pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 15 febbraio 2007 n. 38.

INTRODUZIONE

Con la seguente tesi ho analizzato alcune decisioni legali emesse dalla Camera di Ricorso Tecnica (Technical Board of Appeal) e dalla Camera di Ricorso Allargata (Enlarged Board of Appeal) – che fanno parte dell’Ufficio Europeo dei Brevetti – riguardo la concessione di brevetti di secondo uso terapeutico.

Tutti i dati relativi ai brevetti esaminati ed alle corrispettive decisioni legali sono stati raccolti presso la Società Italiana Brevetti (SIB) di Roma attraverso l’uso di banche dati specifiche.

Il capitolo primo di questo lavoro comprende un’introduzione generale delle caratteristiche principali dei brevetti e dei diritti che essi conferiscono.

Il capitolo secondo delinea nello specifico il requisito brevettuale di novità.

Il capitolo terzo riferisce una decisione dell’Enlarged Board of Appeal (EBA) dell’Ufficio Europeo dei Brevetti, la decisione G2/08 emessa il 19 febbraio 2010, la quale rappresenta una pietra miliare per i brevetti nel settore farmaceutico, da annoverare fra le pronunce fondamentali dell’EBA in materia, ovvero le decisioni G1/83, G 5/83 e G 6/83, che dal 1985 rivoluzionarono il settore farmaceutico aprendo la strada alla brevettazione della seconda applicazione terapeutica di un medicamento.

Il capitolo quarto, infine, descrive tutti gli elementi che possono conferire novità ad una seconda applicazione terapeutica, facendo riferimento a casi reali di giurisprudenza.

Questi casi reali riguardano farmaci che sono stati interessati da vicende giurisprudenziali importanti in ambito brevettuale, perché rivendicati per secondo uso terapeutico in base ad una nuova malattia (Finasteride), una nuova via di somministrazione (HCG), una nuova tipologia di paziente (Omega-3), un nuovo regime di dosaggio (Acido nicotinico, Alendronato).

Attraverso le decisioni legali emesse dalla camera di Ricorso, ho esaminato come una nuova malattia, via di somministrazione, tipologia di paziente ed un nuovo regime di dosaggio possano essere considerati un effetto tecnico che conferisca novità ad un brevetto farmaceutico.

1. IL BREVETTO FARMACEUTICO

1.1 Definizione di brevetto

Il brevetto² è un documento tecnico-legale.

L'etimologia di questa parola deriva dal latino brevis – di corta durata – che nel latino medioevale aveva assunto il significato di documento redatto da un notaio per conservare memoria e provare la conclusione di un negozio. La traduzione inglese patent nasce, invece, dal verbo latino patere, cioè essere aperto o reso pubblico.

Oggi con il termine brevetto, nel linguaggio comune, si fa riferimento al brevetto per invenzione industriale, anche se l'ordinamento giuridico ne prevede altri due tipi: il brevetto per modello di utilità e il brevetto per modelli o disegni ornamentali.

Possono costituire oggetto di brevetto per invenzione le invenzioni industriali.

Per invenzione si intende una soluzione nuova ed originale a un problema tecnico, atta ad essere realizzata ed applicata in campo industriale.

Il brevetto³ è l'istituto giuridico in base al quale è riconosciuto all'inventore il diritto di sfruttare commercialmente la propria invenzione, in regime di monopolio, per venti anni a decorrere dalla data di deposito della domanda di brevetto. In altre parole il brevetto è un titolo di proprietà industriale capace di conferire al detentore il monopolio esclusivo dell'invenzione per vent'anni consentendogli così, nel corso di questo periodo, di decidere se, a chi e a quali condizioni cedere l'oggetto della propria invenzione.

Attraverso la concessione di un brevetto viene conferito un diritto esclusivo (monopolio) su un'invenzione, in base al quale si può vietare a terzi di produrre, usare, mettere in commercio, vendere o importare l'oggetto dell'invenzione.

Quindi un brevetto non rappresenta l'autorizzazione ad attuare un'invenzione, ma conferisce il solo monopolio per il suo sfruttamento industriale.

Questo concetto è ancor più chiaro per i farmaci, per i quali il permesso di vendita viene ottenuto solo con una specifica autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C) da parte delle Autorità competenti.

² Floridia, G., “ La gestione dei brevetti farmaceutici ”, il Diritto Industriale 2009.

³ Di Cataldo V., Vanzetti, A., “ Manuale di diritto industriale ” (sesta edizione) Giuffrè Editore, 2009.

Al titolare di brevetto è consentito invece, dopo ottenimento dell'AIC, non solo di vendere il prodotto, ma anche di vietare a chiunque altro di farlo senza aver ottenuto la sua autorizzazione (ad esempio attraverso l'ottenimento di una licenza).

Il monopolio brevettuale, che garantisce all'azienda lo sfruttamento dei risultati della ricerca ed il ritorno dei propri investimenti, è tuttavia anche un monopolio positivo per la conoscenza, in quanto spiega come l'invenzione viene attuata e può essere di stimolo ad altri concorrenti, diventando quindi uno dei principali strumenti di divulgazione per il progresso della tecnologia. Infatti, con la pubblicazione della domanda di brevetto, dopo un periodo di segretezza di 18 mesi, il contenuto dell'innovazione diventa patrimonio della collettività e così a sua volta può essere il punto di partenza per lo sviluppo di ulteriori innovazioni.

1.1.1 Evoluzione storica del brevetto

Il primo⁴ sistema riconosciuto che permise di proteggere le invenzioni mediante una forma di brevetto fu la "Parte", una legge veneziana del 1474 in cui si ritrovano concetti moderni ripresi nelle legislazioni vigenti della maggior parte dei Paesi: all'inventore veniva garantita per dieci anni l'esclusiva della produzione, il diritto di citare in giudizio chi avesse violato il monopolio e alla Repubblica il diritto di realizzazione per il bene comune. Detta legge specificava inoltre i limiti territoriali e temporali del privilegio ed il necessario requisito di novità dell'invenzione.

I Tudor in Inghilterra promulgarono nel 1623 lo "Statute of Monopolies" con cui si attribuiva al primo inventore l'esclusiva di sfruttamento; in Francia, l'Assemblea Nazionale Francese abolì tutti i privilegi concessi dalla monarchia ma mantenne quelli relativi agli autori e alle invenzioni.

In America, il "Patent Act" del 1790 riconobbe agli inventori la facoltà di ottenere il diritto esclusivo di fabbricare, usare e vendere la loro invenzione per 14 anni.

Solo nella seconda metà del XIX secolo divenne pressante la richiesta di protezione internazionale sulle invenzioni: nel 1873, alcuni espositori stranieri rifiutarono di partecipare alla Mostra Internazionale di Invenzioni a Vienna poiché temevano che le loro idee potessero essere attuate e commercializzate in altri Stati. A questo fatto seguì la nascita della Convenzione d'Unione di Parigi il 20 marzo 1883, il primo trattato internazionale in cui venne stabilito il principio di reciprocità di trattamento,

⁴ Marchetti, P., Umbertazzi, L. C., "Commentario breve alle leggi su proprietà intellettuale e concorrenza" (quarta edizione) CEDAM, 2007.

secondo il quale ciascuno Stato membro dell'Unione doveva garantire ai cittadini degli altri Paesi aderenti la medesima protezione e i medesimi vantaggi dei propri.

Alla Convenzione d'Unione di Parigi fecero seguito, a distanza di quasi un secolo, la Convenzione sul Brevetto Europeo o European Patent Convention (EPC) nel 1973, con la quale è stato sviluppato un sistema di armonizzazione tra sistemi brevettuali dei diversi Paesi. L'EPC è una procedura di brevettazione realizzata in modo centralizzato presso l'European Patent Office (EPO), che, pur sotto controllo dei diversi Stati membri, ha autonomia decisionale e di risorse. Nei successivi venti anni sono stati introdotti importanti trattati internazionali, tra i quali si ricordano gli accordi TRIPs (Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights) del 1994, che stabiliscono i requisiti minimi di protezione della proprietà intellettuale cui tutti gli Stati aderenti⁵ devono attenersi.

In Italia il primo testo brevettuale è stata la Legge Sarda del 12 marzo 1855 n.782, estesa al Regno d' Italia (legge 30 ottobre 1859, n. 3731), in vigore fino all'emanazione del D.R. 22 giugno 1939, n. 1127 cosiddetta Legge Invenzioni.

La Legge Invenzioni ha costituito l'ossatura della normativa brevettuale nazionale fino all'avvento del Codice di Proprietà Industriale (10 febbraio 2005).

Il 10 febbraio 2005 è stato pubblicato il Decreto Legislativo n. 30⁶, noto come "Codice dei diritti di proprietà industriale" (CPI), che ha avuto lo scopo di armonizzare le norme interne con il Diritto comunitario e le convenzioni internazionali.

1.1.2 Struttura di un brevetto

Un brevetto⁷ comprende diverse parti:

⁵ La sottoscrizione degli accordi TRIPs e di altri accordi internazionali è necessaria per entrare a far parte della World Trade Organisation (WTO), che comprende 153 stati (aggiornato al 20 luglio 2008).

⁶ Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 4 marzo 2005 n. 52.

⁷ Floridia, G., "La gestione dei brevetti farmaceutici " il Diritto Industriale 2009.

- il frontespizio, pagina introduttiva ove sono inserite diverse informazioni importanti quali la data di deposito della domanda di brevetto o data di priorità, la data di pubblicazione della domanda di brevetto, il nome del titolare e dell'inventore e l'elenco degli Stati in cui si richiede la protezione brevettuale;
- il titolo, che identifica l'oggetto del brevetto;
- il campo di applicazione, che classifica l'invenzione e fornisce una prima grossolana idea dell'argomento tecnico trattato;
- lo stato della tecnica, che espone e critica l'arte nota relativa al campo di applicazione dell'invenzione;
- il riassunto dell'invenzione, che riporta il sommario dell'invenzione e i suoi vantaggi rispetto allo stato della tecnica;
- la descrizione di dettaglio, che comprende – nel brevetto farmaceutico – le formule di struttura, la descrizione della parte sperimentale relativa ai metodi di sintesi, una sezione riguardante la farmacologia e la formulazione del principio attivo;
- gli esempi necessari per sostenere le rivendicazioni e descrivere i risultati ottenuti con evidenza sperimentale;
- le rivendicazioni (in inglese “claims”) definiscono il perimetro della protezione brevettuale e specificano cosa debba formare oggetto del brevetto.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Publication number: **0 463 756 A1**

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: **91305137.1**

61 Int. Cl.⁵: **C07D 487/04**, A61K 31/505,
A61K 31/635

22 Date of filing: **07.06.91**

30 Priority: **20.06.90 GB 9013750**

64 **BE CH DE DK ES FR GR IT LI LU NL SE AT**

43 Date of publication of application:
02.01.92 Bulletin 92/01

72 Inventor: **Bell, Andrew Simon**
Pfizer Central Research
Sandwich, Kent CT13 9NJ(GB)
Inventor: **Brown, David, Dr.**
Pfizer Central Research
Sandwich, Kent CT13 9NJ(GB)
Inventor: **Terrett, Nicholas Kenneth, Dr.**
Pfizer Central Research
Sandwich, Kent CT13 9NJ(GB)

64 Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

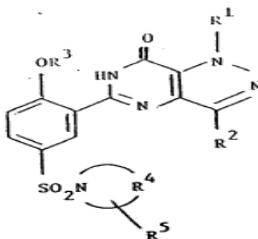
27 Applicant: **Pfizer Limited**
Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ(GB)
GB

Applicant: **PFIZER INC.**
235 East 42nd Street
New York, N.Y. 10017(US)

64 Representative: **Moore, James William, Dr.**
Pfizer Limited Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ(GB)

64 **Pyrazolopyrimidinone antianginal agents.**

67 Compounds of the formula:



(I)

wherein R¹ is H, C₁-C₃ alkyl, C₃-C₅ cycloalkyl or C₁-C₃ perfluoroalkyl; R² is H, C₁-C₆ alkyl optionally substituted by OH, C₁-C₃ alkoxy or C₃-C₆ cycloalkyl, or C₁-C₃ perfluoroalkyl; R³ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₆ perfluoroalkyl or (C₃-C₆ cycloalkyl)C₁-C₆ alkyl; R⁴ taken together with the nitrogen atom to which it is attached completes a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4-N-(R⁵)-piperazinyl group; R⁵ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, NR⁷R⁸, or CONR⁷R⁸; R⁶ is H, C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₃ alkoxy)C₂-C₆ alkyl, hydroxy C₂-C₆ alkyl, (R⁷R⁸N)C₂-C₆ alkyl, (R⁷R⁸NCO)C₁-C₆ alkyl, CONR⁷R⁸, CSNR⁷R⁸ or C(NH)NR⁷R⁸; R⁷ and R⁸ are each independently H, C₁-C₄ alkyl, (C₁-C₃ alkoxy)C₂-C₄ alkyl or hydroxy C₂-C₄ alkyl; and

Fig. 1 – Esempio di frontespizio di una domanda di brevetto europea.

1.2 Certificati complementari di protezione (CCP)

La protezione brevettuale prevede limiti territoriali e temporali.

La⁸ tutela territoriale è circoscritta solo allo Stato in cui è depositato il brevetto.

Per ottenere tutela in più Nazioni, il brevetto dovrà essere esteso in ogni singolo Paese ed il documento sarà soggetto alla legislazione dello stesso.

Il brevetto ha generalmente una durata di venti anni (Art. 60 CPI) a decorrere dalla data di deposito della domanda.

Il limite temporale risponde alla necessità sia di consentire alla collettività il libero accesso all'invenzione alla scadenza del termine di protezione, sia di promuovere lo sviluppo del progresso tecnologico.

Per il settore farmaceutico vige uno specifico regime di durata, che prevede l'istituzione di Certificati Complementari di Protezione (CCP – Art. 61 CPI) per i prodotti medicinali o fitosanitari.

I Certificati Complementari di Protezione (CCP), istituiti con la legge n. 349/1991/8 e regolamentati a livello europeo dal Regolamento Comunitario⁹ n. 1768/92/CE, risolvono il problema della differenza esistente tra il tempo di sfruttamento effettivo dei brevetti farmaceutici rispetto a quelli che riguardano qualsiasi altro prodotto di libera commercializzazione. In quest'ultimo caso, infatti, la durata dell'utilizzo commerciale coincide con quella ventennale del brevetto; per i prodotti farmaceutici, invece, l'ottenimento dell'AIC può ridurre notevolmente il tempo effettivo di sfruttamento.

Per questo motivo è stato stabilito che la durata del CCP, deve essere, in generale, pari al periodo intercorso tra la data di deposito della domanda di brevetto e la data della prima autorizzazione all'immissione in commercio del relativo medicinale nella Comunità ridotto di 5 anni.

Il Regolamento, nonostante la previsione enunciata, precisa che la durata del certificato non può comunque essere superiore a 5 anni a decorrere dalla data in cui il certificato acquista efficacia. In pratica la protezione brevettuale di un medicinale, per il quale sia stato richiesto il CCP, non può, in nessun caso, essere superiore a venticinque anni.

⁸ Pernotti, N., “ *I certificati complementari di protezione e la loro vicenda giurisprudenziale rivista* ” Il Diritto Industriale, 2008.

⁹ Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale CEE del 2 luglio 1992 n. 182.

1.3 Esclusione dalla brevettazione

Nessuna legge fornisce una definizione positiva di ciò che è possibile brevettare, per cui tutto ciò che non è espressamente escluso è ammesso alla brevettazione.

L'Art. 52 comma 2 dell'EPC (European Patent Convention) elenca ciò che non può essere considerato come invenzione, mentre l'Art. 53 EPC descrive le invenzioni che non sono brevettabili.

Secondo l'Art. 52(2) non sono brevettabili, poiché non possono essere definiti invenzioni:

- a) scoperte, teorie scientifiche, metodi matematici;
- b) creazioni estetiche;
- c) metodi per attività intellettuali, per gioco, commerciali e programmi per elaboratori;
- d) presentazioni di informazioni.

Scoperte e teorie scientifiche non possono costituire in sé oggetto di un brevetto perché non prevedono un effetto tecnico: sarà brevettabile, invece, un'invenzione che si basa su una legge fisica o chimica. È importante specificare che nel settore biotecnologico la scoperta di una sostanza o di un microrganismo pre-esistente in natura, quando associata all'identificazione della sua struttura chimica o morfologica ed all'isolamento dal contesto naturale, non è più una scoperta ma un'invenzione brevettabile. Questo è possibile poiché viene riconosciuto l'intervento umano, anche se rimangono esclusi dalla brevettazione sostanze isolate e caratterizzate di cui non sia nota la funzione.

Per "creazioni estetiche" si intendono oggetti che si distinguono solo in base all'esteriorità e per cui la valutazione è essenzialmente soggettiva: per questi la forma di protezione è quella conferita dal "modello o disegno ornamentale".

Tuttavia, nel caso in cui l'effetto estetico sia conferito mediante un nuovo processo, questo potrebbe essere brevettabile se comprendesse un'innovazione tecnica.

I metodi per attività intellettuali e per gioco non risolvono un problema tecnico quindi non sono brevettabili, ma possono essere tutelati sotto il profilo del diritto d'autore.

L'Art. 53 specifica quali invenzioni sono escluse dalla brevettabilità:

- a) invenzioni contrarie all'ordine pubblico o alla moralità;
- b) varietà vegetali o animali e processi essenzialmente biologici relativi alla loro produzione;
- c) metodi terapeutici, chirurgici e diagnostici per il trattamento del corpo umano o animale.

Qualunque soggetto tecnico il cui sfruttamento risulti contrario all'ordine pubblico o alla moralità viene escluso dalla brevettazione, indipendentemente dalla materia trattata.

Il termine "varietà vegetale" è descritto nell'EPC2000 nella Rule 26(4) come insieme vegetale di un taxon¹⁰ botanico del grado più basso conosciuto, definito in base ai caratteri risultanti da un certo genotipo o combinazione di genotipi (incroci e selezione), che sia distinto da ogni altro insieme vegetale in base all'espressione dei caratteri e che sia idoneo ad essere riprodotto. L'invenzione è brevettabile se la possibilità di attuarla non è limitata ad una particolare varietà vegetale o animale; non è concesso un brevetto in cui sia rivendicata in modo specifico una varietà avente la proprietà desiderata e caratteristiche di omogeneità e stabilità, o il cui processo di produzione sia interamente naturale e comprenda solo incrocio e selezione.

L'esclusione dei metodi terapeutici, chirurgici e diagnostici veniva imputata ad una loro mancanza di industrialità¹¹, in realtà essa riguarda la sfera etica e deriva dalla precedente esclusione dalla brevettabilità dell'intero settore medico - farmaceutico. È diffuso il timore che, se tali trattamenti fossero protetti, i medici dovrebbero chiedere licenza ai titolari dei rispettivi brevetti per attuarli e potrebbero essere influenzati da motivi economici nel prescrivere particolari terapie.

Nonostante in Europa siano esclusi dalla brevettabilità i metodi terapeutici, chirurgici e diagnostici, è comunque possibile ottenere protezione per prodotti o composizioni nuovi usati in tali procedimenti.

¹⁰ Taxon o unità tassonomica indica un raggruppamento di organismi reali, distinguibili morfologicamente e geneticamente da altri e riconoscibili come unità sistemica posta all'interno della struttura gerarchica della classificazione scientifica.

¹¹ Articolo 52 (4) EPC (European Patent Convention) 1973.

1.4 Requisiti di brevettabilità

Chi¹² realizza una invenzione ed intende brevettarla, deposita la relativa domanda direttamente presso l'UIBM (Ufficio Italiano Brevetti e Marchi), se si vuole brevettare l'invenzione anche/o a livello europeo, il deposito è presso l'EPO (European Patent Office).

La domanda sarà pubblicata entro il diciottesimo mese successivo alla data del deposito, sul Bollettino Ufficiale dell'UIBM e/o su l'OJ (Office Journal) EPO e quindi resa universalmente pubblica.

Il rilascio¹³ di un brevetto, da parte dell'Ufficio Brevetti Europeo è subordinato al superamento dell'esame della domanda presentata.

L'esame sostanzialmente consiste nella verifica della presenza dei requisiti di brevettabilità dell'invenzione.

In Europa e in tutto il mondo, i requisiti di brevettabilità dell'invenzione sono tradizionalmente :

- a) Novità
- b) Attività inventiva (originalità)
- c) Applicabilità industriale (utilità)

a) Novità (EPC, Art. 54 – CPI, Art. 46)

Un'invenzione viene considerata nuova se non è compresa nello stato della tecnica. Lo stato della tecnica è costituito da tutto ciò che è stato reso accessibile al pubblico nel territorio dello Stato o all'estero prima della data di deposito della domanda di brevetto, mediante una descrizione scritta od orale, una utilizzazione o un qualsiasi altro mezzo.

b) Attività inventiva (EPC, Art. 56 – CPI, Art. 48)

Un'invenzione implica un'attività inventiva se per una persona esperta del ramo essa non risulta in modo evidente dallo stato della tecnica.

¹² Gazzetta Ufficiale n. 52 del 4 marzo 2005 – Supplemento ordinario n. 28 “ Codice della proprietà industriale “.

¹³ Visser, D., “ The annotated European Patent Convention “ (17th edition) H. Tel, Publisher, 2009.

Per dimostrare questo requisito nell'ambito della convenzione dei brevetti europea (EPC) si applica il “problem and solution approach” che consiste nel :

- l'identificare lo stato dell'arte più vicino;
- definire il problema tecnico;
- identificare la soluzione proposta;
- valutare se l'invenzione risolve effettivamente il problema tecnico posto;
- stabilire se una persona esperta sarebbe giunta in modo ovvio all'invenzione partendo dai documenti di tecnica nota.

c) Applicazione industriale (EPC, Art. 57 – CPI, Art. 49)

Un'invenzione è considerata atta ad avere un'applicazione industriale se il suo oggetto può essere fabbricato o utilizzato in qualsiasi genere di industria, compresa quella agricola.

Non è necessario spiegare nel brevetto il modo in cui l'invenzione può essere prodotta su larga scala. È sufficiente che questo sia possibile e, per soddisfare questo requisito, si deve descrivere l'effetto tecnico dell'invenzione.

Altri requisiti sono :

d) Liceità (EPC, Art. 58 – CPI, Art.50)

Non possono costituire oggetto di brevetto le invenzioni la cui attuazione è contraria all'ordine pubblico o al buon costume. L'attuazione di un'invenzione non può essere considerata contraria all'ordine pubblico o al buon costume per il solo fatto di essere vietata da una disposizione di legge o amministrativa.

e) Sufficienza di descrizione (EPC, Art. 59 – CPI, Art. 51)

L'invenzione deve essere descritta in modo sufficientemente chiaro e completo perché ogni persona esperta del ramo possa attuarla e deve essere contraddistinta da un titolo corrispondente al suo oggetto.

2. IL REQUISITO BREVETTUALE DI NOVITA'

2.1 Definizione di Novità (EPC, Art. 54 – CPI, Art. 46)

E' nuova un'invenzione che non è compresa nello stato della tecnica. Per stato della tecnica si intende tutto ciò che è stato reso accessibile (divulgato) al pubblico nel territorio dello Stato o all'estero prima della data di deposito della domanda di brevetto, mediante una descrizione scritta od orale, una utilizzazione o un qualsiasi altro mezzo di divulgazione (esposizione in fiera, pubblicità su Internet).

È pure considerato come compreso nello stato della tecnica il contenuto di domande di brevetto italiano o di domande di brevetto europeo, così come sono state depositate, che abbiano una data di deposito anteriore a quella relativa alla domanda di brevetto in analisi e che siano state pubblicate o rese accessibili al pubblico anche in questa data o più tardi.

Tali disposizioni non escludono la brevettabilità di una sostanza o di una composizione di sostanze già compresa nello stato della tecnica, purché in funzione di una nuova utilizzazione.

E' innanzitutto essenziale definire lo Stato della tecnica quale punto di partenza per la valutazione della novità.

2.2 Stato della tecnica

Lo¹⁴ stato della tecnica viene definito come l'insieme di conoscenze che sono state rese accessibili al pubblico prima della data di deposito della domanda di brevetto. Conoscere lo stato della tecnica significa, quindi, fotografare la situazione dell'evoluzione tecnologica e dei processi di conoscenza scientifica attualizzati ad un certo momento storico.

Come descritto nel paragrafo precedente, lo stato della tecnica è costituito sia da brevetti anteriori alla data di deposito della domanda, sia da qualsiasi descrizione scritta (presente in testi scientifici, articoli di giornale, siti internet, ecc.) od orale.

¹⁴ Di Cataldo V., Vanzetti, A., “ *Manuale di diritto industriale* ” (sesta edizione) Giuffrè Editore, 2009.

Una divulgazione in cui tutti gli elementi dell'invenzione siano descritti prima della data di deposito della domanda di brevetto e che sia effettuata dovunque nel mondo, in qualsiasi lingua, toglie novità all'invenzione e rende quindi una domanda di brevetto invalida, anche se già depositata.

Per divulgazioni si intendono pubblicazioni sia di natura brevettuale che scientifica, così come brochure e dépliant pubblicitari. Una divulgazione può essere anche costituita da una semplice offerta in vendita del prodotto (per esempio su Internet) o da una descrizione sufficientemente dettagliata fatta a terzi, senza obbligo di segretezza.

E' considerata divulgazione dell'invenzione lesiva della novità, una qualsiasi descrizione dell'invenzione, volontaria o involontaria, a persone esperte del settore in grado di attuarla in maniera completa. Per contro quindi, non si ha divulgazione se l'invenzione viene trasmessa in maniera incompleta, o se gli elementi rivelati non sono sufficienti per la sua messa in opera da parte di persone esperte nel settore.

La pubblicità relativa a un nuovo prodotto costituisce una divulgazione. Al contrario, le divulgazioni complete ma effettuate in ambito di segretezza, non danneggiano la novità di invenzioni depositate successivamente.

Anche l'auto-divulgazione (divulgazione effettuata dagli stessi inventori della domanda di brevetto in tempi antecedenti il deposito della domanda) è lesiva per la novità di un successivo brevetto per invenzione dovunque tranne che negli Stati Uniti dove, per un anno intero, definito periodo di grazia (one-year grace period), l'autore della pubblicazione può comunque depositare domanda di brevetto.

Riassumendo lo stato della tecnica può comprendere :

- Brevetti o domande di brevetto
- Articoli e pubblicazioni scientifiche
- Tesi di laurea (se non "segretate ")
- Divulgazioni via Internet, a mezzo stampa, auto-divulgazioni
- Conferenze/convegni (anche presentazioni solo orali)
- Consegna di campioni a terzi (senza obblighi di riservatezza)
- Vendita del prodotto
- Esposizione in fiera

2.3 Banche dati

La comprensione dello stato della tecnica è affidata ai risultati di una ricerca effettuata da operatori specializzati, attraverso la consultazione di Banche Dati (libere o a pagamento) che hanno accesso agli archivi degli uffici brevetti praticamente di tutti gli Stati nonché alla letteratura scientifica internazionale. La ricerca consente di sapere se l'invenzione è veramente nuova ovvero non già sviluppata da altri soggetti o resa nota al pubblico prima della data di deposito della domanda in questione (Search Report).

Delle banche dati informatiche fanno uso anche gli uffici brevetti di quei Paesi che effettuano una ricerca sullo stato dell'arte come parte dell'esame di brevettabilità (EPO e USPTO tra i primi). Le Banche dati possono essere consultate con parole chiave relative agli argomenti identificati o attraverso i nomi degli inventori o dei titolari (aziende o enti).

L'esame del requisito di novità viene sostanzialmente effettuato dagli Uffici Brevetti verificando l'identità degli elementi essenziali dell'invenzione nei documenti pubblicati prima della data di deposito della domanda.

Una ricerca in banca dati è indispensabile quindi prima di depositare una domanda di brevetto, per identificare eventuali pubblicazioni evitando sia costi di deposito inutili che per meglio caratterizzare la parte innovativa di una possibile invenzione.

2.4 Nuova utilizzazione

Secondo il comma 4 dell'articolo 46 del codice di proprietà industriale, è consentita la brevettabilità di sostanze già note, quindi comprese nello stato della tecnica, a condizione che la sostanza e/o la composizione di sostanze sia in funzione di una nuova utilizzazione.

Lo stesso vale per l' articolo 54 della convenzione europea brevetti (EPC).

Il comma 4 (art.54 EPC) esprime che una sostanza (o composizione) già nota nello stato della tecnica per applicazioni esclusivamente non mediche può essere brevettata come sostanza (o composizione) per uso come medicamento.

Questo permette di brevettare un medicamento (o composizione) per l'uso in un'applicazione terapeutica (prima applicazione terapeutica) a condizione che un suo uso in qualsiasi trattamento medico non sia già stato descritto.

Per esempio i derivati difosfonici aventi una determinata formula generale, sono risultati rilevanti nel trattamento dell'osteoporosi, e sono stati brevettati semplicemente per uso come medicamento, senza specificare la cura dell'osteoporosi, dato che si trattava di una prima applicazione terapeutica.

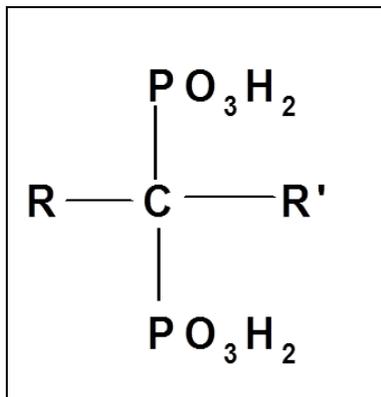


Fig. 2 – Formula generale di derivati difosfonici.

Il comma 5 (art.54 EPC) invece, definisce che una sostanza (o composizione) già nota nella tecnica per applicazioni mediche può essere brevettata per uso in una nuova, specifica applicazione medica.

Questo permette di brevettare una sostanza (o composizione), già compresa nello stato della tecnica anteriore, purché in funzione di uno specifico uso in un metodo di trattamento “medico” a condizione che tale uso non sia già stato descritto (nuovo uso medico).

La sostanza nota già utilizzata in un trattamento medico, può essere brevettata per il suo uso in un diverso trattamento medico purché quest'ultimo non sia presente nello stato della tecnica, si tratta quindi di una seconda applicazione terapeutica della sostanza nota.

Come vedremo nei capitoli successivi i fattori che identificano un nuovo uso medico possono essere :

- Una nuova malattia;
- Una nuova tipologia di paziente;
- Una nuova via di somministrazione;
- Un nuovo regime di dosaggio.

3. SECONDA APPLICAZIONE TERAPEUTICA – DECISIONE G2/08

3.1 Definizione della decisione G2/08

L'Enlarged Board of Appeal (EBA) fa parte della camera di ricorso dell'Ufficio Europeo dei Brevetti, ed ha il compito di chiarire ed interpretare importanti questioni di diritto in materia di EPC (European Patent Convention), e garantire l'applicazione uniforme del diritto brevettuale.

La¹⁵ decisione G2/08 dell'Enlarged Board of Appeal emessa il 19 febbraio 2010, rappresenta una pietra miliare per i brevetti nel settore farmaceutico, da annoverare fra le pronunce fondamentali dell'EBA in materia, ovvero le decisioni G1/83, G 5/83 e G 6/83, che dal 1985 rivoluzionarono il settore farmaceutico aprendo la strada alla brevettazione della seconda applicazione terapeutica di un medicamento. Nell'ambito dell' EPC 1973, le decisioni G1/83, G 5/83 e G 6/83 avevano già riconosciuto la brevettabilità di sostanze e composizioni note nell'arte anteriore per uso nel trattamento terapeutico di una particolare malattia, anche se erano finalizzate al trattamento della stessa malattia, a condizione che il trattamento stesso fosse nuovo ed inventivo.

Con la decisione G2/08, l'EBA conferma che il concetto di “seconda applicazione terapeutica” di un medicamento noto non si esaurisce nel mero trattamento di una nuova malattia, ma può essere indipendentemente definito da altri elementi quali per esempio la nuova tipologia del paziente, la nuova via di somministrazione, il nuovo regime di dosaggio, o il nuovo effetto tecnico soggiacente il risultato terapeutico conseguito.

Il carattere innovativo della decisione G2/08 risiede, quindi, nell'aver legittimato l'orientamento già definito da precedenti decisioni del Technical Boards of Appeal secondo il quale il trattamento noto di una certa malattia con un certo medicamento riacquista caratteristiche di novità quando tale medicamento sia utilizzato secondo un nuovo regime di dosaggio, una nuova via di somministrazione o per una nuova tipologia di pazienti.

¹⁵ Citazione del Dottor Claudio Germinario (Patent Attorney SIB- Società Italiana Brevetti).

3.2 Progresso della decisione G2/08

La¹⁶ decisione G2/08 si è sviluppata dalla valutazione e dalla combinazione delle decisioni G1/83, G 5/83 e G 6/83, e soprattutto dalla decisione T1319/04 del Technical Board of Appeal in merito al brevetto EP 0643965.

Il brevetto in questione rivendicava il trattamento terapeutico dell'iperlipidemia con la somministrazione di una dose unica di acido nicotinico una volta al giorno prima del sonno.

Una terapia già nota per la stessa malattia prevedeva la somministrazione dello stesso acido nicotinico in quantità minore più volte al giorno, questo era quanto rivendicato da documenti anteriori.

La somministrazione del farmaco noto con il nuovo regime di dosaggio, descritto nell'invenzione, cioè una volta al giorno prima di dormire, assicurava il rilascio della maggior quantità di acido nicotinico durante la fase principale di formazione di colesterolo, senza causare effetti avversi a livello epatico o del metabolismo di glucosio e acido urico, disturbi invece che potevano verificarsi con la somministrazione della sostanza nota più volte al giorno come descritto nell'arte anteriore.

La domanda di brevetto europeo originariamente presentata da Kos Life Sciences, Inc., ora Abbott Respiratorio LLC, era stata rifiutata da una decisione della divisione di esame dell'European Patent Office (EPO) del 25 settembre 2003 sulla base della mancanza di novità di cui agli articoli 54 (1) e (2) EPC 1973.

Questa decisione è stata basata sulla rivendicazione 1 del brevetto che recitava come segue :

"1. L'uso di acido nicotinico o di composti, metabolizzati ad acido nicotinico dal corpo, selezionati da un gruppo costituito da D-glucitolo esanicotinato, alluminio nicotinato, niceritrolo, d-1-alfa-tocoferolo nicotinato e alcol tartrato nicotinico, per la produzione di un medicamento a rilascio prolungato nel trattamento di iperlipidemia mediante la somministrazione di una volta al giorno prima a dormire".

¹⁶ Jones N., Ch'en F., "Needs clarity on Swiss-style claims" Europe IP Focus 2007 3rd edition UK.

La divisione di esame ritenne che l'oggetto della rivendicazione 1 era stato anticipato dalla divulgazione di documenti precedenti che contemplavano l'uso di acido nicotinico per la fabbricazione di un medicamento a rilascio prolungato per l'uso nel trattamento dell'iperlipidemia.

Per questi motivi, la Divisione di Esame affermò che la rivendicazione 1 non descriveva una caratteristica che potesse essere considerata un'ulteriore indicazione medica da cui si potesse derivare novità. Anzi, tale affermazione consisteva in un'attività medica esclusa dalla brevettabilità dall'Art. 52(4) EPC73.

Il 26 Ottobre 2004, il rappresentante legale di Kos Pharmaceuticals presentò domanda di appello contro la decisione della Divisione di Esame rispetto alla domanda di brevetto, affermando che nessuno di questi documenti prevedeva la possibilità di modificare la somministrazione dell'acido nicotinico in termine di tempo. Inoltre il rappresentante sostenne che l'assenza di effetti collaterali portasse ad una nuova applicazione terapeutica o, in alternativa, costituisse una nuova indicazione medica. Nel presente caso il nuovo schema di somministrazione era una caratteristica tecnica che poteva conferire novità dal momento che evitava effetti collaterali gravi per la salute del paziente.

Questa domanda di brevetto era ancora in attesa di decisione al 13 Dicembre 2007, la data di entrata in vigore dell'EPC 2000, quindi in base alle disposizioni transitorie, essa rientrava automaticamente nell'ambito del nuovo codice. Gli articoli che dovevano essere considerati da quel momento in poi erano il 53(c) e il 54(4) e (5) EPC2000 e non più il 52(4) dell'EPC 1973, su cui si era basata la Divisione di Esame per rifiutare la domanda di brevetto.

Il TBA¹⁷ considerò la richiesta di Appello ammissibile e valutò che nessuno dei documenti della prior art, descriveva lo schema di somministrazione incluso nella rivendicazione 1 del brevetto EP '65, ovvero di una volta al giorno prima di dormire. L'interrogativo era quindi, su un'unica questione: se la differenza nella modalità di somministrazione di un medicamento poteva essere trattata come NUOVO uso terapeutico ai fini dell'articolo 54(5) del EPC2000.

Il TBA per rispondere a tale quesito fece riferimento alla sentenza G 05/83, in cui l'EBA riconobbe esplicitamente che la somministrazione di una sostanza nota per il trattamento di una nuova malattia costituiva un'ulteriore applicazione medica del

¹⁷ Decisione del Technical Board of Appeal (TBA) del 22 Aprile 2008 – T 1319/04.

farmaco; questo, quindi, non escludeva la possibilità di derivare una seconda o ulteriore indicazione terapeutica da un'altra nuova caratteristica del farmaco come, per esempio, un nuovo regime di dosaggio.

La commissione di ricorso ammise la validità del brevetto EP 0643965 puntualizzando che non esiste alcuna ragione per considerare il “regime di somministrazione o di dosaggio” del principio attivo in maniera differente da qualsiasi altro parametro o step del metodo terapeutico, già accettato dalla giurisprudenza come elemento caratterizzante il metodo terapeutico stesso.

In altre parole, se il regime di somministrazione è nuovo, questo renderà nuovo anche il trattamento terapeutico nel quale il medicamento prodotto è utilizzato.

La decisione G2/08 chiarirà in modo definitivo la posizione dell'EPO per quanto riguarda la concessione di brevetti la cui novità si basa sulle nuove posologie di farmaci noti, per il trattamento di malattie per cui il loro uso è consolidato.

3. Sviluppo storico della giurisprudenza - decisione G2/08

L' Enlarged Board of Appeal si occupò, già prima dell'aggiornamento del EPC2000 del concetto di nuovo uso terapeutico.

Un composto noto X di cui sia già conosciuta l'attività terapeutica ma di cui si trova una nuova applicazione terapeutica, è un composto che non è nuovo ma è già diffuso come medicinale.

Essendo¹⁸ già conosciuta come medicinale, manca il requisito di novità richiesto dal vecchio EPC73 all'articolo 54, in questo caso solo il particolare metodo di trattamento è nuovo, tuttavia i metodi di trattamento del corpo umano e animale NON sono brevettabili nel diritto europeo dei brevetti secondo l'articolo 52(4) EPC 1973 che riporta :

“ I metodi chirurgici o terapeutici per il trattamento del corpo umano o animale e i metodi di diagnosi applicati al corpo umano o animale non sono considerati invenzioni suscettibili di applicazione industriale.

¹⁸ Holtz B., Vial L., “ *A brief history of Swiss-type claims*” – Supplement, Life Science Industry Focus.

Questa disposizione non si applica ai prodotti, sostanze o composizioni particolari, per l'utilizzo in uno di questi metodi ”.

Ciononostante nel 1984 l'Enlarged Board ha risolto il problema (decisione G 1/83, G 5/83, G 6/83) consentendo di utilizzare la formula Swiss type claim (rivendicazione di tipo svizzero) :

” Uso della sostanza X nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento della malattia Y”.

Questa formula soddisfa la legge, in quanto la fabbricazione garantisce l'applicabilità industriale della sostanza ed il trattamento è di una condizione patologica, e non è il trattamento del corpo umano.

La revisione dell'European Patent Convention stabilì che quando l'utilizzo di un medicamento per trattare una certa malattia è già noto, il nuovo articolo 54(5) EPC 2000, non esclude che questo medicinale sia brevettato per il suo uso in un trattamento terapeutico nuovo.

Nella vigenza del nuovo art. 54 (5) EPC 2000, il 19 febbraio 2010, l' Enlarged Board ha emesso la decisione G 08/02 e deciso in tale occasione che i richiedenti non possono più rivendicare il secondo (od ulteriori) uso terapeutico utilizzando la formula swiss type claim ma occorre utilizzare la nuova forma redazionale (EPC2000 – dicembre 2007) :

“ Uso della sostanza X nel trattamento della malattia Y”.

La decisione G2/08 acquisisce ed integra, nel contesto giuridico del testo aggiornato della Convenzione sul Brevetto Europeo (EPC2000) e in particolare dei nuovi articoli 53(c), 54(4) e 54(5), la giurisprudenza sviluppata in relazione alla rivendicazione di tipo svizzero. Tale giurisprudenza interpretava il concetto di “nuova applicazione terapeutica” e soprattutto identificava i vari elementi in grado di conferire novità ad un trattamento terapeutico.

Infine, avendo constatato che la lacuna presente nell'EPC (testo del 1973) quanto alla possibilità di proteggere la seconda applicazione terapeutica di un medicamento

è oramai colmata dal nuovo comma (5) dell'art. 54 EPC2000, l'EBA ha stabilito che la Swiss type claim non potrà più essere adottata in futuro per tale fine.

3.4 Effetti della decisione G2/08

Con la decisione G2/08 si sono ridefiniti gli elementi che conferiscono novità, in campo brevettuale, ad un secondo uso terapeutico di un medicamento già noto.

Gli elementi che identificano un nuovo uso medico possono essere :

- una nuova malattia
- una nuova via di somministrazione
- una nuova tipologia di paziente
- un nuovo regime di dosaggio

Nel capitolo successivo, sono riportati casi reali su farmaci che sono stati interessati da vicende giurisprudenziali importanti in ambito brevettuale, perché rivendicati per secondo uso terapeutico in base ad una nuova malattia (Finasteride), una nuova via di somministrazione (HCG), una nuova tipologia di paziente (Omega-3), un nuovo regime di dosaggio (Acido nicotinico, Alendronato).

4. ELEMENTI CHE POSSONO CONFERIRE NOVITA' AD UNA SECONDA APLICAZIONE TERAPEUTICA

4.1 Primo elemento: Nuova malattia

Per un composto noto di cui si conosce già una attività terapeutica ma di cui si trova una nuova applicazione terapeutica, la legge permette di poterne garantire un'ulteriore protezione brevettuale (brevetto di 2° uso terapeutico).

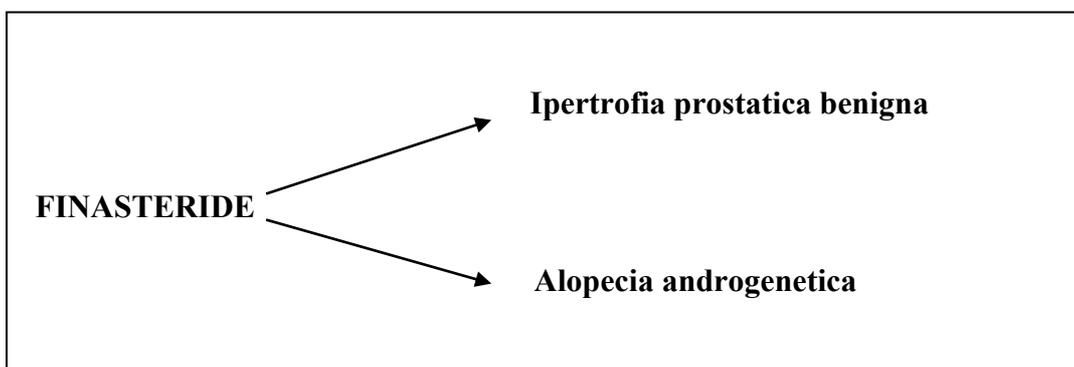
Quando l'utilizzo di un medicinale per trattare una certa malattia è già noto, l'articolo 54(5) EPC 2000 non esclude che questo medicinale possa essere brevettato per il suo uso in un trattamento terapeutico di una diversa malattia.

Il caso che presenterò è un chiaro esempio di come un composto chimico in sé non nuovo (Finasteride), che è già noto come medicinale per il trattamento di una data patologia (ipertrofia prostatica benigna), possa essere utilizzato e brevettato per il trattamento di una condizione patologica nuova (alopecia androgenetica).

4.1.1 Finasteride – Brevetto EP0724444 (11.10.1994)¹⁹

Il brevetto EP0724444 posto in analisi, rivendica l'uso di Finasteride per la preparazione di un medicamento, per somministrazione orale, utile nel trattamento di alopecia androgenetica.

L'arte anteriore, il brevetto US4760071, descrive l'utilizzo di Finasteride per la preparazione di un medicamento, per somministrazione orale, utile nel trattamento di ipertrofia prostatica benigna.



¹⁹ Data di deposito della domanda di brevetto EP0724444.

4.1.2 Stato della tecnica

Manifestazioni²⁰ fisiologiche indesiderate come acne vulgaris, seborrea, irsutismo femminile, alopecia androgenica che comprende calvizie maschili e femminili ed iperplasia prostatica benigna, sono il risultato dell'eccessiva stimolazione androgenica, causata da un accumulo di testosterone o di ormoni androgeni simili, nel sistema metabolico.

I primi tentativi di fornire un agente chemioterapico per contrastare i risultati della iperstimolazione hanno portato alla scoperta di diversi antiandrogeni steroidei, per esempio, gli estrogeni che non solo contrastano l'effetto degli androgeni ma hanno anche un effetto femminilizzante; sono stati inoltre, sviluppati anche antiandrogeni non steroidei come il 4-nitro-3-trifluoromethylisobutiranilide. Tuttavia, questi prodotti, anche se privi di effetti ormonali, competono con tutti gli androgeni naturali per i siti recettoriali, e quindi hanno la tendenza a rendere femminile un ospite maschile o un feto maschio di un ospite femmina e / o avviare effetti di retroazione che causerebbero l'iperstimolazione sui testicoli.

Il principale mediatore dell'attività androgenica in alcuni organi bersaglio, ad esempio, la prostata, è 5-alfa-diidrotestosterone ("DHT"), formato localmente mediante l'azione del 5-alfa testostero reduttasi.

Il 5-alfa reduttasi è un enzima deputato alla conversione del testosterone in diidrotestosterone, quest'ultimo, rappresenta l'ormone androgeno più potente dell'organismo e la sua attività è 4-5 volte superiore rispetto a quella del testosterone. Come anticipato, il DHT viene prodotto grazie all'azione dell'enzima 5-alfa reduttasi che riduce a legame semplice il doppio legame esistente tra il carbonio 4 ed il carbonio 5. Questa piccola modifica aumenta notevolmente l'affinità del diidrotestosterone per i recettori androgeni, potenziandone, di conseguenza, l'attività.

²⁰ Biggio, G., Gorea, T. A., " *Farmacologia principi base* " principi base ed applicazioni terapeutiche, Minerva Medica editore, 2011.

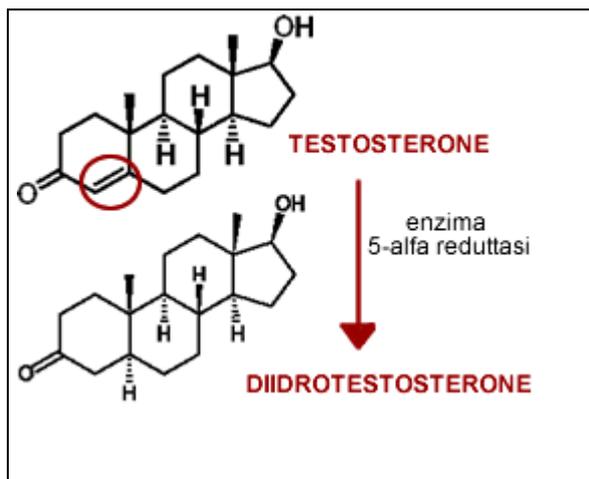


Fig. 3 – Conversione da testosterone a diidrottestosterone.

Esistono due isoenzimi di 5-alfa riduttasi, uno che interagisce nei tessuti cutanei soprattutto nel tessuto del cuoio capelluto, il quale è convenzionalmente definito 5-alfa riduttasi 1 (o di tipo 1) ed un secondo che agisce principalmente all'interno del tessuto prostatico è definito 5-alfa riduttasi 2 (o di tipo 2).

Gli inibitori dei due isoenzimi serviranno a prevenire o ridurre i sintomi dell'iperstimolazione androgenica in tali organi.

Il meccanismo d'azione degli inibitori enzimatici della 5-alfa riduttasi consiste nell'instaurare un legame chimico con l'enzima, diminuendone così l'attività.

La *Finasteride* (N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-(5 α ,17 β)-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide), prodotto da Merck & Co., Inc., con il nome commerciale di Proscar, è un inibitore della 5-alfa riduttasi di tipo 2 noto per essere utile per la cura di condizioni di iperandrogenismo, in particolare di ipertrofia prostatica benigna.

Il farmaco è indicato per il trattamento della ipertrofia della prostata (o iperplasia benigna della prostata), in quanto determina una regressione dell'ingrossamento della prostata, migliorando il flusso delle urine e la sintomatologia associata.

Finasteride inibisce la testosterone 5-alfa riduttasi di tipo 2, forse per interazioni del terminale ter-butilico. Pur assodata la relazione, non si conoscono infatti con sufficiente sicurezza scientifica le ragioni chimico-biologiche alla base di tale interazione. La molecola sembra comunque inibire uno dei due sottotipi di 5-alfa

reduzzasi legandosi ad esso ed impedendo al testosterone di trasformarsi in diidrotestosterone (DHT).

Ciò produce un abbassamento dei valori del DHT e un aumento dei valori del testosterone plasmatici, questi seppur aumentati, rimangono entro i limiti fisiologici. Dal punto di vista della seguente analisi, che ha come obiettivo la valutazione del requisito di novità sulla base di una nuova malattia, l'arte anteriore rilevante è rappresentata dal brevetto US4760071 il quale garantisce la protezione dell'uso di Finasteride per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna.

L'invenzione oggetto del brevetto americano concerne in un metodo per trattare la condizione iperandrogenica, in particolare, l'ipertrofia prostatica benigna, comprendente la somministrazione orale di Finasteride ad un dosaggio di 5, 10, 25, 50, 100, 150, 250 o 500 mg da regolare in base alla sintomatologia del paziente.

Preferibilmente l'intervallo va da circa 1 a 7 mg / kg di peso corporeo al giorno, solitamente è di 5 mg al giorno.

Quindi, il brevetto in analisi EP'44 e l'arte anteriore US'71 rivendicano l'uso dello stesso medicamento ovvero, Finasteride, per il trattamento di due malattie diverse quali ipertrofia prostatica benigna ed alopecia androgenetica.

4.1.3 Invenzione

L'invenzione oggetto del brevetto EP'44 riguarda la seconda (o ulteriore) applicazione terapeutica di Finasteride (nome commerciale Propecia) nel trattamento di alopecia androgenetica.

Si è pensato di utilizzare il farmaco per la cura di una diversa malattia, rispetto all'arte anteriore, quale l'alopecia androgenetica in quanto il DHT è uno dei fattori primari responsabili delle calvizie nei maschi, dato che si lega al bulbo pilifero del capello, atrofizzandolo.

Nel trattamento di alopecia androgenetica, che comprende sia calvizie femminili e maschili, e altre condizioni iperandrogeniche, tra l'altro sarebbe desiderabile somministrare la dose più bassa possibile di un composto farmaceutico ad un paziente ed ancora mantenere l'efficacia terapeutica.

Alla base di tale invenzione vi è la scoperta sorprendente ed inaspettata che un basso dosaggio giornaliero di Finasteride è particolarmente utile nel trattamento di alopecia androgenetica.

La presente invenzione prevede, quindi, l'impiego di tale sostanza per la preparazione di un medicamento adatto per la somministrazione orale in cui la quantità di dosaggio varia circa da 0,05 a 1 mg.

Il trattamento di alopecia androgenetica, con Finasteride, favorisce la crescita dei capelli, ciò è dimostrato dai risultati ottenuti dalla procedura di macrofotografia e fotografia globale per la rilevazione dello sviluppo dei capelli (esempio 4 del testo brevettuale).

Procedura di macrofotografia

Nelle²¹ fotografie cliniche, l'unica variabile consentita è la conta dei capelli; l'emulsione della pellicola, l'illuminazione, l'inquadratura e la riproduzione sono mantenuti costanti.

All'inizio dello studio il bordo anteriore della zona calva di ciascun paziente è stato tratteggiato utilizzando una macchina da tatuaggio commerciale o manualmente con ago ed inchiostro. All'interno dell'area tratteggiata in una regione di circa un pollice quadrato di dimensione, sono stati tagliati i peli corti presenti e rimossi dalla zona da fotografare.

Al termine di sei mesi di trattamento con Finasteride è stata svolta una prima analisi sui soggetti sottoposti allo studio che consiste nel porre a livello dello stesso bordo anteriore della zona calva una carta trasparente e, con un pennarello, segnare un punto nero su ogni capello visibile.

La mappa trasparente è stata confrontata con la stampa fotografica per la conta dei capelli combinando l'analisi dell'immagine con l'assistenza del computer.

È stata eseguita una seconda analisi al termine dei 12 mesi di trattamento con Finasteride e dai risultati ottenuti si è dimostrato che l'utilizzo del farmaco, ad un dosaggio di 1 mg al giorno, ha favorito, nei pazienti sottoposti alla sperimentazione clinica, la crescita dei capelli.

²¹ Traduzione del testo brevettuale EP0724444.

Procedura di fotografia globale

Nelle fotografie cliniche, l'unica variabile consentita è l'aspetto della zona calva, qualsiasi altro elemento estraneo (abbigliamento, mobili, pareti, ecc.) è stato eliminato dal campo fotografico. Ciascun paziente all'inizio dello studio è stato fotografato con la testa in una posizione fissa (determinata dal dispositivo stereotassico fornito) in modo da non oscurare la zona calva.

In seguito alle analisi rilevate dopo 6 mesi e 12 mesi dal trattamento con Finasteride, attraverso la stessa metodologia descritta per la procedura di macrofotografia, si è dimostrato che la somministrazione del farmaco, in dosi al giorno per paziente, per esempio, di 1 mg / giorno, è utile nel trattamento di alopecia androgenetica, e promuove la crescita di capelli in pazienti in questa condizione patologica.

Riporto qui di seguito, l'intero documento riguardante il brevetto in analisi EP0724444



(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

- (45) Date of publication and mention of the grant of the patent: **06.08.1997 Bulletin 1997/32**
- (21) Application number: **94930701.1**
- (22) Date of filing: **11.10.1994**
- (51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/58**, A61K 7/06
- (86) International application number: **PCT/US94/11507**
- (87) International publication number: **WO 95/10284 (20.04.1995 Gazette 1995/17)**

(54) **METHOD OF TREATING ANDROGENIC ALOPECIA WITH 5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS**
VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON ANDROGENER LOPECIA MIT 5-ALPHA-REDUKTASE-HEMMERN
TRAITEMENT DE L'ALOPECIE ANDROGENE PAR DES INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA REDUCTASE

- (84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE
Designated Extension States:
LT SI
- (30) Priority: **15.10.1993 US 138520**
17.03.1994 US 214905
- (43) Date of publication of application:
07.08.1996 Bulletin 1996/32
- (60) Divisional application: **97200134.1**
- (73) Proprietor: **Merck & Co., Inc.**
Rahway New Jersey 07065-0900 (US)
- (72) Inventors:
• **GORMLEY, Glenn J.**
Westfield, NJ 07090 (US)
• **KAUFMAN, Keith D.**
Westfield, NJ 07090 (US)
• **STONER, Elizabeth**
Westfield, NJ 07090 (US)
• **WALDSTREICHER, Joanne**
Scotch Plains, NJ 07076 (US)
- (74) Representative: **Cole, William Gwyn**
European Patent Department,
Merck & Co., Inc.,
Terlings Park,
Eastwick Road
Harlow, Essex CM20 2QR (GB)
- (56) References cited:
EP-A- 0 285 382
- **J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB.**, vol.74, no.2, 1992 pages 345 - 350 A.R. DIANI 'Hair growth effects of oral administration of finasteride, a 5alpha-reductase inhibitor, alone and in combination with topical minoxidil in the balding stump-tail macaque.'
 - **J. STEROID BIOCHEM. MOL. BIOL.**, vol.44, no.2, February 1993 pages 121 - 131 T.N. MELLIN 'Azasteroids as inhibitors of testosterone 5alpha-reductase in mammalian skin.'
 - **J. STEROID BIOCHEM. MOL. BIOL.**, vol.37, no.3, 1990 pages 375 - 378 E. STONER 'The clinical development of a 5alpha-reductase inhibitor, finasteride.'
 - **J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB.**, vol.79, no.3, September 1994 pages 703 - 706 A.L. DALLOB 'The effect of finasteride, a 5alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness.'
 - **J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB.**, vol.74, no.3, 1992 J.D. MCCONNELL 'Finasteride, an inhibitor of 5alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia.'

EP 0 724 444 B1

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

Description

Certain undesirable physiological manifestations, such as acne vulgaris, seborrhea, female hirsutism, androgenic alopecia which includes female and male pattern baldness, and benign prostatic hyperplasia, are the result of hyperandrogenic stimulation caused by an excessive accumulation of testosterone ("T") or similar androgenic hormones in the metabolic system. Early attempts to provide a chemotherapeutic agent to counter the undesirable results of hyperandrogenicity resulted in the discovery of several steroidal antiandrogens having undesirable hormonal activities of their own. The estrogens, for example, not only counteract the effect of the androgens but have a feminizing effect as well. Non-steroidal antiandrogens have also been developed, for example, 4'-nitro-3'-trifluoromethylisobutyranilide. See Neri, *et al.*, *Endocrinol.* **1972**, 91 (2). However, these products, though devoid of hormonal effects, compete with all natural androgens for receptor sites, and hence have a tendency to feminize a male host or the male fetus of a female host and/or initiate feed-back effects which would cause hyperstimulation of the testes.

The principal mediator of androgenic activity in some target organs, e.g. the prostate, is 5 α -dihydrotestosterone ("DHT"), formed locally in the target organ by the action of testosterone-5 α -reductase. Inhibitors of testosterone-5 α -reductase will serve to prevent or lessen symptoms of hyperandrogenic stimulation in these organs. See especially United States Patent No. 4,377,584 assigned to Merck & Co., Inc., issued March 22, 1983. It is now known that a second 5 α -reductase isozyme exists, which interacts with skin tissues, especially in scalp tissues. See, e.g., G. Harris, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 89, pp. 10787-10791 (Nov. 1992). The isozyme that principally interacts in skin tissues is conventionally designated as 5 α -reductase 1 (or 5 α -reductase type 1), while the isozyme that principally interacts within the prostatic tissues is designated as 5 α -reductase 2 (or 5 α -reductase type 2).

Finasteride (17 β -(N-tert-butylcarbamoyl)-4-aza-5 α -androst-1-ene-3-one), which is marketed by Merck & Co., Inc. under the tradename PROSCAR[®], is an inhibitor of 5 α -reductase 2 and is known to be useful for the treatment of hyperandrogenic conditions. See e.g., U.S. Patent No. 4,760,071. Finasteride is currently marketed in the United States and worldwide for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Finasteride's utility in the treatment of androgenic alopecia and prostatic carcinoma is also disclosed in the following documents: EP 0 285,382, published 5 October 1988; EP 0 285 383, published 5 October 1988; Canadian Patent no. 1,302,277; and Canadian Patent no. 1,302,276. The specific dosages exemplified in the above-noted disclosures varied from 5 to 2000 mg per patient per day.

In the treatment of androgenic alopecia, which includes both female and male pattern baldness, and other hyperandrogenic conditions, it would be desirable

to administer the lowest dosage possible of a pharmaceutical compound to a patient and still maintain therapeutic efficacy. Applicants have surprisingly and unexpectedly discovered that a low daily dosage of finasteride is particularly useful in the treatment of androgenic alopecia.

This invention provides the use of finasteride for the preparation of a medicament adapted for oral administration for the treatment of androgenic alopecia in a person wherein the dosage amount is about 0.05 to 1mg. Treatment and/or reversal of androgenic alopecia promotes hair growth. The medicament may be administered in a dosage of from 0.05 to 1.0mg/day, for example 0.05, 0.1, 0.15 or 0.2mg/day. The compound finasteride is currently available as a prescription pharmaceutical from Merck & Co. Inc. The synthesis of finasteride is described in US Patent 4,760,071. A further synthesis of finasteride is described in *Synthetic Communications*, 30 (17), p. 2683-2690 (1990).

The present invention has the objective of providing medicaments for the treatment of androgenic alopecia, including male pattern baldness and female pattern baldness, administration of finasteride in a dosage amount from about 0.05 to 1 mg/day. The invention is further illustrated by dosages of about 0.05 to 0.2 mg/day and specifically dosages of about 0.05, 0.1, 0.15 and 0.2 mg/day. Exemplifying the invention are dosages of 0.05 and 0.2 mg/day. The term "treating androgenic alopecia" is intended to include the arresting and/or reversing of androgenic alopecia, and the promotion of hair growth. Also, finasteride can be used in combination with a potassium channel opener, such as minoxidil or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of androgenic alopecia, including male pattern baldness. The finasteride and the potassium channel opener can be given via different administration routes; for example, finasteride may be administered orally while the potassium channel opener may be administered topically.

The compositions containing finasteride as the active ingredient for use in the treatment of the above-noted hyperandrogenic conditions can be administered in a wide variety of therapeutic dosage forms in conventional vehicles for systemic administration. For example, the compounds can be administered in such oral dosage forms as tablets, capsules (each including timed release and sustained release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, solutions, suspensions, syrups and emulsions. For oral administration, for example, the compositions can be provided in the form of scored or unscored tablets containing 0.05, 0.1, 0.2 and 1.0 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated.

Advantageously, compounds of the present invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three or four times daily.

The dosage regimen utilizing the compounds of the

present invention is selected in accordance with a variety of factors including type, species, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular compound thereof employed. A physician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter, arrest or reverse the progress of the condition. Optimal precision in achieving concentration of drug within the range that yields efficacy without toxicity requires a regimen based on the kinetics of the drug's availability to target sites. This involves a consideration of the distribution, equilibrium, and elimination of a drug.

The composition, comprising finasteride, may also comprise suitable pharmaceutical diluents, excipients or carriers (collectively referred to herein as "carrier" materials) suitably selected with respect to the intended form of administration, that is, oral tablets, capsules, elixirs, syrups and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices.

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water and the like. Capsules containing the product of this invention can be prepared by mixing an active compound of the present invention with lactose and magnesium stearate, calcium stearate, starch, talc, or other carriers, and placing the mixture in gelatin capsule. Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with conventional tableting ingredients such as calcium phosphate, lactose, corn starch or magnesium stearate. Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like.

The liquid forms in suitably flavored suspending or dispersing agents such as the synthetic and natural gums, for example, tragacanth, acacia, methyl-cellulose and the like. Other dispersing agents which may be employed include glycerin and the like. For parenteral administration, sterile suspensions and solutions are desired. Isotonic preparations which generally contain suitable preservatives are employed when intravenous administration is desired.

EXAMPLE 1

Finasteride is known to occur in two distinct polymorphic crystal forms, termed "Form I" and "Form II". Form I is the marketed form of finasteride as a 5 mg tablet (PROSCAR®).

Finasteride Form I can be prepared by dissolving finasteride in glacial acetic acid (ca. 100 mg/ml) and adding water with stirring until the weight % of water equals or exceeds 84%. The resulting solid phase is collected by filtration and dried under vacuum and at about 50°C. The resulting Form I is characterized by a differential scanning calorimetry (DSC) curve, at heating rate of 20°C/min and in a closed cup, exhibiting a minor endotherm with a peak temperature of about 232°C, an extrapolated onset temperature of about 223°C with an associated heat of about 11 joules/gm and by a major melting endotherm with a peak temperature of about 261°C, an extrapolated onset temperature of about 258°C with an associated heat of about 89 J/gm. The x-ray powder diffraction pattern is characterized by d-spacings of 6.44, 5.69, 5.36, 4.89, 4.55, 4.31, 3.85, 3.59 and 3.14. The FT-IR spectrum shows bands at 3431, 3237, 1692, 1666, 1602 and 688 cm⁻¹. The solubilities in water and cyclohexane at 25°C are 0.05±0.02 and 0.27±0.05 mg/gm respectively. In addition, Form I of finasteride can be prepared by recrystallization from dry (H₂O <1mg/ml) ethyl acetate and isopropyl acetate. The isolated solids are dried under vacuum at about 50°C and have the same physical characterization data as given above.

EXAMPLE 2

Form II of finasteride can be prepared by dissolving finasteride in glacial acetic acid (ca. 100 mg/ml) and adding water with stirring until the weight % of water equals about 75% but not in excess of 80%. The resulting solid phase is collected by filtration and dried under vacuum and at about 100°C. The resulting Form II is characterized by a DSC curve, at heating rate of 20°C/min and in a closed cup, exhibiting a single melting endotherm with a peak temperature of about 261°C, an extrapolated onset temperature of about 258°C with an associated heat of about 89 J/gm. The x-ray powder diffraction pattern is characterized by d-spacings of 14.09, 10.36, 7.92, 7.18, 6.40, 5.93, 5.66, 5.31, 4.68, 3.90, 3.60 and 3.25. The FT-IR spectrum shows bands at 3441, 3215, 1678, 1654, 1597, 1476 and 752 cm⁻¹. The solubilities in water and cyclohexane at 25°C are 0.16±0.02 and 0.42±0.05 mg/gm respectively. In addition, Form II of finasteride can be prepared by recrystallization from ethyl acetate containing between 2 to 30 mg/ml of water and isopropyl acetate containing between 2 to 15 mg/ml of water. The isolated solids are dried under vacuum at about 80°C and have the same physical characterization data as given above. Form II can also be prepared by heating Form I up to about 150°C, holding for about one hour and cooling

back to room temperature. The Form II prepared in this manner has the same physical characterization data as given above.

EXAMPLE 3

Preparation of Human prostatic 5 α -reductase.

Samples of human tissue were pulverized using a freezer mill and homogenized in 40 mM potassium phosphate, pH 6.5, 5 mM magnesium sulfate, 25 mM potassium chloride, 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride, 1 mM dithiothreitol (DTT) containing 0.25 M sucrose using a Potter-Elvehjem homogenizer. A crude nuclear pellet was prepared by centrifugation of the homogenate at 1,500xg for 15 min. The crude nuclear pellet was washed two times and resuspended in two volumes of buffer. Glycerol was added to the resuspended pellet to a final concentration of 20%. The enzyme suspension was frozen in aliquots at -80°C. The prostatic reductases were stable for at least 4 months when stored under these conditions.

5 α -reductase assay

The reaction mixture for the type 2 5 α -reductase contained 40 mM sodium citrate, pH 5.5, 0.3 μ M [7-³H]-testosterone, 1 mM dithiothreitol and 500 μ M NADPH in a final volume of 100 μ l. Typically, the assay was initiated by the addition of 50-100 μ g prostatic homogenate and incubated at 37°C. After 10-50 min the reaction was quenched by extraction with 250 μ l of a mixture of 70% cyclohexane: 30% ethyl acetate containing 10 μ g each DHT and T. The aqueous and organic layers were separated by centrifugation at 14,000 rpm in an Eppendorf microfuge. The organic layer was subjected to normal phase HPLC (10 cm Whatman partisil 5 silica column equilibrated in 1 ml/min 70% cyclohexane: 30% ethyl acetate; retention times: DHT, 6.8-7.2 min; androstenediol, 7.6-8.0 min; T, 9.1-9.7 min). The HPLC system consisted of a Waters Model 680 Gradient System equipped with a Hitachi Model 655A autosampler, Applied Biosystems Model 757 variable UV detector, and a Radiomatic Model A120 radioactivity analyzer. The conversion of T to DHT was monitored using the radioactivity flow detector by mixing the HPLC effluent with one volume of Flo Scint 1 (Radiomatic). Under the conditions described, the production of DHT was linear for at least 25 min. The only steroids observed with the human prostate preparation were T, DHT and androstenediol.

Inhibition studies

Compounds were dissolved in 100% ethanol. IC₅₀ values represent the concentration of inhibitor required to decrease enzyme activity to 50% of the control. IC₅₀ values were determined using a 6 point titration where the concentration of the inhibitor was varied from 0.1 to

1000 nM.

EXAMPLE 4

5 Macrophotography And Global Photography Procedure For Detection Of Hair Growth

A. Macrophotographic Procedure

10 Location: ID card
Haircount target area
Equipment: Film: Kodak-T-max 24 exposure each of same emulsion lot number
Camera: Nikon N-6000
15 Lens: Nikkor 60 mm f2.8
Flashes: Nikon SB-21B Macroflash
Device: registration device

Photographic Procedure:

20 In these clinical photographs, the only variable allowed is the haircount. Film emulsion, lighting, framing, exposure, and reproduction ratios are held constant.

- 25
1. The haircount area on the patient is prepared as follows: A small (~1mm) dot tattoo is placed at the beginning of the study at the leading edge of the bald area directly anterior to the center of the vertex bald spot, using a commercial tattooing machine or manually (needle and ink). An area approximately one square inch in size, centered at the tattoo at the leading edge of the balding area, is clipped short (~2mm). Cut hairs are removed from the area to be photographed, using tape. Compressed air and/or ethanol wipes may also be used to facilitate removal of cut hairs.
 2. Magnification: Each lens supplied has a fixed reproduction ratio of 1:1.2.
Aperture: Every photograph is taken at f/22.
Film: T-Max 100 (24 exposure) is used.
 3. Patient's haircount target area. Three exposures (-2/3, 0, and +2/3 f-stop).

30
35
40
45
50 A trained technician places a transparency over the photographic print and, using a felt tip pen, places a black dot over each visible hair. The dot map transparency is then counted using image analysis with computer assistance.

Photographs are coded with a random number corresponding to study site, visit number and patient allocation number to insure blinding to time. At Month 6, baseline and Month 6 photographs are counted and data analyzed for interim analysis. At Month 12, baseline, Month 6 and Month 12 photographs are counted and data analyzed for the primary endpoint.

Methodology for detection of hair growth is also

described in Olsen, E.A. and DeLong, E., *J. American Academy of Dermatology*, Vol. 23, p. 470 (1990).

B. Global Photographic Procedure

Locations: Color card/patient Id
Global photograph
Equipment: Film: Kodachrome KR-64 24 exposure
each of same emulsion lot number
Camera: Nikon N-6000
Lens: Nikkor 60 mm f2.8
Flashes: Nikon SB-23

Photographic Procedure

In these clinical photographs, the only variable allowed is the global area's appearance. Anything extraneous to the area (clothing, furniture, walls, etc.) is eliminated from the fields to be photographed.

1. Patients will have global photographs taken prior to hair clipping with the head in a fixed position (determined by the supplied stereotactic device). Hair on the patient's head is positioned consistently so as to not obscure the bald area.
2. Magnification: Each lens supplied has a fixed reproduction ratio of 1:6.
Aperture: Every photograph will be taken at f/11.
Film: Kodachrome (24 exposure) is used.
3. Patient's global photographs. Three exposures at zero compensation.

Using the above-described methodology, it can be shown that administration of finasteride, in dosages per day per patient of, for example, 1 mg/day or 0.2 mg/day, are useful in the treatment of androgenic alopecia, and promote hair growth in patients with this condition.

EXAMPLE 5

In another test, finasteride was orally administered for 6 weeks to men with male pattern baldness at doses of 0.2 mg/day and 1.0 mg/day (and, for comparison, 5.0 mgs/day). The results of this test showed a significant reduction in DHT content in scalp tissue of the test participants.

Claims

1. The use of 17 β -(N-tert-butylcarbonyl)-4-aza-5-alpha-androst-1-ene-3-one for the preparation of a medicament for oral administration useful for the treatment of androgenic alopecia in a person and wherein the dosage amount is about 0.05 to 1.0 mg.
2. The use as claimed in claim 1 wherein the dosage

is 1.0 mg.

3. The use as claimed in claim 1 or 2 wherein the treatment is of male pattern baldness.

Patentansprüche

1. Die Verwendung von 17 β -(N-tert-Butylcarbonyl)-4-aza-5-alpha-androst-1-en-3-on zur Herstellung eines Medikaments zur oralen Verabreichung, das zur Behandlung von androgener Alopezie bei einer Person geeignet ist, und bei der die Dosismenge etwa 0,05 bis 1,0 mg beträgt.
2. Die wie in Anspruch 1 beanspruchte Verwendung, bei der die Dosis 1,0 mg beträgt.
3. Die wie in Anspruch 1 oder 2 beanspruchte Verwendung, bei der Alopezie des männlichen Typs behandelt wird.

Revendications

1. Utilisation de la 17 β (N-tert-butylcarbonyl)-4-aza-5-alpha-andros-1-ène-3-one pour la préparation d'un médicament pour l'administration orale, utile pour le traitement de l'alopecie androgénique sur une personne et dans laquelle la quantité d'administration est d'environ 0,05 à 1,0 mg.
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la posologie est de 1,0 mg.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le traitement est celui de l'alopecie hippocratique.

4.1.4 Novità del brevetto EP0724444

Lo scopo della corrente analisi è quello di valutare, rispetto all'anteriorità precedente, se l'invenzione proposta dal brevetto EP'44 presenta il requisito di novità, sulla base della diversa tipologia di malattia.

La presente invenzione prevede l'impiego di Finasteride per la preparazione di un medicamento adatto per la somministrazione orale, per il trattamento di alopecia androgenetica.

L'arte anteriore, ovvero il brevetto americano US'71, si riferisce all'uso di Finasteride per la preparazione di un medicamento adatto per la somministrazione orale, per il trattamento di ipertrofia prostatica benigna.

Di conseguenza la differenza tra l'invenzione e l'arte anteriore è che la domanda di brevetto EP'44 è diretta al trattamento di una diversa patologia (alopecia androgenetica).

Per²² verificare che sia presente il requisito di novità come definito dall'articolo 46 del codice di proprietà industriale, è necessario che l'invenzione oggetto del brevetto in analisi non sia compresa nello stato della tecnica. Ciò può essere confermato dal fatto che, seppur entrambi i brevetti rivendicano l'uso di una stessa sostanza, nella rivendicazione 2 del testo brevettuale della prior art, tra tutte le patologie elencate che possono essere trattate con Finasteride, l'alopecia androgenetica non è descritta.

Oltre a questo primo lato positivo, si deve tener conto di un secondo e più significativo aspetto.

Secondo l'articolo 46 del codice di proprietà industriale, è ammessa la possibilità di brevettare una sostanza già nota ovvero una composizione di sostanze già compresa nello stato della tecnica se in funzione di una nuova utilizzazione.

Risulta chiaro che la novità del brevetto in analisi è rappresentata dall'uso terapeutico differente.

²² De Benedetti, F., Ghidini, G., "Codice della proprietà industriale" commento della normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione, 2006.

<p>11</p> <p>stirred at room temperature overnight. The solid was separated by filtration and the filtrate was treated with 2,4,4-trimethyl-2-pentylamine (t-octylamine). This solution stood at room temperature for 64 hours. A small amount of solid was removed and the solution was washed successively with 10% aqueous sodium hydroxide, water, 10% hydrochloric acid and saturated aqueous sodium chloride. After drying and concentration the crude product was eluted through 240 g of silica gel with 3:7 acetone-dichloromethane to give 5.5 g of the product, m.p. 250°-251° C.</p> <p style="text-align: center;">EXAMPLE 5E</p> <p>Example 5D is repeated using t-butylamine in place of 2,2,4-trimethyl-2-pentylamine to obtain N-t-butyl</p>	<p>4,760,071</p>	<p>12</p> <p>3-oxo-4-aza-5α-androstane-17β-carboxamide, m.p. 274°-276° C.</p> <p>What is claimed is:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 17β(N-t-butylcarbamoyl)-4-aza-5α-androst-1-en-3-one. 2. A method of treating the hyperandrogenic condition of acne vulgaris, seborrhea, femal hirsutism, and benign prostatic hypertrophy comprising administration to a patient in need of such treatment of a therapeutically effective amount of the compound of claim 1. 3. A method of inhibiting testosterone 5α-reductase in a patient in need of such inhibiting treatment, comprising administration to such a patient of a therapeutically effective amount of the compound of claim 1. 4. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of the compound claim 1. <p style="text-align: center;">* * * * *</p>
	20	

Fig.4 – Rivendicazione 2 del brevetto americano US 4760071.

L'utilizzo di Finasteride nel trattamento di una diversa malattia quale l'alopecia androgenetica permette di garantire come vantaggio tecnico quello di favorire la crescita dei capelli nei pazienti trattati.

Alla luce dei dati riscontrati, il brevetto in analisi è stato concesso, ed è stato riconosciuto, sopra il brevetto americano, il requisito di novità.

4.2 Secondo elemento: Nuova via di somministrazione

La decisione G2/08 dell'EBA (Enlarged Board of Appeal) ha confermato una ricca giurisprudenza EPO precedente, secondo la quale che il concetto brevettuale di “seconda applicazione terapeutica” di un medicamento noto non si esaurisce nel mero trattamento di una nuova malattia, ma può essere indipendentemente definito da altri elementi quali per esempio nuovo regime di dosaggio, nuova tipologia di paziente, nuova via di somministrazione, nuovo effetto tecnico soggiacente il risultato terapeutico conseguito.

La scelta di una via di somministrazione è molto importante, perché può influenzare tutto il processo farmacocinetico della molecola introdotta nell'organismo, di conseguenza anche gli effetti biologici e/o eventuali effetti collaterali correlati all'assunzione della sostanza stessa.

Diventa evidente che, una nuova via di somministrazione di un farmaco per il trattamento di una data patologia, possa garantire vantaggi e/o svantaggi nuovi e diversi rispetto ad una altra via di somministrazione, pur mantenendo uno stesso o simile profilo terapeutico.

Il caso che presenterò è un chiaro esempio di come adottando una diversa via di somministrazione (via sottocutanea) per una stessa sostanza, si ottengano effetti biologici paragonabili, in termini di efficacia terapeutica, alla via precedentemente utilizzata (via intramuscolo), ma con benefici in più che ne permettono la protezione brevettuale.

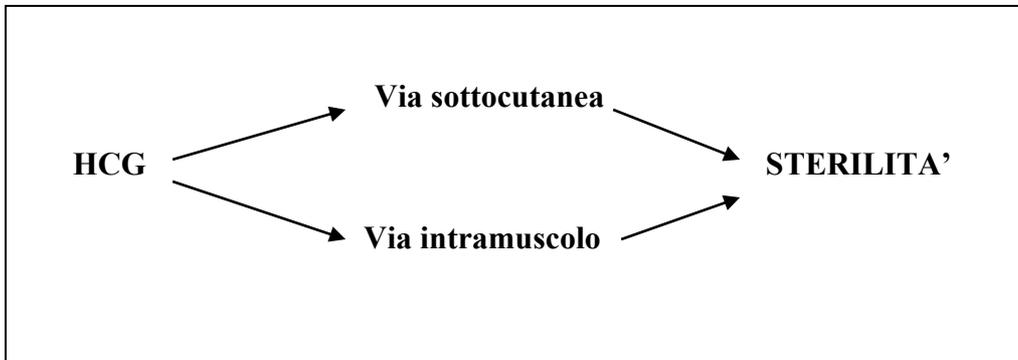
4.2.1 HCG (Human chorionic gonadotropin) o gonadotropina corionica – Brevetto EP 0290644 (12.05.1987)²³

Il brevetto EP0290644 posto in analisi, rivendica l'uso di gonadotropina corionica umana per la fabbricazione di un medicamento a rilascio immediato per il trattamento di sterilità o disordini sessuali maschili. Il medicamento è somministrato attraverso via sottocutanea.

L'arte anteriore, il brevetto francese FRM2608 e un capitolo del testo scientifico “Remington's Pharmaceutical Sciences” 1980, descrive l'uso di HCG per la

²³ Data di deposito della domanda di brevetto EP0290644.

produzione di un medicamento per il trattamento di sterilità o disordini sessuali maschili. Il medicamento è somministrato attraverso via intramuscolo.



4.2.2 Stato della tecnica

Le²⁴ gonadotropine sono ormoni in grado di regolare l'attività delle gonadi o, più semplicemente, le funzioni degli organi riproduttivi maschili e femminili. A questa famiglia appartengono tre ormoni: FSH o ormone follicolo-stimolante, LH o ormone luteinizzante e HCG o gonadotropina corionica umana.

La gonadotropina corionica umana è secreta da particolari cellule della placenta durante la gravidanza, con lo scopo di prolungare l'effetto stimolante dell'ormone LH sulla sintesi di progesterone da parte del corpo luteo.

In terapia, l'HCG viene utilizzata per stimolare la produzione degli ormoni sessuali sia nel maschio che nella femmina e/o per aumentare la fertilità.

Dal punto di vista della seguente analisi, che ha come obiettivo la valutazione del requisito di novità sulla base di una nuova via di somministrazione, l'arte anteriore rilevante è rappresentata da il brevetto francese FR-M-2 608 ed un capitolo del testo "Regmington's Pharmaceutical Sciences, 1980".

Il brevetto francese si riferisce a preparati di gonadotropine ottenute dalle urine con una lunga attività d'azione. Il deposito di questi complessi di HCG e zinco,

²⁴ Aicardi, G., Carabelli, V., " *Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati* " Edises, 2008.

somministrati per via intramuscolare, è ritenuto utile nel trattamento dei disordini sessuali maschili.

Il capitolo del testo “Regmington’s Pharmaceutical Sciences, 1980” a pagina 894 descrive la somministrazione intramuscolo di HCG a rilascio non prolungato per il trattamento di criptorchidismo²⁵ nei ragazzi.

HCG è stato clinicamente utile per un certo numero di anni per il trattamento dei disordini sessuali e dell’infertilità maschile e femminile, finora la sua somministrazione è stata effettuata esclusivamente mediante iniezione intramuscolare.

L’invenzione oggetto del brevetto EP’44 prevede, invece, la somministrazione di HCG, per il trattamento di disordini sessuali maschile o sterilità, mediante iniezione sottocutanea.

L’iniezione intramuscolare prevede l’iniezione di un farmaco direttamente nel tessuto muscolare, tramite iniezione sottocutanea, la sostanza viene iniettata nel connettivo al di sotto della cute.

È da considerare che, la “closest prior art”²⁶ è rappresentata dal testo scientifico poiché a differenza del brevetto francese, discute la somministrazione intramuscolare a rilascio immediato di HCG.

Difatti il brevetto EP’44 rivendica l’uso di gonadotropina corionica umana per la fabbricazione di un medicamento a rilascio immediato nel trattamento di sterilità o disturbi sessuali maschili, mediante somministrazione sottocutanea.

Di conseguenza l’unica differenza tra l’invenzione e la divulgazione è che la domanda di brevetto è diretta ad un metodo di somministrazione diverso.

L’adozione di una somministrazione a rilascio immediato si distingue, per la farmacocinetica, da quella a rilascio prolungato (prevista dal brevetto francese) in cui il farmaco ha la tendenza a concentrarsi in determinati compartimenti, rendendo questi ultimi una sorta di deposito dai quali lo stesso farmaco viene gradualmente rimesso in circolo. Di questo fenomeno si deve tener conto sia perché comporta la necessità di somministrare inizialmente dosi più elevate per raggiungere concentrazioni attive efficaci, sia perché la persistenza di farmaci nell’organismo può sconsigliare la somministrazione di altri farmaci che possono interagire con i primi.

²⁵ Condizione in cui uno o entrambi i testicoli non riescono a scendere dall’addome allo scroto.

²⁶ Lo stato della tecnica più vicino all’invenzione oggetto del brevetto in analisi.

4.2.3 Invenzione

L'invenzione²⁷ oggetto del brevetto EP'44 riguarda la seconda (o ulteriore) applicazione terapeutica di HCG, per somministrazione sottocutanea, nel trattamento dei disordini sessuali maschili o sterilità.

L'applicazione terapeutica si riferisce alla preparazione di un medicamento a rilascio immediato per uso sottocutaneo.

Prima della presente invenzione non erano disponibili i dati relativi alla farmacocinetica e farmacodinamica, nonché gli effetti biologici di HCG dopo l'iniezione sottocutanea, i quali sono stati forniti da uno studio progettato in modo da confrontare la cinetica di HCG dopo somministrazione intramuscolare e sottocutanea.

I risultati relativi a tale studio mostrano come la somministrazione sottocutanea di questa gonadotropina induce gli stessi effetti biologici della somministrazione intramuscolare allo stesso livello di dose.

Difatti, nonostante il diverso comportamento farmacocinetico di HCG tra le due vie di somministrazione, l'effetto desiderato, misurato in termini di livelli sierici di testosterone, è risultato praticamente identico nei due casi. Identici risultati vengono ottenuti anche per quanto riguarda la riduzione dei livelli sierici dell'ormone follicolo stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH) interessati nel controllo dell'attività testicolare nell'uomo ed ovarica nella donna.

Un ulteriore vantaggio che si può trarre, dal risultato dello studio effettuato in conformità della presente invenzione, è che il lento assorbimento, dovuto alla via sottocutanea, evita picchi troppo elevati di HCG (che potrebbero causare effetti avversi) stimolando comunque livelli sierici di testosterone identici a quelli ottenuti con la somministrazione intramuscolare.

²⁷ Traduzione del testo brevettuale EP0290644.

Studio farmacocinetico

Lo studio farmacocinetico²⁸ è stato svolto su una popolazione di pazienti di cui 24 maschi volontari di età compresa tra i 18 e i 41 anni, tutti endocrinologicamente ed androgenicamente poco stimolati; sono invece, stati esclusi pazienti con disfunzioni renali e/o epatiche ed affetti da disturbi cardiaci quali ipertensione arteriosa.

I volontari sono stati trattati con Pregnesin 5000 IU (Serono, Freiburg, FRG) corrispondenti a 5000 IU HCG disciolti in 1 ml di solvente.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi randomizzati di 12 persone ciascuno: il gruppo 1 è stato sottoposto a 5000 IU di HCG per via intramuscolo; al gruppo 2 è stato somministrato lo stesso dosaggio per via sottocutanea. La sostanza è stata assunta in entrambi i casi alle 8 di mattina.

Il primo segnale positivo è che non si sono osservati effetti avversi in seguito alla somministrazione per via sottocutanea, né effetti locali nel sito di iniezione.

I campioni di sangue per la determinazione di HCG, LH e testosterone sono stati prelevati dalla vena del gomito immediatamente prima della somministrazione e 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 22, 26, 30, 36, 48, 72, 96, 120 e 144 ore dopo l'iniezione. Il livello nel sangue di FSH è stato determinato prima dell'iniezione e dopo 4, 12, 22, 48, 72, 96, 120 e 144 ore.

Immediatamente dopo la raccolta, i campioni sono stati centrifugati e mantenuti a -20 gradi fino alla loro analisi.

I risultati ottenuti dimostrano che:

- la concentrazione serica di HCG, in entrambi i gruppi, prima dell'iniezione era al limite di rilevamento più basso; in seguito alla somministrazione attraverso le due diverse vie i livelli si sono significativamente alzati.
- il livello serico di testosterone prima dell'iniezione era molto simile nei due gruppi, in seguito alla somministrazione di HCG, nel gruppo 1 ha raggiunto la massima concentrazione sierica dopo 72 ore con un fattore di crescita (testosterone massimo / testosterone basale) del 1.89. Nel gruppo 2 la concentrazione serica massima di testosterone si è raggiunta dopo 72 ore, come nel gruppo 1, con un fattore di crescita del 1.83.

²⁸ Traduzione del testo brevettuale EP0290644.

- il livello serico di LH prima dell'iniezione era approssimativamente uguale in entrambe i gruppi; dopo la somministrazione di HCG questi valori sono diminuiti, raggiungendo il livello più basso dopo 144 ore sia nel gruppo 1 che nel gruppo 2.
- il livello serico di FSH prima dell'iniezione era analogo; dopo la somministrazione di HCG i valori sono scesi fino a raggiungere il livello più basso dopo 144 ore in entrambe i casi.

Tali risultati sono mostrati dalle tabelle da 1 a 4 (figure 7, 8, 9) presenti nel testo brevettuale riportato qui di seguito.



EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

Date of publication of patent specification: **15.11.95** Int. Cl.⁶: **A61K 38/24**
Application number: **87106858.1**
Date of filing: **12.05.87**

Subcutaneous administration of human chorionic gonadotrophin.

Date of publication of application:
17.11.88 Bulletin 88/46
Publication of the grant of the patent:
15.11.95 Bulletin 95/46
Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE
References cited:
WO-A-86/04241
FR-M- 2 608
GB-A- 2 174 600

Proprietor: **Serono Pharmazeutische
Präparate GmbH**
Merzhauser Strasse 134
D-79100 Freiburg (DE)
Inventor: **Saal, Werner, Dr. med.**
Gonsenheimer Strasse 75a
D-6501 Budenheim (DE)
Inventor: **Happ, Joachim, Prof. Dr. med.**
Im Sachsenlager 15
D-6000 Frankfurt/M (DE)
Representative: **Kraus, Walter, Dr. et al**
Patentanwälte Kraus, Weisert & Partner
Thomas-Wimmer-Ring 15
D-80539 München (DE)

EP 0 290 644 B1

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 99(1) European patent convention).

Figura 5

Description

The present invention relates to the administration of Human Chorionic Gonadotrophin (HCG) by the subcutaneous route in the treatment of male sexual disorders or infertility.

5 It is generally known that HCG is a hormone derived from the placenta which exhibits LH-like effects and is responsible for the maintenance of the corpus luteum and the stimulation of progesterone production.

HCG has been clinically used for a number of years for the treatment of female and male infertility statuses and sexual disorders. So far, administration of HCG has been carried out exclusively by intramuscular (i.m.) injection.

10 FR-M-2 608 relates to long acting preparations of gonadotrophines obtained from urine.

As i.m. injections are generally performed by the physician or by the medical professional staff, the patient is expected to visit a surgery or a hospital regularly in order to receive treatment. Besides the discomfort created, the time taken up by this type of application often leads to unsatisfactory compliance by the patient, particularly when the treatment extends over several months.

15 It has now been found that Human Chorionic Gonadotrophin can be efficaciously administered by subcutaneous injection, thus rendering possible the self-administration by the patient and consequently improving patients' cooperation and compliance. These advantages are even more evident in the case of a long-term therapy, such as the one applied to the treatment of male sexual disorders. Another advantage of the s.c. administration lies in a substantially lower complication rate due to possible side effects, such as abscess formation and nerve lesions. Additional advantages will become evident from the description which follows.

20 The subcutaneous administration of Human Menopausal Gonadotrophin (HMG) has already been described (Nakamura Y. et al., Fertility and Sterility, 46(1): 46-54, 1986) in connection with the treatment of female infertility by pulsatile administration of HMG via the subcutaneous route using a portable peristaltic pump. Advantages were shown over the pulsatile administration performed via the intravenous route as well as over the conventional i.m. administration.

25 However, data concerning the pharmacokinetics and pharmacodynamics as well as the biological effects of HCG following s.c. injection were not available prior to the present invention which is based on a study designed so as to compare the pharmacokinetics of HCG following intramuscular and subcutaneous administrations.

30 The results show that the subcutaneous administration of HCG displays the same biological effects as the intramuscular administration at the same dose level. This is surprising because a higher dose requirement of subcutaneously administered HCG with respect to the intramuscular route would have been expected in order to obtain the same end result.

35 In fact, as will appear more clearly from the detailed description which follows, the expected reduced resorption of HCG when administered by the s.c. route is compensated by its extended half life. However, despite this different pharmacokinetic behaviour of HCG between the two administration routes, the desired end result, i.e., the Testosterone serum level, is practically identical in both cases. Identical results are also obtained as far as the decrease of Follicle Stimulating Hormone (FSH) and Luteinizing Hormone (LH) serum levels are concerned.

40 An additional advantage that can be drawn from the result of the study carried out in accordance with this invention is that the slow absorption avoids excessively high HCG peaks while stimulating Testosterone serum levels which are identical to those obtained by administering HCG intramuscularly.

45 The following detailed description further illustrates the invention:

Pharmacokinetic study

a) Patient population

50 24 male volunteers aged between 18 and 41 years participated in the study. All patients were endocrinologically and andrologically inconspicuous. Patients with liver and kidney dysfunctions, as well as arterial hypertension, were not admitted to the study.

b) Medication

One ampoule of Pregnesin[®] 5000 IU (Serono, Freiburg, FRG), corresponding to 5000 IU HCG dissolved in 1 ml of solvent, was administered.

55 c) Test procedure

The population was subdivided into two randomized groups of 12 test persons each. Group 1 one was given 5000 IU of HCG i.m. (intragluteally). Group 2 was given the same dosage s.c. on the ventral side of the thigh. The substance was in each case administered at 8 a.m.

EP 0 290 644 B1

Blood samples for the determination of HCG, LH and testosterone were taken from a cubital vein at the following times: immediately prior to the administration of HCG and 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 22, 26, 30, 36, 48, 72, 96, 120 and 144 hours after the injection. The serum level of FSH was determined at the following times: prior to the injection and after 4, 12, 22, 48, 72, 96, 120 and 144 hours. Immediately after collection the samples were centrifuged and the sera stored at -20 °C until performance of the analyses.

d) Laboratory methods

Due to their high sensitivity and negligible cross-reactivity to related hormones, the RIA-kits HCG, LH and FSH MAIA-clone^(R) as well as testosterone MAIA^(R) (Serono Diagnostika Freiburg, FRG) were used as test systems.

The tests were conducted in accordance with the user information included in each test kit. All tests were performed in duplicates. tests. The resulting mean values were considered in the subsequent assessment.

Results are shown by the following self-explanatory Tables 1 to 4.

Table 1

HCG serum concentrations (mU/ml) following i.m and s.c. injection of 5.000 IU HCG		
hours after injection	i.m.	s.c.
0	0.41 ± 0.28	0.26 ± 0.27
1	107.80 ± 51.82	14.44 ± 8.65
2	252.17 ± 55.03	42.95 ± 15.99
4	382.44 ± 64.06	96.86 ± 30.45
6	406.97 ± 60.19	120.82 ± 38.79
8	404.08 ± 43.83	145.83 ± 43.42
12	387.75 ± 66.05	179.76 ± 49.47
16	345.73 ± 55.36	187.47 ± 55.90
22	285.66 ± 56.89	163.96 ± 43.94
26	284.14 ± 47.96	174.35 ± 41.39
30	255.11 ± 44.31	169.00 ± 44.83
36	217.52 ± 36.56	160.81 ± 44.43
48	166.32 ± 28.62	122.27 ± 33.78
72	87.61 ± 20.07	74.23 ± 19.70
96	53.21 ± 12.85	49.26 ± 12.75
120	32.64 ± 9.78	31.75 ± 9.39
144	21.17 ± 6.53	20.57 ± 6.15

EP 0 290 644 B1

Table 2

Testosterone serum level (ng/ml) following i.m and s.c. injection of 5.000 IU HCG		
hours after injection	i.m.	s.c.
0	7.94 ± 2.31	7.74 ± 2.70
1	7.62 ± 2.17	7.56 ± 2.42
2	8.10 ± 2.01	8.78 ± 2.57
4	7.98 ± 2.10	9.46 ± 3.39
6	7.98 ± 1.91	8.69 ± 3.22
8	8.95 ± 1.99	9.87 ± 3.05
12	8.49 ± 2.07	10.06 ± 3.45
16	10.27 ± 2.24	10.72 ± 3.45
22	11.83 ± 2.97	11.98 ± 3.60
26	10.03 ± 2.32	11.66 ± 3.86
30	11.31 ± 3.53	11.78 ± 4.14
36	11.64 ± 3.34	12.44 ± 3.59
48	14.36 ± 3.74	13.77 ± 4.12
72	14.99 ± 3.99	14.18 ± 3.73
96	14.94 ± 3.64	13.91 ± 4.37
120	14.21 ± 3.65	13.30 ± 3.46
144	12.50 ± 2.83	12.08 ± 3.95

Table 3

LH serum level (mU/ml) following i.m and s.c injection of 5.000 IU HCG		
hours after injection	i.m.	s.c.
0	4.00 ± 1.79	4.13 ± 1.17
1	3.70 ± 1.71	3.74 ± 0.99
2	3.34 ± 1.40	3.59 ± 1.26
4	3.39 ± 1.47	3.27 ± 1.14
6	3.01 ± 1.90	3.00 ± 0.98
8	3.42 ± 2.12	3.49 ± 1.21
12	2.37 ± 1.16	3.16 ± 1.21
16	2.49 ± 1.13	2.63 ± 1.15
22	2.01 ± 0.64	1.77 ± 0.83
26	1.54 ± 0.86	1.42 ± 0.39
30	1.79 ± 0.77	1.46 ± 0.73
36	1.56 ± 0.95	1.56 ± 0.59
48	1.41 ± 0.79	1.58 ± 0.79
72	1.53 ± 1.31	1.60 ± 0.94
96	1.71 ± 1.39	2.01 ± 2.21
120	1.05 ± 0.98	1.65 ± 2.17
144	0.91 ± 1.07	1.11 ± 1.01

Figura 8

EP 0 290 644 B1

Table 4

FSH serum level (mU/ml) following i.m and s.c injection of 5,000 IU HCG		
hours after injection	i.m.	s.c.
0	4.03 ± 1.82	3.63 ± 2.61
4	3.79 ± 1.78	3.14 ± 2.33
12	3.43 ± 1.40	2.91 ± 2.02
22	2.99 ± 1.31	2.46 ± 1.82
48	2.02 ± 1.05	1.89 ± 1.54
72	1.69 ± 0.97	1.42 ± 1.47
96	1.62 ± 0.77	1.58 ± 1.83
120	1.21 ± 0.48	1.30 ± 1.64
144	1.02 ± 0.59	1.01 ± 1.51

The comments which follow further illustrate the data provided in the Tables.

HCG serum concentration (Table 1)

In both groups the beta-HCG serum concentration prior to injection was at the lower detection limit (group 1: 0.41 ± 0.28; group 2: 0.26 ± 0.27 mU/ml).

Following i.m. injection the highest serum level of 406.97 ± 60.19 mU/ml was found after 6 hours. The half-life was determined as 33.6 hours. Following s.c. injection the highest value of 187.47 ± 55.9 mU/ml was reached after 16 hours, with the half-life extended to 36.8 hours.

Testosterone serum level (Table 2)

Prior to injection the testosterone values were similar in both groups (group 1: 7.94 ± 2.31, group 2: 7.74 ± 2.70 ng/ml).

The test persons of group 1 reached their highest serum concentration (14.99 ± 3.99 ng/ml) after 72 hours. The increase factor (testosterone maximum/testosterone basal) was 1.89.

Test group 2 reached their highest testosterone value (14.18 ± 3.73 ng/ml) also after 72 hours, comparable with group 1. The increase factor was 1.83.

LH serum level (Table 3)

Prior to injection the LH serum level was approximatively equal in both groups (group 1: 4.00 ± 1.79 mU/ml, group 2: 4.13 ± 1.17 mU/ml). After administration of HCG these values decreased, showing their lowest values after 144 hours in each case: group 1 with 0.91 ± 1.07 mU/ml and group 2 with 1.11 ± 1.01 mU/ml.

FSH serum level (Table 4)

The FSH serum level behaved in a similar manner: basal value in group 1: 4.03 ± 1.82 mU/ml and in group 2: 3.63 ± 2.61 mU/ml. After 144 hours the value had dropped to its lowest level to 1.02 ± 0.59 mU/ml in group 1, and to 1.01 ± 1.51 mU/ml in group 2..

No adverse effects were observed following s.c. injection of HCG. Side effects on the site of injection were not observed.

Claims

1. Use of Human Chorionic Gonadotropin for the manufacture of a non-depot medicament for use in the treatment by subcutaneous administration of infertility or male sexual disorders.

4.2.4 *Novità del brevetto EP0290644*

La caratteristica essenziale dell'oggetto rivendicato, rispetto alla "closest prior art", è quella rappresentata dalla somministrazione sottocutanea di HCG per il trattamento della sterilità o di disordini sessuali maschili.

Nel testo scientifico è descritto l'uso di HCG mediante iniezione intramuscolare per il trattamento del criptorchidismo nei ragazzi, che è comunque un disturbo sessuale maschile.

La domanda del brevetto in analisi non è limitata al medicamento che può essere fabbricato in qualsiasi particolare concentrazione, dosaggio o formulazione.

Di conseguenza l'unica differenza tra l'invenzione e la divulgazione dell'articolo scientifico è che la domanda di brevetto è diretta ad un metodo di somministrazione diverso (sottocutaneo).

La novità è solamente quella della via di somministrazione.

L'interrogativo è quindi, su un'unica questione: se la differenza nella modalità di somministrazione di un medicamento può essere trattata come NUOVO uso terapeutico ai fini dell'articolo 54(5) del EPC²⁹.

Innanzitutto³⁰ è bene precisare che secondo la normativa europea per poter riconoscere il requisito di novità e quindi garantire la protezione brevettuale di un'invenzione, la nuova via di somministrazione non può essere meramente formale, ma deve riflettere un insegnamento tecnico nuovo ed inventivo. Ciò significa l'adozione di una diversa via di somministrazione per una determinata sostanza (HCG) nel trattamento di una data patologia (disturbi sessuali maschili e sterilità) deve apportare uno o più vantaggi nel trattamento o una riduzione di eventuali effetti collaterali rispetto all'arte anteriore.

A questo proposito occorre definire qual è l'insegnamento tecnico nuovo ed inventivo associato alla somministrazione sottocutanea di HCG.

²⁹ European Patent Convention.

³⁰ The European Patent Office, "Guidelines for Examination in the European Patent Office" (edition December 2007).

NOVITA'

L'invenzione può essere considerata nuova sulla base delle seguenti motivazioni:

1) miglioramento della compliance³¹ del paziente

L'iniezione intramuscolare è generalmente eseguita dal medico o dal personale medico e i pazienti sono costretti a visitare un ambulatorio o un ospedale al fine di ricevere le cure. Oltre a tale disagio, c'è da considerare che la somministrazione intramuscolare del farmaco è spesso dolorosa per il soggetto ed il tempo impiegato da questo tipo di applicazione è assai lungo, tutto ciò porta frequentemente all'insoddisfazione del paziente, e quindi ad una scarsa compliance del paziente al trattamento, in particolare quando questo si estende per diversi mesi.

Si è trovato, con la presente invenzione, che l'HCG può essere efficacemente somministrato per iniezione sottocutanea, rendendo così possibile l'autosomministrazione da parte del soggetto e migliorando, di conseguenza, la cooperazione e la compliance del paziente.

Questi vantaggi sono ancora più evidenti nel caso di una terapia a lungo termine come quella applicata al trattamento dei disturbi sessuali maschili.

2) riduzione delle complicanze dovute alla via di somministrazione

Un altro vantaggio della somministrazione sottocutanea giace in un tasso di complicanze sostanzialmente inferiore a causa di possibili effetti collaterali, come la formazione di ascessi e lesioni nervose.

3) mantenimento degli effetti biologici di HCG

I risultati relativi allo studio farmacocinetico, forniti dalla presente invenzione, mostrano che la somministrazione sottocutanea di HCG induce gli stessi effetti biologici della somministrazione intramuscolare allo stesso livello di dose.

³¹ Adesione del malato alle prescrizioni mediche e ai trattamenti in generale previsti nella gestione di una determinata forma morbosa. Esprime anche, in senso lato, la volontà di collaborazione con le varie strutture dell'organizzazione sanitaria nell'iter di un predefinito schema terapeutico.

L'effetto è risultato sorprendente perché sarebbe stato logico e prevedibile attendersi che, rispetto alla via intramuscolare, solo un dosaggio maggiore di HCG somministrato a livello sottocutaneo avrebbe portato allo stesso risultato, a causa del ridotto assorbimento del farmaco attraverso lo strato connettivo.

In realtà il ridotto riassorbimento di gonadotropina corionica previsto quando somministrata per via sottocutanea, è compensato dalla sua estesa emivita.

4) potenziale miglioramento dell'efficacia terapeutica

È risaputo che una bassa acquiescenza della terapia (casi di interruzione volontaria, assunzioni non complete, irregolarità nell'assunzione, errata conservazione) ne riduce l'efficacia, e può favorire l'insorgenza di complicazioni, o prolungamenti o non remissione della malattia.

Di conseguenza il miglioramento dell'adesione del paziente alla terapia può indurre un potenziale miglioramento dell'efficacia terapeutica.

ATTIVITA' INVENTIVA

Il riconoscimento dell'attività inventiva³² è deducibile dal superamento del pregiudizio tecnico avvenuto con la presente invenzione.

Il capitolo del testo "Regmington's Pharmaceutical Sciences, 1980" (pagina 894) riguarda la somministrazione intramuscolare di HCG e non consente ad una persona esperta di praticare la somministrazione sottocutanea secondo l'invenzione, senza indebita sperimentazione e senza conoscere la farmacocinetica e l'effetto biologico di tale somministrazione. Inoltre come è noto all'esperto del ramo, il riassorbimento di un farmaco somministrato per via sottocutanea è inferiore rispetto a quello per via intramuscolare, perché i tessuti sottocutanei, a differenza dei tessuti muscolari, sono scarsamente vascolarizzati ed inoltre comprendono uno strato lipidico.

Pertanto, una dose maggiore di gonadotropina corionica sarebbe necessaria per la somministrazione sottocutanea al fine di raggiungere livelli ematici paragonabili a quelli ottenuti con la somministrazione intramuscolare; tuttavia, una dose maggiore, oltre ad essere più costosa, può prevedere la comparsa di eritema cutaneo e /o

³² La giurisprudenza ritiene che un'invenzione implichi un'attività inventiva se per una persona esperta del ramo essa non risulta in modo evidente dallo stato della tecnica (CPI, Art. 48).

reazioni allergiche. Quindi per quanto sopra citato, il tecnico non avrebbe considerato la somministrazione sottocutanea come alternativa alla somministrazione intramuscolare.

L'inaspettata scoperta base della presente invenzione, cioè che contrariamente alle aspettative ed è qui che c'è stato il superamento del pregiudizio tecnico, una dose sottocutanea di gonadotropina corionica umana raggiunge effetti biologici che sono l'equivalente di quelli ottenuti con la somministrazione intramuscolare della stessa quantità, ha portato alla realizzazione che una dose efficace sottocutanea di HCG può essere somministrata senza indurre eritema cutaneo o reazioni allergiche.

Questi sono i motivi che hanno portato al riconoscimento del requisito di attività inventiva oltre a quello di novità, e quindi anche alla brevettazione.

In conclusione³³, lo scopo della corrente analisi è quello di valutare, rispetto all'antiorità precedente, se l'invenzione proposta dal brevetto EP'44 presenta il requisito di novità, sulla base della diversa via di somministrazione.

Nella decisione T 0051/93 l'Enlarged Board of Appeal (EBA) giudica sufficiente per riconoscere novità del trattamento terapeutico della presente invenzione, se solo delle caratteristiche del trattamento, cioè in questo caso la via di somministrazione, è nuova.

Siccome la modalità di somministrazione è un fattore critico nel trattamento medico, nessuna ragione può essere vista a priori per non prenderlo in considerazione quando si valuta il requisito di novità, soprattutto se la differenza è ben distinguibile dall'arte anteriore.

La nuova via di somministrazione deve garantire dei caratteri per quanto riguarda l'effetto tecnico, che siano quantomeno uguali se non migliori rispetto all'arte anteriore.

Nel caso della presente invenzione, i vantaggi riscontrati rispetto alla somministrazione intramuscolare sono: un miglioramento della compliance del paziente, tasso di complicanze notevolmente inferiore e mantenimento degli stessi livelli sierici di HCG, LH, FSH e testosterone. Sulla base di ciò l'EBA ha riconosciuto la novità del brevetto EP'55 sopra l'articolo scientifico pubblicato su "Regmington's Pharmaceutical Sciences, 1980, page 894".

³³ The European Patent Office "Case Law of the Boards of Appeal of the European Patent Office" (sixth edition) 2010.

4.3 Terzo elemento: Nuova tipologia di paziente

La decisione G2/08 dell'EBA³⁴ ha confermato una ricca giurisprudenza EPO precedente secondo la quale il concetto brevettuale di “seconda applicazione terapeutica” di un medicamento noto non si esaurisce nel mero trattamento di una nuova malattia, ma può essere indipendentemente definito da altri elementi quali per esempio una nuova via di somministrazione, nuovo regime di dosaggio, nuova tipologia di paziente, nuovo effetto tecnico soggiacente il risultato terapeutico conseguito.

Una nuova tipologia di paziente diventa, dal punto di vista brevettuale, un fattore di fondamentale importanza nel trattamento di una determinata malattia con una data sostanza, perché diverse cause patologiche e/o fisiologiche possono influenzare i processi farmacocinetici, di conseguenza, anche gli effetti biologici e/o eventuali effetti collaterali correlati all'assunzione della sostanza stessa.

Il caso di giurisprudenza che presenterò pocanzi è un chiaro esempio di come una stessa composizione possa essere utilizzata nel trattamento di disturbi cardiovascolari, con una finalità diversa, in due differenti tipologie di pazienti (individui sani ed individui malati).

4.3.1 Omega-3 – Brevetto EP1152755 (07.02.2000)³⁵

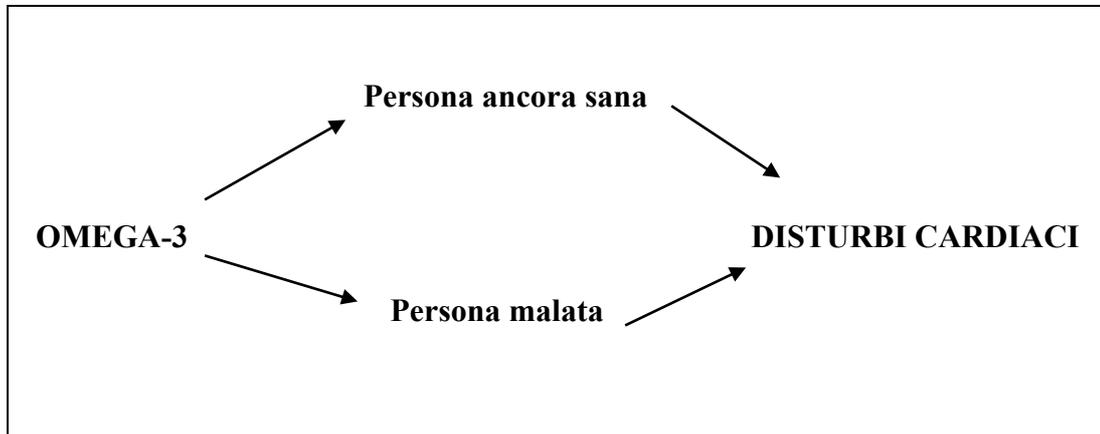
Il brevetto EP1152755 descrive l'utilizzo di acidi grassi essenziali nella prevenzione di eventi cardiovascolari, specialmente dell'infarto in pazienti sopravvissuti ad un infarto miocardico primario (pazienti malati).

L'arte anteriore, il brevetto IT1235879, descrive l'utilizzo di acidi grassi essenziali per la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari, quindi anche l'infarto in pazienti essenzialmente sani.

³⁴ Enlarged Board of Appeal (Camera di Ricorso Allargata).

³⁵ Data di deposito della domanda di brevetto EP1152755.

L'obiettivo dell'analisi è quello di valutare, rispetto all'antiorità precedente, se l'invenzione proposta dal brevetto EP'55 presenta il requisito di novità, sulla base della diversa categoria di paziente.



4.3.2 Stato della tecnica

Alcuni tipi di acidi grassi³⁶ sono classificati come essenziali perché l'uomo è incapace di fabbricarli da sé e deve necessariamente assumerli con gli alimenti.

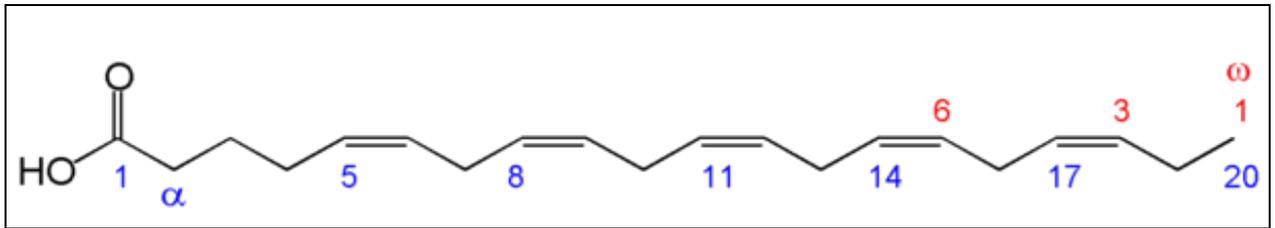
La caratteristica chimica di queste sostanze è quella di essere formati da una lunga catena di atomi di carbonio (da 16 a 22) uniti da legami carbonio/carbonio singoli (C-C) o doppi (C=C)

e di terminare con il gruppo carbossilico (-COOH) tipico di tutti gli acidi organici. La lunghezza della catena e la posizione dei doppi legami C=C determina le caratteristiche e la nomenclatura di tali acidi. In particolare la posizione lungo la catena del primo doppio legame determina l'appartenenza dell'acido grasso al gruppo omega-3 oppure omega-6.

Due di questi acidi appartenenti al gruppo omega-3 sono particolarmente abbondanti in certi alimenti, come gli oli di pesce, ed importanti nel contesto del presente caso. Sono l'acido eicosapentaenoico (EPA), rappresentato nella formula I, anche indicato come acido C_{20:5(n-3)}, dove 20 rappresenta il numero totale di

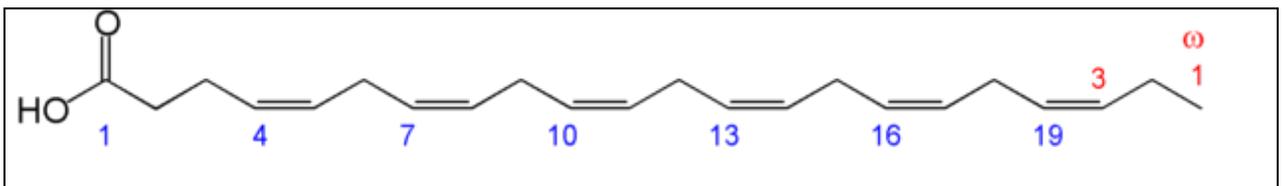
³⁶ Biggio, G., Gorea, T. A., " *Farmacologia principi base* " principi base ed applicazioni terapeutiche, Minerva Medica editore, 2011.

atomi di carbonio, 5 il numero di doppi legami C=C e n-3 indica l'appartenenza al gruppo "omega-3".



Formula I: EPA

L'acido docosaesaenoico (DHA), rappresentato nella formula II, anche indicato come acido C22:6(n-3) con gli stessi significati visti sopra.



Formula II: DHA

È importante sottolineare che nel loro contesto naturale, vale a dire negli alimenti - per esempio gli oli di pesce, l'EPA ed il DHA sono presenti, in complicate miscele lipidiche, come trigliceridi (TG), o fosfogliceridi vale a dire come esteri complessi tra la glicerina³⁷ e tre catene di acidi grassi, identici o differenti, eventualmente fosfatati.

Gli acidi grassi sono ottenibili in forma libera o in forma di esteri etilici, come in accordo alla presente invenzione, solo sottoponendo la materia prima, l'olio di pesce, ad un processo di idrolisi dei trigliceridi o dei fosfogliceridi, come chiaramente indicato nella domanda di brevetto WO89/11521 citata ai paragrafi [0009] e [0010] del brevetto in analisi.

La descrizione del metodo di preparazione permette di capire immediatamente che gli esteri etilici (EE) degli acidi grassi EPA e DHA (rivendicati nel brevetto in

³⁷ Di formula chimica CH₂OH-CHOH-CH₂OH.

analisi) non sono composti chimici naturalmente presenti negli oli di pesce o loro concentrati, nei quali sono presenti come trigliceridi, né lo sono nei prodotti di idrolisi degli stessi oli, nei quali gli acidi EPA o DHA sono presenti come acidi liberi. Al contrario sono composti artificialmente e volontariamente preparati attraverso un procedimento di sintesi chimica.

Gli EE presentano inoltre, caratteristiche farmacologiche individuali e parzialmente differenti rispetto a quelle dei corrispondenti TG, acidi liberi o oli grezzi. Una per tutte, la differente biodisponibilità, che per gli EE è più bassa rispetto a quella tipica dei TG essendo il legame estereo degli EE idrolizzato dalle lipasi più lentamente rispetto al legame estereo nei TG.

È conosciuto che certi acidi grassi essenziali, in particolare quelli appartenenti alla famiglia degli omega-3, quali acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesanoico (DHA) hanno un'effetto terapeutico nella prevenzione e nel trattamento di malattie come trombosi, ipercolesterolemia, aterosclerosi, iperlipidemia.

L'EPA esercita un'effetto di antiaggregante piastrinico ed antitrombotico che può essere ascritto all'inibizione delle cicloossigenasi e/o alla competizione con l'acido arachidonico, a ciò consegue la riduzione della sintesi di PGE2 (prostaglandine E2) e TxA2 (trombossani A2), quali aggreganti piastrinici.

Il DHA è il componente più importante dei lipidi cerebrali nell'uomo, inoltre, essendo componente strutturale della cellula piastrinica, interviene indirettamente nell'aumentare la fluidità delle piastrine, svolgendo così un ruolo importante nell'attività antitrombotica.

Tuttavia il loro utilizzo nel trattamento in terapia umana dimostrava un'insufficiente attività preventiva degli eventi cardiovascolari, più specificatamente della mortalità a causa di recidive dopo un primo episodio di infarto miocardico acuto.

Pertanto vi era la necessità di un trattamento efficace nel prevenire queste ricorrenze.

Lo scopo della presente invenzione è l'uso di acidi grassi essenziali con un alto contenuto di EPA etil-estere o DHA etil-estere o alta concentrazione della loro miscela, nella preparazione di un medicamento utile nella prevenzione della mortalità, ad esempio a causa di eventi cardiovascolari o morte improvvisa, in pazienti che hanno sofferto di un infarto del miocardio.

Dal punto di vista della seguente analisi, che ha come obiettivo la valutazione di una nuova tipologia di paziente, la “closest prior art” ovvero lo stato della tecnica più vicino all’invenzione oggetto del brevetto in analisi, è il brevetto italiano IT1235879 il quale descrive composizioni di acidi grassi poliinsaturi omega-3 comprendenti almeno il 75% di una miscela di EPA e DHA in forma di acidi liberi, loro sali o loro esteri etilici. Tali composizioni sono intese per il trattamento o la profilassi di fattori multipli di rischio per disturbi cardiovascolari.

I disturbi³⁸ cardiovascolari che portano a morbilità e a mortalità prematura sono correlati a vari fattori di rischio quali ipertensione, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, elevata aggregazione delle piastrine del sangue e ad un’alta attività del fattore VII complesso fosfolipidico di coagulazione del sangue. Di conseguenza i valori presi in considerazione nel brevetto dell’arte anteriore sono: la pressione sanguigna, il ritmo delle pulsazioni, i livelli di trigliceridi, di colesterolo serico, di colesterolo HDL, l’aggregazione delle piastrine e l’attività del Fattore di coagulazione VII.

Dalle valutazioni di questi valori, riportate nel documento italiano (da tabella 4 a 11 riportate qui di seguito in figura 5,6,7,8), emerge, nei soggetti sottoposti alle composizioni proposte, una riduzione del colesterolo LDL³⁹ serico, dei trigliceridi serici, della pressione sanguigna sistolica e diastolica ed un’aumento del colesterolo HDL⁴⁰ serico. Inoltre, si ha una diminuzione del ritmo delle pulsazioni e dell’attività del fattore VII di coagulazione del sangue a base di complesso fosfolipidico.

Pur dimostrando una certa efficacia della miscela di EPA/DHA nel modulare alcuni fattori di rischio, i dati non indicano né suggeriscono all’esperto che le stesse miscele potrebbero esercitare un’efficace azione di prevenzione della mortalità, soprattutto mortalità improvvisa, in un paziente che abbia subito un precedente infarto miocardico; questo perché gli effetti biologici riportati da pagina 16 a 25 del brevetto italiano sono stati osservati su una popolazione di individui essenzialmente sani, come previsto dal protocollo di screening dei partecipanti allo studio (descritto

³⁸ Testo brevettuale IT1235879.

³⁹ Low Density Lipoprotein, lipoproteine a bassa densità, trasportano trigliceridi e colesterolo esterificato dal fegato alle cellule dei tessuti periferici.

⁴⁰ High Density Lipoprotein, lipoproteine ad alta densità, trasportano il colesterolo in eccesso dai tessuti periferici al fegato o ai tessuti steroideogenici, come gonadi e ghiandole surrenali.

a pagina 17), che poneva tra i criteri di selezione: “nessuna precedente malattia cardiaca e nessun impiego di farmaci cardiaci”.

Le persone sottoposte a studio sono state selezionate dall'intera popolazione di una cittadina norvegese.

Quindi, in considerazione del tipo di alimentazione tradizionale della Norvegia, alimentazione notoriamente ricca di pesce e suoi derivati, si può concludere che tutti i partecipanti allo studio erano, se pur inconsciamente, già dotati di una resistenza speciale ai disturbi cardiovascolari. È evidente che in queste circostanze anche una ipertensione moderata o livelli di colesterolo serico moderatamente superiori alla media non sono condizione che possano riflettere una seria sofferenza cardiovascolare.

Inoltre è ben noto al medico esperto del settore che, in termini generali, l'abbassamento di alcuni di questi fattori di rischio non si riflette immediatamente ed automaticamente in un abbassamento della mortalità, così come è prevedibile il contrario.

In conclusione lo studio riportato nel brevetto italiano è stato condotto su una popolazione di persone completamente diversa come condizioni e sensibilità rispetto alla categoria di pazienti trattati in accordo al brevetto EP '55, vale a dire pazienti che si trovavano in una situazione post infarto, cioè in una situazione di eccezionale emergenza e di altissima delicatezza clinica.

Per questo motivo il brevetto IT '79 non anticipa l'utilizzo terapeutico oggetto del brevetto EP '55 e quest'ultimo come tale si potrebbe considerare nuovo data la diversa tipologia di soggetti sottoposti a trattamento.

Sono riportati di seguito alcune delle pagine del brevetto IT'79 dove si potranno osservare i risultati degli studi ed il protocollo utilizzato.

In figura 10 è mostrata la prima pagina del brevetto per invenzione industriale n. 1235879

In figura 11, 12, 13 è indicata la descrizione del protocollo di studio adottato.

In figura 14, 15, 16, 17 sono illustrate le tabelle da 4 a 11 con i relativi risultati.

Tabella 4-5 rileva una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica ottenuta con la sostanza in prova.

In Tabella 6 risulta evidente che un buon effetto ipotensivo con la composizione secondo la presente invenzione, è ottenuto sorprendentemente anche nel gruppo con un'elevata assunzione dietetica di pesce di 3-5 piatti per settimana.

Tabella 7 mostra una significativa diminuzione nel ritmo delle pulsazioni ottenuta con la sostanza in prova.

Tabella 8 mostra una significativa riduzione del colesterolo sierico totale in pazienti con colesterolo totale superiore a 7,0 mmoli/litro ed aumento del colesterolo HDL in seguito all'assunzione della sostanza in prova. Le composizioni secondo le presente invenzione abbassano ulteriormente il colesterolo LDL del 5-10% in pazienti con colesterolo totale superiore a 7mmoli/litro, ma non hanno effetto significativo in pazienti con un colesterolo totale minore di 6,5 mmoli/litro.

Tabella 9 rileva una riduzione dei livelli di trigliceridi serici in pazienti con elevati livelli (maggiori di 2,00 mmoli/litro) prima del trattamento. Un effetto ridottissimo è ottenuto in persone con alti livelli di trigliceridi.

Tabella 10 denota che le composizioni secondo la presente invenzione presentano effetto antiaggregante sulle piastrine sanguigne.

In Tabella 11 risulta evidente che l'attività del fattore VII di coagulazione del sangue a complesso fosfolipidico, viene ridotta con la composizione in esame.



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
D.G.P.I. - UFFICIO CENTRALE BREVETTI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

N. 1235879

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

<i>num. domanda</i>	<i>anno</i>	<i>U.P.I.C.A.</i>	<i>data pres. domanda</i>	<i>classifica</i>
21521	1989	MILANO	11/08/1989	A-61K

TITOLARE NORSK HYDRO A.S.
OSLO (NORVEGIA)

RAPPR. TE L. AIMI E ALTRI C/O
SOCIETA' ITALIANA BREVETTI S.P.A
VIA CARDUCCI, 5 MILANO

TITOLO COMPOSIZIONE DI ACIDI GRASSI
COMPREDENTE ALMENO 80% IN PESO DI
ACIDI GRASSI POLIINSATURATI OMEGA-3

INVENTORE HARALD BREIVIK
BERNT BORRETZEN
KNUT HELKAS DAHL
HANS EINAR KROKAN
KAARE H. BONAA

PRIORITA' GRAN BRETAGNA
DOM. BREV. INVENZIONE INDUSTRIALE
11 AGOSTO 1988 N. 8819110.1

ROMA, 23/11/1992

IL DIRIGENTE
(ITALBO BERTOCCHI)

Figura 10



La tabella 3 mostra i principali contenuti in acidi grassi di diverse composizioni secondo la presente invenzione.

TABELLA 3

Acido grasso	Composizione (%)					
C18:2 n6	0.3	0.3	0.1	0.0	0.2	0.1
C18:3 n3	0.3	0.3	0.0	0.1	0.3	0.0
C18:4 n3	2.3	2.3	3.6	2.2	1.8	0.7
C18:4 n1	0.2	0.2	0.4	0.3	0.0	0.0
C20:4 n6	1.7	1.7	1.5	3.9	1.6	1.6
C20:4 n3	2.4	0.9	1.3	1.2	1.9	0.3
C20:5 n3	54.7	52.7	42.2	48.5	41.0	31.7
C21:5 n3	2.1	2.1	1.7	2.0	1.7	1.2
C22:5 n6	0.4	0.4	0.6	0.8	0.7	1.1
C22:5 n3	5.4	5.8	2.8	4.3	5.8	3.3
C22:6 n3	28.7	31.0	38.0	34.9	42.4	58.5
Somma di FA n-3 compreso C 18	95.9	95.1	89.6	93.2	94.9	95.7
Somma EPA+DHA	83.4	83.7	80.2	83.4	83.4	90.2
EPA : DHA	1.9:1	1.7:1	1.1:1	1.4:1	1:1	1:1.8

FA n-3 indica acidi grassi omega-3

EFFETTI BIOLOGICI

Allo scopo di valutare l'effetto di una composizione secondo la presente invenzione sulla pressione sanguigna, sul ritmo delle pulsazioni, sui livelli di trigliceridi, sul colesterolo serico e sul colesterolo HDL, sull'aggregazione delle piastrine del sangue e sull'attività del fattore di coagulazione VII da complesso fosfolipidico, l'intera popolazione dell'età fra 34 e 60 anni di una

Figura 11



piccola città norvegese fu invitata ad una visita di controllo e, fra queste, 22.000 persone furono selezionate per i seguenti criteri.

- Ipertensione moderata non trattata da pressione sanguigna diastolica (DBP) variabile da 89 a 111 mm Hg e pressione sanguigna sistolica (SBP) da 110 a 180 mm Hg.
- nessuna precedente malattia cardiaca e nessun impiego di farmaci cardiaci
- nessun grave disturbo
- non in sovrappeso eccessivo
- nessun alcoolismo
- colesterolo serico di almeno 6,0 mmol/litro.

Il gruppo di volontari scelto secondo questi criteri ammontò a 172. I volontari furono esaminati durante un periodo di rodaggio di 6 mesi per assicurare la stabilizzazione della pressione sanguigna prima che fosse somministrata la sostanza in prova. Tutte le misure della pressione sanguigna furono effettuate con uno strumento automatico (Dinamap) e in ogni occasione furono effettuate tre misurazioni (a 2 minuti di intervallo) in posizione seduta e in piedi in condizioni controllate. Fu utilizzata la media delle due ultime misurazioni in posizione seduta e in piedi.

Figura 12



Lo studio fu uno studio controllato a doppio cieco. I 172 volontari furono divisi in due gruppi casuali della stessa grandezza. Un gruppo fu trattato con capsule placebo di olio di mais contenente ciascuna un grammo di olio di mais addizionato dello 0,3% di vitamina E. L'altro gruppo ricevette capsule contenenti 1 grammo della sostanza in prova la cui composizione è riportata nella tabella 1. Entrambe le serie di capsule furono prodotte con gelatina tenera colorata per assicurare l'effetto a doppio cieco. Ai volontari fu richiesto di assumere due volte al giorno tre capsule della sostanza di prova o di controllo per 11 o 12 settimane. 171 volontari completarono lo studio ed in media furono assunte circa il 90% delle capsule.

Come risulterà dalle seguenti tabelle 4 e 5, l'olio di mais non ebbe statisticamente alcun effetto significativo sulla pressione sanguigna. L'effetto della sostanza di prova sulla pressione sanguigna fu accertato dapprima sull'intero gruppo che assumeva la sostanza in prova e successivamente sui soggetti con le pressioni sanguigne più elevate. Le pressioni sanguigne medie per i pazienti con pressioni sanguigne più elevate all'inizio e alla fine del trattamento con la sostanza attiva in prova della

Figura 13

S.I.D.
M.I.

presente invenzione sono riportate nella tabella 4 (pressione sanguigna diastolica) e nella tabella 5 (pressione sanguigna sistolica).

TABELLA 4

EFFETTO DELLA SOSTANZA IN PROVA E DELL'OLIO DI MAIS SULLA PRESSIONE SANGUIGNA DIASTOLICA

Inter- vallo DBP	Numero di pazienti	DBP media prima del trattamento (mm Hg)	DBP media dopo il trattamento (mm Hg)	Riduzione media della DBP (mm Hg)	Significato
Sostanza in prova					
85-109	62	95.8	93.4	2.4	p<0.05
98-109	22	102	96.2	5.8	p<0.01
Olio di mais					
85-109	57	95.7	96.0	0	n.s.
98-109	26	101.8	100.7	1.1	n.s.

n.s. significa non significativa

TABELLA 5

EFFETTO DELLA SOSTANZA IN PROVA E DELL'OLIO DI MAIS SULLA PRESSIONE SANGUIGNA SISTOLICA

SBP di pazienti (mm Hg)	Numero di pazienti	SBP media prima del trattamento (mm Hg)	SBP media dopo il trattamento (mm Hg)	Riduzione media della SBP (mm Hg)	Significato
Sostanza in prova					
> 135	71	148.1	144.5	3.6	p<0.05
> 150	24	158.4	150.3	8.1	p<0.001
> 155	15	162.2	152.4	9.8	p<0.001
Olio di mais					
> 135	62	148.5	149.6	0	n.s.
> 150	23	159.1	158.0	1.1	n.s.
> 155	17	161.8	159.6	2.2	n.s.

Figura 14

TABELLA 6

EFFETTO DELLA SOSTANZA IN PROVA E DELL'OLIO DI MAIS
SULLA PRESSIONE SANGUIGNA SISTOLICA E DIASTOLICA
SECONDO UNA ASSUNZIONE DIETETICA DI PESCE (PIATTI PER SETTIMANA)

Piatti per settimana	Numero di pazienti		BP media prima del trattamento (mm Hg)	BP media dopo il trattamento (mm Hg)	Riduzione media della BP (mm Hg)	Significato
Sostanza in prova						
0-2	44	SBP	145.3	139.3	-6.9	p=0.005
		DBP	99.8	94.0	-5.7	p=0.0001
3-5	34	SBP	143.6	141.2	-2.4	p=0.2
		DBP	97.7	96.3	-1.4	p=0.2
Olio di mais						
0-2	34	SBP	145.2	146.8	+1.6	p=0.4
		DBP	98.3	100.2	+1.9	p=0.1
3-5	44	SBP	142.3	143.4	+1.1	p=0.5
		DBP	97.4	97.9	+0.5	p=0.7

Confrontati con i risultati di prova ottenuti negli studi precedentemente condotti con una assunzione dietetica di olii di pesci di mare, i risultati ottenuti con una composizione secondo la presente invenzione mostrano un sorprendente miglioramento dell'azione sulla pressione sanguigna diastolica e sistolica di pazienti lievemente ipertesi e rispettivamente dei pazienti maggiormente ipertesi, di circa 30% e 45%.

Figura 15

TABELLA 7

EFFETTO DELLA SOSTANZA IN PROVA E DELL'OLIO DI MAIS
SUL RITMO DELLE PULSAZIONI (PER MINUTO)

Gruppo	Prima	Dopo	Variazione	Significato
Sostanza in prova stando	75.4	73.2	-2.2	p<0.02
	82.9	80.2	-2.7	p<0.005
Olio di mais seduti	74.3	75.1	+0.8	p=0.3
	80.9	82.2	+1.3	p=0.2

Lo studio del ritmo delle pulsazioni comprendeva 78 persone nel gruppo che ricevette la sostanza in prova e 77 persone nell'altro gruppo.

Come risulterà dalla tabella sopra riportata, fu ottenuta una significativa diminuzione nel ritmo delle pulsazioni con la sostanza in prova secondo la presente invenzione ed un leggero aumento non significativo del ritmo delle pulsazioni con olio di mais.

TABELLA 8

EFFETTO DELLA SOSTANZA IN PROVA E DELL'OLIO DI MAIS
SUL COLESTEROLO SERICO [mmoli/litro]

GRUPPO	PRIMA		DOPO	
	Col. tot.	Col. HDL	Col. tot.	Col. HDL
<u>Tutti i pazienti:</u>				
Sostanza in prova (n=78)	6.58	1.35	6.57	1.41**
Olio di mais (n=78)	6.68	1.33	6.64	1.41**
<u>Colesterolo totale 7</u>				
Sostanza in prova (n=26)	7.74	1.53	7.31**	1.58*
Olio di mais (n=20)	7.66	1.26	7.45*	1.32*

* p< 0.1
** p< 0.01

TABELLA 9

EFFETTO DELLA SOSTANZA IN PROVA E DELL'OLIO DI MAIS
SUI TRIGLICERIDI SERICI

Gruppo	n	Trigliceridi (mmoli/litri)			Valore p
		Prima	Dopo	Riduzione	
SOSTANZA IN PROVA	87	1.51	1.20	0.31	0.001
OLIO DI MAIS	85	1.57	1.47	0.03	NS

Pazienti con trigliceridi 2,00 mmoli/litro

Gruppo	n	Prima	Dopo	Riduzione	Valore p
SOSTANZA IN PROVA	14	3.28	2.03	1.25	0.0001
OLIO DI MAIS	17	3.22	2.66	0.56	0.01

TABELLA 10

EFFETTO DELLA SOSTANZA IN PROVA E DELL'OLIO DI MAIS SULL'AGGREGAZIONE
DELLE PIASTRINE DEL SANGUE

Gruppo	n	Collageneo 0,2 µg/ml		Collageneo 0,1 µg/ml			
		Prima	Dopo	Prima	Dopo		
		\bar{X}	SEM	\bar{X}	SEM	\bar{X}	SEM
SOSTANZA IN PROVA	21	63.4 ± 4.40	38.8 ± 5.19	38.0 ± 5.91	13.7 ± 3.77		
OLIO DI MAIS	21	73.5 ± 4.40	57.4 ± 6.37	43.4 ± 45.5	15.2 ± 3.32		

TABELLA 11

EFFETTO DELLA SOSTANZA IN PROVA E DELL'OLIO DI MAIS SULL'ATTIVITA'
DEL FATTORE VII DI COAGULAZIONE A COMPLESSO FOSFOLIPIDICO (%)

Gruppo	n	Prima	Dopo	Differenza
SOSTANZA IN PROVA	69	9.7	6.6	3.1 **
OLIO DI MAIS	72	8.5	8.8	0.3 N.S.

** p<0.02

Figura 17

4.3.3 Invenzione

L'invenzione oggetto del brevetto EP '55 riguarda la seconda (o ulteriore) applicazione terapeutica di acidi grassi essenziali arricchiti negli esteri etilici dell'acido eicosapentaenoico (EPA) o acido docosaesaenoico (DHA) o miscele dei due.

L'applicazione terapeutica, attraverso preparazione di un medicamento ad uso orale, si riferisce alla prevenzione della mortalità di un paziente che abbia subito e che sia sopravvissuto ad un precedente infarto miocardico acuto (prevenzione secondaria) in particolare la prevenzione di mortalità dovuta a morte improvvisa.

La quantità degli etil-esteri EPA e DHA nella miscela rappresenta non meno del 25% in peso, ma preferibilmente dal 30 al 100%, avendo come valore ottimale l'85% in peso.

Il dosaggio del medicamento prevede la somministrazione di 0,7g a 1,5 g al giorno, preferibilmente 1 g al giorno.

La preparazione degli esteri etilici dell'invenzione avviene in accordo al metodo descritto in una precedente domanda di brevetto WO 89/11521 il quale prevede l'idrolisi alcalina del trigliceridi naturalmente presenti nell'olio di pesce, l'acidificazione della miscela di idrolisi, l'estrazione con solvente apolare degli acidi liberi, la purificazione per distillazioni successive degli acidi liberi e infine l'esterificazione con etanolo in acido e successiva estrazione. Tale metodo risulta in un prodotto altamente purificato.

L'efficacia terapeutica della miscela di esteri etilici di EPA + DH A é ben documentata nella descrizione del brevetto EP'55, al paragrafo intitolato "Farmacologia" in cui si riportano i risultati di uno studio clinico durato 3,5 anni su pazienti che avevano sofferto un precedente infarto miocardico.

Lo studio ha evidenziato una diminuzione di circa il 20% della mortalità totale ed una diminuzione di circa il 40% della mortalità per morte improvvisa ed una notevole riduzione della mortalità per altri eventi cardiovascolari.

Lo studio clinico riportato nel brevetto EP '55 è stato condotto sulla base dello studio GISSI⁴¹ e pubblicato in forma completa subito dopo il deposito della domanda IT '13 (priorità di EP '55) su "The Lancet" Vol. 354, August 1999, pagine 447-455.

⁴¹ Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico.

Lo studio GISSI è un protocollo che indica come effettuare uno studio clinico per valutare se la somministrazione di acidi grassi essenziali quali EPA e DHA sia o meno efficace nella riduzione della mortalità in soggetti post-infartuati.

Lo studio GISSI riporta tutte le procedure sperimentali relative a:

- i composti da utilizzare quali composizioni di esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi con un contenuto di EPA e DHA non inferiore all' 85% in peso ed in rapporto tra loro di 0.9-1.5;
- la via di somministrazione orale;
- il dosaggio di una capsula da 1000 mg al giorno;
- la tipologia di paziente quali pazienti post-infartuati;
- l'effetto atteso quale la riduzione della mortalità;
- la statistica attesa di tale effetto affinché esso sia significativo quale il 20% di riduzione di mortalità.

I risultati sperimentali dello studio non sono indicati, manca pertanto una conoscenza sulla reale efficacia del trattamento che viene, invece, offerta dalla presente invenzione.

L'efficacia dell'uso terapeutico secondo l'invenzione del brevetto EP'55, vale a dire la riduzione dell'incidenza totale di mortalità ed in particolare della mortalità improvvisa a seguito di un primo infarto miocardico è dimostrata nella descrizione del brevetto, che riporta i risultati di un *clinical trial* condotto per 3,5 anni su pazienti sopravvissuti a un primo infarto miocardico.

Il protocollo di studio seguito nel clinical trial prevede la suddivisione dei soggetti in quattro gruppi:

1. gruppo di controllo ricevente la terapia classica riservata ai soggetti che hanno subito un infarto;
2. gruppo sottoposto, oltre alla terapia classica, ad una composizione comprendente l'85% in peso di acidi grassi poliinsaturi omega-3 quali EPA e DHA (1g al giorno);

3. gruppo sottoposto, oltre alla terapia classica, a vitamina E ;
4. gruppo sottoposto, oltre alla terapia classica e vitamina E, ad una composizione comprendente l'85% in peso di acidi grassi poliinsaturi omega-3 quali EPA e DHA (1g al giorno).

La mortalità di pazienti trattati con terapie classiche (gruppi 1 e 3) è stata posta a confronto con la mortalità in pazienti (gruppi 2 e 4) che in aggiunta alla terapia classica avevano ricevuto una quantità giornaliera (1g/giorno) di miscela EPA + DHA secondo l'invenzione.

Il test ha evidenziato, nei gruppi trattati, un sorprendente calo della mortalità totale del 20%, che giunge al 40% quando si consideri la sola mortalità dovuta a morte improvvisa

È importante sottolineare che l'effetto terapeutico dichiarato nel brevetto non è semplicemente ipotizzato, o dimostrato indirettamente dalle fluttuazioni dei così detti *end-point surrogati*, vale a dire parametri clinico-farmaceutici quali la pressione sanguigna, la concentrazione di TG, delle VLDL, delle LDL, delle HDL, del colesterolo, del Fattore VII di coagulazione, l'aggregazione delle piastrine etc, fattori che sicuramente rappresentano indicatori di un certo quadro clinico e/o indicatori di rischio, ma che non necessariamente predicono l'esito finale, sia questo un evento fatale o la guarigione. Al contrario l'efficacia dell'applicazione terapeutica secondo l'invenzione è stata dimostrata valutando direttamente un *end-point reale* quale la riduzione sorprendente ed altamente significativa della mortalità post infarto in uno studio clinico protrattosi per circa 3,5 anni.

Il vantaggio dei così detti *end-point* reali (primari) è che attengono direttamente alla qualità di vita del paziente (e.g. riduzione di mortalità, aumento tempo sopravvivenza, riduzione dell'incidenza di fratture ossee, riduzione del dolore) mentre i così detti *end-point* surrogati sono parametri velocemente misurabili e che dovrebbero riflettere l'*end-point* reale anche se non sempre così accade.

Tutto ciò marca fortemente la differenza tra la sperimentazione riportata nel brevetto EP'55 che ha utilizzato un end-point primario quale la percentuale di sopravvivenza in pazienti cardiopatici e la sperimentazione del brevetto IT'79, che ha estrapolato un effetto terapeutico degli acidi grassi essenziali sulla base di end-point surrogati quali la concentrazione lipidica nel sangue, le HDL, le LDL, i TG la pressione sanguigna ed altri.

Tuttavia, la finalità terapeutica indicata nella rivendicazione 1 del brevetto EP'55 non implica in alcun modo un semplice trattamento preventivo in pazienti essenzialmente sani ma indica a tutti gli effetti un reale trattamento terapeutico curativo per pazienti malati, al fine di prevenirne la morte, in particolare la morte improvvisa.

Infatti, la “mortalità” è l’evento finale e la “prevenzione dell’evento finale si esercita attraverso il trattamento curativo dello stato clinico/patologico che, non curato, causerebbe la morte.

Riporto qui di seguito, l’intero documento riguardante il brevetto in analisi EP1152755.



(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- (45) Date of publication and mention of the grant of the patent: 17.04.2002 Bulletin 2002/16
- (21) Application number: 00907510.2
- (22) Date of filing: 07.02.2000
- (51) Int Cl.7: A61K 31/23, A61P 9/10
- (86) International application number: PCT/EP00/00957
- (87) International publication number: WO 00/48592 (24.08.2000 Gazette 2000/34)

(54) **ESSENTIAL FATTY ACIDS IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS**
ESSENTIELLE FETTSÄUREN ZUR VORBEUGUNG VON KARDIOVASKULÄREN ANFÄLLEN
ACIDES GRAS ESSENTIELS DESTINES A LA PREVENTION D'ACCIDENTS
CARDIO-VASCULAIRES

- | | |
|---|--|
| <p>(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI</p> <p>(30) Priority: 17.02.1999 IT MI990313</p> <p>(43) Date of publication of application: 14.11.2001 Bulletin 2001/46</p> <p>(73) Proprietor: PHARMACIA & UPJOHN S.p.A.
20152 Milano (IT)</p> <p>(72) Inventor: PAMPARANA, Franco
I-20100 Milano (IT)</p> | <p>(56) References cited:</p> <p>GB-A- 2 218 984 US-A- 5 753 703
US-A- 5 760 081</p> <ul style="list-style-type: none">• CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 8, 20 February 1995 (1995-02-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 89398, PAN YUZHEN, LIU RONGKUI, LIU ZHE: "soft capsules containing ethyl docosahexanoate and other ingredients for use as antithrombotic and antimentia agents" XP002139955 & CN 1 082 909 A (PEOPLES REPUBLIC OF CHINA) 2 March 1994 (1994-03-02)• E.SWAHN E.A.: "Omega-3 ethyl ester concentrate decreases total apolipoprotein CIII and increases antithrombin III in postmyocardial infarction patients" CLINICAL DRUG INVESTIGATION, vol. 15, no. 6, 1998, pages 473-482, XP000914344 |
|---|--|

EP 1 152 755 B1

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

Description

- 5 [0001] This invention concerns the use of a pharmaceutical composition containing essential fatty acid ethyl esters originating from fish oils, in particular as a high concentration mixture of ethyl esters of (20:5 ω 3) eicosapentaenoic acid (EPA) and (22:6 ω 3) docosahexaenoic acid (DHA) in the prevention of cardiovascular events, especially of mortality in patients who have survived the hospitalization phase of acute myocardial infarction (AMI).
- [0002] It is well known that certain essential fatty acids contained in fish oil have a therapeutic effect in the prevention and treatment of cardiovascular disorders, such as in the treatment of thrombosis, hypercholesterolemia, arteriosclerosis, cerebral infarction and hyperlipemias.
- 10 [0003] U.S. Patents US 5,502,077, US 5,656,667 and US 5,698,594 can be quoted as examples.
- [0004] US-A-5,760,081 refers to a method for preventing imminent ventricular fibrillation in post-myocardial infarction patients by intracardially infusing a mixture of EPA and DHA.
- [0005] Clinical Drug Investigation, vol. 15 no. 6, 1998, p. 473-82: E: Swahn et al., refers to the oral administration of a mixture of EPA and DHA in postmyocardial infarction patients. A teaching regarding the suitability of this mixture for preventing mortality can however not be found in this study.
- 15 [0006] From the above prior art, it is known in particular the utility of fatty acids belonging to the ω -3 family, more specifically (20:5 ω 3) eicosapentaenoic acid (EPA) and (22:6 ω 3) docosahexaenoic acid (DHA) in treating the above-mentioned disorders.
- [0007] Indeed EPA, being a precursor of PGI₃ and TxA₃, exerts a preventing platelet aggregation effect and an antithrombotic effect that can be ascribed to inhibition of cyclooxygenase (similar effect to that of aspirin) and/or to competition with arachidonic acid for this enzyme, with consequent reduction in the synthesis of PGE₂ and TxA₂, which are well known platelet aggregating agents.
- 20 [0008] On the other hand DHA is the most important component of cerebral lipids in man and furthermore, being a structural component of the platelet cell, it intervenes indirectly in increasing platelet fluidity, thus playing an important role in antithrombotic activity.
- [0009] International patent application W089/11521, describes in particular an industrial process for extracting mixtures with a high content in poly-unsaturated acids, including EPA and DHA and their ethyl esters, from animal and/or vegetable oils.
- 30 [0010] Mixtures of fatty acids, especially EPA/DHA, obtained according to W089/11521, are reported to be particularly useful in the treatment of cardiovascular diseases.
- [0011] However, currently used treatments in human therapy have been shown to be insufficient in preventing cardiovascular events, and more specifically mortality, in particular due to sudden death, which happen in patients who have had a myocardial infarction, on account of recurrences after a first acute myocardial infarction episode.
- [0012] Therefore, there still is the need for an effective drug, in particular for preventing these recurrences.
- 35 [0013] Object of this invention, therefore, is the use of essential fatty acids with a high content in EPA-ethyl ester or DHA-ethyl ester or a high concentration mixture thereof, in the preparation of a medicament useful for preventing mortality, due, for instance, to cardiovascular events or sudden death, in patients who have suffered from a myocardial infarction.
- [0014] According to a preferred aspect this invention therefore provides the use of essential fatty acids with a high content in EPA-ethyl ester or DHA-ethyl ester or a high concentration mixture thereof, in the preparation of a medicament useful for preventing sudden death in patients who have suffered from a myocardial infarction.
- 40 [0015] For ease of description "EPA-ethyl ester" and "DHA-ethyl ester" will be also quoted here as "EPA" and "DHA".
- [0016] An essential fatty acid with high content in EPA-ethyl ester or DHA-ethyl ester, according to the present invention, preferably contains more than 25% by weight (b.w.), in particular from 60 to 100% of such ester.
- 45 [0017] These compounds can be obtained by known methods.
- [0018] In an essential fatty acid with a high concentration mixture of EPA-ethyl ester and DHA-ethyl ester, preferably such mixture has a content in EPA + DHA greater than 25% by weight, in particular from 30 to 100% by weight, preferably 85% by weight.
- 50 [0019] In any case the preferred EPA/DHA ratio in such EPA/DHA mixture is 0.9/1.5.

PHARMACOLOGY

- 55 [0020] The efficacy of the medical use according to the invention, is, for instance, proven by the fact that a surprising and highly significant reduction in post-infarction mortality was observed by such treatment in a clinical trial that lasted for 3.5 years, with protocols substantially designed as follows:

- 1 a "control" group received the standard therapy which is usually given to infarcted patients;
- 2 a "treatment" group, besides the therapy that was given to the "control" group, received 85% EPA+DHA (1 g daily);

EP 1 152 755 B1

3 a "treatment" group, besides the therapy that was given to the "control" group received vitamin E; and
4 a "treatment" group, besides the therapy that was given to the control group, received vitamin E and 85%
EPA+DHA (1 g daily).

5 [0021] In fact the group of patient "treated" according to protocol 2 showed, in comparison to "control" group 1, a decrease of about 20% in total mortality, with a decrease of about 40% of mortality due to sudden death and a notable reduction in mortality due to other cardiovascular events.

[0022] On the contrary, no significant results were achieved in group 3 as compared to the control group 1, whereas there was a reduction in total mortality of about 19% in group 4 as compared to the control group, with results that were similar to those obtained in treated group 2. From the above clinical results, the person skilled in the art will appreciate that, the use of a pharmaceutical composition in accordance to the present invention is certainly useful in human therapy in preventing mortality in patients who have suffered from a myocardial infarction.

10 [0023] Accordingly, this invention makes possible a method for preventing mortality in a patient who has survived a myocardial infarction, comprising administering to such patient a therapeutically effective amount of a medicament containing essential fatty acids with a high content in EPA-ethyl ester or DHA-ethyl ester or a high concentration mixture thereof.

15 [0024] As known, sudden death is an important contributor to the mortality rate in patients with cardiac disease, accounting for over 450,000 death per year in the USA.

[0025] About 80% of such patients, particularly those survivors of acute myocardial infarction with low ventricular ejection fractions, are at high risk of sudden death or reinfarction.

20 [0026] The above clinical results show that the present invention provides a new and valuable therapeutic tool for preventing sudden death in patients in particular in those who survived acute myocardial infarction.

[0027] Accordingly, as a preferred aspect, the present invention also makes possible a method for preventing sudden death in a patient, who is survivor of myocardial infarction, comprising administering to such patient a therapeutically effective amount of a medicament containing essential fatty acids with a high content in EPA-ethyl ester or DHA-ethyl ester or a high concentration mixture thereof.

25 [0028] The essential fatty acids, according to the invention, can either have a high content, for instance more than 25% b.w., in EPA-ethyl ester or DHA-ethyl ester or in a mixture thereof. However EPA-ethyl ester and DHA-ethyl ester are preferably present as a mixture thereof with a content in EPA+DHA higher than 25% b.w, in particular from 30 to 100% b.w., preferably 85% b.w.

30 [0029] Based on the obtained clinical results, according to a preferred aspect of the invention, the dosage of an essential fatty acid containing a EPA+DHA mixture with 85% b.w. titer for oral administration to a patient may vary from 0.7 g to 1.5 g daily, preferably 1 g daily.

[0030] This amount of product as EPA+DHA mixture (or amount of EPA-ethyl ester alone or DHA-ethyl ester alone) may be administered in several divided doses throughout the day or preferably in a single administration, in order to achieve the desired hematic level. Obviously it is at the discretion of the physician to adjust the quantity of product to be administered according to the age, weight and general conditions of the patient.

35 [0031] The medicament, e.g. in the form of a pharmaceutical composition, according to this invention can be prepared according to known methods in the art. The route of administration is the oral one.

40 [0032] The following examples illustrate preferred formulations for oral administration, but do not intend to limit the invention in any way.

Gelatin capsules

45 [0033] According to known pharmaceutical techniques, capsules having the composition below and containing 1 g of active ingredient (EPA + DHA, 85% titer) per capsule are prepared.

50

Formulation 1	
EPA-ethyl ester	525 mg/capsule;
DHA-ethyl ester	315 mg/capsule;
d-alpha tocopherol	4 IU/capsule;
gelatin	246 mg/capsule
glycerol	118 mg/capsule;
55 red iron oxide	2.27 mg/capsule;
yellow iron oxide	1.27 mg/capsule

EP 1 152 755 B1

Formulation 2	
Ethyl esters of poly-unsaturated fatty acids with content in ethyl esters of ω -3 poly-unsaturated esters (eicosapentaenoic EPA , docosahexaenoic (DHA)	1000 mg
d-1- α tocopherol	850 mg
gelatin succinate	0.3 mg
glycerol	233 mg
sodium p-oxybenzoate	67 mg
sodium propyl p-oxobenzoate	1.09 mg
	0.54 mg

15 Claims

1. Use of essential fatty acids containing a mixture of eicosapentaenoic acid ethyl ester (EPA) and docosahexaenoic acid ethyl ester (DHA) in the preparation of a medicament useful for preventing mortality in a patient who has suffered from a myocardial infarction where the content in EPA+DHA in such mixture is greater than 25% b.w; and the medicament is for oral administration.
2. Use according to claim 1, wherein the medicament is useful for preventing mortality due to sudden death in a patient who has suffered from a myocardial infarction.
- 25 3. Use according to claim 1 or 2, wherein the content in EPA+DHA in such mixture is from 30 to 100% b.w.
4. Use according to claim 1 or 2, wherein the content in EPA+DHA in such mixture is 85% b.w.
5. Use according to claim 4, wherein the medicament is for oral administration, at a dosage from 0.7 g to 1.5 g daily.
- 30 6. Use according to claim 5, wherein the EPA/DHA ration in the EPA+DHA mixture is 0.9/1.5.
7. Use of essential fatty acids containing eicosapentaenoic acid ethyl ester (EPA) or docosahexaenoic acid ethyl ester (DHA) in the preparation of a medicament useful for preventing mortality in a patient who has suffered from a myocardial infarction, wherein the EPA or DHA content is greater than 25% b.w.; and the medicament is for oral administration.
- 35 8. Use according to claim 7, wherein the medicament is useful for preventing mortality due to sudden death in a patient who has suffered from a myocardial infarction.
- 40 9. Use according to claim 7 or 8, wherein the EPA or DHA content is from 60 to 100% b.w.

45 Patentansprüche

1. Verwendung essentieller Fettsäuren, enthaltend eine Mischung aus Eicosapentaensäureethylester (EPA) und Docosahexaensäureethylester (DHA), zur Herstellung eines Medikaments, das nützlich ist zur Verhinderung der Sterblichkeit bei einem Patienten, der einen Herzinfarkt erlitten hat, worin der Gehalt an EPA + DHA in solch einer Mischung grösser als 25 Gew.% ist; und das Medikament zur oralen Verabreichung dient.
- 50 2. Verwendung gemäss Anspruch 1, worin das Medikament nützlich ist zur Verhinderung der Sterblichkeit aufgrund plötzlichen Todes bei einem Patienten, der einen Herzinfarkt erlitten hat.
3. Verwendung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin der Gehalt an EPA + DHA in solch einer Mischung 30 bis 100 Gew.% ist.
- 55 4. Verwendung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin der Gehalt an EPA + DHA in solch einer Mischung 85 Gew.% ist.

4.3.4 Novità del brevetto EP1152755

Lo scopo della corrente analisi è quello di valutare, rispetto all'anteriorità precedente, se l'invenzione proposta dal brevetto EP'55 presenta il requisito di novità, sulla base della diversa categoria di paziente.

La caratteristica essenziale dell'oggetto rivendicato, rispetto alla "closest prior art", è quella rappresentata dalla categoria di paziente sottoposta a trattamento, vale a dire un paziente che ha sofferto di un precedente infarto miocardico.

Il paziente in oggetto è senza dubbio classificabile come persona gravemente malata, che sopravvissuta ad un primo evento cardiaco, è altamente predisposto ad ulteriori eventi cardiovascolari dall'esito molto spesso fatale. Infatti, l'incidenza di mortalità per secondo infarto, morte improvvisa o altri disturbi cardiovascolari risulta fortemente aumentata dopo un primo infarto miocardico.

La tipologia di pazienti ai quali si riferisce l'invenzione non può essere in nessun modo confusa con una "popolazione di persone sane" che per tradizione hanno un regime alimentare ricco di acidi essenziali e che per questo sono "inconsciamente" protetti da eventi cardiovascolari, e nemmeno essere confusa con categorie di persone, che, pur tendenzialmente sane, presentano per motivi ambientali o comportamentali, deboli fattori di rischio come una leggera ipertensione o una leggera trigliceridemia.

A questo proposito è importante tenere conto che la giurisprudenza delle Camere di Ricorso dell'EPO⁴² ha riconosciuto nella "tipologia del paziente" uno degli aspetti fondamentali che qualificano un nuovo trattamento terapeutico e quindi una nuova (seconda) applicazione farmaceutica di un medicamento noto.

Difatti se l'uso di un medicamento era noto nel trattamento di una malattia in un particolare gruppo di soggetti, il trattamento della stessa malattia con lo stesso medicamento, può ciò nonostante rappresentare una nuova applicazione terapeutica quando il trattamento sia condotto su un nuovo gruppo di soggetti distinguibili dal precedente per il suo stato fisiologico o patologico.

⁴² The European Patent Office "Case Law of the Boards of Appeal of the European Patent Office" (sixth edition) 2010.

Alla luce del precedente brevetto italiano, due CCTTU (consulenti tecnici d'ufficio) quali un professore universitario di chimica farmaceutica ed un consulente in brevetti, nominati dal giudice per la valutazione del caso, hanno dato parere positivo sulla validità del brevetto.

Lo stesso giudice responsabile del processo, ha scelto invece, di negare la validità dello stesso per mancanza di attività inventiva, non rispetto all'arte anteriore che descrive la diversa tipologia di pazienti, bensì rispetto al protocollo (studio GISSI) elaborato per la conduzione del clinical-trial.

Da ciò si evince che anche il giudice aveva riconosciuto la sussistenza del requisito di novità rispetto alla precedente tipologia di paziente.

Al contrario, i CCTTU concordano che il protocollo di studio GISSI non può essere ritenuto pregiudiziale dell'attività inventiva perché non sono indicati i risultati sperimentali dello studio e manca pertanto una conoscenza sulla reale efficacia del trattamento. Quindi, nessuna conclusione può essere tratta dal protocollo sulla reale esistenza di un effetto terapeutico (riduzione di almeno il 20% della mortalità in pazienti post-infartuati) della formulazione, effetto affermato invece, dai dati ottenuti dalle sperimentazioni, nel brevetto EP'55.

4.4. Quarto elemento: Nuovo regime di dosaggio

La decisione G2/08 dell'EBA (Enlarged Board of Appeal) ha confermato una ricca giurisprudenza EPO precedente, secondo la quale il concetto brevettuale di “seconda applicazione terapeutica” di un medicamento noto non si esaurisce nel mero trattamento di una nuova malattia, ma può essere indipendentemente definito da altri elementi quali per esempio una nuova via di somministrazione, nuova tipologia di paziente, nuovo regime di dosaggio, nuovo effetto tecnico soggiacente il risultato terapeutico conseguito.

Un nuovo regime di dosaggio di farmaci noti può riguardare posologie che differiscono per quantità e/o frequenza di somministrazione.

La novità può, quindi, consistere in:

- una differente tempistica di somministrazione e stesso dosaggio;
- un differente dosaggio e stessa tempistica di somministrazione;
- un differente dosaggio ed una differente tempistica di somministrazione.

La posologia di un farmaco è un fattore estremamente importante poiché se modificata può alterare il trattamento medico, permettendo di ottenere, a volte, una terapia vantaggiosa: per esempio, un dosaggio diverso può diminuire gli effetti collaterali ma mantenere l'efficacia terapeutica del principio attivo.

Il caso di giurisprudenza che presenterò tra poco, è un chiaro esempio di come il trattamento di una data malattia con una stessa sostanza può assumere caratteristiche diverse in base all'adozione di un nuovo regime di dosaggio.

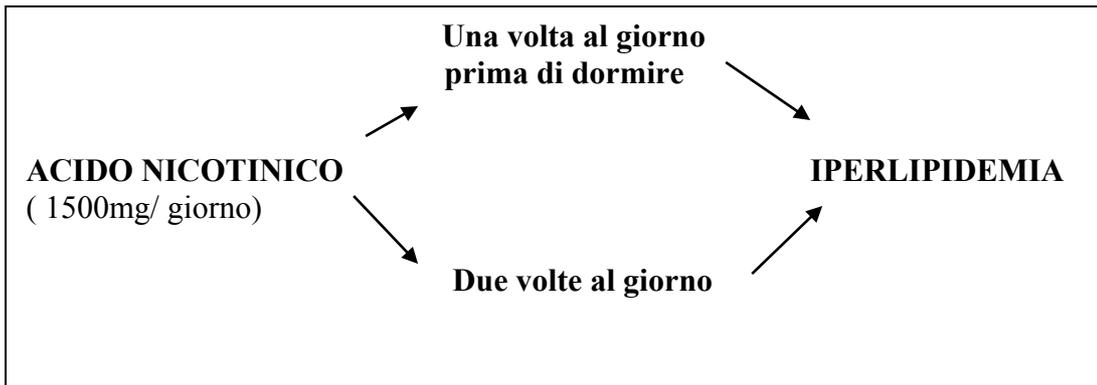
4.4.1 Acido nicotinico – Brevetto EP0643965 (19.09.1994)⁴³

Il brevetto EP0643965 rivendica l'uso di acido nicotinico per il trattamento di iperlipidemia mediante somministrazione orale di una volta al giorno prima di coricarsi.

⁴³ Data di deposito della domanda di brevetto EP0643965.

L'arte anteriore, il brevetto americano US-A-5126145 ed il brevetto giapponese JP-A-63310827, contemplava l'uso di acido nicotinic per il trattamento di iperlipidemia mediante somministrazione orale di due volte al giorno.

L'obbiettivo dell'analisi è quello di valutare, rispetto all'antiorità precedente, se l'invenzione proposta dal brevetto EP'65 presenta il requisito di novità, sulla base del differente regime di dosaggio.



4.4.2 Stato della tecnica

L'acido⁴⁴ nicotinic, o niacina, è un derivato della piridina, solubile in acqua e resistente a calore, luce, basi e ossigeno.

È noto che l'assunzione giornaliera di elevate dosi di acido nicotinic (1,5 – 3g al giorno) è in grado di ridurre i livelli di LDL⁴⁵ e trigliceridi, per inibizione della lipolisi epatica, e di aumentare la concentrazione di HDL⁴⁶ ematica. Per questo motivo, dall'inizio degli anni '90, si iniziò ad impiegarlo nel trattamento di iperlipidemia, una condizione caratterizzata dalla presenza di elevate concentrazioni di grassi (come colesterolo e trigliceridi) nel sangue.

L'acido nicotinic è normalmente somministrato due o tre volte al giorno dopo i pasti, ciò permette di fornire un effetto positivo sui lipidi del sangue quale la

⁴⁴ Biggio, G., Gorea, T. A., " *Farmacologia principi base* " principi base ed applicazioni terapeutiche, Minerva Medica editore, 2011.

⁴⁵ Low Density Lipoprotein, lipoproteine a bassa densità, trasportano trigliceridi e colesterolo esterificato dal fegato alle cellule dei tessuti periferici.

⁴⁶ High Density Lipoprotein, lipoproteine ad alta densità, trasportano il colesterolo in eccesso dai tessuti periferici al fegato o ai tessuti steroidogenici, come gonadi e ghiandole surrenali.

diminuzione del colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e Lipoproteina a, aumentando il colesterolo HDL.

Questo schema posologico produce sia effetti benefici ma altrettanti effetti collaterali correlati alla vasodilatazione quali eritema, prurito, vampate di calore.

Negli ultimi anni, la malattia si è molto diffusa tra i paesi industrializzati e, per questo, le industrie farmaceutiche hanno ricercato formulazioni che permettessero di ridurre gli effetti collaterali noti.

Al tal fine è stata dimostrata l'efficacia delle associazioni di acido nicotinico con gomma di Guar o sali minerali nel ridurre l'insorgenza di alcuni di questi effetti indesiderati.

Un altro metodo sviluppato al fine di evitare o ridurre tali effetti è stato quello di associare l'assunzione di acido nicotinico con formulazioni a rilascio controllato. Il rilascio lento riduce e prolunga il livello ematico di farmaco e quindi minimizza gli effetti collaterali.

I brevetti US-A-5126145 e JP-A-63310827, corrispondenti alla prior art del brevetto EP'65 in analisi, descrivono l'uso di acido nicotinico per la preparazione di un medicamento a rilascio prolungato per il trattamento di iperlipidemia.

Il brevetto US-A-5126145 indica come regime di dosaggio l'assunzione di compresse contenenti dosi di 250, 500, e 750 mg di acido nicotinico da somministrare due volte al giorno.

Il brevetto JP-A-63310827 delinea l'utilizzo di composizioni di acido nicotinico per il trattamento di iperlipidemia mediante somministrazione orale di due volte al giorno dopo i pasti.

Si è successivamente notato che le formulazioni a rilascio prolungato, oltre a non avere vantaggi paragonabili a quelli dati da quelle a rilascio immediato, in alcuni casi causano tossicità epatica e interferiscono con il metabolismo di glucosio e acido urico.

Vi era, quindi, la necessità di sviluppare una formulazione a rilascio prolungato di acido nicotinico in grado di ridurre il colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e lipoproteina a, ed aumentare colesterolo HDL, ma con un profilo di sicurezza accettabile, soprattutto per quanto riguarda la tossicità epatica e gli effetti sul metabolismo del glucosio e sui livelli di acido urico.

È noto che nel corpo umano molto del colesterolo viene sintetizzato durante la sera e soprattutto durante la periodica perdita fisiologica di coscienza o sonno.

Le composizioni a base di acido nicotinicco, descritte nell'arte anteriore, sono somministrate due volte al giorno dopo i pasti, quindi, quando il meccanismo di sintesi del colesterolo e trigliceridi è al massimo delle prestazioni, i livelli di acido nicotinicco sono al minimo.

Pertanto si ha l'esigenza di una formulazione prolungata di acido nicotinicco in grado di garantire che la maggior parte della niacina venga rilasciata al corpo durante il picco di sintesi del colesterolo e dei trigliceridi, pur non producendo effetti negativi sul fegato, sul metabolismo del glucosio e sui livelli di acido urico.

Lo scopo dell'invenzione del brevetto EP '65 era di soddisfare tale esigenza ed il risultato è stato raggiunto attraverso la somministrazione del composto noto una volta al giorno prima di dormire. Questo regime di dosaggio assicura il rilascio della maggior quantità di acido nicotinicco durante la fase principale di formazione di colesterolo, senza causare effetti avversi a livello epatico o del metabolismo di glucosio e acido urico.

4.4.3 Invenzione

L'invenzione protetta dal brevetto EP '65 riguarda la seconda (o ulteriore) applicazione terapeutica di acido nicotinicco nel trattamento di iperlipidemia mediante somministrazione orale di una volta al giorno prima di dormire.

La presente invenzione impiega acido nicotinicco o composti⁴⁷ come alcool nicotinicco tartrato, d-glucitolo-esanicotinato, alluminio nicotinicco e d-1-alfatocoferolo nicotinato, che il corpo metabolizza in acido nicotinicco, producendo lo stesso effetto terapeutico.

L'applicazione⁴⁸ terapeutica si riferisce alla preparazione di un medicamento a rilascio prolungato del tutto identica alle preparazioni ritardo dell'arte anteriore.

La differenza dell'invenzione rispetto ai brevetti precedenti sta proprio nel nuovo regime di dosaggio che permette di mantenere l'efficacia terapeutica, offerta dal regime precedente, riducendo i livelli ematici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e lipoproteina a, ed aumentando quelli di colesterolo HDL.

Inoltre la somministrazione del farmaco una volta al giorno prima di dormire evita l'insorgenza di effetti collaterali quali vampate di calore ed epatotossicità, che

⁴⁷ Ciascuna di queste sostanze viene collettivamente definita come "acido nicotinicco".

⁴⁸ Traduzione testo brevettuale EP0643965.

spesso si verificano con la somministrazione di acido nicotinico sia a rilascio immediato (due volte al giorno) che a rilascio prolungato (secondo brevetti US e JP).

L'efficacia dell'uso terapeutico secondo l'invenzione del brevetto EP'65, vale a dire la riduzione dei livelli ematici di colesterolo LDL, trigliceridi ed aumento dei livelli di colesterolo HDL, è dimostrata nella descrizione del brevetto, che riporta i risultati di un clinical trial condotto su pazienti affetti da iperlipidemia.

Il protocollo di studio seguito prevede la suddivisione dei soggetti in due gruppi composti da undici e quattordici individui ciascuno.

Sono stati prelevati campioni di sangue dai pazienti, e testati per il colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e colesterolo HDL al fine di stabilire i livelli iniziali di base e rilevare eventuali fluttuazioni di questi lipidi. I soggetti sono stati sottoposti ad un regime di dosaggio, come discusso nel brevetto EP'65, pari a 1500 mg di acido nicotinico, una volta al giorno prima di andare a letto. Dopo otto settimane i pazienti sono stati nuovamente testati per definirne i profili lipidici.

I risultati, riportati in tabella II del testo brevettuale, dimostrano che la somministrazione della formulazione a rilascio prolungato durante le ore serali e notturne offre una riduzione nel livello di colesterolo LDL pari a -13,9%, riduzione nel livello di trigliceridi pari a -18,9% nei due gruppi ed aumento del colesterolo HDL di + 23,0% per un gruppo e + 25,3% per l'altro gruppo.

I campioni di sangue prelevati dai pazienti sono stati anche testati per enzimi epatici quali aspartato transaminasi (AST), alanina transaminasi (ALT) e fosfatasi alcalina. La determinazione sanguigna di questi enzimi è utile come test di funzionalità epatica, dal momento che se si rileva un aumento dei livelli di AST, ALT ed fosfatasi alcalina significa che possono esserci danni cellulari al livello del fegato. Quindi, la misurazione ha come fine il monitoraggio di eventuali effetti epatotossici indotti dal farmaco.

Sempre allo scopo di rilevare eventuali effetti collaterali associati all'assunzione di acido nicotinico sono stati controllati i livelli di acido urico ed i livelli di glucosio a digiuno.

I livelli degli enzimi epatici, di acido urico e di glucosio sono stati misurati all'inizio dello studio precedentemente descritto (per definire un livello di base) e dopo due, quattro e otto intervalli settimanali.

I risultati di queste prove sono riportati nella tabella III- IV-V-VI-VII del testo brevettuale, ed indicano che il rilascio prolungato del farmaco, somministrato una volta al giorno prima di dormire, non ha causato elevazione nei test di funzionalità epatica (per cui non sono stati indotti danni al fegato) e non ha portato ad un significativo innalzamento dei livelli di acido urico. Si è rilevato un leggero aumento dei livelli di glucosio a digiuno che di fatto è diminuito durante il proseguimento della terapia.

In conclusione dovrebbe essere evidente che il nuovo regime di dosaggio è altamente efficace nel controllare l'iperlipidemia in iperlipidemici, riducendo i livelli di colesterolo LDL, trigliceridi e Lp(a), aumentando i livelli di colesterolo HDL, ed è inoltre dimostrato che non causa aumenti dei test di funzionalità epatica, dei livelli di acido urico o di glucosio a digiuno.

Riporto qui di seguito, l'intero documento riguardante il brevetto in analisi EP 0643965.



(11) EP 0 643 965 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent: 08.05.2013 Bulletin 2013/19

(51) Int Cl.: A61K 31/445 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

(21) Application number: 94306847.8

(22) Date of filing: 19.09.1994

(54) Nicotinic acid compositions for treating hyperlipidemia

Nicotinsäure enthaltende Zusammensetzungen zur Behandlung der Hyperlipidämie
Compositions d'acide nicotinique pour le traitement de l'hyperlipidémie

(84) Designated Contracting States: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

(74) Representative: Wallace, Shella Jane et al
Marks & Clerk LLP
90 Long Acre
London
WC2E 9RA (GB)

(30) Priority: 20.09.1993 US 124392

(43) Date of publication of application: 22.03.1995 Bulletin 1995/12

(56) References cited:
EP-A- 0 349 235 EP-A- 0 577 504
US-A- 5 126 145

(60) Divisional application: 10075682.4 / 2 319 513

- Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-036770 & JP-A-63 310 827 (SANWA KAGAKU)
- DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-309117 & JP-A-5 221 854 (APSHER SMITH LAB.)
- J.CLIN.INVEST., vol.52, 1973 pages 732 - 40

(73) Proprietor: Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 (US)

(72) Inventor: Bova, David J.
Hollywood,
Florida 33019 (US)

EP 0 643 965 B1

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

Description

- [0001]** This invention generally relates to compositions of nicotinic acid useful for treating hyperlipidemia. Methods of treating hyperlipidemia employing such compositions are also disclosed. More particularly, the present invention employs a composition of nicotinic acid, derivatives and mixtures thereof, and a swelling agent to form a time release sustaining composition for nocturnal or evening dosing. Specifically, the present invention employs a composition of nicotinic acid and hydroxypropyl methylcellulose to treat hyperlipidemia in a once per day oral dosage form given during the evening hours.
- [0002]** Nicotinic acid has been used for many years in the treatment of hyperlipidemia. This compound has long been known to exhibit the beneficial effects of reducing total cholesterol, low density lipoproteins or "LDL cholesterol", triglycerides and lipoprotein a (Lp(a)) in the human body, while increasing desirable high density lipoproteins or "HDL cholesterol".
- [0003]** Because of certain side effects however, nicotinic acid has normally been administered three times per day after meals. This dosing regimen is known to provide a very beneficial effect on blood lipids as discussed in Knopp et al; "Contrasting Effects of Unmodified and Time-Release Forms of Niacin on Lipoproteins in Hyperlipidemic Subjects: Clues to Mechanism of Action of Niacin"; *Metabolism* 34/7, 1985, page 647. The chief advantage of this profile is the ability of nicotinic acid to decrease total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and Lp (a) while increasing HDL particles. While such a regimen does produce beneficial effects, cutaneous flushing and the like still often occurs in the hyperlipidemics to whom the compound is administered.
- [0004]** In order to avoid or reduce the undesirable side effects, a number of materials have been suggested for administration with an effective antihyperlipidemic amount of nicotinic acid, including guar gum in U.S. Pat. No. 4,965,252, and mineral salts as disclosed in U.S. Pat. No. 5,023,245; or inorganic magnesium salts as reported in U.S. Pat. No. 4,911,917. These materials have been shown to reduce various of the side effects commonly associated with nicotinic acid treatment.
- [0005]** Another method of avoiding or reducing the side effects associated with immediate release niacin is the use of sustained release formulations. Sustained release formulations are designed to slowly release the compound from the tablet or capsule. The slow drug release reduces and prolongs blood levels of drug and thus minimizes the side effects. Sustained release formulations of niacin have been developed, such as Nicobid™ capsules (Rhône-Poulenc Rorer), Endur-acin™ (Innovite Corporation) and Pat. No. 5,126,145 which describes a sustained release niacin formulation containing two different types of hydroxypropyl methylcellulose and a hydrophobic component.
- [0006]** Studies in hyperlipidemic patients have been conducted with a number of sustained release niacin products. These studies have demonstrated that the sustained release products do not have the same advantageous lipid altering effects as immediate release niacin, and in fact often have a worse side effect profile compared to the immediate release product. The major disadvantage of the sustained release formulations, as can be seen in Knopp et al., 1985, is the significantly lower reduction in triglycerides (-2% for the sustained release versus -38% for the immediate release) and lower increase in HDL cholesterol, represented as HDL₂ particles which are known by the art to be most beneficial, (-5% for the sustained release versus +37% for the immediate release).
- [0007]** Additionally, sustained release niacin formulations have been noted as causing greater incidences of liver toxicity as described in Henken et al (*Am J Med* 91:1991-1991) and Dalton et al (*Am J Med* 93: 102-1992). There is also great concern regarding the potential of these formulations in disrupting glucose metabolism and uric acid levels.
- [0008]** JP-A-6331 0827 discloses a slow release formulation of a nicotinic acid derivative containing a water soluble macromolecular substance, such as hydroxypropyl methyl cellulose that may be administered twice a day after a meal.
- [0009]** J. Clin. Invest, 52(3), 1973, 732-740 discloses that an intravenous infusion of niacin may be used to treat hyperlipidemia.
- [0010]** The Journal of Family Practice, 34, 1992, 313-319 discloses a wax-matrix controlled release formulation of nicotinic acid for use in combination with oat bran at doses of 1,500 mg and 56 g per day, respectively, wherein over 12% of the subjects suffered side effects or liver enzyme elevation following treatment with said combination.
- [0011]** Southern Medical Journal, 84, 1991, 496-497 discloses that ingestion of 3g per day of a long-acting nicotinic acid formulation caused lactic acidosis in a subject, resulting in the discontinuation of treatment.
- [0012]** Arch. Biochem. Biophys., 54, 1955, 558-559 discloses that administration of nicotinic acid four times a day may lower cholesterol levels, while causing facial flushing as a side effect.
- [0013]** JAMA, 261(24), 1989, 3582-3587 discloses the use of nicotinic acid to treat hyperlipidemia when administered in doses beginning at 2.5 to 3 g per day. It is noted that hepatitis and gastrointestinal distress are much more common side effects when nicotinic acid is administered as a sustained release formulation. However, side effects are minimized if the medication is always given with meals and if the initial dose is small (50mg three times a day) and is increased gradually over several weeks to the full therapeutic dose.
- [0014]** American Journal of Medicine, 92, 1992, 77-81 discloses that hepatic toxicity occurs more frequently with time-release preparations of niacin given two times a day than with unmodified preparations on a similar dosing schedule.

- 5 [0015] Therefore, it can be seen from the scientific literature that there is a need for development of a sustained release niacin formulation and a method of delivering said formulation which would provide hyperlipidemic patients with "balanced lipid alteration", i.e. reductions in total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and Lp(a) as well as increases in HDL particles, with an acceptable safety profile, especially as regards liver toxicity and effects on glucose metabolism and uric acid levels.
- [0016] It is known that in the human body, much of the body's cholesterol is synthesized during the evening and especially during periodic physiological loss of consciousness or "sleep". While the above discussed nicotinic acid compositions exhibit an ability to reduce total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and Lp(a), as well as raising HDL cholesterol levels, they are all normally administered two-three times per day after meals. Hence, when the body's cholesterol and triglyceride synthesis mechanisms are at peak performance, nicotinic acid levels are at their lowest.
- 10 [0017] A need exists therefore, for a sustained release formulation of nicotinic acid, and a method for the administration thereof, which can be administered once per day and which will substantially ensure that most of the nicotinic acid is released to the body during times of peak cholesterol synthesis while not producing any adverse effects on the liver, glucose metabolism or uric acid levels.
- 15 [0018] It is therefore, an object of the present invention to provide a composition of nicotinic acid or any compound which is metabolized by the body to form nicotinic acid for treating hyperlipidemia.
- [0019] It is another object of the present invention to provide a composition as above, which has a time release sustaining characteristic.
- [0020] A method for employing a composition as above, for treating hyperlipidemia, is also disclosed.
- 20 [0021] At least one or more of the foregoing objects, together with the advantages thereof over the known art relating to the treatment of hyperlipidemia, which shall become apparent from the specification which follows, are accomplished by the invention as hereinafter described and claimed.
- [0022] According to one aspect of the present invention there is provided the use of nicotinic acid or a compound metabolized to nicotinic acid by the body selected from a group consisting of d-glucitol hexanicotinate, aluminium nicotinate, niceritrol, d,1-alpha-tocopheryl nicotinate and nicotinyl alcohol tartrate, for the manufacture of a sustained release medicament for use in the treatment by oral administration once per day prior to sleep, of hyperlipidaemia characterised in that the medicament does not comprise in admixture 5-30% hydroxypropyl methylcellulose, 2-15% of a water soluble pharmaceutical binder, 2-20% of a hydrophobic component and 30-90% nicotinic acid.
- 25 [0023] According to another aspect of the present invention there is provided a sustained release medicament comprising nicotinic acid or a compound metabolized to nicotinic acid by the body selected from a group consisting of d-glucitol hexanicotinate, aluminium nicotinate, niceritrol, d,1-alpha-tocopheryl nicotinate and nicotinyl alcohol tartrate, for use in the treatment by oral administration once per day prior to sleep, of hyperlipidaemia characterised in that the medicament does not comprise in admixture 5-30% hydroxypropyl methylcellulose, 2-15% of a water soluble pharmaceutical binder, 2-20% of a hydrophobic component and 30-90% nicotinic acid.
- 30 [0024] In general the present invention provides an improved antihyperlipidemia composition of the oral type employing an effective antihyperlipidemic amount of nicotinic acid, wherein the improvement comprises compounding the nicotinic acid with from about 5% to about 50% parts by weight of hydroxypropyl methylcellulose per hundred parts by weight of tablet or formulation.
- 35 [0025] The present invention also provides an orally administered antihyperlipidemia composition which comprises from about 30% to about 90% parts by weight of nicotinic acid; and, from about 5% to about 50% parts by weight of hydroxypropyl methylcellulose.
- 40 [0026] A method of treating hyperlipidemia in a hyperlipidemic having a substantially periodic physiological loss of consciousness is also disclosed. The method comprises the steps of forming a composition which comprises an effective antihyperlipidemic amount of nicotinic acid and an amount of excipients to provide sustained release of drug. The method also includes the step of orally administering the composition to the hyperlipidemic prior to each periodic physiological loss of consciousness.
- 45 [0027] The present invention employs nicotinic acid or a compound other than nicotinic acid itself which the body metabolizes into nicotinic acid, thus producing the same effect as described herein. The other compounds specifically include the following: nicotinyl alcohol tartrate, d-glucitol hexanicotinate, aluminum nicotinate, niceritrol and d,1-alpha-tocopheryl nicotinate. Each such compound will be collectively referred to hereinbelow by "nicotinic acid."
- 50 [0028] As stated hereinabove, nicotinic acid has been employed in the past for the treatment of hyperlipidemia, which condition is characterized by the presence of excess fats such as cholesterols and triglycerides, in the blood stream. According to the present invention, a sustained release composition of nicotinic acid is prepared as an example. By "sustained release" it is understood to mean a composition which when orally administered to a patient to be treated, the active ingredient will be released for absorption into the blood stream over a period of time. For example, it is preferred that in a dosage of about 1500 milligrams (hereinafter "mgs") of nicotinic acid, approximately 100 percent of the nicotinic acid will be released to the blood stream in about 6 to about 24 hours.
- 55 [0029] The specific sustained release composition according to the present invention employs an effective antihyper-

lipidemic amount of nicotinic acid. By "effective antihyperlipidemic amount" it is understood to mean an amount which when orally administered to a patient to be treated, will have a beneficial effect upon the physiology of the patient, to include at least some lowering of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and Lp(a) and at least some increase in HDL cholesterol in the patient's blood stream. An exemplary effective antihyperlipidemic amount of nicotinic acid would be from about 250 mgs to about 3000 mgs of nicotinic acid to be administered according to the invention as will be more fully described hereinbelow. This amount will vary dependent upon a number of variables, including the physiological needs of the patient to be treated.

[0030] Preferably, there is also included in the sustained release composition according to the present invention, a swelling agent which is compounded with the nicotinic acid, such that when the composition is orally administered to the patient, the swelling agent will swell over time in the patient's gastrointestinal tract, and release the active nicotinic acid, or a compound which produces nicotinic acid into the gastrointestinal system for absorption into the blood stream, over a period of time. As is known in the art, such swelling agents and amounts thereof, may be preselected in order to control the time release of the active ingredient. Such swelling agents include polymers such as sodium carboxymethylcellulose and ethylcellulose and waxes such as bees wax and natural materials such as gums and gelatins or mixtures of any of the above. Because the amount of the swelling agent will vary depending upon the nature of the agent, the time release needs of the patient, it is preferred to employ amounts of the agent which will accomplish the objects of the invention.

[0031] An exemplary and preferred swelling agent is hydroxypropyl methylcellulose, in an amount ranging from about 5% to about 50% parts by weight per 100 parts by weight of tablet or formulation. The preferred example will ensure a sustained time release over a period of approximately 6-24 hours as demonstrated by in vitro dissolution techniques known to the art.

[0032] A binder may also be employed in the present compositions. While any known binding material is useful in the present invention, it is preferred to employ a material such as one or more of a group of polymers having the repeating unit of 1-ethenyl-2-pyrrolidinone. These polymers generally have molecular weights of between about 10,000 and 700,000, and are also known as "povidone".

[0033] Amounts of the binder material will of course, vary depending upon the nature of the binder and the amount of other ingredients of the composition. An exemplary amount of povidone in the present compositions would be from about 1% to about 5% by weight of povidone per 100 parts by weight of the total formulation.

[0034] Processing aids such as lubricants, including stearic acid, may also be employed, as is known in the art. An exemplary amount of stearic acid in the present compositions would be from about 0.5% to about 2.0% by weight per 100 parts by weight of tablet or formulation.

[0035] As was discussed hereinabove, it is known that much of the lipids in the human body are produced therein during the evening hours and especially during episodes of periodic physiological loss of consciousness or "sleep". By "periodic" it is understood to mean in a substantially uniform repeating pattern. For example, an adult may sleep approximately 8 hours per day. By being administered prior to each periodic physiological loss of consciousness, that is, orally administering the composition during the evening after dinner or as the person lies down to go to sleep, the present composition is capable of providing effective antihyperlipidemic amounts of nicotinic acid to the body during times of peak lipid production or synthesis.

[0036] Furthermore, because the composition is orally administered prior to sleep, larger amounts of the active ingredient nicotinic acid is available during lipid synthesis times than if the composition is administered during hours when the patient is awake, i.e., in the morning or afternoon hours. Hence, less nicotinic acid may be required to be administered than would otherwise be required with compositions heretofore known in the art, while achieving substantially similar or even superior antihyperlipidemia results for at least one or more of the lipoproteins or particles discussed above. Because less nicotinic acid is administered and because the invention specifically describes once a day dosing, there is a lesser amount of the side effects as discussed hereinabove. The time release sustaining compositions according to the present invention ensure that effective antihyperlipidemia amounts of nicotinic acid are released to the patient during times of lipid production.

General Experimental

[0037] In order to demonstrate the effectiveness of the compositions and method of the present invention over known antihyperlipidemia compositions and methods heretofore known in the art, a number of substantially identical composition were prepared according to the disclosure hereinabove. The composition ingredients and amounts are listed in TABLE I hereinbelow.

EP 0 643 965 B1

TABLE I
Test Tablet Composition

Ingredient	375 mg	500 mg	750 mg
Nicotinic Acid	375.0	500.0	750.0
Hydroxypropyl methylcellulose	188.7	203.0	204.7
Povidone	12.9	17.2	25.9
Stearic Acid	5.8	7.3	9.9
TOTAL	582.4 mg	727.5 mg	990.5 mg

[0038] The ingredients were compounded together to form a tablet. Two study groups consisting of eleven and fourteen patients each were formed. Blood samples were taken from the patients, and tested for total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and HDL cholesterol to establish baseline levels from which fluctuations in these lipids could be compared. The patients were then placed upon a regimen of the above discussed tablets, totaling approximately 1500 mg of nicotinic acid, once per day before going to bed. After eight weeks of this regimen, the patients were again tested for lipid profiles. The results of the tests conducted at eight weeks, showing the changes in the lipid profiles as a percentage change from the baseline, are reported in the table hereinbelow. Positive numbers reflect percentage increases and negative numbers reflect percentage decreases in this table.

TABLE II
Patient Study Lipid Profile Data

GROUP A		Total-C	LDL-C	Apo B	Trigs	HDL-C	HDL ₂ -C	Lp(a)
Pt. No.								
1		-8.2	-12.0	NA	-17.3	22.0	NA	NA
2		-5.9	-27.0	NA	-28.7	65.0	NA	NA
3		-15.1	-13.0	NA	-22.0	-9.1	NA	NA
4		-3.3	-10.0	NA	61.6	3.8	NA	NA
5		-16.5	-17.7	NA	-28.8	11.1	NA	NA
6		-12.4	-25.9	NA	-42.0	51.6	NA	NA
7		-24.2	-31.4	NA	-39.4	12.5	NA	NA
8		-6.7	-7.4	NA	-42.4	18.8	NA	NA
9		4.5	1.1	NA	7.2	9.2	NA	NA
10		2.8	-0.2	NA	-2.7	22.9	NA	NA
11		-13.0	-9.4	NA	-54.0	44.3	NA	NA
Mean		-8.9	-13.9	NA	-18.9	23.0	NA	NA
p-Value		0.0004	0.0001		0.0371	0.0068		
GROUP B								
1		-19.2	-27.1	-24.4	-33.4	20.0	22.3	-81.9
2		-32.2	-35.7	-28.0	-60.4	4.3	3.2	-25.3
3		-21.4	-33.6	-35.6	-33.4	30.4	38.6	-17.4
4		-19.9	-24.6	-15.1	-20.8	9.6	16.1	-27.0
5		-3.3	-2.1	-29.4	-41.1	5.8	2.4	-22.4
6		PATIENT WITHDREW FROM STUDY						
7		23.1	-32.6	-42.6	-58.6	49.2	68.9	-14.3
8		24.8	34.0	-28.4	5.5	6.5	-6.8	NA
9		10.1	12.0	-16.8	-11.6	20.7	-12.3	40.6
10		-2.9	-7.7	-28.0	-59.0	53.1	70.5	-41.2
11		-10.5	-18.8	-25.3	-53.4	31.8	39.7	NA
12		-20.0	-30.8	-30.4	11.7	21.1	25.0	-28.4

EP 0 643 965 B1

(continued)

GROUP B								
5	13	17.4	16.8	-17.5	-17.5	51.3	51.9	38.5
	14	-9.4	-16.6	-32.0	-46.9	52.3	67.6	17.6
	Mean	-8.7	-12.8	-32.2	-27.2	25.3	30.1	-17.9
	p-Value	0.0002	<0.0001	0.0001	<0.001	<0.0001	0.0002	<0.0188
10	Combined	-8.7	-13.3	Gp B	-26.1	25.3	Gp B	Gp B
	p-Value	0.0002	<0.0001	only	<.0001	<0.0001	only	only

[0039] The data reported in TABLE II shows that the LDL levels in the Group A patients had a mean decrease of -13.9% and triglyceride decrease of -18.9%. HDL cholesterol levels, the beneficial cholesterol, were raised by 23.0% in this Group. Similar results were obtained with the Group B patients. These studies demonstrate that dosing the sustained release formulation during the evening hours or at night provides reductions in LDL cholesterol levels equal to immediate release niacin on a milligram per milligram basis, but superior reductions in triglyceride reductions when compared to sustained release formulations dosed during daytime hours on a milligram per milligram basis. Additionally, the increases in HDL cholesterol obtained from dosing the sustained release formulation during the evening or at night were +23.0% for one group and +25.3% for the other group. Dosing during the evening therefore provides reduction in LDL cholesterol plus significant decreases in triglycerides and increases in HDL cholesterol with once-a-day dosing.

[0040] Groups A and B were also tested for liver enzymes (AST, ALT and Alkaline Phosphatase), uric acid and fasting glucose levels at the start of the study described hereinabove (to form a baseline) and at two, four and eight week intervals. The results of these tests are listed in TABLES III-VII hereinbelow.

TABLE III
THE EFFECT OF NIASPAN™ THERAPY ON AST (SGOT) LEVELS (U/L) (1500 mgs dosed once-a-day at night)
(n = 28)

Pt #	Baseline	Weeks Of Therapy With NIASPAN™			Reference Range
		2 Wks.	4 Wks.	8 Wks.	
GROUP A					
1	28	29	25	24	0-50
2	24	25	24	26	0-50
3	17	18	22	21	0-50
4	14	16	15	17	0-50
5	22	NA	32	52	0-50
6	21	17	17	14	0-50
7	17	17	14	18	0-50
8	20	21	22	22	0-50
9	16	16	17	20	0-50
10	18	21	21	25	0-50
11	21	21	22	21	0-50
GROUP B					
1	23	25	38	33	0-50
2	20	20	21	21	0-50
3	15	20	18	19	0-50
4	25	22	25	26	0-50
5	23	21	17	18	0-50
6		PATIENT WITHDREW DUE TO FLUSHING			
7	21	18	18	19	0-50

EP 0 643 965 B1

(continued)

GROUP B						
	8	18	19	18	19	0-50
5	9	15	16	18	15	0-50
	10	16	15	19	28	0-50
	11	20	22	24	28	0-50
	12	23	25	28	22	0-50
	13	20	15	20	19	0-50
10	14	18	25	20	18	0-50
	Combined Mean	19.8	20.4	20.8	21.1	
15	Change From Baseline		+3.0%	+5.1%	+6.6%	
Level of Significance: p=0.4141						

TABLE IV
THE EFFECT OF NIASPAN™ THERAPY ON ALT (SGPT) LEVELS (U/L) (1500 mgs dosed once-a-day at night) (n = 28)

<u>Pt #</u>	<u>Baseline</u>	<u>Weeks Of Therapy With NIASPAN™</u>			<u>Reference Range</u>	
		<u>2 Wks.</u>	<u>4 Wks.</u>	<u>8 Wks.</u>		
GROUP A						
	1	32	28	39	30	0-55
	2	24	25	23	26	0-55
30	3	18	23	30	30	0-55
	4	7	13	14	14	0-55
	5	14	NA	43	46	0-55
	6	22	11	14	10	0-55
35	7	9	7	11	7	0-55
	8	16	18	23	21	0-55
	9	14	17	20	14	0-55
	10	14	15	17	19	0-55
40	11	18	18	20	16	0-55
GROUP B						
	1	16	17	27	29	0-55
	2	16	14	15	22	0-55
45	3	13	21	13	16	0-55
	4	23	20	26	17	0-55
	5	21	23	17	15	0-55
	6		PATIENT WITHDREW DUE TO FLUSHING			
50	7	21	16	18	21	0-55
	8	18	20	17	18	0-55
	9	11	5	11	8	0-55
	10	8	10	14	17	0-55
	11	17	12	18	16	0-55
55	12	14	18	20	16	0-55

EP 0 643 965 B1

(continued)

GROUP B						
	13	14	NA	11	10	0-55
5	14	23	23	19	19	0-55
	Combined Mean	17.7	17.5	19.3	18.2	
	Change From Baseline		-1.1%	9.0%	+2.8%	
10	Level of Significance: p=0.3424					

TABLE V
THE EFFECT OF NIASPAN™ THERAPY ON ALKALINE PHOSPHATASE LEVELS (U/L) (1500 mgs dosed once-a-day at night) (n = 28)

Weeks Of Therapy With NIASPAN™							
<u>Pt #</u>	<u>Baseline</u>	<u>2 Wks.</u>	<u>4 Wks.</u>	<u>8 Wks.</u>	<u>Reference Range</u>		
GROUP A							
	1	52	56	57	55	20-140	
	2	103	100	89	102	20-140	
25	3	54	45	53	51	20-140	
	4	70	68	71	91	20-140	
	5	77	NA	74	81	20-140	
	6	55	48	49	51	20-140	
	7	72	71	79	75	20-140	
30	8	55	49	47	50	20-140	
	9	53	55	56	45	20-140	
	10	74	73	75	75	20-140	
	11	18	18	20	16	20-140	
35	GROUP B						
	1	73	67	89	95	20-140	
	2	82	64	72	71	20-140	
	3	73	69	72	82	20-140	
40	4	37	36	37	38	20-140	
	5	65	53	54	61	20-140	
	6	PATIENT WITHDREW DUE TO FLUSHING					
	7	64	58	58	58	20-140	
	8	79	78	65	73	20-140	
45	9	94	92	103	93	20-140	
	10	69	67	70	65	20-140	
	11	59	67	63	72	20-140	
	12	65	59	59	63	20-140	
50	13	64	68	66	64	20-140	
	14	72	61	59	64	20-140	
55	Combined Mean	65.5	61.5	63.3	65.8		

EP 0 643 965 B1

(continued)

GROUP B				
5	Change From Baseline	-6.1%	-3.4%	+0.005%
Level of Significance: p=0.0236				

TABLE VI
THE EFFECT OF NIASPAN™ THERAPY ON URIC ACID LEVELS (mg/dL) (1500 mgs dosed once-a-day at night)
 (n = 28)

Pt#	Baseline	Weeks Of Therapy With NIASPAN™			Reference Range
		2 Wks.	4 Wks.	8 Wks.	
GROUP A					
1	5.2	5.0	4.8	4.3	4.0-8.5
2	4.0	4.6	4.5	6.2	2.5-7.5
3	6.3	7.0	6.5	6.2	4.0-8.5
4	3.1	4.6	4.2	3.8	2.5-7.5
5	3.4	NA	3.3	4.2	2.5-7.5
6	6.6	5.5	5.6	4.7	4.0-8.5
7	3.8	4.5	4.3	4.9	2.5-7.5
8	4.4	3.8	5.1	4.5	2.5-7.5
9	3.9	4.5	4.6	3.5	2.5-7.5
10	2.6	2.9	2.8	2.7	2.5-7.5
11	4.7	5.5	5.2	5.3	2.5-7.5
GROUP B					
1	3.7	4.2	4.7	3.5	2.5-7.5
2	2.8	3.5	3.6	2.3	4.0-8.5
3	4.2	5.3	5.5	5.3	2.5-7.5
4	4.7	3.9	5.1	3.6	4.0-8.5
5	3.7	4.1	4.1	3.8	2.5-7.5
6		PATIENT WITHDREW DUE TO FLUSHING			
7	5.8	6.6	6.6	6.8	2.5-7.5
8	4.7	4.3	5.4	5.6	2.5-7.5
9	3.7	4.6	5.1	3.8	2.5-7.5
10	4.2	5.0	4.4	8.5	2.5-7.5
11	1.9	3.0	2.8	5.0	2.5-7.5
12	5.6	5.4	6.2	5.6	4.0-8.5
13	4.2	4.6	4.6	5.3	2.5-7.5
14	5.5	5.4	6.1	5.3	2.5-7.5
Combined Mean	4.54	4.82	4.92	4.86	*p=0.3450
Change From Baseline		+6.2%	+8.4%	+7.0%	
*Level of Significance: p=0.3450					

EP 0 643 965 B1

TABLE VII
THE EFFECT OF NIASPAN™ THERAPY ON FASTING GLUCOSE LEVELS (mg/dL) (1500 mgs dosed once-a-day at night) (n = 28)

		Weeks Of Therapy With NIASPAN™				Reference
Pt.#		Baseline	2 Wks.	4 Wks.	8 Wks.	Range
GROUP A						
10	1	114	122	123	110	70-115
	2	101	105	107	101	80-125
	3	99	98	109	103	70-115
	4	100	118	94	94	80-125
	5	89	NA	82	103	80-125
15	6	97	103	94	107	70-115
	7	85	107	100	94	80-125
	8	98	107	103	101	80-125
	9	97	97	100	110	80-125
20	10	94	101	111	97	70-115
	11	102	103	95	95	80-125
GROUP B						
25	1	101	97	83	99	70-115
	2	90	95	96	89	80-125
	3	96	98	95	97	70-115
	4	116	139	113	125	80-125
	5	88	92	91	95	70-115
30	6	PATIENT WITHDREW DUE TO FLUSHING				
	7	106	114	118	117	70-115
	8	95	106	106	108	70-115
	9	81	92	84	92	70-115
	10	108	117	122	105	70-115
35	11	85	106	106	108	70-115
	12	92	89	101	86	80-125
	13	99	105	94	100	70-125
	14	100	108	84	107	70-125
40	Combined Mean	98.4	105.8	101.6	102.3	
	Change From Baseline		+7.5%	+3.3%	+4.0%	
45	Level of Significance: p=0.0021					

[0041] These results indicate that this sustained release dosage form caused no elevation in liver function tests (i.e., no liver damage), no elevations in uric acid and only a small, 7.5% increase in fasting glucose levels which in fact decreased during continued therapy.

[0042] Thus it should be evident that the compositions of the present invention and the method disclosed herein are highly effective in controlling hyperlipidemia in hyperlipidemics, by reducing the levels of LDL cholesterol, triglyceride and Lp(a) while increasing HDL cholesterol levels. The present invention is also demonstrated not to cause elevations in liver function tests, uric acid or glucose levels for the hyperlipidemics.

[0043] Based upon the foregoing disclosure, it should now be apparent that the use of the compositions and methods described herein will carry out the objects set forth hereinabove.

Claims

1. The use of nicotinic acid or a compound metabolized to nicotinic acid by the body selected from a group consisting of d-glucitol hexanicotinate, aluminium nicotinate, niceritrol, d,1-alpha-tocopheryl nicotinate and nicotiny alcohol tartrate, for the manufacture of a sustained release medicament for use in the treatment by oral administration once per day prior to sleep, of hyperlipidaemia **characterised in that** the medicament does not comprise in admixture 5-30% hydroxypropyl methylcellulose, 2-15% of a water soluble pharmaceutical binder, 2-20% of a hydrophobic component and 30-90% nicotinic acid.
2. Use according to claim 1, wherein said sustained release medicament comprises from 250 milligrams to 3000 milligrams of nicotinic acid or a compound metabolised to nicotinic acid by the body selected from a group consisting of d-glucitol hexanicotinate, aluminium nicotinate, niceritrol, d,1-alpha-tocopheryl nicotinate and nicotiny alcohol tartrate.
3. Use according to any one of the preceding claims, wherein said sustained release medicament comprises from 5% to 50% parts by weight of hydroxypropyl methylcellulose.
4. Use according to any one of the preceding claims, wherein said sustained release medicament comprises from 1% to 4% by weight of a pharmaceutically acceptable binder.
5. Use according to claim 4, wherein said binder is a polymer having the repeating unit 1-ethenyl-2-pyrrolidone.
6. Use according to any one of the preceding claims, wherein said sustained release medicament comprises from 0.5 to 2.0 parts by weight of a lubricant.
7. Use according to claim 6, **characterised in that** said lubricant is stearic acid or magnesium stearate.
8. A sustained release medicament comprising nicotinic acid or a compound metabolized to nicotinic acid by the body selected from a group consisting of d-glucitol hexanicotinate, aluminium nicotinate, niceritrol, d,1-alpha-tocopheryl nicotinate and nicotiny alcohol tartrate, for use in the treatment by oral administration once per day prior to sleep, of hyperlipidaemia **characterised in that** the medicament does not comprise in admixture 5-30% hydroxypropyl methylcellulose, 2-15% of a water soluble pharmaceutical binder, 2-20% of a hydrophobic component and 30-90% nicotinic acid.
9. A sustained release medicament according to claim 8, wherein said sustained release medicament comprises from 250 milligrams to 3000 milligrams of nicotinic acid or a compound metabolised to nicotinic acid by the body selected from a group consisting of d-glucitol hexanicotinate, aluminium nicotinate, niceritrol, d,1-alpha-tocopheryl nicotinate and nicotiny alcohol tartrate.
10. A sustained release medicament according to claim 8 or claim 9, wherein said sustained release medicament comprises from 5% to 50% parts by weight of hydroxypropyl methylcellulose.
11. A sustained release medicament according to any one of claims 8 to 10, wherein said sustained release medicament comprises from 1% to 4% by weight of a pharmaceutically acceptable binder.
12. A sustained release medicament according to claim 11, wherein said binder is a polymer having the repeating unit 1-ethenyl-2-pyrrolidone.
13. A sustained release medicament according to any one of claims 8 to 12, wherein said sustained release medicament comprises from 0.5 to 2.0 parts by weight of a lubricant.
14. A sustained release medicament according to claim 13, **characterised in that** said lubricant is stearic acid or magnesium stearate.

Patentansprüche

1. Einsatz von Nicotinsäure oder einer aus der Gruppe von d-Glucitolhexanicotinat, Aluminiumnicotinat, Niceritrol, d,

4.4.4 Novità del brevetto EP 0643965

Lo scopo della corrente analisi è quello di valutare, rispetto all'anteriorità precedente, se l'invenzione proposta dal brevetto EP'65 presenta il requisito di novità, sulla base del differente regime di dosaggio.

La presente invenzione prevede l'impiego di acido nicotinico nel trattamento di iperlipidemia mediante somministrazione orale di una volta al giorno prima del sonno.

L'arte anteriore, il brevetto US-A-5126145 ed il brevetto JP-A-63310827, prevedeva l'uso di acido nicotinico nel trattamento di iperlipidemia mediante somministrazione orale di due volte al giorno.

Risulta evidente che la differenza tra l'invenzione ed i brevetti americano e giapponese, è che la domanda di brevetto è diretta ad un regime di dosaggio differente (una volta al giorno prima di dormire).

Come già precedentemente indicato un nuovo regime di dosaggio può riguardare posologie che differiscono per quantità e/o frequenza di somministrazione.

Nel caso in analisi lo schema posologico mantiene lo stesso dosaggio espresso nell'arte anteriore con l'unica differenza che con l'invenzione il farmaco viene somministrato in un'unica dose giornaliera anziché in due dosi frazionate. Ciò che cambia il regime terapeutico è la differente tempistica di somministrazione dell'invenzione in cui la dose singola giornaliera deve essere assunta prima di dormire.

La novità è solamente quella del regime di somministrazione.

Secondo⁴⁹ la normativa europea però, per poter riconoscere il requisito di novità e quindi garantire la protezione brevettuale di un'invenzione, il nuovo regime di dosaggio non può essere meramente formale, ma deve riflettere un insegnamento tecnico nuovo ed inventivo. Ciò significa che la modifica di uno schema posologico per una determinata sostanza (acido nicotinico) nel trattamento di una data patologia (iperlipidemia) deve apportare uno o più vantaggi in termini di efficacia terapeutica o riduzione di eventuali effetti collaterali rispetto all'arte anteriore.

⁴⁹ The European Patent Office "Guidelines for Examination in the European Patent Office" (edition April 2009).

A questo proposito è bene definire quali sono i vantaggi associati alla somministrazione orale di acido nicotinico una volta al giorno prima di dormire.

1. Il nuovo regime evita l'effetto avverso rappresentato dalle vampate di calore.

Le vampate di calore sono uno degli effetti collaterali che maggiormente si verificano in seguito all'assunzione di una composizione a base di acido nicotinico sia a rilascio immediato che a rilascio prolungato.

Le formulazioni a rilascio prolungato, sono state progettate per garantire un lento rilascio del composto dalle compresse o dalle capsule. Il lento rilascio del farmaco riduce e prolunga i suoi livelli ematici e di conseguenza minimizza gli effetti collaterali ad esso associati.

Per questo che, per eliminare le vampate di calore associate all'assunzione di niacina, viene adottata questo tipo di formulazione già a partire dallo stato della tecnica, come è rilevabile dai documenti US-A-5126145 e JP-A-63310827. Questa modifica però, ha portato solo ad una riduzione dell'incidenza dell'effetto avverso.

Il vantaggio della presente invenzione rispetto ai documenti anteriori è dovuto al fatto che la composizione a rilascio prolungato di acido nicotinico è assunta per via orale prima di dormire, quindi una larga quantità di acido nicotinico è disponibile durante la sintesi dei lipidi (che avviene la sera, specialmente durante la periodica perdita fisiologica di coscienza) piuttosto che se la composizione fosse assunta durante le ore mattutine o pomeridiane (come nella prior art).

Questo comporta un diverso profilo di biodisponibilità del farmaco, siccome viene somministrato in un'unica dose giornaliera prima di coricare, permettendo di evitare l'insorgenza di vampate di calore. Ciò non avviene utilizzando come regime due dosi giornaliere con il quale si ha solo una riduzione dell'incidenza dell'effetto collaterale.

2. Il nuovo regime evita l'effetto avverso rappresentato dall'epatotossicità.

L'adozione di formulazioni a rilascio prolungato di acido nicotinico, da somministrate due volte al giorno, rivendicata nei brevetti US-A-5126145 e JP-A-63310827, ha rilevato in alcuni casi l'instaurarsi di tossicità epatica.

In queste circostanze, il tecnico esperto del ramo non avrebbe previsto la modifica del solito regime per il trattamento dell'iperlipidemia mediante somministrazione orale da due volte al giorno a una volta al giorno prima di dormire, in quanto, visto l'epatotossicità nota dell'acido nicotinico, il buon senso dell'esperto richiederebbe

di adottare un regime con quantità ridotte di niacina e prese più frequentemente, piuttosto che un regime in cui tutto il farmaco potenzialmente tossico è assunto in un'unica dose giornaliera.

Generalmente, quando si rileva tossicità, si inizia con dosi singole e frequenza di dosaggio sub-terapeutiche poi la dose totale giornaliera viene gradualmente aumentata fino a una dose terapeutica di primo livello.

Alla luce dei documenti disponibili e delle conoscenze generali, il tecnico non poteva aspettarsi alcun vantaggio per l'epatotossicità quando il farmaco viene assunto in un'unica dose giornaliera prima di dormire.

Al contrario, dai dati sperimentali forniti dal brevetto EP'65 appare che, quando la formulazione a rilascio prolungato è assunta una volta al giorno alla sera prima di dormire ad una dose pari a 1500mg, non ci sono aumenti nei livelli ematici di enzimi del fegato, questo indica che il fegato non è danneggiato.

Con il brevetto in analisi si ha il superamento di un pregiudizio tecnico, in quanto è stata intrapresa una strada differente anche se lo stato della tecnica dissuadesse l'esperto dal percorrere tale via.

Questo superamento porta al soddisfacimento del requisito di attività inventiva⁵⁰.

In conclusione, siccome la decisione G2/08 dell'EBA⁵¹ conferma che il concetto brevettuale di "seconda applicazione terapeutica" di un medicamento noto non si esaurisce nel mero trattamento di una nuova malattia, ma può essere indipendentemente definito da altri elementi quali per esempio un nuovo regime di dosaggio, il brevetto in analisi è stato considerato valido, ed è stato riconosciuto, sopra brevetto americano US-A-5126145 ed il brevetto giapponese JP-A-63310827 il requisito di novità.

⁵⁰ La giurisprudenza ritiene che un'invenzione implichi un'attività inventiva se per una persona esperta del ramo essa non risulta in modo evidente dallo stato della tecnica.

⁵¹The European Patent Office "*European Patent Convention*" (sixteenth edition) 2013.

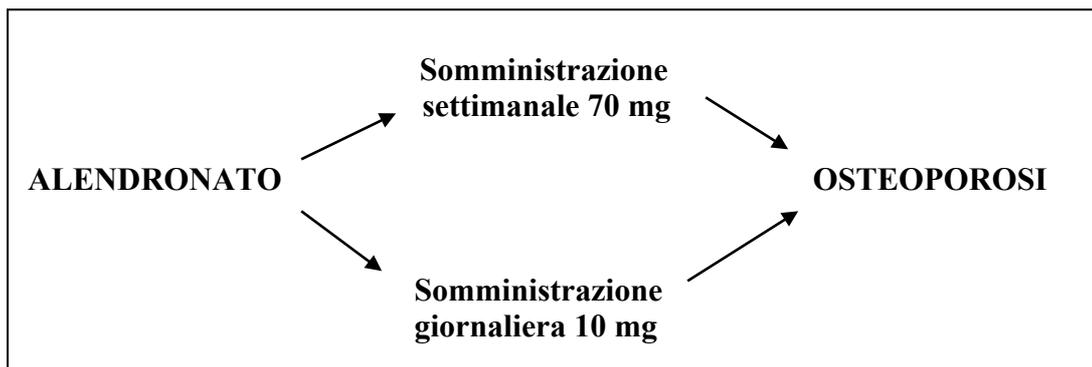
4.4.5 Alendronato – Brevetto EP1175904 (17.07.1998)⁵²

Un altro esempio, di come il trattamento di una data malattia con una stessa sostanza può assumere caratteristiche diverse in base all'adozione di un nuovo regime di dosaggio, è il caso di giurisprudenza inerente all'alendronato.

Il brevetto che prenderò in analisi EP1175904 rivendica l'uso di alendronato per la preparazione di un medicamento per il trattamento di osteoporosi mediante somministrazione settimanale di 70 mg di principio attivo.

L'arte anteriore più rilevante, il brevetto italiano 1201087 descriveva l'uso di alendronato per la preparazione di un medicamento per il trattamento di osteoporosi mediante somministrazione giornaliera di 10 mg di principio attivo.

L'obiettivo dell'analisi, come già visto per l'acido nicotinico, è quello di valutare, rispetto all'antiorità precedente, se l'invenzione proposta dal brevetto EP'04 presenta il requisito di novità, sulla base del differente regime di dosaggio.



4.4.6 Stato della tecnica

Negli esseri umani e in altri mammiferi una serie di disturbi patologici sono associati ad un anormale riassorbimento osseo.

Il riassorbimento osseo consiste in una perdita ossea di cui sono responsabili cellule multinucleate chiamate osteoclasti.

Tali disturbi possono essere l'osteoporosi, la malattia di Paget, la perdita ossea periprotetico o osteolisi, e ipercalcemia neoplastica.

⁵² Data di deposito della domanda di brevetto EP1175904.

La più comune di queste malattie è l'osteoporosi, che si verifica più frequentemente nelle donne in post-menopausa.

L'osteoporosi⁵³ è una malattia sistemica scheletrica caratterizzata da una ridotta massa ossea e deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea e suscettibilità alle fratture. Poiché l'osteoporosi, nonché altri disturbi associati alla perdita di massa ossea, sono condizioni croniche, si ritiene che la terapia appropriata, in genere, richieda un trattamento cronico.

È ben noto che i bifosfonati sono inibitori selettivi di riassorbimento osseo osteoclastico, ciò li rende composti utili come agenti terapeutici nel trattamento o la prevenzione di una varietà di disturbi ossei generalizzati o localizzati causati o associati ad un anormale riassorbimento osseo.

Allo stato attuale, una grande quantità di dati preclinici e clinici attestano che il più potente bifosfonato è l'alendronato.

L'alendronato è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza alcun effetto diretto sulla formazione dell'osso. Studi preclinici hanno dimostrato che l'alendronato si localizza in maniera preferenziale nei siti di riassorbimento attivo così viene inibita l'attività osteoclastica, ma la formazione e l'adesione degli osteoclasti non vengono alterate. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con tale farmaco è qualitativamente normale.

Ci sono anche altri bifosfonati come risedronato, tiludronato, ibandronato, che hanno comunque un'alta potenza come inibitori del riassorbimento osseo osteoclastico ma minore rispetto all'alendronato.

Un composto più vecchio, etidronato, è anch'esso un inibitore del riassorbimento osseo osteoclastico, tuttavia a differenza dei bifosfonati è meno potente, e a dosi cliniche, e può dar luogo a osteomalacia⁵⁴. Nonostante i loro benefici terapeutici, i bifosfonati sono scarsamente assorbiti dal tratto gastrointestinale se assunti per via orale, ma l'adozione di una somministrazione sistemica è costosa e non conveniente in quanto richiederebbe lunghi tempi di trattamento.

⁵³ Biggio, G., Gorea, T. A., " *Farmacologia principi base* " principi base ed applicazioni terapeutiche, Minerva Medica editore, 2011.

⁵⁴ Condizione caratterizzata dalla diminuzione della mineralizzazione ossea.

Per cui è preferibile assumere il farmaco per via orale mediante somministrazione giornaliera continua o caratterizzata da cicli di trattamento alternati a periodi di riposo.

Il brevetto italiano '87, corrispondente all'arte anteriore del brevetto EP'04 in analisi, rivendica l'uso di alendronato per il trattamento di osteoporosi mediante somministrazione orale giornaliera continua di 10 mg di principio attivo.

Per compensare la bassa biodisponibilità che caratterizza il farmaco, questo deve essere assunto dal paziente a determinate condizioni:

- 1) Assumere il farmaco a stomaco vuoto;
- 2) Assumere il farmaco e mantenere una posizione verticale per 30 minuti dopo l'assunzione;
- 3) Assumere il farmaco con una sufficiente quantità di acqua;
- 4) Mantenere il digiuno per trenta minuti dopo l'assunzione.

Diventa difficile per un paziente rispettare questo "rituale" di somministrazione dal momento che il farmaco dovrà essere assunto tutti i giorni, presumibilmente, in modo cronico, di conseguenza ciò può rendere sfavorevole l'adesione del soggetto alla terapia.

Inoltre il medicamento è accompagnato da un effetto avverso non frequente ma grave, vale a dire la formazione di ulcera esofagea dovuta all'azione irritante della sostanza, problema aggravato dal reflusso acido gastrico.

Il grado di effetti avversi si innalza con l'aumento del dosaggio, e ciò diventa grave per i pazienti che si sdraiano subito o che non assumono assieme al farmaco una sufficiente quantità di liquidi.

4.4.7 Invenzione

L'invenzione oggetto del brevetto EP '04 riguarda la seconda (o ulteriore) applicazione terapeutica di alendronato nel trattamento di osteoporosi mediante somministrazione settimanale di 70 mg di principio attivo.

La presente invenzione utilizza un unità di dosaggio maggiore di alendronato, rispetto all'arte anteriore, permettendo di ridurre al minimo gli effetti collaterali

gastrointestinali, in particolare a livello esofageo, associati al precedente regime di dosaggio.

Inoltre, il nuovo regime è più conveniente perché gli svantaggi, in termini di compliance del paziente, connessi alla somministrazione giornaliera sono ridotti ad una volta a settimana.

Il metodo di gestione relativo alla presente invenzione è particolarmente utile nella somministrazione della terapia con alendronato per pazienti identificati come affetti o suscettibili a disturbi del tratto gastrointestinale superiore, ad esempio esofagiti, dispepsia, ulcere.

In questi soggetti la terapia con bifosfonati convenzionale potrebbe potenzialmente peggiorare o indurre danni del tratto gastrointestinale superiore.

L'efficacia del nuovo regime nel ridurre al minimo gli effetti collaterali a livello dell'esofago, è dimostrata nella descrizione del brevetto, che riporta i risultati di un clinical trial condotto su modelli animali al fine di individuare il potenziale di irritazione esofagea associato a diversi regimi di dosaggio.

Il protocollo di studio seguito prevede la suddivisione dei modelli animali in otto gruppi:

1. il gruppo 1 (di controllo) contiene quattro animali, a ciascun animale è stato somministrato un dosaggio di 50 ml di succo gastrico intestinale simulato per 5 giorni consecutivi. Gli animali sono stati sacrificati dopo l'ultima dose somministrata al fine di svolgere l'esame istopatologico.
2. il gruppo 2 contiene quattro animali, a ciascun animale sono stati somministrati 50 ml di succo gastrico simulato contenente 0,20 mg/ml di alendronato per 5 giorni consecutivi. Gli animali sono stati sacrificati dopo l'ultima dose somministrata.
3. il gruppo 3 ed il gruppo 4 contengono cinque animali ciascuno, ad ogni animale sono stati somministrati 50 ml di succo gastrico simulato contenente 0,80 mg/ml di alendronato in un unico trattamento giornaliero.
Nel gruppo 3 gli animali sono stati sacrificati 24 ore dopo l'ultima dose somministrata. Nel gruppo 4 gli animali sono stati sacrificati 7 giorni dopo l'ultima dose somministrata.

4. il gruppo 5 contiene sei animali, ciascun animale sono stati somministrati 50 ml di succo gastrico simulato contenente 0,80 mg/ml di alendronato una volta a settimana, cioè ogni 7 giorni, per 4 settimane. Quindi agli animali sono stati impartiti un totale di 4 dosi. Gli animali sono stati sacrificati 7 giorni dopo l'ultima dose somministrata.
5. il gruppo 6 contiene sei animali, a ciascun animale è stato somministrato un dosaggio di 50 ml di succo gastrico simulato contenente 0,40 mg/ml di alendronato per 2 volte alla settimana, cioè ogni 3-4 giorni, per 4 settimane. Quindi agli animali sono stati impartiti un totale di 8 dosi. Gli animali sono stati sacrificati 4 giorni dopo l'ultima somministrazione.
6. il gruppo 7 contiene otto animali, a ciascun animale sono stati somministrati 50 ml di succo gastrico simulato contenente 0,20 mg/ml di risedronato per 5 giorni consecutivi. Gli animali sono stati sacrificati immediatamente dopo l'ultima somministrazione.
7. gruppo 8 contiene quattro animali, a ciascun animale è somministrato un dosaggio di 50 ml di succo gastrico simulato contenete 4,0 mg/ml di tiludronato per 5 giorni consecutivi. Gli animali sono stati sacrificati immediatamente dopo l'ultima dose somministrata.

L'esofago di ogni animale sacrificato è stato rimosso e preparato per l'istopatologia, l'area selezionata è stata esaminata microscopicamente, ed i risultati sono stati riassunti in tabella 1 dell'esempio 1 del brevetto EP'04.

Questi esperimenti hanno dimostrato, in termini di potenziale irritazione esofagea, che l'alendronato somministrato ad un singolo dosaggio alto una volta a settimana induce danni considerevolmente minori rispetto alla somministrazione giornaliera continua.

Riporto qui di seguito la tabella 1 (figura 18), riassuntiva dei risultati ottenuti dalla sperimentazione, presente nel brevetto EP'04.

Table 1.

Esophageal Irritation Potential Studies				
Group	Active Agent mg/mL	Dosing Schedule	Sacrifice Time	Histo-pathology
1 (n=4)	0	1X daily for 5 days	immediately after last dosing	Normal. Intact epithelium and absence of inflammatory cells in the submucosa.
2 (n=4)	Alendronate 0.20	1X daily for 5 days	immediately after last dosing	Deep ulceration of epithelial surface. Marked submucosal inflammation and vacuolation.
3 (n=5)	Alendronate 0.80	1X	24 hours after dosing	Intact epithelial surface with very slight submucosal inflammation and vacuolation.
4	Alendronate	1X	7 days	Intact epithelium

(continued)

Esophageal Irritation Potential Studies				
Group	Active Agent mg/mL	Dosing Schedule	Sacrifice Time	Histo-pathology
(n=5)	0.80		after dosing	with either minimal inflammation (2 of 5 animals) or no inflammation (3 of 5 animals) and no vacuolation.
5 (n=6)	Alendronate 0.80	1X weekly for a total of 4 doses	7 days after last dosing	Intact epithelium with no inflammation and no vacuolation.
6 (n=6)	Alendronate 0.40	2X weekly for 4 weeks	immediately after last dosing	Deep ulceration of epithelial surface. Marked submucosal inflammation and vacuolation.
7 (n=8)	Risedronate 0.20	1X daily for 5 days	immediately after last dosing	Deep ulceration of epithelial surface (4 of 8 animals). Marked submucosal inflammation and vacuolation.
8 (n=4)	Tiludronate 4.0	1X daily for 5 days	24 hours after last dosing	Slight submucosal inflammation and vacuolation (3 of 4 animals, including 1 of these animals with slight ulceration).

Figura 18

4.4.8 Novità del brevetto EP 1175904

Lo scopo della corrente analisi è quello di valutare, rispetto all'anteriorità precedente, se l'invenzione proposta dal brevetto EP'04 presenta il requisito di novità, sulla base del differente regime di dosaggio.

La presente invenzione prevede l'impiego di alendronato nel trattamento di osteoporosi mediante somministrazione orale di 70 mg alla settimana.

L'arte anteriore più rilevante, il brevetto IT '87, prevede l'uso di alendronato nel trattamento di osteoporosi mediante somministrazione orale giornaliera di 10 mg.

Risulta evidente che la differenza tra l'invenzione ed il brevetto italiano, è che l'invenzione è diretta ad un regime di dosaggio differente (70 mg alla settimana).

Come già precedentemente indicato un nuovo regime di dosaggio può riguardare posologie che differiscono per quantità e/o frequenza di somministrazione.

Nel caso in analisi lo schema posologico differisce sia per quantità che per tempistica di somministrazione rispetto l'arte anteriore, difatti l'invenzione si riferisce alla somministrazione settimanale di 70 mg di alendronato, contro la somministrazione giornaliera di 10 mg del medesimo farmaco.

La novità è, quindi, solamente quella del regime di somministrazione.

Secondo la normativa europea⁵⁵ però, per poter riconoscere il requisito di novità e quindi garantire la protezione brevettuale di un'invenzione, il nuovo regime di dosaggio non può essere meramente formale, ma deve riflettere un insegnamento tecnico nuovo ed inventivo. Ciò significa che la modifica di uno schema posologico per una determinata sostanza (alendronato) nel trattamento di una data patologia (osteoporosi) deve apportare uno o più vantaggi in termini di efficacia terapeutica o riduzione di eventuali effetti collaterali rispetto all'arte anteriore.

A questo proposito è bene definire quali sono i vantaggi associati alla somministrazione settimanale di 70 mg di alendronato.

1. Il nuovo regime di dosaggio riduce gli effetti collaterali gastrointestinali, in particolare a livello dell'esofago.

L'adozione di un regime di dosaggio, rappresentato dalla somministrazione giornaliera di 10 mg di alendronato, rivendicata nel brevetto italiano ha rilevato in

⁵⁵ The European Patent Office, "Guidelines for Examination in the European Patent Office" (edition December 2007).

alcuni casi l'instaurarsi di effetti avversi gastrointestinali, soprattutto a livello esofageo.

In queste circostanze, il tecnico esperto del ramo non avrebbe previsto la modifica del regime noto per il trattamento dell'osteoporosi mediante somministrazione orale da 10 mg al giorno a 70 mg alla settimana, in quanto, visto l'avversità nota del alendronato, il buon senso dell'esperto richiederebbe di adottare un regime con quantità ridotte di principio attivo e prese più frequentemente, piuttosto che un regime in cui tutto il farmaco potenzialmente nocivo è assunto in un'unica dose settimanale.

Alla luce del documento anteriore e delle conoscenze generali, il tecnico non può aspettarsi alcun vantaggio per la riduzione degli effetti collaterali quando il farmaco viene assunto in un'unica dose settimanale di 70 mg di principio attivo.

Al contrario, dai dati sperimentali forniti dal brevetto EP'04 appare che, gli effetti collaterali associati alla somministrazione giornaliera continua possono essere minimizzati dalla somministrazione di alendronato ad un'unità di dosaggio relativamente alta (70mg) ed ad una frequenza di somministrazione relativamente bassa (una volta a settimana).

Questo comporta pochi effetti avversi a livello gastro intestinale, in particolare a livello esofageo.

Inoltre la modalità di somministrazione alla base della presente invenzione, è particolarmente utile nella somministrazione della terapia con alendronato a pazienti identificati come affetti o suscettibili a disturbi del tratto gastrointestinale superiore come esofagiti, dispepsia, ulcere. In questi soggetti la terapia con bifosfonati convenzionale potrebbe potenzialmente peggiorare o indurre danni del tratto gastrointestinale superiore.

Con il brevetto in analisi si ha il superamento di un pregiudizio tecnico in quanto è intrapresa una strada differente anche se lo stato della tecnica dissuadesse l'esperto dal percorrere tale via.

2. Il nuovo regime di dosaggio assicura una serie di vantaggi sia in termini di compliance.

Dal punto di vista dello stile di vita del paziente, questo metodo risulta essere più adatto rispetto al precedente, dal momento che i pazienti sono soggetti meno frequentemente all'inconveniente di assumere il farmaco a determinate e precise condizioni cioè a stomaco vuoto con un sufficiente apporto di acqua, mantenendo

una posizione verticale ed il digiuno per trenta minuti dopo la somministrazione. Difatti il mantenimento di questo “rituale” di assunzione diventa difficile per un paziente che dovrà assumere alendronato tutti i giorni, presumibilmente, in modo cronico, di conseguenza ciò può rendere sfavorevole l’adesione del soggetto alla terapia.

È risaputo che una bassa acquiescenza della terapia (casi di interruzione volontaria, assunzioni non complete, irregolarità nell’assunzione, errata conservazione) ne riduce l’efficacia, e può favorire l’insorgenza di complicazioni, o prolungamenti o non remissione della malattia.

Per cui il miglioramento della compliance (adesione) del paziente alla terapia può indurre un potenziale miglioramento dell’efficacia terapeutica.

*Conclusion*⁵⁶

Alla luce del precedente brevetto IT’087, il requisito di novità sarebbe stato soddisfatto tuttavia a causa di un documento di anteriorità che anticipava la possibilità di somministrare il farmaco settimanalmente, il brevetto è stato revocato. Il documento in questione, un articolo di un giornale scientifico “Lunar news”, suggerisce che per evitare i problemi di dosaggio e ridurre i costi, l’alendronato potrebbe essere assunto ad un dosaggio settimanale da 40 a 80 mg , senza fornire ulteriori informazione né dati sperimentali. Quindi più che un’affermazione fondata sulla base di risultati sperimentali, si trattava di una divulgazione presupposta dal tecnico per trovare una possibile soluzione ai problemi relativi al dosaggio.

La motivazione per la quale il brevetto EP’04 non è stato rilasciato è riconducibile alla violazione dell’articolo 54 EPC (European patent convention) secondo il quale un’invenzione per essere considerata nuova non deve essere compresa nello stato della tecnica.

Per stato della tecnica è inteso tutto ciò che è reso accessibile al pubblico prima della data di deposito del brevetto, ivi compresi articoli scientifici.

Riporto qui di seguito, l’articolo di giornale “Lunar news” (figura 19 - 20).

⁵⁶ The European Patent Office “*Case Law of the Boards of Appeal of the European Patent Office*” (sixth edition) 2010.

D2

LUNAR® NEWS

July 1996

FROM THE LEADER IN BONE MEASUREMENT

Vertebral Body ROI: Exclusively EXPERT®-XL

Conventional densitometry of the AP spine is compromised by degenerative arthritis in the elderly, osteophytes, and plate hypertrophy, and sclerotic facets cause inaccuracy [1-3]. Lateral spine BMD can overcome these limitations, but it is difficult to obtain precise results even with supine lateral densitometry [2,3]. Ribs descend over or in front of L2, and the pelvis obscures part of L4 in most patients which limits determinations to L3. Even under good conditions when L2-L4 can be measured, the absolute precision error is 0.01 g/cm³, the same as for AP spine, but precision usually is closer to 0.02 g/cm³; the relative error (%CV) is at least 50% to 100% greater than for AP spine BMD. Several studies have shown that changes of lateral spine BMD with aging and osteoporosis, as well as the response to treatment, are 30-50% greater than for AP spine BMD. These advantages of lateral spine BMD are offset by the larger precision error [4]. Moreover, soft-tissue inhomogeneities can cause profound inaccuracy in lateral spine BMD thus limiting diagnostic accuracy [5-7]. The average result from a dozen studies now shows that the T-score for lateral spine BMD is close to that for AP spine BMD.

The high resolution of the EXPERT-XL permits an exciting alternative. New software automatically locates a central region of interest (ROI) for AP spine scans corresponding to the vertebral body. This vertebral body ROI excludes the intervertebral space and includes a high percentage of trabecular bone (US Patent 5,533,084 - July 1996). This

eliminates portions of the posterior process as well as high-density artifacts. Casez et al [8] reported on use of a central ROI; they found temporal changes in this region to be twice those for the standard AP spine. Schulz et al [9] similarly examined a central ROI in relation to vertebral fracture; they found enhanced diagnostic sensitivity. Vertebral body ROI has the same excellent precision of conventional spine BMD. In contrast to lateral lumbar spine, the entire L1-L4 region can be analyzed in all cases because ribs and pelvis do not interfere. The EXPERT-XL spine acquisition requires only 6 seconds (30 mrem dose). Analysis of vertebral body ROI is fully automated, which saves time and minimizes operator influence on results.

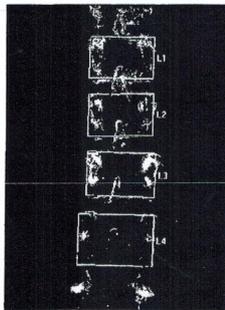


Figure 1. EXPERT-XL Vertebral Body ROIs.

♦ REFERENCES

1. Margulies JY, Laysan A, Nyssa M, Newswirth MG, Floman Y, Rubin GC (1996) The relationship between degenerative changes and osteoporosis in the lumbar spine. *Clin Orthop Rel Res* 324:145-152.
2. Peacock DJ, Egger P, Taylor P, Cawley MID, Cooper C (1996) Lateral bone density measurements in osteoarthritis of the lumbar spine. *Ann Rheum Dis* 55:196-198.

Continued on page 2

In This Issue

Vertebral Body ROI	1
Renal Disease and Bone	2
Trabecular Bone Structure	3
Calcium	5
Osteoporotic Fractures	6
Magnesium	7
Ultrasound	8
Physical Activity and Bone	9
Peripheral Computed Tomography	10
Urinary Markers	11
Circadian Rhythm	12
Upcoming Meetings	13
QDR Reference Values	14
Bone Densitometry: 25 Years Later	15
Total Body	17
Therapy Update	
Growth Hormone	19
Estrogen	20
PTH	21
Fluoride	22
Calcitonin	22
Bisphosphonate	23
Vitamin D	24
Densitometry Report Generator	24
Current Readings	25

LunarNews is published three times a year. Subscriptions are free. For information about receiving this publication, contact Lunar Corp. Copyright © 1996 Lunar Corporation.

Figura 19

Update: Bisphosphonate

Bisphosphonates are a major focus for researchers dealing with osteoporosis [1-3]. Bisphosphonates inhibit bone resorption by direct action on osteoclasts [4], but part of the inhibition may be mediated by osteoblasts [5]. Unprecedented marketing has helped bisphosphonates rapidly achieve about 30-40% of the penetration of estrogen in the U.S. osteoporosis market; sales are double those of calcitonin. Alendronate (Fosamax by Merck) is the current leader among bisphosphonates in several countries, having displaced lower-cost etidronate (Didronel by Procter and Gamble).

Treatment with alendronate for 2 or 3 years increases spine and femur BMD by 5% to 10%, but most of the increase occurs in the first 18 months. Total body BMD increases by only 1% to 2%, and radius BMD is unchanged. This potent bisphosphonate, like other bisphosphonates, affects only the axial skeleton [6-10]. As a consequence, the vertebral fracture rate is halved and non-vertebral fractures decrease by 20%. Merck-sponsored studies were presented at the World Congress on Osteoporosis in Amsterdam confirming the 50% reduction in vertebral fracture; there was a decrease in hip fracture rate that did not attain significance because of the low number of events. The effect on hip fractures will become clearer as the study progresses and the number of hip fractures increases. While efficacy for hip fracture remains an open question, others, such as the influence on fracture healing, bone remodeling, and bone strength, have been addressed, and no negative effects have been seen [11-13].

Physicians outside the US are equally inclined to use alendronate, but regulatory approval has lagged behind the US. For example, there is still no approval in France, Germany, or Spain; however, approvals are expected soon. Some U.S. physicians are reluctant to treat because of: (a) side effects, (b) difficulty of dosing, and (c) high costs (\$700/year). First, Merck recently sent a letter to physicians warning of esophagitis. Some physicians report that 5 to 15% of patients experience gastric and/or esophageal distress, but most have

seen no side effects. Serious side-effects of ulceration and stricture appear rare [14]. Second, some patients also stop alendronate because of the dosing difficulty. The limited bioavailability of alendronate (0.8%) requires that it be taken on an empty stomach upon awakening with a full glass of water (not tea, coffee, or juice), and the patient must remain upright for 30 to 60 minutes [15]. A few elderly women can tolerate this regime for a only week or two. Third, some U.S. patients, whose insurance does not cover drug costs, are finding alendronate expensive. Some health organizations are even recommending use of lower-cost cyclical etidronate. Alendronate is the first satisfactory and effective therapy for the 85% of patients who do continue. Merck is attempting to reach an even larger group of women by promoting densitometry of the hand and forearm. This promotion of outmoded densitometry has antagonized leading physicians (who use axial densitometry). This antagonism possibly could be a factor in the unexpectedly high frequency of side effects and dosing difficulties. The use of forearm BMD in relation to bisphosphonates seems surprising, since the forearm shows no increase with treatment.

The difficulties with oral bisphosphonates may favor their episodic (once/week), or cyclical (one week each month) administration. Even oral alendronate potentially could be given in a 40 or 80 mg dose once/week to avoid dosing problems and reduce costs. Intravenous administration also is possible [9,16]. Ibandronate (Boehringer Mannheim) appears to be the most likely candidate, since it can be given as a simple injection every 3 months rather than as an infusion.

REFERENCES

- Francis RM (1995) Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review. *Curr Ther Res Clin Exp* 56:831-851.
- Rosan CJ, Kessenich CR (1996) Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 51:537-551.
- Parfitt AM, Mundy GR, Rodman GD, Hughes DC, Boyce BF (1996) A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 11:150-159.
- Azuma Y, Chokki M, Ohta T, Kiyoki M (1996) Effects of alendronate on plasma calcium levels, urinary calcium excretion, and bone resorption markers in normal rats: comparison with calcitonin, synthetic eel calcitonin. *Endocrinology* 137:2586-2592.
- Vitte C, Fleisch H, Guenther HL (1996) Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 137:2324-2333.
- Seeman E, Nagant de Dexchaisnes C, Meunier P, Santora AC (1995) Treatment of postmenopausal osteoporosis with oral alendronate. *Bone* 16(Suppl 1):120S.
- Devogeleer JP, Broil H, Corrae-Rotter R, Cumming DC, Nagant de Dexchaisnes C, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, Leon J, Liberman U, Merkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermuelen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Piezia K, Santora AC, Yates AJ, Yuan W (1996) Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 18:141-150.
- Liberman UA, Weiss SR, Broil J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ, Karz DB (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333:1437-1443.
- Filippini P, Cristallini S, Rizzello E, Policani G, Fedeli L, Gregorio F, Boldrini S, Troiani S, Massoni C (1996) Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial. *Bone* 18:179-184.
- Eggenmajer F, Pappasopoulos SE, van Praesen HC, Dijkman BAC, Valkema R, Westedt ML, Landman JO, Pauwels EKI, Breeveld FC (1996) Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39:396-402.
- Balena R, Markatos A, Seedor IG, Gentile M, Stark C, Peter CP, Rodan GA (1995) Long-term safety of the aminobisphosphonate alendronate in adult dogs. II. Histomorphometric analysis of the L5 vertebrae. *J Pharmacol Exp Ther* 276:277-283.

Continued on page 24

CONCLUSIONI

A⁵⁷ questo punto si possono elencare le condizioni minime per soddisfare i requisiti di brevettabilità, soprattutto quello di novità, nel settore farmaceutico.

1. L'invenzione non deve essere compresa nello stato della tecnica.

Per conferire novità ad un'invenzione è necessario che l'invenzione non sia compresa nello stato della tecnica, inteso come l'insieme di tutte le conoscenze rese accessibili al pubblico prima della data di deposito della domanda di brevetto.

Secondo un criterio consolidato sia in dottrina che in giurisprudenza, un'invenzione può essere ritenuta priva di novità solo se, anteriormente al deposito (o alla data di priorità, se rivendicata) siano state rese accessibili al pubblico tutte le sue caratteristiche in un unico documento.

In altre parole, affinché un'invenzione possa considerarsi anticipata, vi deve essere un'identità fotografica fra l'invenzione stessa e il contenuto di un documento della tecnica anteriore. Inoltre affinché la divulgazione anteriore sia lesiva del requisito di novità, il suo insegnamento tecnico deve essere realizzabile dall'esperto.

2. L'invenzione può riguardare un nuovo uso terapeutico.

La giurisprudenza europea (EPC, Art. 54) ammette la possibilità di brevettare una sostanza già nota come tale ovvero una composizione di sostanze già compresa nello stato della tecnica se in funzione di una utilizzazione medico/farmaceutica, ciò permette di concedere un brevetto di primo o secondo (ulteriore) uso terapeutico.

Il secondo uso terapeutico, come definito dalla decisione G2/08, può riguardare l'utilizzo di un medicamento già noto per il trattamento di una malattia diversa rispetto l'arte anteriore, ma anche l'uso del medicamento noto per il trattamento della stessa malattia in condizioni differenti come con un nuovo regime di dosaggio, attraverso una nuova via di somministrazione o applicato su una nuova tipologia di paziente.

3. L'invenzione deve presentare un effetto tecnico farmacologico nuovo.

L'invenzione deve apportare uno o più vantaggi in termini di efficacia terapeutica o riduzione di eventuali effetti collaterali, allo scopo di migliorare o costituire un'alternativa all'insegnamento tecnico dell'arte anteriore.

⁵⁷ Pallini, D., “ *Brevetti e impresa* ”, IPSOA Gruppo Wolters Kluwer , 2008.

I vantaggi dell'invenzione devono essere dimostrati attraverso risultati sperimentali sufficientemente descritti nel testo brevettuale.

4. Sufficienza di descrizione.

La descrizione del brevetto deve contenere dati o evidenze sperimentali a supporto del risultato tecnico dichiarato e rivendicato.

Occorre qui una brevissima premessa per spiegare due concetti comuni nel settore dei saggi clinico/farmaceutici: il concetto di end-point primario, che in un saggio clinico rappresenta l'effetto terapeutico finale reale, ed il concetto di end-point surrogato che rappresenta ogni effetto farmacologico o parametro intermedio del ciclo metabolico che produce l'end-point primario e la cui presenza è indice del conseguimento probabile dell'effetto terapeutico finale. Tale effetto farmacologico può essere rilevato sia in vivo nell'uomo, sia su modello animale, sia in vitro.

L'effetto farmacologico osservato (end-point surrogato) è normalmente considerato da tutte le istanze EPO un risultato sufficiente per giustificare la protezione di una corrispondente applicazione terapeutica, se solo è soddisfatta la condizione che esista una chiara relazione tra i due end-point (cioè l'effetto farmacologico e l'effetto terapeutico finale) cioè se, per l'esperto del settore, l'effetto farmacologico riflette plausibilmente l'effetto terapeutico.

È principio ben stabilito dalla decisione T0609/02⁵⁸ che al fine della protezione brevettuale dell'applicazione medica di una sostanza, un effetto farmacologico o ogni altro effetto come un effetto comportamentale osservato tanto in vitro che su modello animale, sia accettato come evidenza sufficiente di una applicazione terapeutica se per l'esperto l'effetto osservato riflette in maniera diretta e non ambigua l'effetto terapeutico.

È noto che provare l'idoneità di un dato composto come ingrediente attivo in una composizione farmaceutica potrebbe richiedere anni e costi di sviluppo molto elevati, che sono supportabili dall'industria solo in presenza di una qualche forma di diritto di protezione; per questo motivo il sistema brevettuale tiene conto delle difficoltà intrinseche affinché un composto sia ufficialmente certificato come farmaco, non richiedendo una prova assoluta che tale composto sia stato approvato come medicamento, prima che questo possa essere rivendicato come tale in un brevetto.

⁵⁸ Decisione emessa dal Technical Board of Appeal – Camera di Ricorso Tecnica.

Le camere di ricorso hanno anche accettato, ai fini della sufficienza di descrizione di un'applicazione terapeutica, che non sia sempre necessario che risultati ottenuti dall'applicazione della composizione rivendicata in test clinici o almeno in animali siano riportati nel testo brevettuale stesso.

La dimostrazione di un semplice effetto farmaceutico in vitro può essere sufficiente, se per l'esperto esiste una relazione diretta tra tale effetto osservato e l'applicazione terapeutica rivendicata.

Inoltre è importante puntualizzare che la decisione T 609/02 riconosce espressamente che una volta che questa relazione sia chiarita, l'effetto farmacologico riportato nella domanda può legittimamente essere confermato, ai fini della sufficienza di descrizione, da risultati clinici prodotti successivamente, che dimostrino la reale idoneità del composto come medicamento.

Concludendo, la conoscenza di questi concetti, soprattutto delle innumerevoli possibilità di brevettazione esistenti nel settore farmaceutico, è fondamentale per la ricerca e per i ricercatori al fine di indirizzare i programmi di ricerca verso il conseguimento di risultati concretamente sfruttabili e di valorizzare al meglio tali risultati senza perdere la possibilità di una valida protezione brevettuale.

BIBLIOGRAFIA

Aicardi, G., Carabelli, V., “ *Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati* “ Edises, 2008.

Biggio, G., Gorea, T. A., “ *Farmacologia principi base* “ principi base ed applicazioni terapeutiche, Minerva Medica editore, 2011.

De Benedetti, F., Ghidini, G., “ *Codice della proprietà industriale* ” commento della normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione, 2006.

Di Cataldo V., Vanzetti, A., “ *Manuale di diritto industriale* ” (sesta edizione) Giuffrè Editore, 2009.

Florida, G., “ *La gestione dei brevetti farmaceutici* ” Il Diritto Industriale, 2009.

Gazzetta Ufficiale n. 52 del 4 marzo 2005 – Supplemento ordinario n. 28 “ *Codice della proprietà industriale*”.

Holtz B., Vial L., “ *A brief history of Swiss-type claims*” – Supplement, Life Science Industry Focus.

<<http://www.managingip.com/Article.aspx?ArticleID=1941469>> .

Jones N., Ch'en F., “ *Needs clarity on Swiss-style claims*” Europe IP Focus 2007 3rd edition UK.

<<http://www.managingip.com/Article.aspx?ArticleID=1408969>>.

Marchetti, P., Umbertazzi, L. C., “ *Commentario breve alle leggi su proprietà intellettuale e concorrenza*” (quarta edizione) CEDAM, 2007.

Pallini, D., “ *Brevetti e impresa* ”, IPSOA Gruppo Wolters Kluwer , 2008.

Pernotti, N., “ *I certificati complementari di protezione e la loro*

vicenda giurisprudenziale rivista ” Il Diritto Industriale, 2008.

The European Patent Office, “*Guidelines for Examination in the European Patent Office*” (edition December 2007).

The European Patent Office “*Guidelines for Examination in the European Patent Office*” (edition April 2009).

The European Patent Office “*European Patent Convention*” (sixteenth edition) 2013.

The European Patent Office “*Case Law of the Boards of Appeal of the European Patent Office*” (sixth edition) 2010.

Vanzetti, A., “ Codice di proprietà industriale” Giuffrè Editore, 2013.

Visser, D., “ *The annotated European Patent Convention* ” (seventeenth revised edition) H. Tel, Publisher , 2009.

BANCHE DATI:

UIBM - Ufficio Italiano brevetti e marchi

< www.uibm.gov/ depositi nazionali- e- banche dati/.it >

ESPACENET – European Patent Office

< www.epo.org/_ searching/free/espacenet.html >

USPTO – United States Patent and Trademark Office

< www.uspto.gov/ search for patent.html>

THOMSON INNOVATION – Intellectual Property Solutions

< www.thomsoninnovation/ patent search.html >

RINGRAZIAMENTI

Grazie alla professoressa Patrizia Rampinelli per la disponibilità e per avermi permesso di seguire una tesi così interessante presso la Società Italiana Brevetti (SIB) di Roma. Il tirocinio formativo di tre mesi presso la società non solo mi ha arricchito dal punto di vista didattico, ma anche dal punto di vista personale: sono cresciuta, sono maturata ed ho imparato a fare affidamento solo sulle mie forze.

Ringrazio il mio tutor, il dottor Claudio Germinario per avermi seguita e guidata in questo stimolante campo dei brevetti farmaceutici.

Grazie a Roma per avermi fatto sognare e meravigliare giorno dopo giorno con le sue bellezze eterne.

Grazie ai miei genitori, per avermi protetta ed amata, per il sostegno e per aver creduto nelle mie capacità. Ringrazio mia mamma per il coraggio e per avermi insegnato a non arrendermi mai, e ringrazio mio babbo perché imparando da lui sono riuscita a raggiungere i miei obiettivi con tenacia e determinazione.

Grazie ai miei fratelli, Matteo e Chiara, per aver reso unica ed indimenticabile la mia infanzia, so che su di loro potrò sempre contare.

Ringrazio tutta la mia grande famiglia, nonni, zii, cugini, nipotini per essere stati sempre presenti in ogni tappa importante della mia vita.

Grazie alla mia mentore, Titty, per la forza che mi ha trasmesso e per l'aiuto con la stesura della tesi, senza di lei non ce l'avrei mi fatta!

Grazie a Mario, per aver creduto in me, per avermi aiutata, spronata e fatta sorridere durante tutto il percorso universitario, se sono qui oggi lo devo anche a lui.

Grazie alle mie grandi amiche Marika, Beatrice, Elisa, Martina, Jenny e Jessica per aver festeggiato e brindato con me ad ogni esame superato!

Grazie alle mie compagne di Università, Federica T., Caterina, Vanessa e Federica S. per la loro sincera amicizia e per aver condiviso gioie, risate, ed ansie pre-esami, rimarrete per sempre nel mio cuore.

Ed infine, ringrazio una persona davvero speciale, il mio nonno Mario, questa tesi è dedicata a lui, che pur avendo alte capacità intellettive non ha potuto continuare gli studi per lavorare e portare a casa il denaro per la sua famiglia.

Finalmente ora posso dire di averlo riscattato e di essere riuscita ad esaudire il mio ed il suo sogno.