

INTRODUZIONE

Tema di questa tesi è il riconoscimento del requisito di attività inventiva, ovvero di “non-ovvietà” nell’invenzione chimico-farmaceutica. Come è noto tale requisito è indispensabile al fine dell’ottenimento della protezione brevettuale. Affronto questa tematica , perché non sempre chi produce innovazioni tutelabili se ne rende conto, a volte lo fa troppo tardi oppure, non conoscendo i concetti e criteri fondamentali di brevettazione, perde la possibilità di tutelare invenzioni anche ottimali.

Il mio progetto di tesi nasce dopo il tirocinio svolto presso la Società Italiana Brevetti (sede di Roma, 1882), durante il quale ho avuto la possibilità di approfondire i concetti fondamentali della brevettistica sotto la guida del Dott. Claudio Germinario.

Nel primo capitolo viene descritto in cosa consiste un brevetto per invenzione, i requisiti fondamentali che l' invenzione deve possedere per poter essere brevettata e le caratteristiche della domanda di brevetto.

Nel secondo capitolo viene approfondito il requisito di attività inventiva, descrivendo in cosa consiste ed in che modo si procede alla valutazione per determinare se tale requisito è presente o meno nell'invenzione rivendicata dal brevetto in esame.

Nel terzo e quarto capitolo ho analizzato due diversi casi di brevetto per invenzione, i quali mi hanno permesso di evidenziare l' importanza del requisito di attività inventiva per la validità di un brevetto per invenzione. I casi analizzati sono relativi ai seguenti brevetti: IT 1201087 “*Bifosfonati farmacologicamente attivi, procedimento per la loro preparazione e relative composizioni farmaceutiche*” Istituto Gentili S.P.A. PISA ed EP 0508752 “*Composizioni oftalmiche contenenti combinazioni di un inibitore di anidrasi carbonica e un antagonista beta-adrenergico*” Merck & Co.

Nel corso delle controversie, in entrambi i casi è stata dibattuta la presenza o meno del requisito di attività inventiva stabilendone i concetti. Le motivazioni per le quali è stata stabilita la validità o meno di questi due brevetti sono spiegate nei rispettivi capitoli.

Il metodo di ricerca è quindi consistito in un'analisi dettagliata dei documenti selezionati, reperiti tramite ricerca in banche dati (Espacenet, Thomson Innovation, UIBM) :

- per individuare scopi e vantaggi dell'invenzione rivendicata nel brevetto;
- confrontare l'invenzione con il documento di anteriorità più vicino;
- comparare i dati riscontrati con la decisione emessa dal Giudice in merito alla concessione del brevetto.

Nelle “Conclusioni”, si evidenzia lo scopo della tesi.

1. BREVETTO PER INVENZIONE

1.1 Definizione

Il brevetto per invenzione è l'istituto giuridico attraverso il quale viene assicurato all'inventore il monopolio sull'utilizzazione della sua invenzione per 20 anni dalla data di deposito della domanda. Un brevetto per invenzione non autorizza il titolare ad attuare l'invenzione, ma si limita a conferirgli il diritto di vietare a terzi di sfruttarla ai fini industriali e commerciali.¹ Si può dire che il brevetto è un contratto tra inventore e collettività: da una parte remunera l'inventore il quale ottiene un diritto esclusivo di uso, ma limitato nel tempo (20 anni), dall'altra parte, la collettività acquisisce nell'immediato una nuova conoscenza per via della pubblicazione che avviene entro 18 mesi dalla data del deposito, ma la libera disponibilità dell'invenzione si avrà solo allo scadere del brevetto. A tal fine la domanda di brevetto è pubblicata e deve descrivere l'invenzione in tutti i dettagli necessari alla sua riproduzione.

Il brevetto può essere richiesto per un'invenzione (prodotto, procedimento o uso) che essenzialmente risolve un problema tecnico precedentemente irrisolto, oppure lo risolve in modo nuovo, quindi l'invenzione è la risposta tecnica ad un problema.² È opinione diffusa che solo un prodotto totalmente nuovo possa essere considerato "invenzione" ai fini della tutela. Al contrario, molti brevetti di grande valore riguardano modifiche migliorative di prodotti o processi già noti.³

1.2. Requisiti fondamentali

I requisiti fondamentali che un'invenzione deve possedere ai fini brevettabili sono i seguenti :

- Novità - Un'invenzione è 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.⁴
- Attività inventiva (originalità, non ovvietà) - Un'invenzione è considerata implicante attività inventiva se, per una persona esperta del ramo, essa non risulta in modo evidente dallo stato della tecnica.⁵
- Applicabilità industriale (utilità) - Un'invenzione è considerata atta ad avere un'applicazione industriale se il suo oggetto può essere fabbricato o utilizzato nell'industria nel senso più ampio del termine, ivi compresa l'agricoltura.⁶
- Liceità - Non possono costituire oggetto di brevetto le invenzioni la cui attuazione è contraria all'ordine pubblico o al buon costume.⁷
- Ripetibilità - L'invenzione deve essere descritta in maniera sufficientemente chiara e completa da permettere l'attuazione dell'invenzione da parte dell'esperto del settore.

1.3. Esclusione dalla brevettazione

Non possono costituire oggetto di brevetto le scoperte, le teorie scientifiche, i metodi matematici, i piani, i principi e i metodi per attività intellettuali, i programmi e le presentazioni di informazioni considerati in quanto tali. Sono altresì esclusi dal novero delle invenzioni i metodi per il trattamento chirurgico o

1 P. Rampinelli, lezioni di *Socioeconomia e brevettistica farmaceutiche*, Cap.1, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, Bologna, A.A. 2013-2015, I° ciclo, p.13

2 Società Italiana Brevetti, *La tutela di brevetti, modelli, design e marchi nelle imprese, passo per passo, come percorso per la costruzione di valore*, Cap.1, Passo 3.1, Società Italiana Brevetti 2005, p. 12

3 Id, Cap. 1, Passo 1, p.10

4 G. Ghidini e F. De Benedetti, *Codice della proprietà industriale, Commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione*, Art. 46, Il Sole 24 Ore, I Commentati, Milano, 2006, p. 135

5 Id, Art. 48, p. 141

6 Id, Art. 49, p.145

7 Id, Art 50.1, p. 147

terapeutico e i metodi di diagnosi applicati al corpo umano o animale, nonché le razze animali e i procedimenti essenzialmente biologici per l'ottenimento delle stesse.⁸

1.4. Domanda di brevetto

Il deposito di una domanda di brevetto consiste essenzialmente nella presentazione di una descrizione dell'oggetto su cui si rivendica un' esclusiva. Se l' obiettivo è quello di ottenere un titolo esclusivo, la domanda deve essere redatta in modo da⁹

- 1) conferire un ambito di protezione il più ampio possibile (in modo che un terzo non possa aggirare l' esclusiva semplicemente cambiando un dettaglio) e
- 2) essere difendibile, ossia difficilmente attaccabile da terzi (in modo che il titolo esclusivo non possa essere invalidato in sede giudiziaria).

Alla domanda di concessione di brevetto per invenzione debbono allegarsi:

- la descrizione e i disegni necessari, l'invenzione deve essere descritta in modo sufficientemente chiaro e completo affinché ogni persona esperta del ramo possa attuarla.¹⁰ Nel dettaglio, il contenuto della descrizione deve
 - specificare il campo della tecnica a cui l'invenzione fa riferimento,
 - indicare lo stato della tecnica preesistente, di cui l'inventore sia a conoscenza, utile alla comprensione dell'invenzione e all'effettuazione della ricerca, fornendo eventualmente riferimenti a documenti specifici,
 - esporre l'invenzione in modo tale che il problema tecnico e la soluzione proposta possano essere compresi,
 - descrivere brevemente gli eventuali disegni,
 - descrivere in dettaglio almeno un modo di attuazione dell'invenzione, fornendo esempi appropriati e facendo riferimento ai disegni, laddove questi siano presenti,
 - indicare esplicitamente, se ciò non risulti già ovvio dalla descrizione o dalla natura dell'invenzione, il modo in cui l'invenzione possa essere utilizzata in ambito industriale;
- il titolo, che identifica l'oggetto del brevetto;
- le rivendicazioni (in inglese "claims"), le quali definiscono l'oggetto della protezione richiesta e devono essere chiare, concise e fondarsi sulla descrizione;¹¹
- il riassunto dell'invenzione (in inglese "abstract"), che ha lo scopo di fornire solo informazioni tecniche.¹²

La scelta dei paesi in cui presentare una domanda di brevetto è un aspetto molto importante. Il diritto di esclusiva conferito da una domanda di brevetto depositata presso l'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi ha valore solo nel territorio italiano. Lo stesso vale per i depositi nazionali negli altri paesi. Per estendere tale esclusiva ad altri stati esteri, è necessario depositare singole domande di brevetto in ogni stato, oppure utilizzare la procedura prevista da accordi internazionali, ovvero la Convenzione sul Brevetto Europeo, che, una volta depositata la domanda presso l'Ufficio Europeo dei Brevetti (EPO), permette di ottenere tutela in tutti, o in alcuni a scelta dell'inventore, degli oltre 30 paesi europei che ne fanno parte. La domanda di brevetto europeo, a differenza di una domanda italiana per la quale è previsto soltanto un esame formale della domanda, viene sottoposta ad una ricerca e ad un esame sostanziale per verificare la presenza dei requisiti di novità e attività inventiva, si tratta di un esame di merito della domanda da parte dell'Ufficio Europeo dei Brevetti, che consiste nel valutare se l' invenzione soddisfi i requisiti di brevettabilità. Si tratta di una procedura unitaria per il rilascio di brevetti per invenzione, che permette, nel caso in cui si voglia depositare una domanda di brevetto per più Paesi Europei, di depositare una sola

8 Id, Art. 45, p. 131

9 Società Italiana Brevetti, *La tutela di brevetti, modelli, design e marchi nelle imprese, passo per passo, come percorso per la costruzione di valore*, Cap.1, Passo 3.2, Società Italiana Brevetti 2005, p. 14

10 G. Ghidini e F. De Benedetti, *Codice della proprietà industriale, Commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione*, Art. 51.1- 51.2, Il Sole 24 Ore, I Commentati, Milano, 2006, p. 149

11 D. Visser, *The Annotated European Patent Convention*, update till 15-11-2009, Part. III- Art.84, H. Tel, Publisher, the Netherlands, 2009, p. 169

12 Id, Part III-Art. 85, p. 176

domanda in un unico ufficio, invece di depositare tante domande nazionali in altrettanti uffici diversi, quanti sono i paesi d'interesse.¹³

Se vi è l'interesse a depositare la domanda di brevetto, oltre che in Europa, anche in stati esteri che non fanno parte della Convenzione sul Brevetto Europeo, è opportuno utilizzare il Trattato di Cooperazione Internazionale (PCT), che permette di richiedere, attraverso un'unica domanda, la protezione brevettuale sia a livello di brevetto europeo sia a livello di brevetto nazionale nei paesi designati tra gli oltre 125 paesi che ne fanno parte. Anche in questo caso, è previsto un esame per verificare la presenza dei requisiti di novità ed attività inventiva.¹⁴

Entro il 18mo mese dalla data di deposito, viene effettuata poi la pubblicazione della domanda. Lo scopo di pubblicare la domanda di brevetto risponde alla logica di trasparenza propria del brevetto: mettere a disposizione del pubblico la nuova invenzione e la descrizione di come attuarla, aggiornando in questo modo lo Stato della Tecnica.¹⁵

1.5. Certificato complementare di protezione

Nel settore farmaceutico, ove lo sfruttamento dell'invenzione è subordinato al rilascio di un'autorizzazione amministrativa (vedi AIC, autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali), la durata ventennale del diritto di esclusiva relativo all'invenzione può essere prolungata mediante il certificato complementare di protezione (CCP), la cui durata è al massimo di 5 anni, grazie al quale viene restituito al titolare del brevetto almeno parte del tempo speso per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.¹⁶

Il certificato complementare di protezione produce gli stessi effetti del brevetto al quale si riferisce limitatamente alla parte o alle parti di esso relative al medicamento oggetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.¹⁷ In che modo si calcola il certificato complementare di protezione? Si calcola facendo la differenza tra la data di deposito della domanda di brevetto e la data della prima autorizzazione all'immissione in commercio (AIC, rilasciata in Europa) e sottraendo a tale risultato un numero di anni pari a 5. La durata del certificato europeo non può essere superiore a 5 anni a decorrere dalla data in cui il certificato acquista di efficacia e il valore ottenuto dal calcolo sopra indicato si deve sommare alla vita residua del brevetto.¹⁸ In ogni caso, la durata della protezione data da un brevetto con CCP non può essere superiore a 18 anni. Il certificato complementare di protezione, quindi, permette il recupero parziale degli anni di protezione brevettuale erosi dai tempi necessari per la sperimentazione e l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e i cui effetti decorrono dal momento in cui il brevetto perviene al termine della sua durata legale.¹⁹

13 Società Italiana brevetti, *La tutela dei brevetti, modelli, design e marchi nelle imprese, passo per passo, come percorso per la costruzione di valore*, Cap.1, Passo 4, Società Italiana Brevetti 2005, p. 16-17

14 Id, p.17

15 P. Rampinelli, *Lezioni di Socioeconomia e Brevettistica Farmaceutiche*, Cap.3, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, Bologna, A.A. 2013-2014 I° ciclo, p. 44

16 Id, Cap. 5, p. 4

17 G. Ghidini e F. De Benedetti, *Codice della proprietà industriale, Commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione*, Art. 61.1, Il Sole 24 Ore, I Commentati, Milano, 2006, p. 165

18 P. Rampinelli, *Socioeconomia e Brevettistica Farmaceutiche*, Cap. 5, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, Bologna, A.A. 2013-2014 I° ciclo, p. 10-12

19 G. Ghidini e F. De Benedetti, *Codice della proprietà industriale, Commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione*, Art. 61.2, Il Sole 24 Ore, I Commentati, Milano, 2006, p. 165

2. REQUISITO DI ATTIVITA' INVENTIVA

2.1 Definizione

Un' invenzione deve essere considerata come implicante attività inventiva se, visto lo stato della tecnica, non è ovvia alla “persona esperta nel settore”.²⁰

La domanda che deve essere posta è la seguente: “L' operatore del settore sarebbe stato in grado di adottare la soluzione proposta?”. Se la risposta è negativa, la presenza di attività inventiva è dimostrata.

Per “persona esperta del settore“, si intende un soggetto mediamente esperto del campo tecnico cui l' invenzione attiene. “L' esperto del settore“ è una figura fittizia, intesa come singola persona o come team di persone, dotata di conoscenze totali del campo tecnico di riferimento, ma di mediocre creatività.²¹ In altre parole, tale figura non è l' inventore ne' un premio Nobel, ma un ricercatore di profilo medio.

2.2 Come si valuta la presenza di attività inventiva

Il cosiddetto “*Problem and solution approach*” è normalmente applicato al fine di valutare la presenza di attività inventiva in maniera obiettiva.²²

2.2.1 “*Problem and solution approach*”

Esso è determinato dai seguenti passaggi.²³

- Determinare lo stato della tecnica più vicino, la *closest prior art*
- Stabilire il problema tecnico da risolvere alla luce della *closest prior art*
- Identificare la soluzione
- Dimostrare il successo della soluzione presentata
- Esaminare la mancanza di ovvietà della soluzione in vista dello stato della tecnica nella sua totalità

2.2.1.1. *Determinazione della closest prior art*

La prima fase consiste nell'individuare la *closest prior art* , cioè l' arte anteriore più vicina alla nostra invenzione. Essa costituisce il punto di partenza più realistico per lo sviluppo che porta all' invenzione. Nella scelta dell' arte anteriore più vicina, la prima considerazione è che essa dovrebbe essere indirizzata ad uno scopo simile o effetto simile all' invenzione o almeno appartenere allo stesso settore o ad un settore tecnico strettamente correlato a quello rivendicato dall' invenzione. In alcuni casi ci sono diversi punti di partenza ugualmente validi per la valutazione dell' attività inventiva, ad esempio se il tecnico ha una scelta di diverse soluzioni realizzabili, cioè soluzioni a partire da diversi documenti, che potrebbero portare all' invenzione.

La sola questione rilevante è se il documento utilizzato è un punto di partenza possibile per valutare l' attività inventiva. Lo stato della tecnica più vicino deve essere valutato dal punto di vista di una persona esperta del settore, del ramo cui appartiene l' invenzione.²⁴

2.2.1.2. *Formulazione del problema tecnico*

Si stabilisce in modo oggettivo il problema tecnico da risolvere. Per stabilire questo, si studia l' invenzione, la tecnica nota più vicina e la differenza tra i due documenti. Tale differenza, chiamata anche “la caratteristica distintiva” dell' invenzione rivendicata, è funzionale o strutturale. Da qui si

²⁰ Art. 56, *European Patent Convention*

²¹ G. Ghidini e F. De Benedetti, *Codice della proprietà industriale, Commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione*, Art. 58, Comm.4.2, Il Sole 24 Ore, I Commentati, Milano, 2006, p. 143

²² European Patent Office, *Guidelines for examination in the EPO*, Part G-Chapter VII, 5, Mediengruppe Universal, Munich, Germany, 2014

²³ Id

²⁴ Id, Part G-Chapter VII, 5.1

identifica l'effetto tecnico dell'invenzione che risulta dalle caratteristiche distintive. Per problema tecnico si intende lo scopo e il compito di modificare o adeguare la tecnica nota più vicina per raggiungere l'effetto rivendicato nell'invenzione. Il problema tecnico non deve essere per forza un miglioramento di una tecnica nota, ma può consistere semplicemente nel cercare un'alternativa ad un prodotto, dispositivo o procedimento noti.²⁵

2.2.1.3. Identificazione della soluzione

La soluzione data al problema tecnico è l'insieme delle caratteristiche essenziali che definiscono l'invenzione stessa come rivendicata.²⁶

2.2.1.4. Il problema tecnico è stato realmente risolto?

In campo farmaceutico, esempi ipotetici o un'indicazione verbale vaga di un possibile uso medico per un composto chimico non sono sufficienti a rendere plausibile che il problema tecnico sia stato realmente risolto. Sono i dati sperimentali riportati negli esempi descritti nel brevetto a dimostrare la reale risoluzione del problema tecnico.²⁷

2.2.1.5. Mancanza di ovvietà

Il primo aspetto da considerare è se l'invenzione offra un risultato o un effetto imprevedibile o inatteso. In tal caso l'invenzione è dimostrata.²⁸

Il secondo aspetto è il principio del “*could/would approach*”, il quale consiste nell'individuare se è presente qualche insegnamento nella tecnica nota che ha spinto il tecnico, di fronte al problema oggettivo, a modificare o adattare la prior art più vicina, tenendo conto di tale insegnamento, arrivando in tal modo all'oggetto rivendicato della propria invenzione. Condizione cruciale è quindi la necessità di una motivazione plausibile per l'esperto del settore, per essere legittimato a modificare la closest prior art o combinare qualsiasi insegnamento della tecnica nota. In altre parole, il punto fondamentale non è se la persona esperta possa pervenire all'invenzione adattando o modificando la tecnica precedente più prossima, ma se lo avrebbe fatto perché la tecnica nota lo incitava a farlo nella speranza di risolvere il problema tecnico oggettivo o nell'aspettativa di un miglioramento o vantaggio. Quindi c'è una sostanziale differenza tra “se l'esperto avrebbe potuto farlo” (“could”, analisi materiale delle possibilità) e “se lo avrebbe veramente fatto” (“would”, analisi di tutto il contesto).²⁹ Esempio. L'esperto avrebbe potuto legare ad un atomo presente nella molecola della prior art un *terz-butile* (“could”), ma nelle rivendicazioni è spiegato che quel determinato atomo è meglio non subisca ingombro sterico, ecco allora che l'esperto non attacca il *terz-butile* (“would”).

Anche un suggerimento o un incentivo implicitamente riconoscibile è sufficiente a dimostrare che la persona esperta avrebbe unito gli elementi della tecnica nota.

La non evidenza può essere provata inoltre sia con riferimento al settore anteriore all'invenzione sia con riferimento a fatti successivi l'invenzione. Nel primo caso, la non evidenza sarà provata dimostrando il superamento di particolari difficoltà, l'esistenza di precedenti tentativi rimasti infruttuosi, ovvero la soddisfazione di un bisogno da tempo avvertito ma rimasto a lungo insoddisfatto. Nel secondo caso invece, si potrà fare riferimento al successo commerciale conseguito dall'invenzione stessa.³⁰

Un terzo aspetto è la “*reasonable expectation of success*”, che si applica nelle tecnologie emergenti. Vale a dire: quando si segua una via teoricamente suggerita nell'arte anteriore, un risultato positivo così ottenuto può pur tuttavia essere considerato inventivo se l'esperto, nello sforzo di realizzare tale suggerimento, non poteva avere una “ragionevole aspettativa di successo”, poiché tecnologie, procedure o strumenti per giungere al risultato voluto non erano disponibili o sperimentate o sicure.

25 Id, Part G-Chapter VII, 5.2

26 Id

27 Id, Part G-Chapter VII, 14

28 Id, Part G-Chapter VII, 10.2

29 Id, Part G-Chapter VII, 5.3

30 G. Ghidini e F. De Benedetti, *Codice della proprietà industriale, Commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione*, Art. 48, comm. 4.3, Il Sole 24 Ore, I Commentati, Milano, 2006, p. 143-144

3. BREVETTO 1201087 “BIFOSFONATI FARMACOLOGICAMENTE ATTIVI, PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E RELATIVE COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE”, ISTITUTO GENTILI S.P.A. PISA

3.1. Invenzione

La presente invenzione riguarda la preparazione di acidi bifosfonici e loro Sali. L' invenzione riguarda anche composizioni farmaceutiche adatte per il trattamento della urolitiasi e per inibire il riassorbimento osseo.³¹

La rivendicazione 1 delle claims presentate nel brevetto riporta:

“Acidi bifosfonici della formula generale I

(I)

nella quale R significa un atomo di fluoro oppure un residuo alchilico, lineare o ramificato, contenente da 1 a 5 atomi di carbonio, eventualmente sostituito con uno o più sostituenti quali aminogruppi e/o atomo di fluoro e R' significa idrossi o fluoro, e loro Sali alcalini. Tali acidi sono in parte adatti per il trattamento della urolitiasi e per inibire il riassorbimento osseo.”

La rivendicazione 4 riporta:

“Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 1-3, caratterizzate dal fatto che in qualità di principio attivo contengono acido 4-aminobutirrico-1,1-bifosfonico (formula I, in cui R rappresenta il residuo NH₂-CH₂-CH₂-CH₂ e R' rappresenta OH)”.³²

La durata del brevetto per invenzione n. 1.201.087 era stato esteso dal certificato complementare di protezione n. UB93CCP481 avente come oggetto le composizioni farmaceutiche attive dell'acido alendronico e relativi Sali, indicati nella rivendicazione 4 di IT '87, con indicazione nella terapia dell'osteoporosi. Per effetto del rilascio di tale certificato complementare di protezione, che si riferiva alla preparazione farmaceutica denominata Alendros, la protezione brevettuale, in scadenza alla data del 15.04.2002, è stata prolungata fino alla data del 15.04.2007 in relazione al principio attivo, acido alendronico, individuato nella rivendicazione 4 di tale brevetto.³³

La validità di questo brevetto, più precisamente del suo CCP 481, è stato l' oggetto di due controversie in cui le parti contro l'Istituto Gentili sono state, in una causa, le due società Trifarma e Alchymars e nell'altra, Teva Pharma Italia. In tali cause si è dibattuto in particolare sul concetto di attività inventiva del medicamento Alendronato.

Vediamo i suddetti casi.

3.2. ISTITUTO GENTILI S.p.a. VS TRIFARMA S.p.a. E ALCHYMARS S.p.a.

L' Istituto Gentili, titolare del brevetto IT '87, e la Società Merck, in qualità di licenziataria, hanno mosso contro Trifarma S.p.a. e Alchymars S.p.a. un' azione di contraffazione del suddetto brevetto, come esteso

31 Brevetto N.1201087, Ministero dell'industria del commercio e dell'artigianato, Ufficio Centrale Brevetti, Roma

32 ID, pp. 35-36

33 Pres. Dott. C. De Sapia, Giud. Dott. S. Rosa, Giud. Rel. Dott. C. Marangoni, Sentenza 574/09, Repertorio N° 450/09, Tribunale di Milano, Sezione specializzata per la proprietà industriale ed intellettuale, Milano, 15 gennaio 2009, p. 22

dal certificato complementare di protezione CCP481, per aver prodotto in Italia, commercializzato e/o offerto in vendita, promosso attraverso siti internet e/o altri mezzi, alendronato sodico e/o acido alendronico destinato alla sua preparazione, per impiego in composizioni farmaceutiche deputate alla terapia dell'osteoporosi, anticipatamente alla data del 15.04.2007, scadenza del CCP 481. Gentili e la Merck hanno sostenuto che Alchymars e Trifarma avrebbero prodotto alendronato sodico per impiego farmaceutico coincidente con le indicazioni del brevetto. La prova della produzione in Italia di alendronato sodico sarebbe risultato dall'offerta in vendita che veniva effettuata sul proprio sito internet dalla società Alchymars. Questa società, infatti, si presentava sul sito internet come azienda con capacità di fabbricazione di " Alendronate sodium " e " Alendronate sodium amorphous " per impiego nella cura dell'osteoporosi. Entrambi i composti ricadevano nella copertura brevettuale³⁴.

D' altro canto Alchymars e Trifarma richiedevano che venisse considerato nullo il certificato complementare di protezione CCP481 per mancanza di attività inventiva³⁵. Per Trifarma e Alchymars era ovvio considerare e produrre alendronato (4C), in quanto dall'arte anteriore (Fleisch, 1981) era noto che il pamidronato (3C) fosse il bifosfonato più attivo e che un aumento della catena carboniosa aumentasse l' attività. Per questo motivo sarebbe stato ovvio saggiare l'alendronato, ovvero il composto con un atomo di carbonio in più rispetto al pamidronato. Per queste due società, il problema tecnico era trovare un composto più attivo del pamidronato. Secondo Gentili invece, il problema tecnico da risolvere era produrre un medicamento più attivo, ma meno tossico di tutti i bifosfonati noti.³⁶

Non vi è dubbio che la pubblicazione da parte di Alchymars, sul proprio sito web, riguardo la produzione dell'alendronato sodico e l' attività di commercializzazione attribuita a Trifarma di tale prodotto fossero risultati interferenti con i diritti della titolare del brevetto Gentili, nella parte riconducibile al CCP 481 ottenuto per il medicinale. Gentili richiedeva che queste attività fossero da ritenersi in contraffazione del brevetto, in quanto esercitate nel territorio nazionale nel corso del periodo di validità del certificato complementare di protezione. Risultava irrilevante che il prodotto fosse destinato all'esportazione, in quanto nel territorio nazionale venivano svolte sia le attività di produzione sia di messa in vendita del prodotto tutelato, in funzione dell'uso rivendicato nella privativa, ovvero per osteoporosi.³⁷

Il tribunale accoglieva le richieste di Gentili e Merck contro Trifarma s.p.a. e Alchymars s.p.a.³⁸.

3.3. ISTITUTO GENTILI S.p.a VS TEVA PHARMA ITALIA Srl

Gentili ha accusato Teva in quanto il generico TEVA, prodotto da Teva Pharma Italia Srl, era di fatto comparso sui banchi delle farmacie e sulla nuova lista di trasparenza di AIFA prima della data di scadenza del 15.04.2007. Si trattava quindi di un anticipato ingresso sul mercato del generico TEVA, in violazione del legittimo monopolio brevettuale di Gentili. Il monopolio di Gentili non consisteva solo nel diritto di sfruttamento economico del brevetto fino alla data di scadenza, ma includeva anche il diritto di " attrezzarsi " e prendere tutte le iniziative idonee a fronteggiare l'imminente perdita di monopolio. In sostanza, Gentili manteneva non solo il diritto di vendita esclusiva del proprio alendronato fino al 15 aprile 2007, ma anche quello, fino alla stessa data, di organizzare e attuare le proprie strategie di permanenza sul mercato, senza essere esposto al pregiudizio derivante da un' anticipata campagna promozionale e di prenotazioni presso grossisti, farmacisti, medici, loro associazioni e presidi ospedalieri. Teva, senza averne diritto, si era immessa sul mercato anticipatamente, ottenendo l' inserimento nella lista di trasparenza AIFA, raccogliendo prenotazioni presso i farmacisti e cominciando a fornire loro il prodotto "generico" con largo anticipo rispetto al 15 aprile 2007.³⁹

Teva, invece, chiedeva al tribunale di considerare nullo il certificato complementare di protezione CCP481 per mancanza di attività inventiva del medicamento alendronato, sulla base delle conoscenze fornite dall'arte anteriore, in particolare l' articolo di Fleisch 1981⁴⁰.

34 Ordinanza, N°. 35162/03 R.G., Tribunale di Milano, Sezione 1^a Civile, Milano, 25 luglio 2003

35 Sentenza 574/09, Repertorio N° 450/09, Tribunale di Milano, Sezione specializzata per la proprietà industriale ed intellettuale, Milano, 15 gennaio 2009, p. 11.C

36 C. Germinario, *Le invenzioni medico/farmaceutiche*, Seminario Temas-Forum n. 10 03 135 *Brevetti chimici e farmaceutici*, Milano, 18 marzo 2010, p. 10-11, 13-14

37 Sentenza 574/09, Repertorio N° 450/09, Tribunale di Milano, Sezione specializzata per la proprietà industriale ed intellettuale, Milano, 15 gennaio 2009, p. 38-38

38 Id, p. 39

39 Ordinanza, R.G. 14671/06, Tribunale di Genova, Sezione Specializzata P. I., Genova, 8 gennaio 2007, p. 15-16

40 C. Germinario, *Prima Memoria Tecnica di parte convenuta*, Causa RG N° 21685/2007, Tribunale Civile di Milano, Sezione Specializzata in Proprietà Industriale e Intellettuale, p. 2-3

Anche in questo caso, la causa si concludeva col riconoscimento dell'inventività del medicamento e quindi della validità del brevetto del CCP481⁴¹.

3.4. "Problem and solution approach"

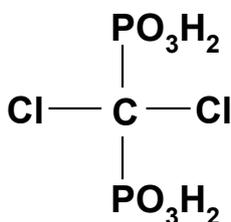
Per verificare la presenza di attività inventiva, un brevetto viene sottoposto al cosiddetto "problem-solution approach" da parte dei consulenti⁴², qui di seguito riportato nelle sue varie fasi di analisi.

3.4.1. Determinazione della closest prior art

L'Articolo di Fleisch (1981) "Diphosphonates: History and Mechanism of Action"⁴³, pubblicato solo pochi mesi prima del deposito della domanda Gentili (aprile 1982), rappresentava l'arte anteriore più rilevante. Da questo articolo si comprendeva che alla data di domanda di deposito del brevetto Gentili erano già stati descritti, almeno teoricamente, molti composti bifosfonici, raggruppabili in tre principali famiglie.

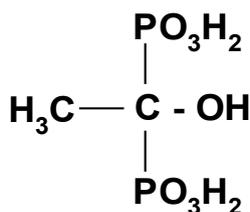
La prima famiglia era rappresentata da composti bifosfonici in cui l'atomo di carbonio, legato ai due gruppi fosfonici [-C-(PO₃H₂)₂], era ulteriormente legato ad atomi di alogeno (cloro o bromo), quindi acidi bifosfonici alogenati. Esempi: clodronato.

Acido Clodronico/Clodronato (Cl₂MDP):



La seconda famiglia era rappresentata da composti bifosfonici in cui l'atomo di carbonio, legato ai due gruppi fosfonici [-C-(PO₃H₂)₂], era ulteriormente legato ad un residuo ossidrilico (-OH) e ad una catena, corta o lunga, di atomi di carbonio. Esempi: etidronato o gli acidi 1-idrossialchil-1,1-difosfonici a catena lunga (C5 o C6).

Acido Etidronico/Etidronato (EHDP):



La terza famiglia era rappresentata da composti bifosfonici identici ai precedenti, in cui però la catena di atomi di carbonio recava un gruppo amminico (-NH₂), ovvero acidi amino-idrossi-alchil-difosfonici. Alla famiglia apparteneva l'acido pamidronico (C3) ed il neridronato (C6). Inoltre ad essa appartiene

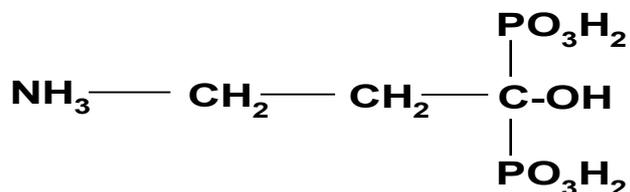
41 C. Germinario, *Terza Memoria Tecnica di parte convenuta*, Causa RG N° 21685/2007, Tribunale Civile di Milano, Sezione Specializzata in Proprietà Industriale e Intellettuale, p.38

42 European Patent Office, *Guidelines for examination in the EPO*, Part G-Chapter VII, 5, Mediengruppe Universal, Munich, Germany, 2014

43 H. Fleisch, *Diphosphonates: History and mechanism of Action*, The British Journal, 1981, citato da Claudio Germinario in *Prima Memoria Tecnica di parte convenuta*, Causa RG N° 21685/2007, Tribunale Civile di Milano, Sezione Specializzata in Proprietà Industriale e Intellettuale p. 12

concettualmente anche l'acido alendronico (C4) dell'invenzione Gentili, anche se quest'ultimo non era descritto.

Acido Pamidronico/Pamidronato (AHPDP oppure ADP):



Era anche noto, prima del 1982, che molti composti bifosfonici presentassero una notevole tossicità. Il pamidronato (ADP), che era il composto considerato all'epoca più efficace e più utilizzato, presentava problemi legati alla tossicità. Sembrava infatti che l'aumento della catena carboniosa aumentasse l'attività del relativo composto, ma anche purtroppo la sua tossicità⁴⁴.

3.4.2. Definizione del problema tecnico

Il problema tecnico che Gentili e i suoi ricercatori si prefiggevano di risolvere era quello di produrre nuovi efficaci medicinali per il trattamento dell'osteoporosi (urolitiasi e riassorbimento osseo), migliori di quelli noti all'epoca. Per "efficaci medicinali", si intendeva medicinali aventi un profilo clinico ottimale, quindi non soltanto una elevata attività, ma anche una bassa tossicità e bassa inibizione della mineralizzazione ossea, prendendo soprattutto in considerazione la tipologia di paziente al quale era indirizzato il medicinale, ovvero persone anziane sottoposte a trattamento cronico. In altre parole, un medicinale che presentasse un profilo farmacologico ottimale, inteso come il miglior compromesso possibile tra tutti gli aspetti positivi e negativi tipici dei bifosfonati. Vale a dire: attività inibitoria del riassorbimento osseo e dell'urolitiasi accompagnate da una minor incidenza di effetti avversi quali l'inibizione della mineralizzazione ossea, la tossicità sistemica (febbre), locale (necrosi tissutale) e gastrointestinale.

3.4.3. Il problema tecnico è stato realmente risolto? Efficacia e tossicità dell'alendronato

I risultati sperimentali riportati nel brevetto Gentili hanno dimostrato senza dubbi che l'acido alendronico, o i suoi sali, rappresentasse il nuovo farmaco in grado di unire una sorprendente attività nel trattamento dell'osteoporosi ad una inattesa bassa tossicità.

Nei test presentati nel brevetto, l'alendronato di sodio (AHBuBP) è stato confrontato sia con i principali composti citati dal Fleisch, ovvero il pamidronato sodico (AHPBuBP), il clodronato sodico (Cl2MBP), il 6-ammino-1-idrossiesan-1,1-bifosfonato sodico (AHExBP), sia con altri composti difosfonici: l'1,1-difluorometanbifosfonato sodico (F2MBP), il 5-ammino-1-idrossopentan-1,1-bifosfonato sodico (AHPeBP).

I risultati illustrati nelle tabelle relative allo studio tossicologico hanno mostrato sorprendentemente che la sostanza in questione, l'acido alendronico (AHBuBP), presentava un'attività di circa 100 volte superiore a quella esercitata dal pamidronato (AHPBuBP) e tra 100 e 1000 volte superiore a quella del clodronato e di alcuni degli acidi bifosfonici fino ad allora considerati come i più attivi.

La tabella 2 riporta i risultati di un test di inibizione sulla formulazione e crescita di cristalli di apatite (carbonato) in soluzioni organiche. L'alendronato, pur non essendo il bifosfonato più attivo, presenta comunque un'attività paragonabile a quella dei composti comparati (F2MBP, AHPeBP, AHExBP, Cl2MBP). Pertanto l'acido alendronico presenta anche attività anti-urolitiasica.

44 H. Fleisch, *Diphosphonates: History and mechanism of Action*, The British Journal, 1981, pp. 35-37

La tabella 3 mostra i risultati inerenti alla tossicità dei vari bifosfonati per quanto riguarda lo sviluppo di cellule calvarie. L'alendronato (AHBuBP) è il composto che meno inibisce lo sviluppo delle cellule calvarie, permettendone quindi il più attivo sviluppo.

La tabella 5 illustra l'effetto dei vari bifosfonati considerati sul riassorbimento osseo e sulla mineralizzazione delle ossa in vivo. L'alendronato (AHBuBP) presenta un'azione da 10 a 100 volte più efficace rispetto a F2MBP, AHExBP e Cl2MBP, bassissima inibizione della mineralizzazione ossea e nessuna tossicità rispetto a AHPeBP (C5).

Sempre in tabella 5, l'alta tossicità del composto AHPeBP (C5), mostrata in un diverso test, indica che la sperimentazione con 10 mg del composto è stata interrotta per tossicità acuta, mentre l'alendronato (AHBuBP) allo stesso dosaggio dava l'effetto massimo senza alcuna tossicità.

La tabella 7 riporta l'effetto in vivo in ratti sulla densità ossea dei vari composti. I valori esposti in tabella dimostrano che i composti AHPrBP, Cl2MBP, AHExBP e AHPeBP presentano circa lo stesso grado di efficacia, mentre l'acido alendronico AHBuBP è circa 10-100 volte più attivo, se somministrato per via sottocutanea, ed in ogni caso, è molto più attivo anche quando somministrato oralmente. Questi valori dimostrano un'attività dell'acido alendronico da 10 a 100 volte superiore a quella dei composti noti.

La tabella 8 illustra i risultati della necrosi sui punti di iniezione in ratti trattati con i diversi acidi bifosfonici. Questa tabella riporta la tossicità locale superficiale valutata sulla base della necrosi. La sostanza più tossica risulta il pamidronato, mentre la tossicità dell'alendronato è nettamente inferiore e paragonabile ai composti meno tossici.

Il pamidronato (AHPrBP) somministrato a 10 mg/kg oppure ad 1 mg/kg causa necrosi gravissima immediatamente al primo giorno di somministrazione. L'alendronato (AHBuBP-Gentili) somministrato a 10 mg/kg causa necrosi gravissima solo al secondo giorno, mentre somministrato ad 1 mg/kg causa leggera necrosi al terzo giorno.

Il pamidronato (AHPrBP) somministrato a 0,1 mg/kg causa leggera necrosi al sesto giorno.

L'alendronato (AHBuBP) somministrato a 0,1 mg/kg non causa alcun tipo di necrosi fino a termine dell'esperimento.

La minore tossicità dell'alendronato rispetto agli altri bifosfonati, soprattutto rispetto al pamidronato, è evidenziata in IT '87 anche a livello sistemico, dove viene indicato che la somministrazione di AHBuBP è caratterizzata anche dal fatto che non è seguita da febbre, fenomeno che invece si verifica con grande frequenza in seguito alla somministrazione degli altri acidi bifosfonici, ad esempio del pamidronato.

I vantaggi attribuiti all'alendronato e suoi sali, per quanto riguarda l'elevata attività e la bassa tossicità, erano già chiaramente esposti nel brevetto Gentili alla data di deposito. Questi dati sono poi stati confermati da anni di utilizzazione clinica dell'alendronato sodico, che tutt'ora è il farmaco di eccellenza nel trattamento dell'osteoporosi.

In conclusione, considerando l'attività farmacologica assieme al grado di tossicità della sostanza, si può stabilire che AHBuBP (alendronato) offre un vantaggio sostanziale dal punto di vista clinico rispetto alle sostanze usate come confronto⁴⁵. Quindi il profilo clinico che si stava cercando era stato ottenuto.

Di seguito sono riportate alcune pagine del brevetto 509752 nelle quali sono mostrate le tabelle sopra analizzate e spiegati i protocolli utilizzati negli studi che hanno portato all'ottenimento dei risultati nelle tabelle.

In figura 3, 7, 8, 13, 14 sono illustrate le tabelle 2, 3, 5, 7, 8.

In figura 1,2, 4, 5,6,9, 10, 11, 12, 15 sono riportati i protocolli utilizzati per gli studi adottati.

45 S.Rosini e G. Staibano, Brevetto N.1201087, Ministero dell'industria del commercio e dell'artigianato, Ufficio Centrale Brevetti, Roma, pp. 7-35

ragici. Le femmine mostrano ovale ipertrofiche e iperemiche.

Se ne deduce che i nuovi bifosfonati mostrano una tossicità acuta e cronica modesta.

Inibizione della formazione di cristalli

E' stato usato un sistema modello per valutare la capacità dei fosfonati di inibire la formazione di cristalli in soluzioni inorganiche.

Tre soluzioni di base sono state preparate secondo Fleisch.

- 1) - KH_2PO_4 0,0107 M; KCl 0,117 M; acido barbiturico 0,01 M
- 2) - CaCl_2 0,0056 M; KCl 0,138 M; acido barbiturico 0,01 M
- 3) - KCl 0,155 M; acido barbiturico 0,01 M.

Il pH è stato portato a 7,4 con KOH. La concentrazione di Ca^{++} era di 6,7 mg %, livello simile al calcio nel sangue di ultrafiltrazione e la concentrazione del fosfato inorganico, Pi, dette un prodotto $\text{Ca}^{++} \times \text{Pi} = 80$. La soluzione fu analizzata per Ca^{++} e Pi e distribuita in matracci di Erlenmeyer, 12 ml per ciascuno.

I matracci furono divisi in gruppi come segue:

- a) - controllo
- b) - $\text{AH}_{\text{EX}}\text{BP}$ 0,05 μM
- c) - $\text{AH}_{\text{EX}}\text{BP}$ 0,25 μM
- d) - $\text{AH}_{\text{EX}}\text{BP}$ 0,5 μM
- e) - $\text{AH}_{\text{EX}}\text{BP}$ 2,5 μM
- f) - $\text{AH}_{\text{EX}}\text{BP}$ 5,0 μM
- g) - Cl_2MBP 0,5 μM

h) - Cl ₂ MBP	2,5	μM
i) - Cl ₂ MBP	5,0	μM
l) - F ₂ MHP	0,5	μM
m) - F ₂ MBP	2,5	μM
n) - F ₂ MBP	5,0	μM
o) - AHP _E BP	0,05	μM
p) - AHP _E BP	0,25	μM
q) - AHP _E BP	0,5	μM
r) - AHP _E BP	2,5	μM
s) - AHP _E BP	5,0	μM
t) - AHB _U BP	0,5	μM
u) - AHB _U BP	2,5	μM
v) - AHB _U BP	5,0	μM

e incubati e agitati a 37°C per 2 giorni.

Alla fine dell'incubazione le soluzioni furono passate attraverso "filtri millipore" per trattenere i cristalli formati durante l'incubazione: il filtrato fu poi analizzato per Ca⁺⁺ e Pi. I risultati sono riportati come prodotto Ca⁺⁺ x Pi nella soluzione alla fine dell'esperimento nella Tabella 2.

I dati mostrano che i bifosfonati dell'invenzione inducono una chiara attività inibitoria sulla formazione e la crescita dei cristalli di apatite con uno schema dose-dipendente.

TABELLA 2

Sostanza	Valori del prodotto Ca^{++} x Pi nella soluzione		
	Conc. μ M	prima della incubazione	dopo la incubazione
controllo	0,0	114,7	29
Cl ₂ MBP	0,5	"	44,0
Cl ₂ MBP	2,5	"	60,4
Cl ₂ MBP	5,0	"	73,6
F ₂ MBP	0,5	"	44,6
F ₂ MBP	2,5	"	58,5
F ₂ MBP	5,0	"	72,0
AHE _X BP	0,05	"	30,0
AHE _X BP	0,25	"	37,5
AHE _X BP	0,5	"	59,6
AHE _X BP	2,5	"	92,6
AHE _X BP	5,0	"	95,3
AHP _E BP	0,05	"	36,7
AHP _E BP	0,25	"	37,1
AHP _E BP	0,5	"	68,6
AHP _E BP	2,5	"	94,0
AHP _E BP	5,0	"	97,5
AHB _U BP	0,5	"	53,2
AHB _U BP	2,5	"	88,6
AHB _U BP	5,0	"	93,5

Figura 3

PROVE FARMACOLOGICHE

Lo scopo di questo studio è stato quello di investigare l'effetto di una serie di nuovi bifosfonati su cellule calvaria in cultura e sul riassorbimento osseo e la mineralizzazione in vivo.

Metodi

1. - Esperimento su cellule calvaria

Cultura cellulare: le cellule erano coltivate secondo quanto riportato da Fast et al., (Biochem. J. 172, 97-107 (1978)). In breve, calvaria prelevate da ratti Wistar di un giorno erano digerite con collagenasi. Le cellule liberate erano piastrate a concentrazione di 200.000 cellule per ml di medium in dischi "cluster" da cultura a 24 pozzetti di 1,6 cm di diametro contenenti 0,5 ml di medium. Le cellule erano coltivate in medium minimo essenziale contenente 10% di foetal calf serum in atmosfera di CO₂ 5% a 37°C fino all'8° giorno.

I bifosfonati erano aggiunti al primo giorno fino alla fine dell'esperimento. I media erano cambiati ai giorni 1, 4 e 7.

Conteggio cellulare

Le cellule erano contate con un Coulter counter dopo che erano state liberate dai dischi mediante digestione con una miscela di collagenasi e tripsina.

Determinazione del lattato

Al 7° giorno il medium era cambiato e le cellule incubate per 16 ore. Il lattato prodotto durante questo periodo era

misurato in un estratto in HClO_4 del medium usando lattato-deidrogenasi.

2. - Esperimenti sul riassorbimento osseo e sulla calcificazione in vivo

Gruppi di 5 ratti Wistar pesanti 180-200 g, erano trattati per 7 giorni con 0,1, 1,0 e 10 mg di P/kg dei seguenti acidi bifosfonici:

acido difluorometanbifosfonico (F_2MBP) (sale di Na);

acido 4-ammino-1-idrossibutanbifosfonico (AHB_4BP);

acido 5-ammino-1-idrossipentanbifosfonico (AHP_5BP);

acido 6-ammino-1-idrossiesanbifosfonico (AHE_6BP);

acido diclorometanbifosfonico (Cl_2MBP) (sale di Na) (1 mg di P/kg

I controlli ricevettero il solvente con NaCl. Tutti i trattamenti furono fatti per via sottocutanea. I composti furono sciolti in NaCl per le due concentrazioni inferiori e in acqua per la concentrazione superiore e somministrati in un volume di 0,2 ml/100 g.

Gli animali erano alimentati con Altromine 1314 contenente 1,1 g/100 g Ca, 1,2 g/100 g P e 250 IU/100 g di vitamina D_3 . All'ottavo giorno gli animali erano sacrificati e le tibie prelevate e fissate in 50% di etanolo. Le tibie erano poi disidratate in concentrazioni crescenti di etanolo e affogate in metilmetacrilato con aggiunta di Plastoid N. Sezioni frontali furono tagliate e levigate ad uno spessore di 70-80 μm e furono eseguite microradiografie.

Questo procedimento consentiva la stima della densità minerale nella metafisi trabecolare (Schenk et al., Calc. Tiss. Res. 11, 196-214, 1973).

Risultati

1. Esperimento su cellule calvaria

Come si vede nella Tabella 3, Cl_2MBP induce una diminuzione del numero di cellule. Invece F_2MBP ha un effetto nullo o soltanto piccolissimo in questo senso. I derivati amminici mostrano differenza nel senso che i composti con un numero dispari di atomi di C diminuiscono il numero cellulare molto più di quelli con un numero pari di atomi di C.

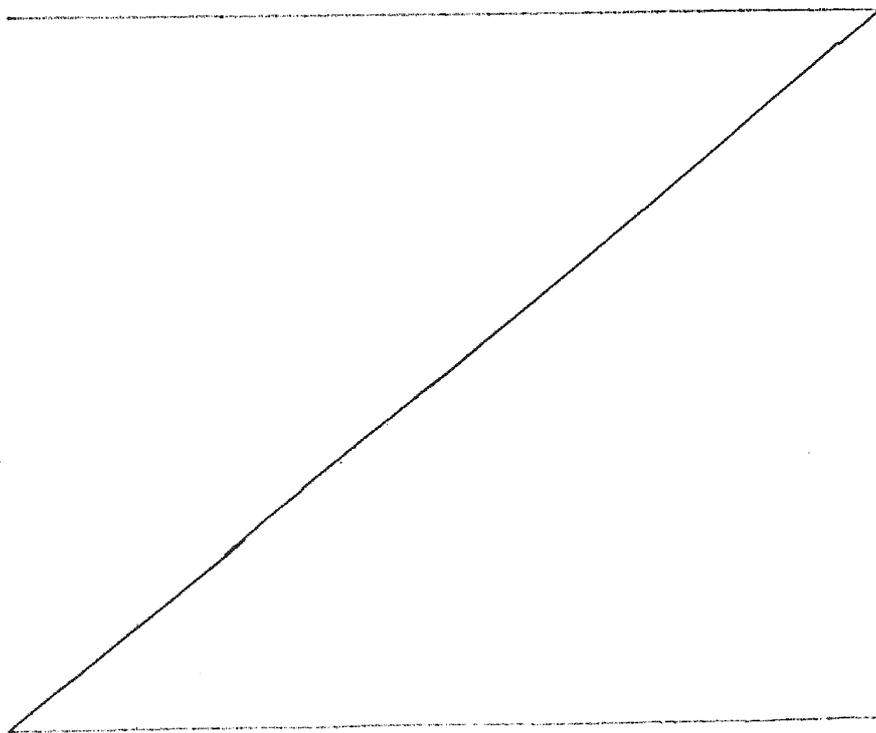


Figura 6

TABELLA 3 - Effetto sul numero di cellule \pm S.E.M. (n)

Composto	% del controllo concentrazione (μ M)		
	2,5	25	250
Cl ₂ MBP	103,0 \pm 0,7 (4)	86,4 \pm 2,1(12)***	54,5 \pm 1,9(12)***
F ₂ MBP	88,1 \pm 1,4(12)***	92,4 \pm 1,9(12)**	99,3 \pm 2,0(16)
AHE _U BP	100,5 \pm 1,6 (8)	101,0 \pm 1,5 (7)	74,2 \pm 4,7(15)***
AHP _S BP	102,7 \pm 2,8 (8)	42,6 \pm 5,1(16)***	cellule morte
AHE _X BP	93,3 \pm 3,0 (8)*	95,2 \pm 2,2 (8)	87,0 \pm 3,4(20)*

numero di cellule del controllo: $0,5548 \cdot 10^6$ /disco \pm 0,05 (55) ($\bar{x} \pm$ SEM (n))

• Esperimenti sul riassorbimento osseo e sulla calcificazione in vivo

E' stato valutato un animale per gruppo. I dati sono contenuti nella Tabella 5.

TABELLA 5 - Effetto sul riassorbimento osseo e sulla mineralizzazione delle ossa

Composto	Dose (mg)	Riassorbimento	Mineralizzazione
F ₂ MBP	10	-	-
	1	-	-
	0,1	-	-
AHB _U BP	10	+++	-/+
	1	+/+++	-
	0,1	+	-
AHP _E BP	10	Esperimento interrotto per tossicità acuta	
	1	+++	-
	0,1	+++	-
AHE _X BP	10	*	+++
	1	++	-
	0,1	-	-
Cl ₂ MBP	1	+//+	-

- = nessuna inibizione del riassorbimento o della mineralizzazione.

da + a +++ = aumento dell'inibizione di riassorbimento o mineralizzazione.

* = effetto non stabilito a causa dell'inibizione della mineralizzazione.

Appare che AHP_EBP è il composto più potente nell'inibire il riassorbimento osseo. Si evidenzia tuttavia una tossicità ai dosaggi più elevati. AHB_UBP e AHE_XBP sono anch'essi attivi sul riassorbimento, con effetto superiore di poco a Cl₂MBP. Una differenza

interessante riguarda la mineralizzazione poiché ADE_XBP induce una forte inibizione della mineralizzazione nella dose di 10 mg di P/kg mentre AHB_UBP non ha tale effetto o lo ha solo in misura molto piccola.

Questi risultati evidenziano che gli amminocomposti con numero dispari di atomi di C sono alquanto più tossici, ma presentano un effetto molto maggiore nell'inibire il riassorbimento osseo. Quelli con numero pari di atomi di C hanno attività leggermente superiore a Cl_2MBP . Un altro aspetto è che AHB_UBP non induce o quasi inibizione della mineralizzazione alle alte dosi mentre AHE_XBP presenta elevata inibizione. Di conseguenza AHB_UBP sembra più idoneo per l'uso in malattie con aumentato riassorbimento osseo nell'uomo. Infine è interessante il fatto che F_2MBP non ha effetto sul riassorbimento osseo o sulla mineralizzazione ossea e poiché esso inibisce la crescita in vitro di cristalli di apatite può essere usato con successo nella urolitiasi.

Infatti da tempo veniva ricercato un bifosfonato che inibisce la crescita dei cristalli senza influenzare le ossa.

Se ne conclude che AHB_UBP e AHE_XBP sono destinati a divenire medicinali di elezione per inibire il riassorbimento osseo e che F_2MBP sarà utile per il trattamento della urolitiasi.

TABELLA 6

	1	2
<u>CAPSULE OPERCOLATE</u>		
acido 4-amino-1-idrossibutan-1,1-bifosfonico, sale di sodio	mg. 25,0	mg. 12,5
Lattosio	84,0	80,0
Amido idrolizzato	5,0	5,0
Talco	5,0	5,0
Stearato di magnesio	1,0	1,0
Peso Totale	120,0	107,0
<u>GRANULATI</u>		
<u>EFFERVESCENTI</u>		
acido 4-amino-1-idrossibutan-1,1-bifosfonico	mg. 10,0	
Carbonato di sodio anidro	12,0	
Bicarbonato di sodio	63,0	
Acido citrico anidro	110,0	
Saccarinato di sodio	5,0	
Saccarosio	mg 493,0	
Succo di limone disidratato	55,0	
Essenza naturale di limone	2,0	
Peso Totale	750,0	
<u>FORMULAZIONI</u>		
<u>PER INIEZIONE</u>		
acido 4-amino-1-idrossibutan-1,1-bifosfonico	mg. 0,5	mg. 1,00
Idrossido di sodio	0,25	0,25
Cloruro di sodio	8,40	16,30
Acqua purificata q.b.	ml 1,0	ml 1,2,0

FARMACOLOGIA

La sostanza AHB_UBP è stata confrontata con una serie di altri acidi fosfonici dopo un trattamento in vivo in ratti impiegando come parametro di attività la capacità di inibire il riassorbimento osseo. I risultati ottenuti mostrano sorprendentemente che la sostanza in questione pre-

senta un'attività circa 100 volte superiore a quella esercitata dall'acido amino-idrossi-propan-bifosfonico AHP₂BP, e fra 100 e 1000 superiore a quella del clodronato di sodio Cl₂MBP e di alcuni degli acidi bifosfonici sinora considerati come i più attivi.

Se si considera l'attività farmacologica assieme al grado di tossicità della sostanza, il quale rimane simile e comparabile a quello degli altri acidi bifosfonici, si può concludere che AHB₀BP offre un vantaggio sostanziale dal punto di vista clinico rispetto alle sostanze usate come confronto. Si deve altresì considerare che questa attività sorprendentemente alta non poteva essere prevista sulla base della struttura chimica, in quanto si è ampiamente dimostrato che variazioni strutturali anche piccole conducono a differenze sostanziali dal punto di vista sia dell'attività sia della tollerabilità delle sostanze. Nella sottostante Tabella 7 sono esposti risultati del cambiamento di struttura di quattro composti, e cioè dall'acido 3-amino-1-idrossipropiliden-1,1-bifosfonico sino all'acido 6-amino-1-idrossiesiliden-1,1-bifosfonico, rispetto alla densità dell'osso metafisale, analizzata quantitativamente con "Quantimed". La tabella riporta la tossicità locale superficiale, valutata sulla base della necrosi. La sostanza più tossica è l'acido 3-amino-1-idrossipropiliden-1,1-bifosfonico. La Tabella 8 riporta l'effetto sulla densità

ossea. I valori esposti in tabella dimostrano che i composti derivanti da propano, pentano ed esano presentano pressapoco lo stesso grado di efficacia, mentre l'acido 4-amino-1-idrossibutiliden-1,1-bifosfonico è circa 10-100 volte più attivo se somministrato per via sottocutanea. Questa maggiore attività si manifesta anche per somministrazione orale.

I risultati dimostrano pertanto che l'acido 4-amino-1-idrossibutiliden-1,1-bifosfonico (o 4-amino-1-idrossibutan-1,1-bifosfonico) è il più pregevole dei quattro composti poichè possiede la più alta attività inibitoria sul riassorbimento osseo. Di fatto, questa sostanza presenta un'attività che è la più alta di tutti i derivati bifosfonici finora noti. Per di più, essa presenta una tossicità superficiale topica più bassa di quella dell'acido 3-amino-1-idrossipropiliden-1,1-bifosfonico (o 3-amino-1-idrossipropan-1,1-bifosfonico), che è la sostanza attualmente usata in clinica.

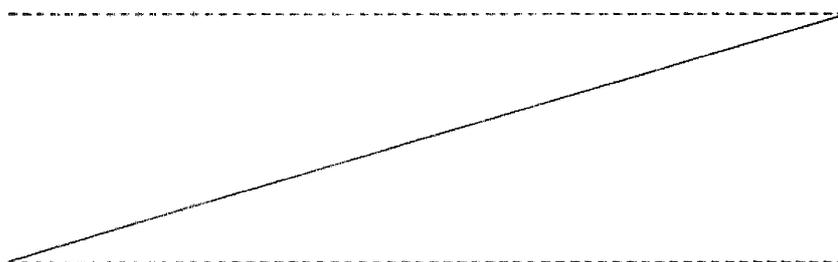


Figura 12

TABELLA 7

Quantità in mg p/kg	0,01 s.c.	0,1 s.c.	1,0 s.c.	10,0 s.c.	2,0 p.o.
NaCl Controlli		29,72 (17)			28,45 (12)
		+ 3,82			+ 3,22
Cl ₂ MHP		38,21 (6)	47,00 (6)	52,65 (6)	31,20 (8)
		+ 5,31	+ 4,69	+ 5,64	+ 2,45
AHPPrBP	39,53 (7)	50,31 (6)	-	-	33,72 (6)
	+ 3,60	+ 5,08			+ 6,51
AHBuBP	48,96 (7)	58,17 (5)	60,00 (4)	-	43,80 (7)
	+ 3,82	+ 2,55	+ 5,78		+ 10,48
AHPeBP	37,85 (7)	50,44 (6)	56,47 (6)	-	38,70 (6)
	+ 5,03	+ 5,36	+ 4,08		+ 6,15
AHHexBP	38,12 (7)	46,96 (5)	54,93 (5)	-	34,69 (9)
	+ 1,95	+ 5,32	+ 5,91		+ 7,38

Effetto di vari acidi aminobifosfonici, somministrati a ratti per sette giorni, sulla densità metafiscale (% in volume di tessuto calcificato)

I risultati della necrosi sui punti di iniezione in ratti trattati con diversi acidi aminobifosfonici sono riportati nella sottostante Tabella 8, nella quale il simbolo "n" significa il numero degli animali trattati, mentre il simbolo \emptyset significa che non si è manifestata necrosi. Il simbolo "x" rappresenta leggera necrosi, il simbolo "xx" significa necrosi accentuata, il simbolo "xxx" significa necrosi gravissima.

TABELLA 8

		g. 1	g. 2	g. 3	g. 4	g. 5	g. 6	g. 7	g. 8
AHPPrBP	10 mg P/kg	xxx	xxx+						
n = 2									
AHPPrBP	1 mg P/kg	xxx	xxx+						
n = 2									
AHPPrBP	1 mg P/kg	\emptyset	\emptyset	\emptyset	x	x	xx	xx	+
n = 2									
AHPPrBP	0,1 mg P/kg	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset	x	x	x	+

TABELLA 8 - continuazione

		g. 1	g. 2	g. 3	g. 4	g. 5	g. 6	g. 7	g. 8
n = 4	AHPPrBP 0,1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	x	x	+
n = 2	AHPPrBP 0,01 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 7	n = 3 10 mg P/kg	xxx	xxx	xxx+					
n = 3	AHBuBP 1 mg P/kg	∅	∅	x	xx	xxx	xxx	iniezione interrotta	+
n = 3	AHBuBP 1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	x	x	+
n = 2	AHBuBP 0,1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 3	AHBuBP 0,1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 2	AHBuBP 0,01 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 7	AHPeBP 10 mg P/kg	xxx	xxx+						
n = 2	AHPeBP 1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 4	AHPeBP 1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 2	AHPeBP 0,1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 4	AHPeBP 0,1 mg/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 2	AHPeBP 0,01 mg/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 3	AHHexBP 10 mg P/kg	∅	∅	x	xx	xxx	xxx	xxx	+ spon- tanea
n = 3	AHHexBP 1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 3	AHHexBP 1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 2	AHHexBP 0,1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 3	AHHexBP 0,1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
n = 2	AHHexBP 0,01 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+

+ sacrificati, salvo che nel caso di AHHexBP in cui gli animali morirono spontaneamente.

Le composizioni farmaceutiche possono essere somministrate per via orale in dosi da 25 a 3200 mg/giorno o

per via parenterale in dosi da 15 a 300 mg/giorno di componente attivo. Il trattamento è effettuato per periodi di 7 giorni o di 3 mesi, ripetuti a seconda delle necessità. Tuttavia nel caso dell'acido 4-amino-1-idrossi-butan-1,1-bifosfonico, le composizioni farmaceutiche contengono il componente attivo in una quantità che può giungere verso il basso a 0,5-1,0 mg per dose unitaria, mentre solitamente sono di 10-25 mg per dose unitaria.

Figura 15

3.4.4. Mancanza di ovvietà della soluzione proposta: alendronato e suoi sali

Per quanto riguarda la presenza del requisito di attività inventiva dell'invenzione Gentili, la domanda è se i risultati della sua invenzione fossero ovvi e prevedibili, se era ovvio puntare l'attenzione sull'alendronato come possibile composto capace di risolvere il problema tecnico sopra indicato.

Il documento anteriore più rilevante, "closest prior art", era considerato l'articolo di Fleisch, nel quale venivano descritte le tre famiglie di composti bifosfonici. Quindi l'esperto del settore, partendo dalla necessità di individuare e produrre nuovi medicinali efficaci per il trattamento dell'osteoporosi e senza essere guidato nella sua scelta dalla conoscenza dell'invenzione, aveva a disposizione ben tre famiglie di bifosfonati. Ognuna di tali famiglie poteva rappresentare un potenziale punto di partenza per lo sviluppo di nuovi composti. Le tre famiglie erano rappresentate da gli acidi bifosfonici alogenati, gli acidi 1-idrossi-alcil-difosfonici e gli acidi amino-idrossi-alcil difosfonici. A quest'ultima famiglia apparteneva il pamidronato (acido pamidronico, C3), chimicamente omologo all'alendronato del brevetto Gentili. All'epoca esistevano innumerevoli teorici candidati medicinali bifosfonici, ma soltanto quattro erano stati sottoposti ad una seria valutazione farmacologica e clinica: il clodronato, l'etidronato, il pamidronato ed, in via marginale, il neridronato.

Il primo criterio per un chimico farmaceutico, nella fase di scelta e valutazione di un potenziale medicamento, è la mancanza di tossicità. Questo fondamentale concetto faceva già parte del corredo culturale del chimico farmaceutico nel 1982, per cui l'esperto del settore avrebbe valutato i composti bifosfonici noti nel 1982 sotto il profilo della loro tossicità prima ancora della loro attività. Infatti ancora oggi, i test clinici valutano i profili di tossicità prima ancora dei profili terapeutici. Fino al 1981 era noto che il pamidronato (AHPDP), l'acido chimicamente più vicino all'alendronato di Gentili, fosse il composto più attivo tra i bifosfonati noti fino a quel momento, seguito dal clodronato (Cl2MDP) ed etidronato (EHDP), ma era altrettanto noto che lo stesso pamidronato fosse anche il composto a maggior frequenza di effetti avversi tra quelli sperimentati fino ad allora. L'esperto del settore, quindi, sapeva nel 1982 che il composto più attivo fino ad allora conosciuto fosse il pamidronato (C3), ma era anche il composto conosciuto per la sua più alta tossicità. L'esperto inoltre sapeva, grazie a Canfield⁴⁶, che altre

46 Robert E. Canfield et al. (1981) *Experta Medica*, Amsterdam (1981) *Clinical Applications of Diphosphonates*, pp. 124-131, citato da C. Germinario in *Prima Memoria Tecnica di parte convenuta*, Causa RG N° 21685/2007, Tribunale Civile di Milano, Sezione Specializzata in Proprietà Industriale e Intellettuale p. 12

categorie di composti bifosfonici, clodronato ed etidronato, erano decisamente meno tossici, se pur meno attivi. Risulta quindi evidente che esisteva un forte pregiudizio scientifico nel considerare l'acido pamidronico e la famiglia alla quale esso appartiene (gli acidi amino-idrossi-alchil difosfonici), come potenziali composti di partenza per lo sviluppo di nuovi medicinali, teoricamente dotati di una maggiore attività terapeutica ed una diminuita tossicità per il trattamento dell'osteoporosi.

Infatti anche Trifarma e Alchymars erano caduti nel cosiddetto “ pregiudizio tecnico”.

Contrariamente a tale pregiudizio scientifico, l' Istituto Gentili ha posto l'attenzione proprio a questa famiglia (acidi amino-idrossi-alchil difosfonici), dimostrando così un superamento del pregiudizio scientifico noto nello stato della tecnica.

Vi è un ulteriore aspetto a favore dell'attività inventiva dell'invenzione di Gentili. Anche nel caso in cui l'esperto si fosse dedicato allo studio di questa famiglia di composti difosfonici, noti per essere attivi ma anche tossici, la sua aspettativa sarebbe stata quella di trovare forse un composto a più elevata attività, dotato però anche di una elevata tossicità, oppure un composto a bassa tossicità, dotato però di bassa attività. Di conseguenza, l'esperto non si sarebbe mai aspettato ragionevolmente, sulla base delle conoscenze scientifiche dell'epoca, di ottenere un composto con profilo terapeutico ottimale come l'alendronato, che unisse un' elevata attività di inibizione del riassorbimento osseo con un' inattesa sorprendente bassa tossicità, anche per quanto riguarda la mineralizzazione ossea. Di fatto, i ricercatori dell'Istituto Gentili avevano scoperto un composto mai saggiato prima per il trattamento dell'osteoporosi che, grazie alla sua efficacia e alla sua innocuità, è poi diventato il farmaco di eccellenza , ancora oggi utilizzato, per il trattamento mondiale dell'osteoporosi⁴⁷.

3.5. Conclusione del caso

In conclusione, non era ovvio considerare l'acido alendronico come possibile soluzione al problema tecnico e , soprattutto, le caratteristiche di efficacia e tollerabilità riunite nella sola molecola dell'acido alendronico non erano in nessun modo prevedibili⁴⁸.

Lo stesso Fleisch, in una lettera dell' 84⁴⁹ , riconosce grandiosa l' invenzione Gentili, evidenziando che l'effetto dell'alendronato non sarebbe potuto essere previsto:

" Caro Dr. Rosini, Questa lettera è in risposta alla vostra domanda sulla posizione del 4-amino-1-idrossibutilidene-1,1-bifosfonato (AHBuBP, vale a dire alendronato) rispetto agli altri bifosfonati. [...]. Mi avete chiesto se l'effetto di questo composto avrebbe potuto essere previsto e se in futuro l'effetto di nuovi bifosfonati potrà essere previsto sulla base di quello che è fino ad oggi noto. La mia risposta a questa domanda è no.

Figura 16

47 Dott. C. Germinario in *Prima Memoria Tecnica di parte convenuta*, Causa RG N° 21685/2007, Tribunale Civile di Milano, Sezione Specializzata in Proprietà Industriale e Intellettuale, pp. 17-20

48 Id, p. 36

49 Fleisch, Lettera 1984, citato da Dott. C. Germinario in *Seconda Memoria Tecnica di parte convenuta*, Causa RG N° 21685/2007, Tribunale Civile di Milano, Sezione Specializzata in Proprietà Industriale e Intellettuale, p.

4. Brevetto 509752 “ Composizioni oftalmiche contenenti combinazioni di un inibitore di anidrasi carbonica e un antagonista beta- adrenergico”, Merck & Co

4.1. Invenzione

Combinazioni di un antagonista beta-adrenergico e di un inibitore di anidrasi carbonica, per via topica, sono particolarmente idonee al trattamento di ipertensione oculare, specialmente nei pazienti che rispondono in maniera insufficiente al trattamento con antagonisti beta-adrenergici⁵⁰.

La combinazione dell'invenzione consiste in Timololo (antagonista beta-adrenergico) e Dorzolamide (inibitore dell'anidrasi carbonica), efficace quando somministrata due volte al giorno. La combinazione dell'invenzione è efficace sia come co-somministrazione dei farmaci in un'unica soluzione sia come terapia combinata raggiunta mediante prima somministrazione dell'uno, seguito dalla somministrazione dell'altro. Viene specificato che l' impiego di una soluzione singola contenente entrambi i farmaci attivi è preferito⁵¹.

4.2 Predivulgazione di Nardin

Nonostante la qualità dell'invenzione, questo brevetto è stato considerato invalido per mancanza di attività inventiva, a causa di una pubblicazione precedente alla data di deposito della domanda. Nardin, collaboratore di Merck, aveva predivulgato, prima della data di deposito, i dati relativi alla terapia combinata di Timololo plus MK-507 (Dorzolamide). I due principi attivi erano somministrati a distanza di 10 minuti l' uno dall'altro.

I dati pubblicati da Nardin dimostravano un'indubbia diminuzione della pressione intraoculare IOP nelle persone trattate con terapia associata (disgiunta) di Timololo plus MK-507, rispetto alla monoterapia col solo Timololo⁵².

analysis. Preliminary IOP data from the

TIME	MK-507 PLUS TIMOLOL GROUP		PLACEBO PLUS TIMOLOL GROUP	
	TIMOLOL	TIMOLOL PLUS MK-	TIMOLOL	TIMOLOL PLUS
	BASELINE	507	BASELINE	PLACEBO
8 am*	27.4	-16.8 %	26.9	- 3.4 %
9 am	27.1	-21.0 %	24.2	- 4.5 %
10 am	25.4	-18.9 %	23.3	- 1.7%
Noon	25.6	- 17.3 %	23.2	+ 0.2%
2 pm	24.5	-18.6 %	21.6	+ 0.1%
4 pm	25.2	-17.0 %	22.7	- 0.1%
6 pm	25.7	-18.2 %	23.1	- 3.7%
8 pm	24.4	-13.2 %	21.9	+ 6.6%

*immediately before timolol dose.

Figura 17 Co-somministrazione (Timololo plus MK-507) predivulgata da Nardin

Nella tabella sopra riportata, sono indicate solo le diminuzioni percentuali della pressione intraoculare IOP relative alla co-somministrazione di Timololo e Dorzolamide. I valori assoluti sono facilmente

50 Trad. del brevetto n. 0509 752, UIBM, Roma, p.1

51 Id, pp.6-8

52 G Nardin ed al., Abstract No. 1579, Investigative Ophthalmology & Visual Science, ARVO-annual meeting Abstract Issue, aprile 1991, citato da Claudio Germinario in *Prima memoria tecnica di parte convenuta, Tribunale Civile di Roma, Causa R.G. 63642/2010, Tribunale Civile di Roma, Sezione Speciale in proprietà Industriale e Intellettuale, 2011, Roma, p.12*

ricavabili dai valori percentuali e sono riportati nella sottostante tabella (figura 18) nella colonna di destra (IOP mmHg).⁵³

TIME	TIMOLOL BASELINE mmHg	TIMOLOL PLUS MK-507 %	IOP mmHg
8	27,4	-16,8%	22,8
9	27,1	-21,0%	21,4
10	25,4	-18,9%	20,6
moon	25,6	-17,3%	21,2
2	24,5	-18,6%	20,0
4	25,2	-17,0%	21,0
6	25,7	-18,2%	21,1
8	24,4	-13,2%	21,2

Figura 18 Rielaborazione dei valori percentuali IOP in valori assoluti

Alla base di questa predivulgazione, vi era il fatto che probabilmente Nardin aveva pensato che vigesse il cosiddetto “Grace Period” (Anno di Grazia), clausola che esiste negli Stati Uniti e che consiste nella possibilità per l’ inventore di pubblicare, fino a 12 mesi prima del deposito della domanda di brevetto, i risultati della ricerca che hanno portato ad una nuova invenzione. Ma tale clausola non esisteva e non esiste tutt’ora in altri paesi, tra cui i paesi europei. Nei sistemi europei si vuole evitare il rilascio di un valido brevetto su un’invenzione che è già pervenuta al patrimonio collettivo. Proprio per questo, la predivulgazione di Nardin ha purtroppo eliminato il requisito di attività inventiva dell’invenzione di Merck & Co in Italia, come nei paesi dell’Unione Europea⁵⁴.

4.3. “Problem and solution approach”

Vediamo ora il “problem-solution approach” relativo a questo brevetto, per verificare la presenza o meno di attività inventiva, in seguito alla predivulgazione di Nardin.

4.3.1. Definizione della closest prior art

La predivulgazione di Nardin è stata considerata lo stato della tecnica più vicino al brevetto ‘752, quindi considerata quel documento che, descrivendo una o più caratteristiche rivendicate, costituiva il punto di partenza più promettente per lo sviluppo che ha portato all’invenzione come rivendicata⁵⁵.

4.3.2. Problema tecnico ante Nardin

Prima della predivulgazione di Nardin, il problema tecnico era quello di trovare una composizione oftalmica, per il trattamento del glaucoma, migliore rispetto a quelle in uso, cioè monoterapie. Nella

53 Cladio Germinario in *Seconda memoria tecnica di parte convenuta, Tribunale Civile di Roma, Causa R.G. 63642/2010, Tribunale Civile di Roma, Sez. Speciale in proprietà Industriale e Intellettuale, 2011, Roma, p. 16*

54 Vanzetti-Di Cataldo, *Manuale di diritto industriale*, Cap. 22, Giuffrè, Milano, 2001, p. 389

55 S. Giberti, *Relazione Peritale, Consulenza tecnica d'ufficio causa R.G. 63642/2010, Ferrara, ottobre 2012, pp 25-26*

descrizione dell'invenzione viene indicato che la malattia era già stata trattata con vari singoli medicinali quali la Pilocarpina, che però produceva effetti locali indesiderabili i quali rendevano il farmaco insoddisfacente, e gli antagonisti beta-adrenergici, ma esistevano alcuni pazienti in cui questo trattamento risultava non efficace. Inoltre una classe più recente di medicinali, inibitori dell'anidrasi carbonica (CAI), era stata sperimentata per via orale, ma presentava due svantaggi indicati anch'essi nella descrizione dell'invenzione: il primo consisteva in effetti avversi sistemici provocati da un inibitore dell'anidrasi carbonica quali acidosi metabolica, vomito, stato confusionale, prurito, malessere generale, quando esso veniva impiegato da solo o in combinazione con un antagonista beta-adrenergico, e la durata limitata della sua efficacia (6-8 ore), che implicava la necessità di tre somministrazioni giornaliere; il secondo, nel caso in cui veniva impiegato in combinazione con un antagonista beta-adrenergico per via topica, vi era scarsa compliance del paziente con la somministrazione contemporanea dell'uno e dell'altro medicamento per via orale e topica.

4.3.3. Soluzione al problema tecnico ante Nardin

Merck aveva trovato una composizione oftalmica, composta da Timololo, antagonista beta-adrenergico, e Dorzolamide, inibitore dell'anidrasi carbonica, efficace sia mediante co-somministrazione dei farmaci in un'unica soluzione sia come terapia combinata, puntualizzando che era preferita l'impiego di una soluzione singola contenente ambedue i farmaci attivi. Tale composizione riduceva la pressione intraoculare per 12 ore, per cui richiedeva una somministrazione di sole due volte al giorno migliorando così la compliance del paziente.

1. Impiego di

(a) 0,05 fino a 5% (peso/peso) di (S,S)-(-)-5,6-diidro-4-etilammino-6-metil-4H-tieno-[2,3-b]-tiopiran-2-solfonammide-7,7-diossido, oppure un suo sale oftalmologicamente accettabile; e

(b) 0,01 fino a 1,0% (peso/peso) di (S)-(-)-1-(terz-butilammino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)ossi]-2-propanolo, oppure un suo sale oftalmologicamente accettabile;

per la fabbricazione di un farmaco per il trattamento di ipertensione oculare oppure glaucoma in un paziente che risponde in maniera insufficiente agli antagonisti β -adrenergici.

Figura 19 Rivendicazione 1 brevetto 509752

In seguito alla predivulgazione di Nardin, diventava necessario riformulare il problema tecnico, alla luce della detta predivulgazione.

4.3.4. Problema tecnico post Nardin

Il problema tecnico, che l'invenzione EP '752 si proponeva di risolvere alla luce di Nardin, diventava produrre nuovi mezzi di trattamento dell'ipertensione oculare/glaucoma aventi un profilo clinico migliore, rispetto a tutti i medicinali ipotensivi oculari noti, compresa soprattutto l'associazione descritta da Nardin. Si voleva raggiungere cioè, un medicamento che offrisse non solo una buona efficacia clinica, anche in pazienti resistenti all'azione dei medicinali beta-adrenergici, ma anche un concomitante miglioramento dell'aderenza del paziente.

La terapia di associazione descritta da Nardin era terapia indubbiamente di scarsa praticità, a causa delle numerose somministrazioni disgiunte e, quindi, prevedibilmente di scarsa aderenza del paziente.

4.3.5. Soluzione al problema tecnico

In seguito a Nardin, la soluzione del problema risultava essere la co-formulazione di Dorzolamide e Timololo in un'unica soluzione avente pH compreso tra 5,5 e 6, come definito nella rivendicazione 1 delle claims, emendate in seguito alla predivulgazione⁵⁶.

1. Impiego di

(a) 0,05 fino a 5% (peso/peso) di (S,S)-(-)-5,6-diidro-4-etilammino-6-metil-4H-tieno-[2,3-b]-tiopiran-2-solfonammide-7,7-diossido mono-cloridrato; e

(b) 0,01 fino a 1,0% (peso/peso) di (S)-(-)-1-(terz-butilammino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)ossil]-2-propanolo maleato;

per la fabbricazione di un farmaco per il trattamento di ipertensione oculare oppure glaucoma in un paziente che risponde in maniera insufficiente agli antagonisti β -adrenergici in cui detto farmaco assume la forma di una singola soluzione adatta per la somministrazione per via topica, avente pH tra 5,5 e 6,0.

Figura 20 Rivendicazione 1 emendata brevetto 509752

4.3.6. L'invenzione presenta attività inventiva?

Il CTU (Consulenza Tecnica d'Ufficio) ha considerato ovvia per l'esperto dell'arte l'idea in sé di co-formulare i due principi attivi, alla luce della somministrazione disgiunta descritta da Nardin. Era già noto all'esperto dell'arte che una somministrazione di un solo medicamento contenente due principi attivi

fosse meglio tollerata e più diligentemente seguita dal paziente. In più mancavano nel brevetto i dati che attestassero la maggior efficacia terapeutica della co-formulazione rispetto al trattamento disgiunto⁵⁷.

Per quanto riguarda la scelta della formulazione acquosa, il documento EP 296879⁵⁸ descriveva una nuova famiglia di molecole ad attività anti-glucoma (CAI), tra le quali la Dorzolamide ed, in via teorica, lo stesso documento ipotizzava l'associazione di un farmaco CAI con un secondo ipertensivo oculare beta-antagonista, quale il Timololo o un parasimpatico mimetico come la Pilocarpina⁵⁹. Oltretutto, la formulazione in soluzione acquosa di un inibitore dell'anidraasi carbonica con l'aggiunta di un beta-adrenergico era una delle scelte formulative in EP '879, insieme ad altre tipologie di formulazione quali unguenti, inserti polimerici e gel⁶⁰.

Merck ha sostenuto che EP '879 non descrivesse alcuna composizione contenente la specifica associazione di Dorzolamide e Timololo, inoltre erano proposte varie possibili vie di somministrazione⁶¹. Contrariamente a quanto sostenuto da Merck, il fatto che questo documento non considerasse come unica scelta la formulazione in soluzione, non costituiva in alcun modo un disincentivo verso tale scelta, quindi un pregiudizio tecnico. Il documento EP '879 la suggeriva sicuramente come scelta possibile, quindi una scelta ovvia dell'esperto dell'arte tra le disponibili alternative note e suggerite dall'arte stessa.

Stabilito che non poteva esserci attività inventiva dell'esperto dell'arte nel co-formulare i due principi attivi alla luce di Nardin, restava da verificare se potesse profilarsi un'attività inventiva nella scelta della soluzione acquosa e avente ph compreso tra i valori 5,5 e 6, ma anche la ricerca di questo intervallo di ph era da considerarsi fortemente indirizzata dalle conoscenze anteriori e, pertanto, priva di attività inventiva.

Secondo Merck, la scelta di una soluzione acquosa a ph compreso tra 5,5, e 6 era non ovvia, in quanto ritenuta sconsigliata o comunque poco promettente, a causa delle problematiche di incompatibilità e stabilità chimica dei due principi attivi, essendo uno leggermente basico (Timololo) e uno leggermente acido (Dorzolamide), quindi aventi ph ottimali distanti tra loro. Era infatti noto che il ph ottimale indicato per la Dorzolamide fosse 6 o inferiore e il ph ottimale per il Timololo fosse 6,8. Quindi secondo Merck, l'esperto non avrebbe considerato promettente una co-formulazione in soluzione al ph ottimale della Dorzolamide, poiché avrebbe rischiato di inibire l'efficacia del Timololo, la cui disponibilità diminuiva drasticamente andando verso ph acidi.

Tuttavia, nel documento EP 227494, sarebbe stato suggerito all'esperto di adattare, aggiungendo acido o base secondo necessità, il ph di una composizione oftalmica "a valori idonei alla somministrazione nell'occhio". Pertanto, sarebbe stato ovvio adattare il ph della soluzione contenete Dorzolamide e Timololo a valori idonei come suggerito da EP '494. Inoltre, Nardin insegnava all'esperto che una combinazione di Dorzolamide e Timololo offriva notevoli vantaggi in termini di riduzione della pressione intraoculare e, per questo, l'esperto avrebbe avuto una motivazione addizionale a perfezionare la composizione "indicata" da EP '879, combinando i due medicinali specifici e ottimizzando il ph per l'applicazione oculare, come suggerito da EP '494⁶².

In generale, pur riconoscendo la necessità di dover variare il ph rispetto a quello di utilizzo del solo Timololo, il giudice ha valutato che la forte motivazione ad utilizzare la co-formulazione in un' unica soluzione, in vista dei risultati attesi riguardo l'aderenza dal paziente al trattamento ed efficacia terapeutica dimostrata da Nardin, unita alla capacità dell'esperto dell'arte di elaborare soluzioni

57 S. Giberti, Relazione Peritale, Consulenza tecnica d'ufficio causa R.G. 63642/2010, Ferrara, ottobre 2012, punto 3, pp 26-27

58 Citato da Claudio Germinario in *Seconda memoria tecnica di parte convenuta, Tribunale Civile di Roma, Causa R.G. 63642/2010, Tribunale Civile di Roma, Sezione Speciale in proprietà Industriale e Intellettuale, 2011, Roma, p. 12*

59 Claudio Germinario in *Seconda memoria tecnica di parte convenuta, Tribunale Civile di Roma, Causa R.G. 63642/2010, Tribunale Civile di Roma, Sezione Speciale in proprietà Industriale e Intellettuale, 2011, Roma, punto 4.1.2 pp 12-13*

60 S. Giberti, Relazione Peritale, Consulenza tecnica d'ufficio causa R.G. 63642/2010, Ferrara, ottobre 2012, punto 3, p. 28

61 Claudio Germinario in *Seconda memoria tecnica di parte convenuta, Tribunale Civile di Roma, Causa R.G. 63642/2010, Tribunale Civile di Roma, Sezione Speciale in proprietà Industriale e Intellettuale, 2011, Roma, punto 4.1.2 p. 13*

62 S. Giberti, Relazione Peritale, Consulenza tecnica d'ufficio causa R.G. 63642/2010, Ferrara, ottobre 2012, punto 3, pp. 28-29

formulative al problema del ph, avrebbero certamente spinto quest'ultimo a cercare, attraverso l'esercizio della normale attività sperimentale, un ph di compromesso, al fine di preparare una co-formulazione con i due principi attivi. Sulla base dei dati oggettivi, l'esperto dell'arte era ovviamente e necessariamente indirizzato ad indagare intervalli di ph che fossero sensibilmente inferiori a 6,8 (per la necessità di aumentare la biodisponibilità di Dorzolamide) e preferibilmente superiori a 5,5 (per la necessità di evitare l'effetto irritante).⁶³

4.4. Conclusione del caso

In conclusione, la soluzione individuata nelle rivendicazioni indipendenti del brevetto in oggetto è risultata del tutto ovvia per il tecnico del ramo. Non è stata riscontrata alcuna attività inventiva, né per quanto riguarda la scelta della co-formulazione né per quanto riguarda la formulazione in soluzione a ph tra 5,5 e 6. Di conseguenza, il brevetto EP ' 752 era da considerarsi nullo⁶⁴.

Questo caso insegna che invenzioni ottime, come quella fatta da Merck, perdano ogni valore, anche commerciale, se la pubblicazione dei risultati della ricerca non è sincronizzata alla tempistica della protezione brevettuale.

63 Id. pp. 29-30

64 Id, pp. 30-31



⑪ Publication number : **0 509 752 A2**

⑫ **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

⑳ Application number : 92303330.2

㉑ Date of filing : 14.04.92

㉒ Int. Cl.⁵ : **A61K 31/38**, A61K 31/445, A61K 31/54, A61K 31/535, // (A61K31/38, 31:135, 31:34, 31:22), (A61K31/445, 31:135, 31:38, 31:34, 31:22), (A61K31/54, 31:135, 31:34, 31:445, 31:22), (A61K31/535, 31:38, 31:445)

③⑩ Priority : 17.04.91 US 686718
13.02.92 US 834913

④③ Date of publication of application :
21.10.92 Bulletin 92/43

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

⑦① Applicant : **MERCK & CO. INC.**
126, East Lincoln Avenue P.O. Box 2000
Rahway New Jersey 07065-0900 (US)

⑦② Inventor : **Bladwin, John J.**
621 Gypsy Hill Circle
Gwyned Valley, PA 19437 (US)

⑦④ Representative : **Thompson, John Dr. et al**
Merck & Co., Inc. European Patent
Department Terlings Park Eastwick Road
Harlow, Essex CM20 2QR (GB)

⑤④ Ophthalmic compositions comprising combinations of a carbonic anhydrase inhibitor and a beta-adrenergic antagonist.

⑤⑦ Combinations of a β -adrenergic antagonist and a topical carbonic anhydrase inhibitor are particularly useful in the treatment of ocular hypertension, especially in patients insufficiently responsive to treatment with β -adrenergic antagonists.

27. Compound I in Combination with Timolol Bid

Mean Percent Change in IOP from Prestudy

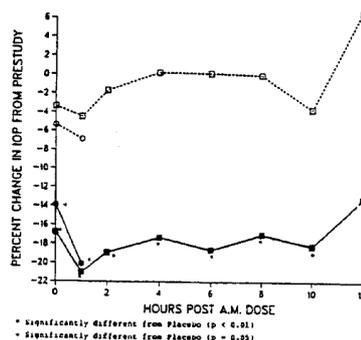


FIGURE 1

● + 2X COMPOUND I BID DAY 2
 ■ + 2X COMPOUND I BID DAY 8
 ○ + PLACEBO BID DAY 2
 □ + PLACEBO BID DAY 8

EP 0 509 752 A2

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

ACTIVITY OF THE TOPICAL CAI MK-507 BID WHEN ADDED TO TIMOLOL BID George Nardin*, Richard Lewis+, Erik A Lippa#, Edwin Keates@, Anne Coleman^, Coleen Clineschmidt#, Deborah Panebianco#, Harry Quigley^, Thom Zimmerman* (*Univ Kentucky, Louisville, KY, +Univ California, Davis Sacramento, CA, #Merck Sharpe & Dohme Res Lab, Westpoint, PA, @Scheie Eye Inst, Philadelphia, PA, ^Wilmer Eye Inst, Baltimore, MD)

The topical carbonic anhydrase inhibitor MK-507 at 2% has demonstrated IOP lowering in patients treated three times daily. This was a 4 center, double-masked, randomised, placebo-controlled parallel study of the degree of additional IOP-lowering activity of 2% MK-507 q12hr given to patients with elevated IOP receiving 0.5% timolol q12hr. Entry criteria included bilateral primary open angle glaucoma or ocular hypertension with IOP > 22 mmHg after a 2-3 wk run-in on 0.5% timolol (8am - 8pm). After a 12 hr diurnal IOP curve on timolol alone, patients began dosing with 2% MK-507 (n=15) or Placebo (n=15) at 8:10 pm - 8:10 am (10 min post timolol dose) for 8 days. IOP was measured 8am & 9am on Day 2 with a 12 hr diurnal curve on day 8. MK-507 q12 hr demonstrated a clinically and statistically significant additive effect, ranging from 13%-21% based on a worse eye analysis. Preliminary IOP data follows:

MEAN IOP DATA PRESTUDY AND PERCENT CHANGE IN IOP ON DAY 8 FROM PRESTUDY

TIME	MK-507 PLUS TIMOLOL GROUP		PLACEBO PLUS TIMOLOL GROUP	
	TIMOLOL BASELINE	TIMOLOL PLUS MK- 507	TIMOLOL BASELINE	TIMOLOL PLUS PLACEBO
8 am*	27.4	-16.8 %	26.9	- 3.4 %
9 am	27.1	-21.0 %	24.2	- 4.5 %
10 am	25.4	-18.9 %	23.3	- 1.7%
Noon	25.6	- 17.3 %	23.2	+ 0.2%
2 pm	24.5	-18.6 %	21.6	+ 0.1%
4 pm	25.2	-17.0 %	22.7	- 0.1%
6 pm	25.7	-18.2 %	23.1	- 3.7%
8 pm	24.4	-13.2 %	21.9	+ 6.6%

*immediately before timolol dose.

Figura 22 Abstract di Nardin

5. CONCLUSIONI

Alla luce dei temi affrontati in questo elaborato, si può concludere che è attraverso l'analisi del “*problem and solution approach*” che si verifica la presenza o meno del requisito di attività inventiva nell'invenzione. Questa analisi consiste in alcuni passaggi:

- Determinare la *closest prior art*;
- Stabilire il problema tecnico da risolvere alla luce della *closest prior art*
- Identificare la soluzione
- Esaminare la mancanza di ovvietà della soluzione in vista dello stato della tecnica nella sua totalità.

La “non ovvietà” dell'invenzione è dimostrata se:

- L'oggetto dell'invenzione risulta essere qualcosa di inatteso o inaspettato;
- Alla luce dello stato della tecnica, l'esperto del ramo non si sarebbe mai potuto aspettare il risultato raggiunto, quindi la dimostrazione che, pur modificando lo stato della tecnica, l'esperto del ramo non è stato incentivato o suggerito dalle conoscenze già note;
- L'invenzione dimostra il superamento di particolari difficoltà, l'esistenza di precedenti tentativi rimasti infruttuosi, ovvero la soddisfazione di un bisogno da tempo avvertito ma rimasto a lungo irrisolto.

Attraverso le analisi del “*problem-solution approach*” e dei due casi di brevetto riportati, la mia tesi vuole essere una dimostrazione di due aspetti molto importanti da dover tenere in considerazione per quanto riguarda l'originalità di un'invenzione:

1. Affinchè un'invenzione possa presentare attività inventiva, non è necessario ricercare tale requisito chissà in quale oggetto, attraverso chissà quale complicata operazione. Non è necessario che sia qualcosa di strabiliante o di difficile da trovare. Ciò che attribuisce originalità ad una certa invenzione, può essere ritrovato anche attraverso semplici passaggi. Il brevetto di cui si è trattato ne è un chiaro esempio. All'epoca i bifosfonati erano una classe già nota e il pamidronato, bifosfonato a 3 atomi di carbonio, era considerato il più efficace nel trattamento dell'osteoporosi, ma al tempo stesso anche il più tossico. E' stato sufficiente per Rosini e Staibano aggiungere un atomo di carbonio in più rispetto al pamidronato, per trovare una molecola mai saggiata prima, l'alendronato, che presentava una maggior efficacia nel trattamento dell'osteoporosi, ma al tempo stesso una bassa tossicità. Questa scoperta è stata considerata sorprendente, in quanto all'epoca si pensava che sia l'efficacia sia la tossicità dei bifosfonati aumentasse all'aumentare della catena carboniosa. È stato sufficiente aggiungere un quarto atomo di carbonio alla catena carboniosa, per trovare quello che poi è diventato il medicinale per la cura dell'osteoporosi a livello mondiale.
2. Affinchè invenzioni ottime non perdano il requisito di attività inventiva e non vengano quindi annullati i rispettivi brevetti, è necessario conoscere i concetti e criteri fondamentali attorno ai quali si snoda la brevettazione, incluse le tempistiche. Di questo aspetto ne è un chiaro esempio il brevetto n. 509752. Questo caso insegna che invenzioni ottime, come quella oggetto del brevetto citato, perdano ogni valore, anche commerciale, se la pubblicazione dei risultati della ricerca non è sincronizzata alla tempistica della protezione brevettuale.

In conclusione la mia tesi si è posta l'obiettivo di dimostrare che la conoscenza di questi semplici concetti e la consapevolezza delle innumerevoli possibilità di brevettazione esistenti nel settore farmaceutico,

