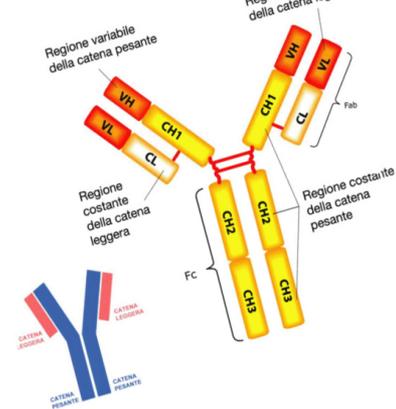


BREVETTO
FARMACEUTICO



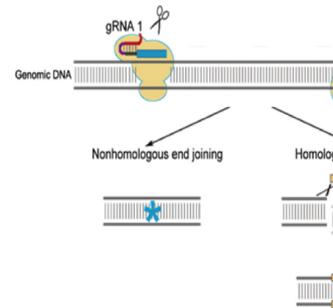
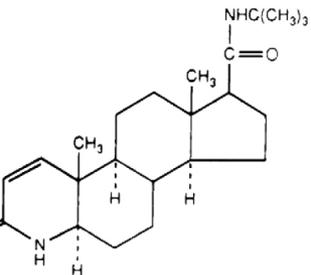
SOCIO-ECONOMIA E BREVETTISTICA

FARMACEUTICHE

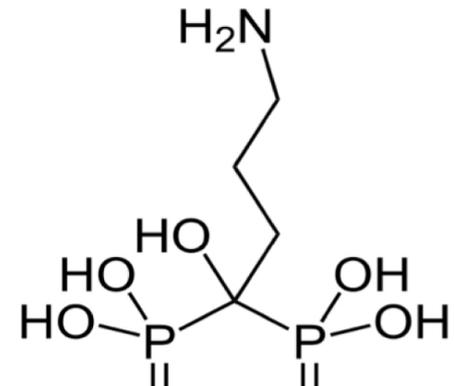
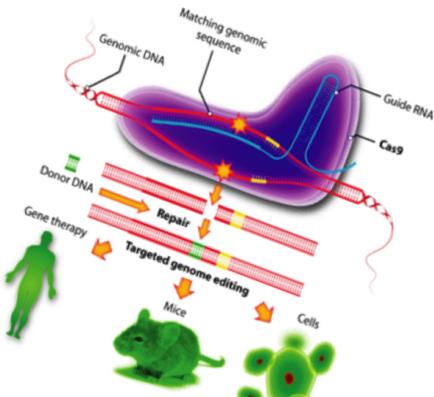
insegnamento a scelta per

CTF e Farmacia

A.A. 2020/2021



4CFU



NOZIONE DI BREVETTO

Il brevetto

è un documento a contenuto tecnico-scientifico che ha validità legale nel Paese in cui è stato rilasciato

Se durante la nostra **attività di ricerca** realizziamo una **invenzione**, possiamo richiederne il brevetto

che consente di proteggere l'invenzione, in regime di monopolio, per 20 anni

questo monopolio ventennale consente il **recupero degli investimenti** 

R&D

AIC

sostenuti per **REALIZZARE** l'invenzione e, dopo, per **COMMERCIALIZZARE** il medicinale ottenuto

Ma come possiamo capire che l'invenzione realizzata in laboratorio è brevettabile ?



QUESTO E' LO SCOPO PRINCIPALE DELL'INSEGNAMENTO

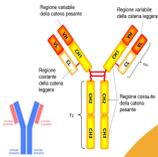


**dare al ricercatore le nozioni di
brevettistica farmaceutica di base**

**che gli consentiranno di capire se l'invenzione a cui sta lavorando
potrà essere brevettata (oppure no)**



COSA SI PUÒ BREVETTARE IN AMBITO FARMACEUTICO ?



ANTICORPI
Ab e MAb

Nuovi usi terapeutici

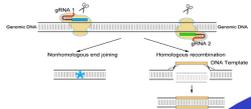
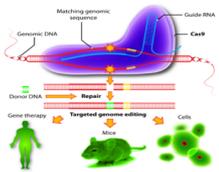
NUOVE SINTESI

molecole e famiglie di molecole

nuovi metodi di somministrazione

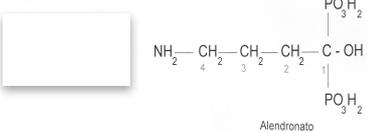
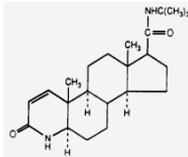
forme farmaceutiche

DNA Editing
CRISPR technology



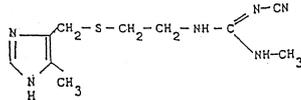
sequenze genomiche umane

nuovi regimi di dosaggio



purchè nell'invenzione siano presenti i 4 requisiti di brevettabilità: novità, step inventivo, applicabilità industriale, liceità

condizione imprescindibile per l'ottenimento del brevetto



A COSA SERVE BREVETTARE ?

E' NECESSARIO
BREVETTARE
I MEDICINALI
?

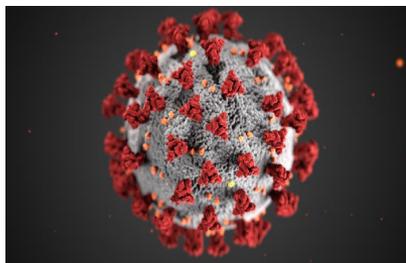
SE LA NOSTRA INVENZIONE
RESTA PRIVA DI BREVETTO

molto difficilmente sarà

PRESA in CONSIDERAZIONE DALL'INDUSTRIA
FARMACEUTICA
per ESSERE TRASFORMATA UN MEDICINALE



...in tempi di COVID.....si pensa al **VACCINO** anticovid e al suo “ipotetico” brevetto

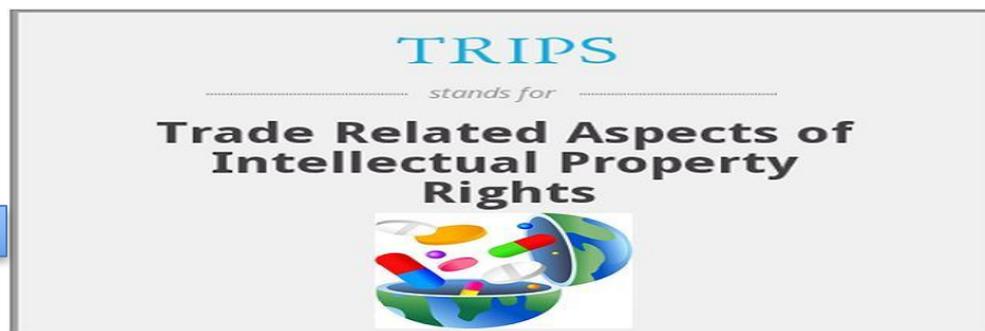


... alla problematica della simultanea produzione di milioni di dosi per milioni di pazienti



soccorre

l'art. 31 del TRIPS Agreement



(e l'istituto della “licenza obbligatoria” - a posteriori)

Art. 31 TRIPS:

....l'uso dell'oggetto del brevetto senza il consenso del titolare è consentito:

- in situazioni di emergenza nazionale
- in altre circostanze di estrema urgenza
- per uso pubblico non commerciale”



in tutti questi casi si informa il titolare del brevetto
in ciascun caso il titolare riceve un equo compenso, tenuto conto del valore
economico dell'autorizzazione

QUESTO INSEGNAMENTO E' UTILE A:

A CHI FARA' RICERCA
nelle UNIVERSITÀ

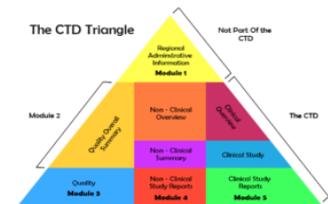
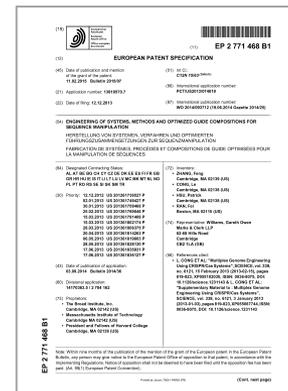
CHI GESTIRA' L'ATTIVITÀ DI
RICERCA
all'interno di
AZIENDE FARMACEUTICHE

L'INDUSTRIA FARMACEUTICA
RICHIEDE
FIGURE PROFESSIONALI
con solido background scientifico
e competenze in **Brevettistica Farmaceutica**

EP 2771468 B1



BREVETTO
FARMACEUTICO



PERCHÉ SCEGLIERE QUESTO INSEGNAMENTO

Perché è innovativo

**Perché valorizza
il curriculum**

**Perché consente di valutare
altre prospettive di lavoro**

**Perché arricchisce e
stimola intellettualmente**

...completando il percorso formativo





BREVETTO
FARMACEUTICO



L'INSEGNAMENTO SUGGERISCE
ALTRI SBOCCHI
PROFESSIONALI

Per esempio:

Patent attorney

Freedom to Operate (consulenze per)

Aziende ASL

www.brevettofarmaceutico.it

sono riportati i nostri lavori:



BREVETTO
FARMACEUTICO



Un tempo si diceva.....

...che in materia di brevetti farmaceutici era impossibile pubblicare su riviste scientifiche con I.F. perché materia di giuristi ed economisti nel 2018 siamo riusciti a dimostrare il contrario...e con un grande successo: I.F. 41.667



PATENTS

Patentability of antibodies for therapeutic use in Europe

Claudio Germinario, Sara Bertoli, Patrizia Rampinelli & Maurizio Cini

General guidelines are presented on the types of patent protection available for inventions arising from research in the field of monoclonal antibodies, using concepts drawn from European case law and expert practice.

Although antibodies and the substances derived from them have been patented for decades, new antibody-based inventions are of great interest owing to their potential applications in the fields of immunotherapy and diagnostics. Obtaining patent protection for these inventions is therefore an inevitable—but by no means routine—step for all researchers in the sector, and a considerable challenge for the patent experts involved. Here we provide some general guidelines on the types of patent protection available in the immunology field. We discuss the legal provisions and relevant case law, along with examples of their concrete application by sector experts in everyday practice, with particular focus on the specific circumstances surrounding the patenting of antibodies, especially monoclonal antibodies (mAbs) destined for therapeutic use.

Antibodies have long been used in a wide range of technologies, particularly in diagnostics (immunoassays) and other biochemical analyses, including for the detection of specific markers for cancer and other diseases, to diagnose tumours, bacterial infections or hormonal disorders; pregnancy tests; assessments of cancer immunohistopathology; and other uses.

Antibodies have proved useful for protein purification (e.g., of hormones or cytokines) by approaches such as immunofluorescence chromatography, and are also used in forensic medicine to assess autoantibodies in cases that require the identification of specific individuals. Individual-specific autoantibodies are

Claudio Germinario is at Società Italiana Brevetti, Rome, Italy. Sara Bertoli, Patrizia Rampinelli and Maurizio Cini are in the Department of Pharmacy and Biotechnology, University of Bologna, Bologna, Italy. e-mail: patrizia.rampinelli@unibo.it

autoantibodies that a person develops from birth and produces until the age of 2. Every individual possesses a specific complex of these antibodies.

More recently, antibodies have garnered interest for practical use as therapeutic agents in themselves owing to their cytotoxicity, such as antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), or apoptosis-inducing potential. They are used to treat autoimmune diseases, cancer and immune deficiencies; to destroy pathogens; in anti-rejection therapy; and to enhance the immune defense system. They are also used as a means of interfering with the complicated mechanisms of stimulation or repression of the body's immune response, and as carriers in drug delivery and drug-targeting strategies. They can be used in radio-immunotherapy or as carriers to transport drugs to specific target tissues or organs; conjugated with toxins to form immunotoxins for cancer and viral therapy; or with enzymes to convert a pro-drug into a drug, as in the conjugation of tissue plasminogen activator with an antibody to fibrin, which helps dissolve thrombi; and attached to the surface of liposomes.

Equally recent applications involve the genetic manipulation of hybrid antibodies, which combine different proteins and functions to form 'chimeras' that have enzymatic and catalytic activity. Both enzymes and antibodies are proteins, and antibodies have the advantage of combining the specificity of a mAb with the catalytic capacity of an enzyme.

All antibody applications, especially those that use mAbs, depend on antibodies' ability to form specific and selective bonds with a given epitope on the surface of an antigen. This selective specificity is also key in determining the patentability of an invention involving antibodies.

Patentability of antibodies for therapeutic use in Europe

The protection by patent of an antibody, especially of a mAb designed for therapeutic use, involves four general patent aspects: (i) the patentability of proteins, (ii) the structural or functional characterization of the object to be patented, (iii) selection inventions and (iv) inventions of therapeutic applications.

(i). An antibody is a protein complex and, like any other protein, falls within the definition of patentable biotechnological inventions as set forth in the articles of the European Patent Convention (EPC), along with the provisions of EPC Rules 26–30, which establish patentability rules and limits in the field of biotechnology.¹ An antibody may be identified as such by means of its structural or functional characterization.

(ii). As with all proteins, the structural characterization of an antibody is ascertained on the basis of its particular amino acid sequence (or partial sequence) through, for example, identification of the amino acid sequence of the variable region or, even better, the oligopeptide sequence of the complementarity-determining regions (CDRs) that enable the antibody to recognize an antigen.

Functional characterization of an antibody is the most common approach and entails a demonstration of the antibody's ability (function) to recognize and bind selectively to a specific antigen or, in the case of mAbs, to a specific antigenic site of a protein. For example, anti-PD-1 antibody is an antibody whose main characteristic is its capacity to recognize and bind to the PD-1 receptor.²

These types of functional characterization are considered normal and admissible by the European Patent Office³ and other national patent offices, provided certain conditions are met. The European Court of Justice has also

© 2018 Nature America, Inc., part of Springer Nature. All rights reserved.



BREVETTO FARMACEUTICO

Brevettabilità nel Settore Biotech

CRISPR

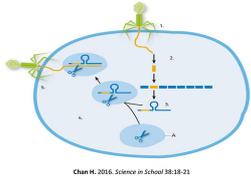
il sistema DNA-editing di origine batterica

Panoramica dei brevetti europei concessi a seguito della sua ingegnerizzazione

L. Leo, C. Germinario*, P. Di Giovanni*, F. Bigucci, G.M. Rossi, S. Bertoli, G. D'orazio, M. Cini, P. Rampinelli
 Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, FAdB, Università di Bologna - Società Italiana Brevetti



BREVETTO FARMACEUTICO



CRISPR

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
 Brevi ripetizioni palindrome raggruppate e separate a intervalli regolari

Cos'è ? è un locus genico batterico, in cui risiede l'informazione della immunità batterica acquisita nei confronti di virus batteriofagi (virus dei batteri).

Componenti: il locus CRISPR è formato da una sequenza di DNA in cui dei frammenti identici ripetuti (*repeats*) sono intervallati da frammenti di DNA fagico (*spacers*).

Come si acquisiscono gli spacers ? A seguito di infezioni virali alle quali il batterio riesce a sopravvivere frammentando il DNA virale. Possono essere acquisiti anche per trasmissione verticale dai progenitori oppure, meno frequentemente, per trasmissione orizzontale tramite vettori plasmidici.

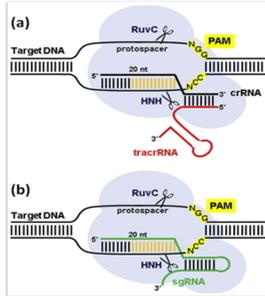
Come funziona: Il locus di DNA è trascritto e processato in un filamento di *guide RNA* lungo 20 nucleotidi (*crRNA*), al quale, nel sistema più studiato, cioè il complesso CRISPR di tipo II (riscontrato nel batterio *Streptococcus pyogenes*), si associa un secondo filamento di RNA complementare (*tracrRNA*) in grado di ibridarsi, oltre che con il *crRNA*, anche su se stesso, formando delle *hairpins*.

Il *tracrRNA* è essenziale per il reclutamento e l'attivazione della proteina ad attività nucleasica Cas (Crispr associated system), che con il doppio filamento di RNA costituisce il complesso CRISPR-Cas.

La *guide RNA* riconosce la sequenza trinucleotidica (NGG) detta *PAM (Protospacer Adjacent Motif)* localizzata sul DNA virale - in posizione adiacente, ma sul filamento opposto, rispetto alla sequenza del DNA target - complementare ai 20 nucleotidi del *crRNA*. Il *crRNA* e il DNA target si ibridano tra loro. Il doppio filamento di DNA interagisce con il Cas, in cui sono presenti due siti ad attività nucleasica che tagliano e digeriscono i due frammenti opposti.

Effetti: il risultato è una *double strand break*, cioè una rottura a livello specifica del doppio filamento di DNA fagico target.

Vantaggio per il batterio: tagliando il DNA fagico, il virus viene neutralizzato ed il batterio sopravvive all'attacco virale.

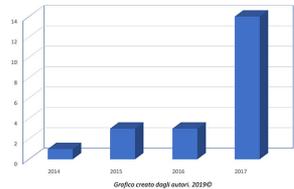


BREVETTI SUL SISTEMA CRISPR CAS RILASCIATI IN EUROPA
 2012 / 04 / 2019

TIPOLOGIA DI INVENZIONI	BREVETTI RILASCIATI	
COMPONENTI del CRISPR-Cas9	CRISPR RNA	1
	GENE	3
	ENZIMA Cas9	2
	ALTRE NUCLEASI	2
	IDENTIFICARE/ SELEZIONARE ATTIVITÀ del COMPLESSO	2
ATTIVITÀ del CRISPR-Cas9	PROMUOVERE ATTIVITÀ	3
	CONFERIRE ALTE ATTIVITÀ	2
	CONFERIRE ALTE ATTIVITÀ	2
VETTORI	CASSETTE DI ESPRESSIONE	5
	DELIVERY	2
APPLICAZIONI	GENE EDITING	16
	THERAPY	2
	REGOLAZIONE	1
	TARGETING	2
	CEPPI BATTERICI CARATTERIZZAZIONE/ MODULAZIONE DELLA RESISTENZA	8
	APPLICAZIONE A CEPPI VIRALI	1
	APPLICARE AD ANIMALI	1
	APPLICARE A PIANTE	5
SCOPO TERAPEUTICO	5	

Tabella creata dagli autori, 2019D

DOMANDE DI BREVETTO DEPOSITATE IN EUROPA PER APPLICAZIONI TERAPEUTICHE DEL SISTEMA CRISPR CAS



Il maggior numero di domande di brevetto depositate è riferibile al Broad Institute (MIT & Harvard)

IL POTENZIALE TERAPEUTICO

NON SI HANNO ANCORA EVIDENZE CLINICHE RILEVANTI SULLE POSSIBILITÀ DI APPLICAZIONE TERAPEUTICA DEL SISTEMA CRISPR-CAS

OSTACOLI

Al momento permangono ancora molti ostacoli da superare per lo sviluppo di un sistema CRISPR con pieno potenziale terapeutico. Emerge la necessità di **limitare le mutazioni off-target, indesiderate**. Queste ultime sono mutazioni che si verificano, per motivi ancora sconosciuti, in modo apparentemente casuale, quando il sistema va ad esplicitare la propria azione su una sequenza diversa da quella target.

SOLUZIONI PROPOSTE

1. **Perfezionare l'omologia della sequenza crRNA con la sequenza target per ottenere una maggiore specificità del sistema** ovvero per indirizzare correttamente il Cas. Per fare ciò, le sequenze adiacenti alla sequenza target dovranno essere **più specifiche possibile**, al fine di ridurre eventuali azioni del Cas su altri punti del genoma.
2. **Inoculazione nelle cellule di proteine Cas già in forma di complesso Ribonucleoproteico (RNP).**
3. **Utilizzo di un gene Cas inducibile**, che sia espresso solo in determinate condizioni.
4. **Utilizzo, per tagliare il target, di due complessi di guide RNA (anziché uno) direzionati da due distinti Cas**, ognuno dei quali presenta una sola nucleasi (invece di due). Ciascuna nucleasi taglia uno solo dei due filamenti, diminuendo il numero di errori. Infatti se la ipotetica rottura off-target è singola, questa può essere efficientemente riparata in modo preciso.

Rule 27 EPC



Patentable biotechnological inventions

Biotechnological inventions shall also be patentable if they concern:

(a) biological material which is isolated from its natural environment or produced by means of a technical process even if it previously occurred in nature; ...omitted...

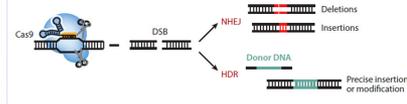
CRISPR/Cas come tecnica di DNA-editing

Semplicità di ingegnerizzazione: il sistema è stato ingegnerizzato mediante la fusione dei due segmenti di RNA ai quali la proteina Cas si lega. I due segmenti: **crRNA e tracrRNA**, si fondono ad opera di alcuni nucleotidi, generando un **single guide RNA**. È sufficiente costruire la sequenza di 20 nucleotidi del frammento di crRNA per indirizzare il complesso CRISPR-Cas al target complementare. Successivamente si possono operare degli ulteriori interventi di ingegnerizzazione, quali:

- a) associazione al complesso enzimatico Cas di un frammento polinucleotidico, che la cellula possa utilizzare come *template* durante la riparazione del taglio indotto dalla stessa proteina Cas;
- b) associazione alla proteina Cas di specifici domini effettori, per esplicitare sul DNA target le proprie funzioni;
- c) silenziamento dell'attività nucleasica della proteina Cas: ne deriva un Cas ancora in grado di contrarre il legame con il target, ma incapace di tagliarlo.

Come si ripara il taglio? La risposta cellulare al danno è un meccanismo endogeno che opera sia nei procarionti che negli eucarioti, e può avvenire:

1. per mezzo di un evento di ricombinazione non-omologa (casuale) derivando una mutazione che quasi sempre comporta il silenziamento del gene interessato;
2. attraverso la ricombinazione omologa, la quale è naturalmente predisposta per riparare le rotture del doppio filamento localizzate a livello delle forcelle di replicazione - formando un frammento polinucleotidico che funga da stampo (*template*) - e inserendolo tra le estremità risultanti dal taglio, mentre le polimerasi lo utilizzano come stampo per riparare il filamento opposto.



Xiong X, Chen M, Liu WA, Zhao D, Qi LS. 2016. Annu Rev Genomics Hum Genet. 17:155-54

APPLICABILITÀ DEL SISTEMA CRISPR-CAS

Il sistema ottenuto è utilizzato in ingegneria genetica ed è applicabile:

- A - per produrre vegetali con determinate caratteristiche di resistenza
- B - come metodo di trattamento terapeutico negli eucarioti

Possibili livelli di codifica e/o espressione del complesso CRISPR-Cas

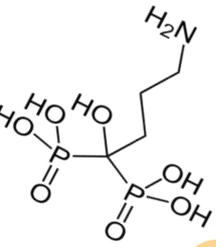
DNA
 Codificante per il complesso

RNA
 Guide RNA + crRNA
 codificante per Cas
 INCIUTABILE

COMPLESSO
 RIBONUCLEOPROTEICO (RNP)
 Guide RNA + Proteina Cas

Bibliografia:
 Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, Bureau SA, Huwalt P. 2007. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. Science 315:1708-12
 Blard D, Jiang W, Smit P, Hochschild A, Zhang X, Murakami LA. 2013. Programmable repression and activation of bacterial gene expression using an engineered CRISPR-Cas system. Nucleic Acids Res. 41:7420-32
 Jiang F, Doudna J. 2017. CRISPR-Cas9 structure and mechanism. Annu Rev Biochem. 86:505-29
 Min Y, Bessib-Bekry R, Olson EN. 2018. CRISPR Correction of Duchenne Muscular Dystrophy. Annu Rev Med. 70:239-55
 Wan W, Tian JM, Ma SJ, Xu J, Yuan QT. 2016. CRISPR-Cas9 systems: versatile cancer modelling platforms and promising therapeutic strategies. Int J Cancer 138:3238-50
 Brevetti Data:
 European - European Patent Office <https://www.epo.org/press/news/2019/04/190427.html>
 CNR <https://www.cnr.it/>

INFO



PROGRAMMA INSEGNAMENTO

Parte generale: comune a tutti i settori tecnologici
Parte speciale: brevetti medicinali: Chim Farm + Biotech

LEZIONI

Frontali arricchite da *seminari* specifici
tenuti da docenti di chiara fama

ESERCITAZIONI

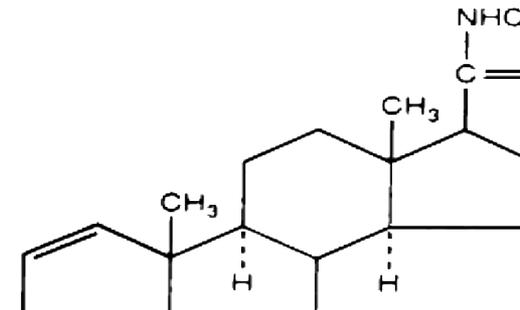
In aula informatica:

- ricerca brevetti in banca dati
- ricerca EPO case-law



ESAME

- orale classico**
- possibilità di iniziare l'esame orale con presentazione pptx di un argomento originale scelto dallo studente inerente il programma



Domande ?

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

