

MATR. N. 0000665528

ALMA MATER STUDIORUM

Università di Bologna

Scuola di Farmacia, Biotecnologie e Scienze motorie

Corso di studio in Farmacia

***“IL CONCETTO DI BREVETTABILITA’ E IL
CONCETTO DI CONTRAFFAZIONE NEL SETTORE
FARMACEUTICO”***

**Tesi di laurea in Socio-Economia e Brevettistica
Farmaceutiche**

Presentata da:

Gian Maria Rossi

Relatore:

Patrizia Rampinelli

Correlatore:

Claudio Germinario

ANNO ACCADEMICO 2016 -2017

“Il progressivo sviluppo dell'uomo dipende dalle invenzioni. Esse sono il risultato più importante delle facoltà creative del cervello umano. Lo scopo ultimo di queste facoltà è il dominio completo della mente sul mondo materiale, il conseguimento della possibilità di incanalare le forze della natura così da soddisfare le esigenze umane.”

Nikola Tesla

INDICE

INTRODUZIONE

1 IL BREVETTO

1.1 Definizione di brevetto per invenzione

1.2 Cos'è una domanda di brevetto?

- 1.2.1 contenuto della domanda di brevetto Europeo
 - 1.2.1.1 Contenuto della descrizione della domanda di brevetto Europeo
 - 1.2.1.2 Le rivendicazioni (*Claims*)

2 REQUISITI DI BREVETTABILITA'

2.1 Il concetto di novità

- 2.1.1 Riguardo al concetto di stato della tecnica (o Stato della Tecnica anteriore)
- 2.1.2 Riguardo al concetto di data rilevante
- 2.1.3 Esame della novità
- 2.1.4 Riguardo al concetto di primo uso terapeutico
- 2.1.5 Riguardo al concetto di secondo uso terapeutico
 - 2.1.5.1 Analisi di brevetti che rivendicano una seconda applicazione terapeutica
 - 2.1.5.1.1 EP 1152755 B1- Omega 3
 - 2.1.5.1.2 EP 0724444 B1- Finasteride

2.2 Il concetto di attività inventiva

- 2.2.1 Riguardo al concetto di “persona esperta nel settore”

- 2.2.2 Riguardo al concetto di conoscenza generale comune (*common general knowledge*)
- 2.2.3 Esame della “non ovvietà”
- 2.2.4 *PROBLEM-AND-SOLUTION APPROACH*
 - 2.2.4.1 *CLOSEST PRIOR ART*
 - 2.2.4.2 Il problema tecnico risolto dall’invenzione
 - 2.2.4.2.1 *La soluzione: è l’oggetto della rivendicazione indipendente*
 - 2.2.4.2.2 *Il problema tecnico è stato realmente risolto dalla soluzione proposta?*
 - 2.2.4.3 inventività della soluzione : *COULD-WOULD APPROACH*
 - 2.2.4.4 Il caso dell’Alendronato e l’importanza della determinazione del problema tecnico

2.3 Applicabilità industriale

3 LA CONTRAFFAZIONE: DAI SUOI PRINCIPI GENERALI ALL’AMBITO FARMACEUTICO

3.1 Ambito di protezione

- 3.1.1 L’articolo 66 C.P.I.
- 3.1.2 Sull’articolo 67 C.P.I.
- 3.1.3 Articolo 68 C.P.I.

3.2 La contraffazione

- 3.2.1 La contraffazione letterale e la contraffazione per equivalenti
 - 3.2.1.1 Dicotomia tra contraffazione letterale e il concetto di novità
 - 3.2.1.2 La contraffazione per equivalenti e la dicotomia fra essa e il requisito di attività inventiva
 - 3.2.1.2.1 *Un caso di contraffazione per equivalenti: il Drospirenone e il suo intermedio IDROX*
 - 3.2.1.2.2 *Sopra il brevetto EP 0311541: ipotesi di contraffazione per equivalenti*

- 3.2.2 La contraffazione diretta e la contraffazione indiretta

(*Contributory Infringement*)

3.2.2.1 Breve storia della contraffazione indiretta in Italia

3.2.2.2 Sopra il brevetto EP 0912898: esempio di “*contributory infringement*” degli anni precedenti alla legge 3 novembre 2016- n.214

3.2.2.3 Integrazione dell’articolo 66 C.P.I- la legge 214, 3 novembre 2016

3.3 Medicinali equivalenti: la stretta connessione fra i *clinical trials* e la contraffazione indiretta

3.4 Un nuovo scenario per la contraffazione indiretta: il problema dello “*Skinny label*” nel caso Lyrica

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

RINGRAZIAMENTI

INTRODUZIONE

Questa tesi dal titolo “Il concetto di brevettabilità e il concetto di contraffazione in ambito farmaceutico” ha come obiettivo quello di trattare in maniera più ampia tutta la vita del brevetto, non solo la fase prima della concessione, ma anche la cosiddetta fase “*post grant*”.

La realizzazione del lavoro di tesi e la scrittura dell’elaborato sono il frutto delle attività svolte durante il Tirocinio per Tesi, presso la Società Italiana Brevetti, nella sede di Roma nel periodo fra gennaio e aprile 2017, sotto la supervisione del Dott. Germinario, esperto consulente tecnico in cause brevettuali in ambito farmaceutico.

Nel capitolo 1, vengono descritti il brevetto e la domanda di brevetto. Viene esplicito il significato di brevetto, sia da un punto di vista strettamente giuridico che nel suo significato più tecnico. Viene poi descritto il contenuto della domanda di brevetto, con particolare attenzione alla descrizione e alle rivendicazioni contenute in essa.

Il 2° capitolo tratta dei requisiti di brevettabilità: NOVITA, ATTIVITA’ INVENTIVA, APPLICABILITA’INDUSTRIALE.

Queste sono, in pratica, le caratteristiche essenziali che un’invenzione deve possedere affinché possa essere brevettata.

Ciascun requisito verrà di seguito trattato singolarmente, pur in maniera sintetica, con particolare attenzione all’ambito farmaceutico.

Troverete infatti paragrafi (2.1.4, 2.1.5) e sotto-paragrafi (2.1.5.1, 2.2.3.4) relativi in maniera specifica al settore sopracitato.

Mi sono soffermato in maniera più dettagliata sul concetto di novità relativo al secondo uso terapeutico partendo dall’articolo 54 comma 5 EPC, chiarendo l’evoluzione del tipo di rivendicazioni (dalle *Swiss-Type Claims* alla nuova formulazione delle “*Purpose-Limited Product Claims*” secondo l’EPC 2000, definendo tutte le possibilità di secondo uso terapeutico e analizzando due brevetti che rivendicavano il secondo uso terapeutico (Omega 3 per l’infarto secondario e Finasteride per la calvizie maschile).

Sul concetto di attività inventiva, ho studiato il caso dell’Alendronato (10mg/die per il trattamento dell’osteoporosi), riflettendo soprattutto sull’importanza della formulazione del problema tecnico, come cambia in base al punto di vista e agli interessi delle parti in causa.

Il terzo capitolo è il fulcro della tesi: la contraffazione dei diritti conferiti dal brevetto: dai suoi principi generali all'ambito farmaceutico.

Mentre la procedura d'esame e concessione (*fase pre-grant*) di un brevetto europeo o nazionale è competenza dell'Ufficio Europeo dei Brevetti o dei corrispondenti Uffici nazionali, ogni questione relativa alla vita dei brevetti nella loro fase *post-grant* ricade nella competenza dei Tribunali nazionali o di determinati organi nazionali che hanno giurisdizione sia sulla validità o invalidità del brevetto, sia nella valutazione di ogni ipotesi di contraffazione.

In questo capitolo relativo alla contraffazione cambiano i riferimenti legali, passando dall'EPC 2000 e dai requisiti di brevettabilità, alla Legge nazionale, precisamente al Codice della Proprietà industriale nei suoi articoli riguardanti il tema della contraffazione e alla giurisprudenza relativa alla contraffazione.

Tuttavia punto centrale del capitolo rimane l'ambito farmaceutico.

Nel paragrafo 3.1 definisco l'ambito di protezione del brevetto, analizzando prima gli articoli 69 della Convenzione sul Brevetto Europeo (EPC) ed il suo protocollo di interpretazione, poi gli articoli 66, 67 e 68 del Codice di Proprietà Industriale (CPI). Successivamente pongo la mia attenzione sul concetto di contraffazione e sulle varie tipologie di contraffazione (contraffazione letterale contro contraffazione per equivalenti, contraffazione diretta contro contraffazione indiretta).

Ho cercato di identificare la geometria esistente fra contraffazione e brevettabilità, pur nella loro diversità: la simmetria fra contraffazione letterale e concetto di novità e la simmetria fra la contraffazione per equivalenti e l'attività inventiva.

Sono riportati due casi-studio: l'ipotesi di contraffazione per equivalenti del brevetto EP 0311541 attraverso la commercializzazione in Italia del Kit BioMerieux "Mycoplasma IST 2" e un esempio di "*contributory infringement*" del brevetto EP 0 912898, attraverso l'analisi delle relazioni tecniche dell'esperto nominato CTU nelle rispettive cause.

Con il caso IDROX (intermedio utilizzato nella sintesi di drospirenone, farmaco progestinico utilizzato come principio attivo nei contraccettivi orali combinati) ho sottolineato la difficoltà di identificazione di un metodo efficace per individuare la contraffazione per equivalenti ed, in particolare, il metodo di valutazione di essa in Italia (diverso da quello utilizzato in gran parte d'Europa), attraverso un recente caso della cassazione.

Ho poi commentato l'integrazione all'articolo 66, con la legge 3 novembre 2016- n.214, che pone, attraverso il comma 2 bis, 2ter e 2quater, la definizione di contraffazione indiretta nel Codice di Proprietà Industriale, sulla base del recepimento dell'*Agreement on a Unified Patent Court (UPCA)* nei suoi articoli 26 e 27.

Infine ho trattato due aspetti molto attuali, riguardanti i medicinali equivalenti, che nascono con la definizione nel CPI e nei codici europei di contraffazione indiretta: la stretta connessione fra essa e i *clinical trials* ed il nuovo scenario relativo allo "Skinny label" attraverso il caso Lyrica.

1. IL BREVETTO

1.1 DEFINIZIONE DEL BREVETTO PER INVENZIONE

Secondo la definizione dell'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi:¹

“Un brevetto tutela e valorizza un'innovazione tecnica, ovvero un prodotto o un processo che fornisce una nuova soluzione a un determinato problema tecnico. È un titolo in forza del quale viene conferito al titolare il diritto esclusivo sull'oggetto del brevetto stesso, vale a dire di vietare la realizzazione e lo sfruttamento dell'invenzione da parte di terzi non autorizzati. Il brevetto conferisce al titolare, entro i limiti stabiliti dalla legge, un monopolio temporaneo di sfruttamento dell'invenzione, consistente nel diritto di realizzarla, di disporne e di farne un uso commerciale.

In particolare, il brevetto conferisce al titolare:

- nel caso in cui l'oggetto del brevetto sia un prodotto, il diritto di vietare ai terzi, salvo consenso del titolare, di produrre, usare, mettere in commercio, vendere o importare a tali fini il prodotto in questione
- nel caso in cui l'oggetto del brevetto sia un procedimento, il diritto di vietare ai terzi, salvo consenso del titolare, di realizzare il procedimento, nonché di usare, mettere in commercio, vendere o importare a tali fini il prodotto direttamente ottenuto con il procedimento in questione.

È importante sottolineare che un brevetto non attribuisce al titolare la “libertà di uso” o il diritto “assoluto” di sfruttare la tecnologia coperta dal brevetto, ma solo il diritto di escludere dall'utilizzo dello stesso altri soggetti. “

Capiamo quindi che il brevetto per invenzione è l'istituto giuridico attraverso il quale l'ordinamento assicura all'inventore il monopolio temporaneo dell'invenzione, che si traduce in un diritto di esclusione di terzi dall'utilizzo di essa, ma non il diritto alla realizzazione che resta subordinato alle disposizioni di legge (ordinaria) relative alla realizzazione e sfruttamento di un'innovazione, per esempio se l'invenzione è un nuovo medicamento, occorrerà un'autorizzazione (I.E. una AIC) per poter commercializzare lo stesso.

¹ <http://www.uibm.gov.it/index.php/brevetti>

In senso meno “giuridico”, possiamo definire il Brevetto come un “contratto” tra tre termini:

- INVENTORE/RICHIEDENTE;
- PUBBLICO;
- AUTORITA’ concedente il monopolio brevettuale.

L’inventore, in particolare, ha l’obiettivo di proteggere gli investimenti effettuati per la ricerca e lo sviluppo della nuova invenzione, evitando che terzi possano utilizzare la propria ideazione, e trarne illecito vantaggio economico. Al pubblico spetta il diritto di potere conoscere la nuova invenzione e allo scadere dei termini di efficacia del brevetto (20 anni) realizzarla e sfruttarla.

L’Autorità incaricata della concessione del brevetto spetta il compito di bilanciare questi due diritti contrapposti.

Tutto questo nell’ottica di incentivare il progresso scientifico: per mezzo dell’invenzione altri inventori possono trarre “ispirazione” per successive ulteriori invenzioni.

1.2 COS’E’ UNA DOMANDA DI BREVETTO?

La domanda di Brevetto è un documento testuale (accompagnato da un modulo amministrativo) il cui contenuto deve soddisfare requisiti di legge ben specifici e che diventerà a tutti gli effetti il Brevetto stesso, previo superamento dell’esame di forma e di merito della domanda di brevetto.

Chi realizza un’invenzione e vuole brevettarla può depositare la domanda direttamente presso l’Ufficio Italiano Brevetti e Marchi (UIBM) in caso di brevetto nazionale, presso l’EPO (*European Patent Office*) se si vuole estendere il brevetto a livello Europeo o presso il WIPO se desidera una domanda internazionale estesa a livello mondiale.

La domanda sarà pubblicata entro il diciottesimo mese dalla data di deposito e quindi resa di pubblica disponibilità.

L’esame della domanda di brevetto, una volta depositata la domanda, consta di due parti:

- Un esame formale, sostenuto dall'Ufficio brevetti nazionale o dalla *Receiving Section* dell'EPO in caso di domanda di brevetto Europeo;²
- Un esame sostanziale, in cui si verifica la conformità dell'invenzione brevettata con i requisiti di brevettabilità (NOVITÀ, ATTIVITÀ INVENTIVA, APPLICABILITÀ INDUSTRIALE), oltre ad altri requisiti sostanziali (SUFFICIENZA DI DESCRIZIONE, CHIAREZZA, etc) ,sostenuto dall'*Examining Division* dell'EPO.³

Solo dopo aver positivamente superato l'esame di merito la domanda sarà convertita in brevetto concesso.

1.2.1 Contenuto della domanda di brevetto Europeo

La domanda di brevetto è un documento che deve contenere le seguenti parti:⁴

- a) Una richiesta di concessione del Brevetto Europeo su modulo predisposto dallo *European Patent Office*; la quale a sua volta deve contenere il titolo dell'invenzione e vari dati amministrativi del richiedente⁵
- b) La descrizione dell'invenzione, che deve essere sufficientemente chiara e completa da permettere all'esperto del settore (*the person skilled in the art*) di realizzarla;⁶
- c) Una o più rivendicazioni (*claims*);
- d) Disegni riferiti alla descrizione o alle rivendicazioni;
- e) Un riassunto dell'invenzione a solo scopo informativo.⁷

1.2.1.1 Contenuto della descrizione della domanda di Brevetto Europeo

La descrizione contiene varie sezioni finalizzate a garantire il requisito di sufficienza di descrizione dell'invenzione; in particolare la descrizione deve divulgare l'invenzione come rivendicata rendendo comprensibile il problema tecnico e la sua soluzione.

Per questo la descrizione deve:⁸

² Art.16, *European Patent Convention*

³ Art.18, *European Patent Convention*

⁴ Art.78, *European Patent Convention*

⁵ Rule 41, *Implementing regulations to the Convention on The Grant of European Patents*

⁶ Art.83, *European Patent Convention*

⁷ Art.85, *European Patent Convention*

- a) Specificare il SETTORE TECNICO dell'invenzione (*technical field*);
- b) Indicare l'ARTE ANTERIORE (*background art*), che può essere utile per capire il contesto anteriore nel quale l'invenzione si colloca, per indirizzare la ricerca documentale dell'arte anteriore.;
- c) Spiegare l'invenzione nei termini che possano permettere la comprensione del problema tecnico e della sua soluzione e dichiarare tutti gli effetti vantaggiosi dell'invenzione rispetto all'arte anteriore;
- d) Descrivere velocemente le figure se ci sono;
- e) Descrivere in dettaglio almeno una via di realizzazione (*embodiment*) dell'invenzione, in forma di esempi e, se necessario, con riferimenti ai disegni;
- f) Indicare esplicitamente, quando non è ovvio dalla descrizione o dalla natura dell'invenzione, la via di applicabilità industriale dell'invenzione.

1.2.1.2 Le rivendicazioni (*Claims*)

“L’ambito e l’estensione della protezione conferita da un brevetto Europeo o dalla domanda di brevetto Europeo sono determinati dalle rivendicazioni. Tuttavia, la descrizione e i disegni devono essere usati per interpretare le rivendicazioni” Art. 69 (1), *European Patent Convention*

“Le rivendicazioni devono definire la materia per la quale la protezione è richiesta. Devono essere chiare e concise ed essere supportate dalla descrizione” Art. 84, *European Patent Convention*

Il punto 1 dell’articolo 69 e l’articolo 84 EPC permettono di cogliere immediatamente l’importanza delle rivendicazioni, e quanto sia stretto il rapporto fra rivendicazioni e descrizione.

Le caratteristiche citate nelle rivendicazioni definiscono l’oggetto che il richiedente chiede proteggere.

Caratteristiche descritte nel testo brevettuale, ma non espressamente citate nelle rivendicazioni non contribuiscono a definire l’ambito di protezione, allo stesso modo caratteristiche rivendicate ma non descritte nel testo o nei disegni, cioè non “supportate”, potranno solo difficilmente godere di una protezione .

⁸ Rule 42, *Implementing regulations to the Convention on The Grant of European Patents*

Difetti di questo tipo devono/possono essere corretti durante la procedura d'esame. Tralasciando la parte formale della stesura delle rivendicazioni ben articolata nella *Rule 43 dell' Implementing Regulations to the Convention on the Grant of European Patents*, andiamo a definire in maniera più concreta il concetto sostanziale della rivendicazione.

Le rivendicazioni rappresentano, di fatto, la parte più importante di una domanda di brevetto. Non solo devono proteggere in maniera concisa, chiara e completa le caratteristiche essenziali dell'invenzione, ma devono contenere una ragionevole generalizzazione dell'invenzione stessa. In altre parole devono estendere la protezione al di là dell'invenzione "reale" per coprire tutte le forme equivalenti di realizzazione dell'invenzione ragionevolmente prevedibili.

Così solitamente, in un set di rivendicazioni troviamo una prima *claim* piuttosto generale e ampia e, in successione, rivendicazioni via via più specifiche. Ad esempio, in una invenzione chimica di base l'oggetto della rivendicazione 1 (detta indipendente) è rappresentato spesso da una formula di Markush che genericamente descrive una ampia famiglia di composti, mentre le rivendicazioni successive, normalmente dipendenti, rivendicano formule e molecole via via sempre più specifiche.

Solitamente poi la prima e più ampia può contenere anche un preambolo in cui si fa riferimento allo Stato della Tecnica.

Possiamo poi suddividere le rivendicazioni in indipendenti e dipendenti. Le rivendicazioni dipendenti sono quelle che dipendono da una rivendicazione "madre" e devono contenere un riferimento ad essa, possibilmente all'inizio. Possono dipendere da una rivendicazione indipendente o da una rivendicazione essa stessa dipendente.

Solitamente più rivendicazioni dipendenti, che fanno riferimento alla stessa rivendicazione madre, vanno raggruppate insieme sotto di essa.

Inoltre, secondo l'articolo 82 dell'*European Patent Convention* riguardo il concetto di "unità dell'invenzione", una domanda di brevetto Europea può proteggere una sola invenzione o un gruppo di invenzioni che vadano a formare un singolo concetto inventivo generale (*single general inventive concept*). Possono quindi essere inserite più rivendicazioni indipendenti, a patto che venga rispettato il concetto di unità inventiva.

Dal punto di vista sostanziale abbiamo due macro categorie di invenzioni:

- Entità fisiche;
- Attività, concernente metodi, procedimenti e usi.

Ecco che nel campo dell'ingegneria genetica, ad esempio, un set di rivendicazioni può contenere rivendicazioni che proteggono il gene, il vettore che lo contiene, per esempio il vettore di clonaggio o di espressione, la cellula che contiene il vettore di espressione, la pianta che contiene il gene.

Posso poi rivendicare i metodi di preparazione del gene, del vettore, della cellula vegetale.

Posso rivendicare gli usi.

Posso rivendicare le preparazioni che lo contengono o l'utilizzo che se ne fa per arrivare a quella preparazione farmaceutica.

2. REQUISITI DI BREVETTABILITA'

Article 52 EPC2000

Patentable inventions

“(1) European patents shall be granted for any inventions, in all fields of technology, provided that they are new, involve an inventive step and are susceptible of industrial application.

(2) The following in particular shall not be regarded as inventions within the meaning of paragraph 1:

(a) discoveries, scientific theories and mathematical methods;

(b) aesthetic creations;

(c) schemes, rules and methods for performing mental acts, playing games or doing business, and programs for computers;

(d) presentations of information.

(3) Paragraph 2 shall exclude the patentability of the subject-matter or activities referred to therein only to the extent to which a European patent application or European patent relates to such subject-matter or activities as such.”

I brevetti Europei possono essere concessi per qualsiasi invenzione, in tutti i settori della tecnologia, a condizione che detta invenzione sia **NUOVA**, implichi **ATTIVITA' INVENTIVA** e abbia **APPLICABILITA' INDUSTRIALE**.

2.1 IL CONCETTO DI NOVITA'

A.54 EPC Novelty

(1) An invention shall be considered to be new if it does not form part of the state of the art.

(2) The state of the art shall be held to comprise everything made available to the public by means of a written or oral description, by use, or in any other way, before the date of filing of the European patent application.

(3) Additionally, the content of European patent applications as filed, the dates of filing of which are prior to the date referred to in paragraph 2 and which were published on or after that date, shall be considered as comprised in the state of the art.

(4) Paragraphs 2 and 3 shall not exclude the patentability of any substance or composition, comprised in the state of the art, for use in a method referred to in Article 53(c), provided that its use for any such method is not comprised in the state of the art.

(5) *Paragraphs 2 and 3 shall also not exclude the patentability of any substance or composition referred to in paragraph 4 for any specific use in a method referred to in Article 53(c), provided that such use is not comprised in the state of the art.*

2.1.1 Riguardo al concetto di Stato dell'Arte (o Stato della Tecnica anteriore)

Secondo l'articolo 54 (1) EPC, un'invenzione è nuova se non è compresa nello "stato dell'arte" (*state of the art*).

Nel paragrafo (2) dello stesso articolo si spiega che per stato dell'arte si considera tutto ciò che è stato reso disponibile al pubblico, cioè divulgato, attraverso: mezzi di descrizione scritti (e.g. articoli) e orali (e.g. conferenze), usi anteriori, o qualsiasi altra via prima della data di deposito della domanda di brevetto.

L'oggetto è considerato disponibile al pubblico se una persona ne ha acquisito conoscenza senza limite o violazione di confidenzialità (*breach of confidentiality*). Importante è anche il fatto che per "disponibilità al pubblico" si intende la semplice potenziale possibilità che sia accessibile al pubblico (vedi libro in una biblioteca) e non che una persona ne abbia avuto reale accesso.

Quindi rappresentano lo stato della tecnica:⁹

- Prodotti commercializzati incondizionatamente oppure una semplice offerta di vendita;
- Un documento è disponibile in una libreria se un membro del pubblico potrebbe averlo visto, anche se non ancora entrato in un catalogo;
- Documenti scritti, verificando che non siano privati o segreti, ma pubblici;
- Qualcosa reso pubblico dalla pubblicità o dalla televisione;
- Una tesi di laurea (se non "segretata");
- Una presentazione orale. Diventa molto difficile in molti casi identificare la data dell'avvenimento, occorre anche definire cosa è stato detto o cosa celato, occorrono dei testimoni;
- Internet e siti web, rappresentano la fonte più problematica visto che, in internet troviamo veramente tanti documenti, anche contrastanti fra loro ed un altro problema è che non viene quasi mai riportata la data.

⁹ Visser, D., " *The annotated European Patent Convention* " (18th edition) H. Tel, Publisher, updated till 15-11-2010 articolo 54 (2)

2.1.2 Riguardo al concetto di *Data Rilevante*

In riferimento alla novità di una domanda di brevetto europea (o di un brevetto europeo concesso) devono essere considerati facenti parte dello stato della tecnica anteriore tutte quelle domande di brevetto o brevetti europei che sono stati depositati prima o godano di una data di priorità¹⁰ precedente rispetto alla data di deposito o di priorità del brevetto in questione anche se tali domande o brevetti anteriori non siano ancora stati pubblicati. *Articolo 54(3) EPC*

ALCUNI ESEMPI

1)

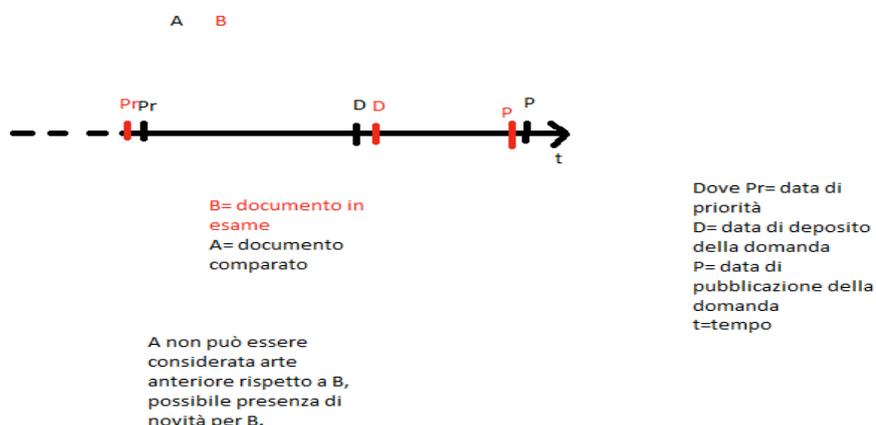
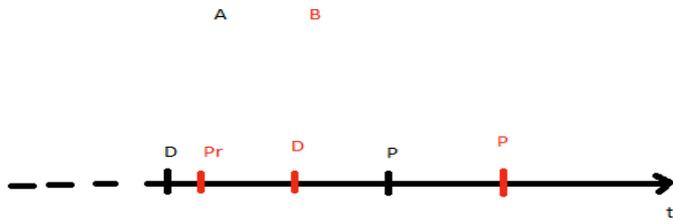


Figura 1: esempi relativi al concetto di data rilevante

¹⁰ Art. 4, *Codice di Proprietà industriale*
Priorità

1. Chiunque abbia regolarmente depositato, in o per uno Stato facente parte di una convenzione internazionale ratificata dall'Italia che riconosce il diritto di priorità, una domanda diretta ad ottenere un titolo di proprietà industriale o il suo avente causa, fruisce di un diritto di priorità a decorrere dalla prima domanda per effettuare il deposito di una domanda di brevetto d'invenzione, di modello di utilità, di privativa di nuova varietà vegetale, di registrazione di disegno o modello e di registrazione di marchio, secondo le disposizioni dell'articolo 4 della Convenzione di Unione di Parigi.
2. Il termine di priorità è di dodici mesi per i brevetti d'invenzione ed i modelli di utilità e le varietà vegetali, di sei mesi per i disegni o modelli ed i marchi.
3. È riconosciuto come idoneo a far nascere il diritto di priorità qualsiasi deposito avente valore di deposito nazionale regolare, cioè idoneo a stabilire la data alla quale la prima domanda è stata depositata, a norma della legislazione nazionale dello Stato nel quale è stato effettuato, o di accordi bilaterali o plurilaterali, qualunque sia la sorte ulteriore di tale domanda.

2)

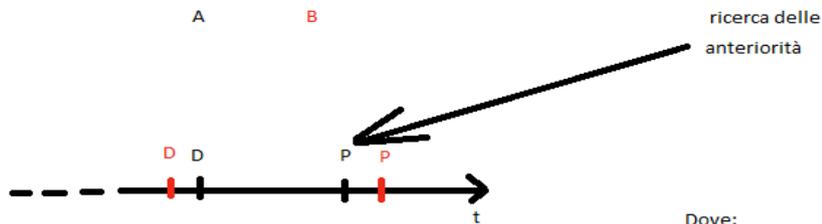


B= domanda di brevetto in esame
A= domanda di brevetto comparata

Dove:
t= linea del tempo
Pr= data di priorità
D=data di deposito della domanda
P=pubblicazione della domanda

A è arte anteriore rispetto a B. B perde il requisito di novità.

3)



B= domanda di brevetto in esame
A= domanda di brevetto comparata

Dove:
t= linea del tempo
D= data di deposito della domanda
P= data di pubblicazione della domanda

B pur essendo stato pubblicato dopo A, presenta una data di deposito anteriore. A non è considerato arte anteriore, B può essere nuova.

2.1.3 Esame della novità ¹¹

Nell'esaminare la novità una domanda di brevetto Europeo non è permesso combinare documenti separati dell'arte anteriore. Non è nemmeno permesso combinare separati elementi descritti nello stesso documento, salvo che questa combinazione non sia esplicitamente o almeno implicitamente descritta .

In pratica affinché un documento possa sottrarre novità alla domanda di brevetto in esame, deve contenere tutte le caratteristiche essenziali dell'invenzione citate nella rivendicazione indipendente.

Una divulgazione generica di un documento di arte anteriore solitamente non elimina la novità di una divulgazione più specifica o puntuale. Al contrario, una divulgazione specifica nell'arte anteriore distrugge la novità di una rivendicazione generica (punto 5 del capitolo 6 *Guidelines for Examination EPO*). Per esempio “alogeno” non rimuove la novità di “bromo” ma vale il contrario.

Qualora in un documento anteriore vi sia una descrizione implicita (*implicit disclosure*), intesa come una divulgazione che porta la persona esperta del settore ad arrivare inevitabilmente ad un risultato, pur non indicato nel documento di arte anteriore, ma che rappresenta la caratteristica specificatamente rivendicata nella domanda in esame, questa porta a perdita del requisito di novità.

Questo succede anche quando le rivendicazioni definiscono un oggetto, o una sua caratteristica, attraverso parametri. Può succedere che nello stato della tecnica sia descritto lo stesso oggetto, pur caratterizzato da differenti parametri o che i parametri non siano riportati affatto. Anche in questo caso l'invenzione mancherà del requisito di novità, a meno che il richiedente dimostri il contrario, provando che i parametri definiti siano parte fondamentale delle caratteristiche essenziali.

Inoltre, un semplice diverso grado di purezza di un composto conosciuto non è considerato sufficiente per ristabilire la novità dello stesso. Soprattutto quando il più alto grado di purezza possa essere conseguito attraverso mezzi convenzionali.

Costituiscono novità anche le invenzioni di selezione, per esempio:

- di specifici composti da una formula generale,

¹¹ *Guidelines for Examination in the European Patent Office* (November 2016), part G- chapter VI

- di specifici materiali di partenza per la produzione di un prodotto finale,
- o di sotto-intervalli di un parametro da ampi intervalli conosciuti.

Nell'ultimo caso, il sotto-intervallo selezionato risulta nuovo solo qualora:

- sia più ristretto rispetto a quello conosciuto,
- sia sufficientemente lontano da specifici esempi rivelati nell'arte anteriore e dagli *end-points* dell'intervallo conosciuto,
- e qualora ad esso venga attribuito un nuovo effetto tecnico (*new technical effect*).

Il nuovo effetto tecnico potrebbe essere lo stesso effetto manifestato nel *range* precedente, ma in misura maggiore o qualitativamente migliore.

2.1.4 Riguardo al concetto di primo uso terapeutico

Di particolare importanza nel settore farmaceutico è il paragrafo 4 dell'articolo 54 EPC, che prevede la brevettabilità di una sostanza o di una composizione finalizzata alla sua prima applicazione terapeutica o "medica", anche quando la sostanza in quanto tale sia già nota nell'arte anteriore, ma con finalità differente da quella medica.

Infatti, benché l'articolo 53 comma (C) EPC, escluda dalla brevettabilità i metodi per il trattamento chirurgico o terapeutico del corpo animale o umano e i metodi di diagnosi praticati in vivo, può essere brevettata una sostanza o una composizione per un uso farmaceutico, nell'ambito di uno dei metodi medici sopra indicati a patto che tale uso medico non sia già compresa nello stato dell'arte e che siano soddisfatti tutti gli altri requisiti di brevettabilità.

Tra l'altro la protezione della prima applicazione terapeutica di una sostanza, mai descritta precedentemente come medicamento, è una protezione assai ampia che può essere ottenuta con una rivendicazione che genericamente protegga detta sostanza per un qualsiasi uso come medicamento, senza precisarne la specifica applicazione.

(*"Substante X for use as a medicament"*).

2.1.5 Riguardo al concetto di seconda applicazione terapeutica

Il comma 5 dell'articolo 54 introduce la possibilità di rivendicare un medicamento, già noto per un primo uso medico/terapeutico, per il secondo o ulteriore uso medico/terapeutico, o diagnostico o chirurgico, qualora questo non sia compreso nello stato della tecnica anteriore.

Il comma in questione non compariva in EPC 1973, ma è stato inserito nell'EPC 2000. Prima della nuova versione (2000) della EPC, la rivendicazione per la protezione della seconda o ulteriore applicazione "medica" di un medicamento veniva redatta nella forma della così detta "*Swiss-type claim*", forma legittimata dalle decisioni dell'*Enlarged Board of Appeal* dell'EPO G3/83, G5/83 e G6/83.

La *Swiss-type claim* era così formulata :

"Use of a substance X for the manufacturing of a medicament for the treatment of disease ... "

L'abolizione della cosiddetta "*Swiss claim*" è stata sancita dalla decisione della EBA, G2/08, che da una parte allargava ai "nuovi regimi di dosaggio" di un medicamento la protezione della seconda applicazione terapeutica ai sensi dell'Art. 54, comma 5 EPC, e dall'altra decretava la fine della *Swiss-type claim*, a favore della "purpose-limited product-claim" ai sensi dell'art. 54(5) EPC2000.

Ecco che sulla base dell'odierna giurisprudenza dell'EPO, la seconda applicazione terapeutica di un medicamento viene riconosciuta e protetta nelle seguenti circostanze:

- Quando il medicamento noto è utilizzato per trattare una nuova malattia (per esempio l'aspirina per i disturbi cardiovascolari quando l'effetto analgesico era già conosciuto)
- Quando il medicamento noto è utilizzato per trattare una nuova tipologia di pazienti (il trattamento con vaccino di maiali siero-positivi per la patologia di Aujeszky laddove il trattamento per i maiali siero-negativi era già conosciuto T019/86);
- Quando il medicamento noto è somministrato attraverso una nuova via di amministrazione (la somministrazione sottocutanea non deposito di HCG,

gonadotropina corionica, per l'infertilità maschile, laddove la somministrazione intramuscolare era già nota T0051/93);

- Quando il medicamento noto è utilizzato in una nuova formulazione a rilascio differente (la Nifedipina in una composizione a rilascio controllato una o due volte al giorno per l'ipertensione quando era già conosciuta la composizione a rilascio immediato T0570/92).
- Quando il medicamento noto è utilizzato per ottenere un effetto terapeutico finale identico, ma attraverso un nuovo meccanismo d'azione che sottende un nuovo effetto tecnico (l'uso di Sali di lantanio per rimuovere la placca dentale dove l'uso degli stessi sali era già noto per diminuire la solubilità dello smalto dentale, ambedue gli effetti finalizzati alla prevenzione del decadimento dentale. T290/86);¹² N.B. Al contrario, la mera spiegazione del meccanismo d'azione che produca un effetto terapeutico conosciuto non conferisce novità ad un metodo conosciuto.
- Quando il medicamento noto è somministrato attraverso un nuovo regime di somministrazione che provochi un differente effetto terapeutico (normalmente riduzione degli effetti avversi) ; per esempio la somministrazione orale di acido nicotinico una volta al giorno prima di coricarsi nel trattamento dell'iperlipidemia, quando il trattamento noto dell'iperlipidemia prevedeva la somministrazione orale due volte al giorno. Il nuovo regime di somministrazione evitava effetti collaterali tipici quali vampate di calore ed epatotossicità G2/08. Sempre a titolo d'esempio, la somministrazione settimanale di 70 mg di Alendronato per la cura dell'osteoporosi, dove il regime utilizzato precedentemente prevedeva la somministrazione giornaliera di 10 mg. Il nuovo regime riduceva fortemente l'incidenza di ulcera esofagea da reflusso. (Questo brevetto, pur presentando il requisito di novità, è stato revocato per mancanza di attività inventiva alla luce di un documento anteriore che suggeriva la possibilità di una somministrazione settimanale).

¹² Visser, D., " *The annotated European Patent Convention* " (18th edition) H. Tel, Publisher, updated till 15-11-2010 articolo 54 (5)

Le *Guidelines for Examination in the EPO* offrono alcuni esempi di redazione di rivendicazioni utilizzabili per la protezione del secondo uso medico di un medicamento noto:

- Prodotto nel trattamento di una nuova patologia: “*substance X for use in a method for the treatment of Y*”
- Prodotto per una differente terapia della stessa patologia: “*substance X for use or composition comprising X for use in a method of therapy of Y wherein...*”
- Prodotto per un secondo metodo di diagnosi: “*substance X for use in a method of diagnosis “in vivo” of disease Y*”
- Prodotto per un secondo utilizzo chirurgico: “*substance X/composition comprising X for use in a method of intracardiac catheterisation as a protector of blood vessel walls*”.¹³

2.1.5.1 Analisi di brevetti che rivendicano una seconda applicazione terapeutica

La finalità di questo sotto-capitolo è d’illustrare alcuni esempi concreti di brevetti che rivendicano una seconda applicazione terapeutica. Ambedue i brevetti sono stati oggetto di azioni giudiziarie di invalidità in Italia.

Nel primo caso tratteremo un brevetto ed il corrispondente CPC (certificato di protezione complementare) che proteggeva l’uso di una preparazione contenente esteri etilici di Omega-3 per il trattamento dell’infarto secondario.

Nel secondo caso invece analizzeremo un brevetto ed il corrispondente CPC per l’uso della Finasteride nel trattamento dell’Alopecia androgenica maschile.

2.1.5.1.1 EP1152755B1 – Omega 3

Il brevetto in esame tratta dell’invenzione sull’uso di una composizione farmaceutica contenente esteri etilici di acidi grassi essenziali, in particolare di una miscela ad alta concentrazione di EPA e DHA per la prevenzione di problemi cardiovascolari, in particolare della riduzione della mortalità dei pazienti sopravvissuti ad un primo infarto miocardico (AMI).

¹³ *Guidelines for Examination in the European Patent Office* (November 2016), part G- chapter VI-3

ARTE ANTERORE

Nella sezione concernente la “*background art*” si sottolinea come gli acidi grassi essenziali fossero già noti per i loro effetti terapeutici nella prevenzione e nel trattamento di disordini cardiovascolari, come ad esempio trombosi, ipercolesterolemia, arteriosclerosi, infarti cerebrali e iperlipemia. Viene anche riportato un riferimento al brevetto US-A-5,760,081 che proteggeva l’uso per somministrazione intracardiaca della miscela di EPA e DHA per prevenire la fibrillazione ventricolare che si manifesta con imminenza nei pazienti dopo l’infarto al miocardio. Si sottolinea inoltre che l’EPA ha un effetto antiaggregante simile all’aspirina e che il DHA è il componente principale di lipidi cerebrali ed è una componente strutturale delle cellule piastriniche, intervenendo così indirettamente sull’aumento della fluidità piastrinica, questo ha un’importante ruolo nell’attività antitrombotica.

RIVENDICAZIONI

Le rivendicazioni, redatte sotto la forma di “*Swiss-Type Claim*”, proteggevano sia la miscela di esteri etilici di EPA e DHA ad una concentrazione di questi superiore al 25%, possibilmente all’85%, 1 g al giorno per una somministrazione orale utile alla prevenzione della mortalità in pazienti sopravvissuti al primo infarto miocardico, sia la preparazione per lo stesso trattamento con o soli esteri etilici di DHA o soli E.E. di EPA in una concentrazione preferibilmente tra il 60 e il 100%.

COMMENTO

Il brevetto era stato concesso dalla Divisione d’Esame dell’EPO. Esaminando il contenuto dell’arte anteriore a la novità dell’invenzione risiedeva nella nuova tipologia del paziente in questione e nella nuova via di somministrazione.

Nell’arte anteriore infatti era noto o l’uso preventivo degli omega-3 in persone sane o, in US ’81, l’uso terapeutico della miscela EPA/DHA, in forma di acidi liberi o loro sali, per via intracardiaca in pazienti che avevano subito un (primo) infarto primario. Nel caso in esame la miscela EPA/DHA viene utilizzata su soggetti già gravemente compromessi, avendo già subito un primo infarto, oltre alla differenza che la preparazione contiene esteri etilici ed è somministrata oralmente.

L’obiezione di mancanza di novità viene motivata con la presenza di un documento anteriore: il GISSI prevenzione, protocollo che descriveva la

procedura di preparazione di saggi clinici inerenti alla valutazione di dati su EPA e DHA.

Rispetto a questo documento, il Consulente Tecnico Ufficiale (CTU) nominato dal giudice nella causa di invalidità aveva esplicitamente e chiaramente riconosciuto la novità dell'invenzione sulla base delle seguenti motivazioni: “...l'efficacia terapeutica della miscela di esteri etilici di EPA + DHA é ben documentata nella descrizione del brevetto EP'55, al paragrafo intitolato “Farmacologia”, in cui si riportano i risultati di uno studio clinico durato 3,5 anni su pazienti che avevano sofferto un precedente infarto miocardico, e che lo studio ha evidenziato una diminuzione di circa il 20% della mortalità totale ed una diminuzione di circa il 40% della mortalità per morte improvvisa ed una notevole riduzione della mortalità per altri eventi cardiovascolari, e che lo studio clinico riportato nel brevetto EP '55 è stato condotto sulla base del progetto GISSI e pubblicato in forma completa dopo il deposito della domanda IT '13 (priorità di EP '55) su "The Lancet" Vol. 354, August 1999, pagine 447-455. Allora GISSI PREVENZIONE risulta essere l'unico documento anteriore rispetto a EP'55. GISSI prevenzione è un protocollo che indica come effettuare uno studio clinico per valutare se la somministrazione di acidi grassi essenziali quali EPA e DHA sia o meno efficace nella riduzione della mortalità in soggetti post-infartuati.

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

Nonostante questo parere chiarissimo del CTU sulla novità e validità del brevetto, il Giudice, equivocando tra il significato tecnico di “*protocollo di un saggio clinico*”, cioè l'insieme delle linee guida necessarie per condurre efficacemente un'ampia sperimentazione clinica multicentrica, quale era il progetto GISSI e il significato di “*risultato del saggio clinico*”, che conferma o smentisce l'ipotesi alla base sperimentazione stessa, giungeva ad un giudizio di invalidità del brevetto poiché la pubblicazione del progetto (pur silente su qualsiasi risultato clinico, poiché non ancora conseguito) avrebbe anticipato o reso ovvio l'applicazione terapeutica rivendicata.

Per pronto riscontro del lettore, si riporta di seguito il brevetto nella sua totalità.

	Europäisches Patentamt European Patent Office Office européen des brevets	
(19)	(11) EP 1 152 755 B1	
(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION		
(45) Date of publication and mention of the grant of the patent: 17.04.2002 Bulletin 2002/16	(51) Int Cl.7: A61K 31/23, A61P 9/10	
(21) Application number: 00907510.2	(86) International application number: PCT/EP00/00957	
(22) Date of filing: 07.02.2000	(87) International publication number: WO 00/48592 (24.08.2000 Gazette 2000/34)	
(54) ESSENTIAL FATTY ACIDS IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS ESSENTIELLE FETTSÄUREN ZUR VORBEUGUNG VON KARDIOVASKULÄREN ANFÄLLEN ACIDES GRAS ESSENTIELS DESTINES A LA PREVENTION D'ACCIDENTS CARDIO-VASCULAIRES		
(84) Designated Contracting States: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE Designated Extension States: AL LT LV MK RO SI	(56) References cited: GB-A- 2 218 984 US-A- 5 753 703 US-A- 5 760 081 • CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 8, 20 February 1995 (1995-02-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 89398, PAN YUZHEN, LIU RONGKUI, LIU ZHE: "soft capsules containing ethyl docosahexanoate and other ingredients for use as antithrombotic and antimentia agents" XP002139955 & CN 1 082 909 A (PEOPLES REPUBLIC OF CHINA) 2 March 1994 (1994-03-02) • E.SWAHN E.A.: "Omega-3 ethyl ester concentrate decreases total apolipoprotein CIII and increases antithrombin III in postmyocardial infarction patients" CLINICAL DRUG INVESTIGATION, vol. 15, no. 6, 1998, pages 473-482, XP000914344	
(30) Priority: 17.02.1999 IT MI990313		
(43) Date of publication of application: 14.11.2001 Bulletin 2001/46		
(73) Proprietor: PHARMACIA & UPJOHN S.p.A. 20152 Milano (IT)		
(72) Inventor: PAMPARANA, Franco I-20100 Milano (IT)		

EP 1 152 755 B1

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

Printed by Jouve, 75001 PARIS (FR)

Figura 2: EP1152755B1

Description

5 **[0001]** This invention concerns the use of a pharmaceutical composition containing essential fatty acid ethyl esters originating from fish oils, in particular as a high concentration mixture of ethyl esters of (20:5 ω 3) eicosapentaenoic acid (EPA) and (22:6 ω 3) docosahexaenoic acid (DHA) in the prevention of cardiovascular events, especially of mortality in patients who have survived the hospitalization phase of acute myocardial infarction (AMI).

[0002] It is well known that certain essential fatty acids contained in fish oil have a therapeutic effect in the prevention and treatment of cardiovascular disorders, such as in the treatment of thrombosis, hypercholesterolemia, arteriosclerosis, cerebral infarction and hyperlipemias.

10 **[0003]** U.S. Patents US 5,502,077, US 5,656,667 and US 5,698,594 can be quoted as examples.

[0004] US-A-5,760,081 refers to a method for preventing imminent ventricular fibrillation in post-myocardial infarction patients by intracardially infusing a mixture of EPA and DHA.

[0005] Clinical Drug Investigation, vol. 15 no. 6, 1998, p. 473-82: E: Swahn et al., refers to the oral administration of a mixture of EPA and DHA in postmyocardial infarction patients. A teaching regarding the suitability of this mixture for preventing mortality can however not be found in this study.

15 **[0006]** From the above prior art, it is known in particular the utility of fatty acids belonging to the ω -3 family, more specifically (20:5 ω 3) eicosapentaenoic acid (EPA) and (22:6 ω 3) docosahexaenoic acid (DHA) in treating the above-mentioned disorders.

[0007] Indeed EPA, being a precursor of PGI₃ and TxA₃, exerts a preventing platelet aggregation effect and an antithrombotic effect that can be ascribed to inhibition of cyclooxygenase (similar effect to that of aspirin) and/or to competition with arachidonic acid for this enzyme, with consequent reduction in the synthesis of PGE₂ and TxA₂, which are well known platelet aggregating agents.

[0008] On the other hand DHA is the most important component of cerebral lipids in man and furthermore, being a structural component of the platelet cell, it intervenes indirectly in increasing platelet fluidity, thus playing an important role in antithrombotic activity.

25 **[0009]** International patent application W089/11521, describes in particular an industrial process for extracting mixtures with a high content in poly-unsaturated acids, including EPA and DHA and their ethyl esters, from animal and/or vegetable oils.

[0010] Mixtures of fatty acids, especially EPA/DHA, obtained according to W089/11521, are reported to be particularly useful in the treatment of cardiovascular diseases.

[0011] However, currently used treatments in human therapy have been shown to be insufficient in preventing cardiovascular events, and more specifically mortality, in particular due to sudden death, which happen in patients who have had a myocardial infarction, on account of recurrences after a first acute myocardial infarction episode.

[0012] Therefore, there still is the need for an effective drug, in particular for preventing these recurrences.

35 **[0013]** Object of this invention, therefore, is the use of essential fatty acids with a high content in EPA-ethyl ester or DHA-ethyl ester or a high concentration mixture thereof, in the preparation of a medicament useful for preventing mortality, due, for instance, to cardiovascular events or sudden death, in patients who have suffered from a myocardial infarction.

[0014] According to a preferred aspect this invention therefore provides the use of essential fatty acids with a high content in EPA-ethyl ester or DHA-ethyl ester or a high concentration mixture thereof, in the preparation of a medicament useful for preventing sudden death in patients who have suffered from a myocardial infarction.

[0015] For ease of description "EPA-ethyl ester" and "DHA-ethyl ester" will be also quoted here as "EPA" and "DHA".

[0016] An essential fatty acid with high content in EPA-ethyl ester or DHA-ethyl ester, according to the present invention, preferably contains more than 25% by weight (b.w.), in particular from 60 to 100% of such ester.

45 **[0017]** These compounds can be obtained by known methods.

[0018] In an essential fatty acid with a high concentration mixture of EPA-ethyl ester and DHA-ethyl ester, preferably such mixture has a content in EPA + DHA greater than 25% by weight, in particular from 30 to 100% by weight, preferably 85% by weight.

[0019] In any case the preferred EPA/DHA ratio in such EPA/DHA mixture is 0.9/1.5.

50 PHARMACOLOGY

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

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

EP 1 152 755 B1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gelatin capsules

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

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

EP 1 152 755 B1

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

15 Claims

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

45 Patentansprüche

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

EP 1 152 755 B1

5. Verwendung gemäss Anspruch 4, worin das Medikament zur oralen Verabreichung bei einer Dosierung von 0,7 bis 1,5 g täglich dient.
- 5 6. Verwendung gemäss Anspruch 5, worin das EPA/DHA-Verhältnis in der EPA + DHA-Mischung 0,9/1,5 ist.
7. Verwendung essentieller Fettsäuren, enthaltend Eicosapentaensäureethylester (EPA) oder Docosahexaensäureethylester (DHA), zur Herstellung eines Medikaments, das nützlich ist zur Verhinderung der Sterblichkeit bei einem Patienten, der einen Herzinfarkt erlitten hat, worin der EPA- oder DHA-Gehalt grösser als 25 Gew.% ist; und das Medikament zur oralen Verabreichung dient.
- 10 8. Verwendung gemäss Anspruch 7, worin das Medikament nützlich ist zur Verhinderung der Sterblichkeit aufgrund plötzlichen Todes bei einem Patienten, der einen Herzinfarkt erlitten hat.
9. Verwendung gemäss Anspruch 7 oder 8, worin der EPA- oder DHA-Gehalt 60 bis 100 Gew.% ist.
- 15

Revendications

1. Utilisation d'acides gras essentiels contenant un mélange d'ester éthylique d'acide eicosapentaénoïque (AEP) et d'ester éthylique d'acide docosahexaénoïque (ADH) dans la préparation d'un médicament utile pour prévenir la mortalité chez un patient qui a souffert d'un infarctus du myocarde, la teneur en AEP + ADH dans un tel mélange étant supérieure à 25% en poids et le médicament étant pour une administration par voie orale.
- 20 2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le médicament est utile pour prévenir la mortalité due à la mort subite chez un patient qui a souffert d'un infarctus du myocarde.
- 25 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la teneur en AEP+ADH dans un tel mélange est de 30 à 100% en poids.
- 30 4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la teneur en AEP+ADH dans un tel mélange est de 85% en poids.
5. Utilisation selon la revendication 4, dans laquelle le médicament est pour une administration par voie orale, à une posologie de 0,7 g à 1,5 g par jour.
- 35 6. Utilisation selon la revendication 5, dans laquelle le rapport AEP/ADH dans le mélange AEP+ADH est 0,9/1,5.
7. Utilisation d'acides gras essentiels contenant l'ester éthylique d'acide eicosapentaénoïque (AEP) ou l'ester éthylique d'acide docosahexaénoïque (ADH) dans la préparation d'un médicament utile pour prévenir la mortalité chez un patient qui a souffert d'un infarctus du myocarde, dans laquelle la teneur en AEP ou en ADH est supérieure à 25% en poids, le médicament étant pour une administration par voie orale.
- 40 8. Utilisation selon la revendication 7, dans laquelle le médicament est utile pour prévenir la mortalité due à la mort subite chez un patient qui a souffert d'un infarctus du myocarde.
- 45 9. Utilisation selon la revendication 7 ou 8, dans laquelle la teneur en AEP ou ADH est de 60 à 100% en poids.
- 50
- 55

2.1.5.1.2 EP0724444B1- Finasteride

Anche in questo caso si tratta di un brevetto concesso e considerato valido dall'EPO. L'invenzione prevede l'uso di Finasteride per la preparazione di un medicamento adatto ad una somministrazione orale per il trattamento dell'alopecia androgenica dove il dosaggio è compreso fra 0.05 e 1 mg al giorno.

ARTE ANTERIORE

Nella “*background art*” si sottolinea come fosse già noto che la stimolazione iperandrogenica sia causa di irsutismo femminile, acne, seborrea, iperplasia prostatica benigna e, fra questi, anche alopecia e calvizie.

Per contrastare questa stimolazione erano già stati scoperti degli antiandrogeni steroidei, che erano però causa di effetti collaterali, e antiandrogeni non steroidei, che erano però responsabili di effetti femminizzanti.

Il principale mediatore dell'attività androgenica è il 5-alfa- diidrotestosterone (DHT), formato localmente nell'organo target dall'azione dell'enzima testosterone 5-alfa-reduttasi.

Era già noto che esistessero due tipi di 5-alfa- reduttasi. Un tipo 2 presente maggiormente nei tessuti della prostata ed un isozima, il tipo 1, che interagisce con i tessuti della pelle, in particolare il cuoio capelluto.

La stessa azienda farmaceutica che rivendicava l'invenzione vendeva già un prodotto protetto da brevetto EP285382, chiamato PROSCAR contro l'ipertrofia prostatica benigna. Nel brevetto in questione si parlava anche di un possibile utilizzo per il trattamento dell'alopecia in un intervallo fra i 5 e i 2000 mg al giorno e non esplicitava la somministrazione orale.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE OGGETTO DI EP'444

In questo paragrafo del brevetto EP'444 viene descritta ampiamente la realizzazione dell'invenzione. La somministrazione della Finasteride in dosaggio da 1 mg/die è orale attraverso compresse, capsule a rilascio graduale, pillole, polveri, etc.. Può essere somministrata a dose singola o spalmata nell'arco della giornata.

Negli esempi viene spiegata in maniera chiara la preparazione di due tipi di Finasteride, che sono due polimorfi.

Sono definiti anche i protocolli di ben due procedure fotografiche atte, attraverso la rielaborazione computerizzata delle immagini relative, a permettere la

valutazione degli effetti dovuti al trattamento, vale a dire la quantificazione della crescita dei capelli.

RIVENDICAZIONI

Sotto la forma di una “*Swiss-Type Claim*”, si rivendica l’uso della Finasteride per la preparazione di un medicamento per la somministrazione orale utile nel trattamento dell’alopecia e dove il dosaggio ammonta fra 0.05 e 1 mg al giorno. Nelle due rivendicazioni dipendenti si rivendica il dosaggio di 1 mg e l’uso per il trattamento della calvizie maschile.

COMMENTO

In questo caso tre azioni giudiziarie di nullità del brevetto erano state instaurate da tre produttori di farmaci generici. In ognuna delle cause i giudici avevano designato un diverso Esperto Tecnico Ufficiale.

La novità dell’oggetto rivendicato, vale a dire l’uso della Finasteride a dosaggi da 1mg/die nel trattamento dell’alopecia era stata giudicata positivamente dal CTU nelle prime due cause rispetto a due documenti anteriori più rilevanti.

Uno è lo stesso EP’382. La differenza sta nel fatto che si introduce un nuovo regime di dosaggio per il trattamento dell’alopecia, quindi un nuovo insegnamento tecnico. Non più fra 5 e 2000 mg/die, ma 1 mg al giorno. Inoltre differente è anche la via di somministrazione; orale nel brevetto posteriore, topica in quello precedente. Non vi era nessun dato sperimentale in EP ‘382 che potesse rendere plausibile l’uso per il trattamento della calvizie, mentre risultati sperimentali prodotti dal richiedente dal brevetto EP’444, ottenuti su pazienti trattati giornalmente per dodici mesi con 1 mg o 0.2 mg al giorno, evidenziando un aumento significativo del numero di capelli per ambedue le concentrazioni: da 0 a 60 per la dose 0.2 mg/die e da 0 a 90 per la dose da 1 mg al giorno.

L’altro documento (un articolo di letteratura a nome *Diani*), descriveva la somministrazione della Finasteride su scimmie macaco calve di 0.5 mg di sostanza dimostrando una crescita degli annessi piliferi. L’esperimento veniva fatto su 4 gruppi di scimmie, di cui uno era trattato solo con Minoxidil, uno solo con Finasteride, uno con l’associazione di entrambe le molecole, uno con placebo. Del gruppo trattato con la Finasteride solo quattro su cinque animali rispondevano alla crescita dei capelli, mentre l’ultimo (che corrispondeva ad un bel 20% del gruppo), seppur con livelli diminuiti di DHT nei follicoli capillari, aveva una risposta negativa.

Questo documento dimostra come non esistesse una chiara correlazione fra diminuzione del DHT e aumento della crescita dei capelli. Oltretutto i livelli di crescita di capelli del gruppo trattato con Finasteride erano del tutto simili a quelli in cui veniva utilizzato Minoxidil. In una successiva domanda di brevetto a nome dello stesso Diani, basata sui risultati riportati nell'articolo di letteratura, Diani descriveva una somministrazione topica per eliminare i rischi di effetti sistemici e rivendicava l'uso della Finasteride per la promozione della crescita dei capelli solo in associazione con il Minoxidil. In conclusione i risultati sperimentali di Diani e relativi all'uso della sola Finasteride non erano positivi, e suggerivano a Diani di rivendicare solo l'associazione con Minoxidil e l'uso topico. Oltre al fatto che detti risultati erano stati conseguiti su scimmie macaco e non sull'uomo, cosa che non poteva anticipare o suggerire il regime di dosaggio ottimale utilizzabile sull'uomo.

Dopo emissione da parte dei rispettivi Consulenti Ufficiali di due rapporti di CTU favorevoli alla validità del brevetto EP'444, nelle prime due cause, tutti e tre i produttori di Finestride generica hanno interrotto la produzione e ritirato il prodotto dal mercato e chiesto risoluzione stragiudiziale delle tre cause.

Il brevetto completo è riprodotto di seguito per pronto riscontro del lettore.



(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

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

(54) **METHOD OF TREATING ANDROGENIC ALOPECIA WITH 5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS**

VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON ANDROGENER ALOPECIA MIT 5-ALPHA-REDUKTASE-HEMMERN
TRAITEMENT DE L'ALOPECIE ANDROGENE PAR DES INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA REDUCTASE

- | | |
|--|---|
| <p>(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE
Designated Extension States:
LT SI</p> <p>(30) Priority: 15.10.1993 US 138520
17.03.1994 US 214905</p> <p>(43) Date of publication of application:
07.08.1996 Bulletin 1996/32</p> <p>(60) Divisional application: 97200134.1</p> <p>(73) Proprietor: Merck & Co., Inc.
Rahway New Jersey 07065-0900 (US)</p> <p>(72) Inventors:
• GORMLEY, Glenn J.
Westfield, NJ 07090 (US)
• KAUFMAN, Keith D.
Westfield, NJ 07090 (US)
• STONER, Elizabeth
Westfield, NJ 07090 (US)
• WALDSTREICHER, Joanne
Scotch Plains, NJ 07076 (US)</p> <p>(74) Representative: Cole, William Gwyn
European Patent Department,
Merck & Co., Inc.,
Terlings Park,
Eastwick Road
Harlow, Essex CM20 2QR (GB)</p> | <p>(56) References cited:</p> <p>EP-A- 0 285 382</p> <ul style="list-style-type: none">• J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., vol.74, no.2, 1992 pages 345 - 350 A.R. DIANI 'Hair growth effects of oral administration of finasteride, a 5alpha-reductase inhibitor, alone and in combination with topical minoxidil in the balding stump-tail macaque.'• J. STEROID BIOCHEM. MOL. BIOL., vol.44, no.2, February 1993 pages 121 - 131 T.N. MELLIN 'Azasteroids as inhibitors of testosterone 5alpha-reductase in mammalian skin.'• J. STEROID BIOCHEM. MOL. BIOL., vol.37, no.3, 1990 pages 375 - 378 E. STONER 'The clinical development of a 5alpha-reductase inhibitor, finasteride.'• J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., vol.79, no.3, September 1994 pages 703 - 706 A.L. DALLOB 'The effect of finasteride, a 5alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness.'• J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., vol.74, no.3, 1992 J.D. MCCONNELL 'Finasteride, an inhibitor of 5alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia.' |
|--|---|

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

EP 0 724 444 B1

Figura 3: EP0724444B1

Description

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The dosage regimen utilizing the compounds of the

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

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

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

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

EXAMPLE 1

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

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

EXAMPLE 2

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

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

EXAMPLE 3

Preparation of Human prostatic 5 α -reductase.

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

5 α -reductase assay

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

Inhibition studies

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

1000 nM.

EXAMPLE 4

5 Macrophotography And Global Photography Procedure For Detection Of Hair Growth

A. Macrophotographic Procedure

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

Photographic Procedure:

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

25

1. The haircount area on the patient is prepared as follows: A small (~1mm) dot tattoo is placed at the beginning of the study at the leading edge of the bald area directly anterior to the center of the vertex bald spot, using a commercial tattooing machine or manually (needle and ink). An area approximately one square inch in size, centered at the tattoo at the leading edge of the balding area, is clipped short (~2mm). Cut hairs are removed from the area to be photographed, using tape. Compressed air and/or ethanol wipes may also be used to facilitate removal of cut hairs.

30

2. Magnification: Each lens supplied has a fixed reproduction ratio of 1:1.2.
Aperture: Every photograph is taken at f/22.
Film: T-Max 100 (24 exposure) is used.

35

3. Patient's haircount target area. Three exposures (-2/3, 0, and +2/3 f-stop).

45

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

50

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

Methodology for detection of hair growth is also

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

B. Global Photographic Procedure

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

Photographic Procedure

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

1. Patients will have global photographs taken prior to hair clipping with the head in a fixed position (determined by the supplied stereotactic device). Hair on the patient's head is positioned consistently so as to not obscure the bald area.

2. Magnification: Each lens supplied has a fixed reproduction ratio of 1:6.
Aperture: Every photograph will be taken at f/11.
Film: Kodachrome (24 exposure) is used.

3. Patient's global photographs. Three exposures at zero compensation.

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

EXAMPLE 5

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

Claims

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

is 1.0 mg.

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

Patentansprüche

1. Die Verwendung von 17 β -(N-tert.-Butylcarbamoyl)-4-aza-5-alpha-androst-1-en-3-on zur Herstellung eines Medikaments zur oralen Verabreichung, das zur Behandlung von androgener Alopezie bei einer Person geeignet ist, und bei der die Dosismenge etwa 0,05 bis 1,0 mg beträgt.

2. Die wie in Anspruch 1 beanspruchte Verwendung, bei der die Dosis 1,0 mg beträgt.

3. Die wie in Anspruch 1 oder 2 beanspruchte Verwendung, bei der Alopezie des männlichen Typs behandelt wird.

Revendications

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

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la posologie est de 1,0 mg.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le traitement est celui de l'alopecie hippocratique.

2.2 IL REQUISITO DI ATTIVITA' INVENTIVA

Article 56 EPC

Inventive step

“An invention shall be considered as involving an inventive step if, having regard to the state of the art, it is not obvious to a person skilled in the art. If the state of the art also includes documents within the meaning of Article 54, paragraph 3, these documents shall not be considered in deciding whether there has been an inventive step.”

Un'invenzione è considerata avere attività inventiva se questa, preso in considerazione lo stato della tecnica, non è ovvia “per la persona esperta del settore”.

La valutazione di novità e attività inventiva sono due passi differenti nella procedura d'esame. Si valuta se l'invenzione non è ovvia solo nel momento in cui l'invenzione ha superato l'esame di novità.

2.2.1 Riguardo al concetto di “persona esperta nel settore”¹⁴

La persona esperta nel settore (*The skilled person*) è un professionista esperto nel settore tecnico dell'invenzione. Per definizione l'esperto ha conoscenza esaustiva di tutte le informazioni relative al campo tecnico di riferimento, disponibili alla data rilevante del brevetto, ma moderata capacità di rielaborazione autonoma di queste informazioni e soprattutto moderata capacità inventiva. Pertanto, l'esperto non può di certo essere uno scienziato di spicco o un premio Nobel. La giurisprudenza del Board of Appeal dell'EPO ha descritto questa persona fittizia come un ricercatore medio che ha però accesso a tutto lo stato della tecnica, ha mezzi e capacità normali di lavoro di routine e sperimentazione, si aggiorna e conosce il miglioramento dei mezzi e dei prodotti nel suo settore. Nell'esaminare la domanda di brevetto può attingere alla conoscenza generale comune e a conoscenze in settori limitrofi.

In settori moderni ad alta tecnologia e caratterizzati dalla sovrapposizione di campi tecnici differenti quali le biotecnologie, la bioinformatica o le nanotecnologie, la figura dell'esperto è rappresentata da un team di esperti ognuno competente in uno dei settori di sovrapposizione. La definizione dell'”esperto” del settore è importante

¹⁴ *Guidelines for Examination in the European Patent Office* (November 2016), part G- chapter VII, 3.

nella valutazione della brevettabilità di un'invenzione, poiché la competenza di questa figura fittizia è il termine di confronto nella valutazione di tutti i requisiti di brevettabilità, soprattutto attività inventiva e di sufficienza di descrizione.

2.2.2 Riguardo al concetto di conoscenza generale comune (*common general knowledge*).

Abbiamo detto che la persona esperta nel settore può attingere alla conoscenza generale comune.

Normalmente viene definita come “*common general knowledge*” la conoscenza acquisibile da libri di testo e da monografie, poiché sui libri di testo appare normalmente ciò che è entrato nel bagaglio delle conoscenze comuni di qualsiasi operatore del settore.

Solitamente una singola pubblicazione, quale ad esempio un documento brevettuale o un articolo su un giornale tecnico, non è considerata parte della cosiddetta “*common general knowledge*”.

2.2.3 Esame della “non ovvietà”¹⁵

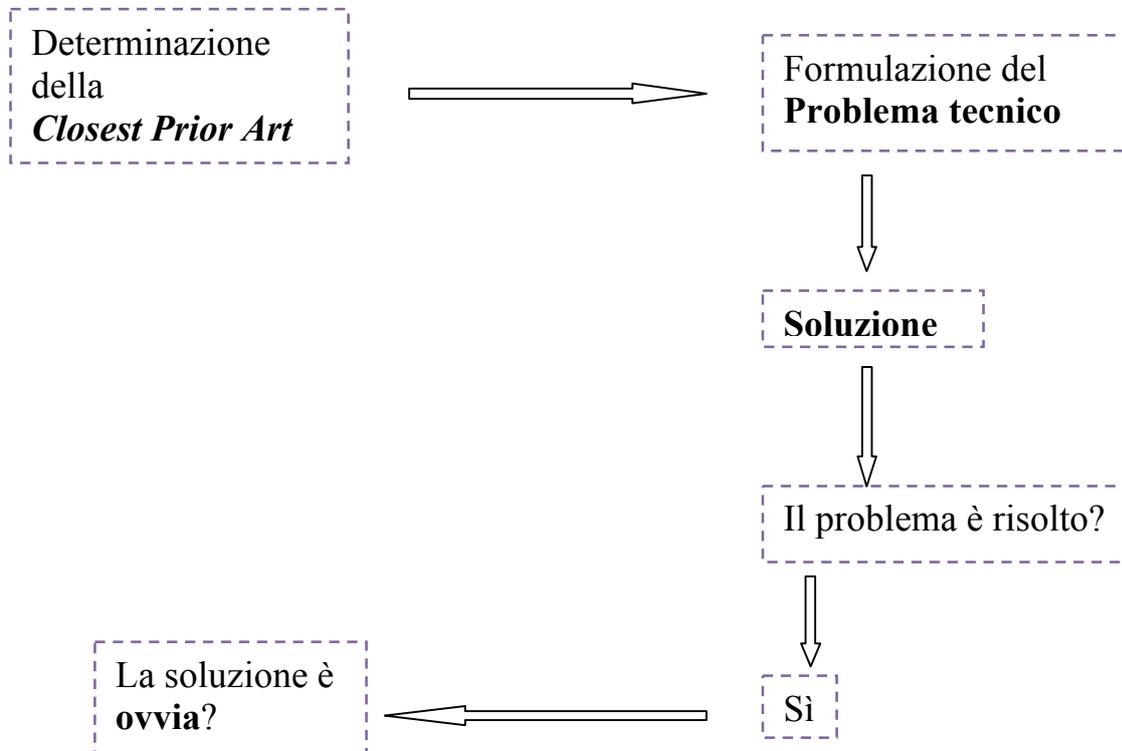
Un'invenzione è dotata di attività inventiva se questa non è ovvia per la persona esperta nel settore.

Per ovvia si intende un concetto che deriva linearmente e logicamente dall'arte anteriore senza apportare alcuno sforzo inventivo.

2.2.4 PROBLEM-AND-SOLUTION APPROACH

Il modello problema-soluzione è illustrato nello schema seguente

¹⁵ *Guidelines for Examination in the European Patent Office* (November 2016), part G- chapter VII



2.2.4.1 *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, cioè il "trampolino" da cui è partito l'inventore per lo sviluppo che ha portato all'invenzione. In pratica si parla del documento di arte anteriore che contiene le caratteristiche più vicine all'oggetto rivendicato. Nella scelta dell'arte anteriore più vicina, la prima considerazione è che essa dovrebbe essere indirizzata ad una finalità simile a quella dell'invenzione o, almeno, appartenere allo stesso settore tecnico o ad un settore tecnico strettamente correlato a quello dell'invenzione rivendicata. In alcuni casi, possono esserci diversi punti di partenza ugualmente validi per la valutazione dell'attività inventiva: ad esempio, se l'invenzione riguarda la seconda applicazione terapeutica di un principio attivo, la *closest prior art* può ugualmente essere un documento che descriva lo stesso principio attivo, ma per una diversa applicazione terapeutica o un

documento che descriva un diverso principio attivo, usato per la stessa applicazione terapeutica.

La *closest prior art* deve essere selezionata tra i documenti anteriori alla data del deposito o alla data di priorità dell'invenzione rivendicata e sulla base dell'interpretazione data dall'esperto del settore.¹⁶

2.2.4.2 Il Problema Tecnico risolto dall'invenzione¹⁷

Il problema tecnico va stabilito in modo oggettivo sulla base delle differenze esistenti tra l'invenzione rivendicata nella domanda di brevetto e quanto descritto nella *closest prior art*.

Per stabilire questo, si pone l'invenzione a confronto con la tecnica nota più vicina. Si identifica la differenza tra i due documenti e l'effetto tecnico risultante da detta differenza. Ebbene il problema tecnico è definito come “il compito di modificare l'insegnamento tecnico dato dalla *closest prior art* in maniera tale da raggiungere lo stesso effetto tecnico prodotto dall'invenzione rivendicata”.

Il problema tecnico non deve necessariamente essere un miglioramento di una tecnica nota, ma può consistere semplicemente in una soluzione alternativa inventiva ad un problema noto e già risolto da differente soluzione; per esempio un prodotto, dispositivo o procedimento alternativi a quelli noti.

È anche importante sottolineare che il “problema tecnico” di cui si parla è il problema tecnico **oggettivo** (*objective technical problem*), cioè quello risultante dal confronto con l'arte anteriore più vicina, e non necessariamente quello che viene presentato dal richiedente nella domanda di brevetto, che è il cosiddetto problema tecnico **sogettivo**, che potrebbe non coincidere con il vero problema tecnico.

Infatti l'esame documentale delle anteriorità (*Search Report*) potrebbe rivelare dei documenti anteriori alla luce dei quali l'invenzione dovrà essere interpretata in una prospettiva differente da quella prospettata dal richiedente nella domanda di brevetto. La riformulazione del problema tecnico oggettivo potrebbe essere meno ambiziosa rispetto all'originale problema tecnico.

¹⁶ *Guidelines for Examination in the European Patent Office* (November 2016), part G- chapter VII, 5.1

¹⁷ *Guidelines for Examination in the European Patent Office* (November 2016), part G- chapter VII, 5.2

2.2.4.2.1 La soluzione: è l'oggetto della rivendicazione indipendente

2.2.4.2.2 Il problema tecnico è stato realmente risolto dalla soluzione proposta?

Partendo dal presupposto che la soluzione è rappresentata dall'oggetto stesso dell'invenzione un ulteriore *step* è quello di chiedersi se il problema tecnico è stato veramente risolto dalla soluzione proposta. Questo passo è particolarmente importante nel settore farmaceutico o in tutti i settori in cui l'oggetto di protezione sia caratterizzato da una attività o da una funzione, e.g. biologica o farmacologica, necessaria per il riconoscimento della brevettabilità. Per esempio, se l'invenzione consiste nell'applicazione terapeutica di una molecola chimica, cioè in un nuovo effetto terapeutico, il conseguimento reale di tale effetto terapeutico sarà la condizione necessaria per accertare che il problema tecnico sia stato veramente risolto dalla proposta soluzione.

Esempi "profetici" o generiche indicazioni verbali 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.

2.2.4.3 la soluzione è ovvia

L'ultima fase dell'approccio problema-soluzione è quello di stabilire se la soluzione è ovvia o meno. Vari criteri vengono applicati per determinare se la soluzione proposta sia o non sia ovvia.

Could-would approach

Viene spesso utilizzato il *could-would approach*.

Nel momento in cui l'esperto del settore debba modificare o adattare la *closest prior art* per arrivare all'effetto tecnico prodotto dall'invenzione rivendicata, la domanda corretta nella valutazione di attività inventiva non è se l'esperto avrebbe potuto (*could*) introdurre tale modifica alla *closest prior art*, ma piuttosto se l'esperto l'avrebbe realmente introdotta (*would*). Solo in questo secondo caso la modifica è considerata ovvia. E ciò avviene solo se esisteva nell'arte anteriore una motivazione o un

incitamento che avesse spinto l'esperto a considerare tale modifica come vantaggiosa per la soluzione del problema tecnico.

Un altro aspetto è la *reasonable expectation of success*. Vale a dire: qualora 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 può avere una "ragionevole aspettativa di successo", poiché le tecnologie, le procedure o gli strumenti per giungere al risultato voluto non erano disponibili, oppure non erano state sperimentate, oppure non erano sicure.

Mentre nell'esame di Novità un solo documento anteriore, deve descrivere tutte le caratteristiche essenziali dell'invenzione come rivendicata, affinché possa essere considerato rilevante, per quanto riguarda l'esame di attività inventiva è possibile combinare gli insegnamenti di due o più documenti anteriori diversi. E' anche possibile combinare un documento anteriore, con la conoscenza generale comune.

COMBINAZIONE vs AGGREGAZIONE e GIUSTAPPOSIZIONE

Al contrario della semplice aggregazione o giustapposizione di due insegnamenti anteriori, il cui effetto risultante è considerato normalmente ovvio, la combinazione di due insegnamenti anteriori implica normalmente attività inventiva poiché non è una semplice e mera addizione di due effetti tecnici, ma questi due effetti uniti portano ad un effetto differente o maggiore, per esempio un effetto sinergico.

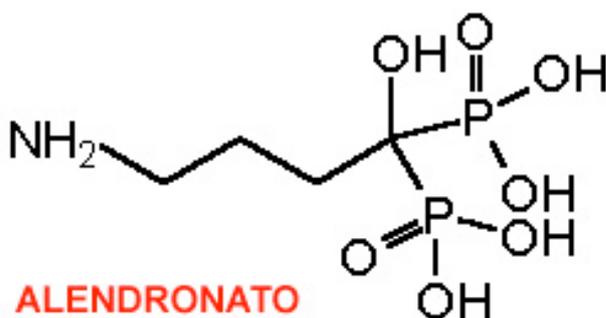
Se un'invenzione è il risultato di una modifica prevedibilmente svantaggiosa della *closest prior art*, allora questa non sarà considerata portatrice di attività inventiva. Ma se un leggero aspetto svantaggioso è accompagnato da un inaspettato vantaggio tecnico, allora l'invenzione può essere considerata non ovvia. Per esempio un nuovo antibiotico può risultare meno attivo su un determinato tipo di batteri rispetto ad un farmaco di riferimento già utilizzato (e brevettato), ma può offrire il vantaggio d'essere attivo anche su batteri resistenti al farmaco di riferimento. Quindi il nuovo antibiotico, pur non risolvendo il problema dell'ottenimento di un farmaco più attivo, risolve quello dell'ottenimento di un farmaco a spettro d'azione più ampio.

INASPETTATO EFFETTO TECNICO Un effetto tecnico inaspettato è sicuramente tra i fattori più indicati per evidenziare la presenza di attività inventiva. Questo effetto però deve derivare dall'oggetto rivendicato, non meramente da aggregazioni di alcune caratteristiche che sono menzionate solo nella descrizione. L'effetto, quindi, deve essere basato su una caratteristica essenziale dell'invenzione, descritta e rivendicata in termini precisi.

INVENZIONI DI SELEZIONE

Le invenzioni di selezione mostrano attività inventiva quando l'oggetto dell'invenzione è selezionato in un intervallo, oppure rappresenta un sotto intervallo di un intervallo già conosciuto e questo oggetto selezionato porta con sé un nuovo effetto tecnico (che potrebbe essere pure il medesimo effetto dell'intervallo più ampio, ma possederne un grado inaspettato). Per lo *step* inventivo, bisogna considerare se la persona esperta avrebbe fatto la medesima selezione o avrebbe scelto lo stesso intervallo nella speranza di risolvere il problema tecnico evidenziato o in prospettiva di qualche miglioramento o vantaggio. Se la risposta è negativa, l'oggetto selezionato possiede attività inventiva.

2.2.4.4 Il caso dell'Alendronato e l'importanza della determinazione del problema tecnico



L'Alendronato rappresenta ancora oggi il farmaco di prima scelta, utilizzato da milioni di pazienti, per il trattamento dell'osteoporosi. La molecola dell'Alendronato ha 4 atomi di carbonio.

La causa fra l'istituto Gentili S.p.a e Trifarma S.p.a. ed altri in merito alla validità del CCP 481 per la protezione dell'Alendronato, evidenzia come sia determinante la corretta formulazione del problema tecnico che l'invenzione si prefigge risolvere e come questo possa essere formulato diversamente in base alle opposte necessità delle parti in causa.

In breve, l'Istituto Gentili e la società Merck avevano mosso contro Trifarma un'azione di contraffazione del brevetto IT 1201087, ulteriormente esteso dal CCP 481, per aver offerto in vendita prima della data di scadenza del suddetto CCP un farmaco equivalente.

Trifarma, invece, chiedeva che venisse ritenuto nullo il CCP 481 per mancanza di attività inventiva.

La *closest prior art* era rappresentata dall'articolo di *Fleisch*, una *review* che descriveva tutte le famiglie note di medicinali difosfonici, citava il Pamidronato (identico all'Alendronato ma con una catena di soli 3 atomi di carbonio) indicandolo come il più attivo e riportava che l'aumento della lunghezza della catena sembrava aumentare l'attività.

Quanto alla tossicità dei bifosfonati era noto che tutti fossero accompagnati da una certa tossicità gastrointestinale. Era anche noto che il Pamidronato era il più attivo ma anche il più tossico e che la tossicità sembrava aumentare con la lunghezza della catena di atomi di carbonio.

CONCLUSIONI

Durante numerose cause parallele, il CCP 481 è stato confermato essere valido.

L'invenzione non era ovvia in quanto l'esperto, dovendo cercare un medicinale più attivo ma meno tossico dei precedenti, avrebbe indirizzato il suo interesse ad altre famiglie di bifosfonati (per esempio etidronato o clodronato), piuttosto che a questa famiglia che era nota essere accompagnata da effetti avversi rilevanti.

Interessante è notare come Trifarma e Gentili avessero definito sia la *closest prior art* che il problema tecnico in maniera differente.

- La *Closest prior art* per Trifarma era lo specifico composto Pamidronato descritto da Fleisch;
- La *Closest prior art* per Gentili era rappresentata dall'articolo di Fleisch del 1981 nella sua totalità, quindi descrivente differenti famiglie di medicinali.

- Il Problema tecnico secondo Trifarma era quello di trovare un nuovo farmaco per l'osteoporosi più attivo del pamidronato;
- Il Problema tecnico per Gentili era quello di trovare un nuovo farmaco per l'osteoporosi con un profilo clinico migliorato rispetto a tutti i medicinali noti, vale dire più attivo, ma meno tossico di tutti i bifosfonati noti.

RIFLESSIONI

Le varie sentenze riconoscevano il merito inventivo dell'Alendronato poiché Gentili aveva superato un pregiudizio tecnico, secondo il quale si pensava che aumentando gli atomi di carbonio aumentasse sì l'efficacia della molecola, ma anche la sua tossicità, per cui l'esperto non avrebbe avuto nessuna ragionevole aspettativa di successo di poter conseguire partendo dal pamidronato o da un altro composto della stessa famiglia un nuovo bifosfonato capace di coniugare un'altissima attività ad una ridotta tossicità.

2.3 APPLICABILITA' INDUSTRIALE

Article 57 EPC

Industrial application

An invention shall be considered as susceptible of industrial application if it can be made or used in any kind of industry, including agriculture.

Un'invenzione deve essere considerata idonea all'applicazione industriale se può essere prodotta o usata in ogni settore dell'industria, compresi l'agricoltura e l'allevamento. Sono pertanto suscettibili di applicabilità industriale non solo le invenzioni riguardanti la preparazione o uso di oggetti concreti quali l'uso di una macchina o la produzione di un articolo, ma tutte le invenzioni utilizzabili dall' "industria" dando al termine il significato più ampio. Per esempio possono essere rivendicate invenzioni che riguardano un processo per disperdere la nebbia o di trasformazione di energia da una forma ad un'altra o ancora che riguardano processi di allevamento di animali o coltivazioni di piante.

Rimangono escluse solo poche tipologie di invenzioni oltre a quelle già ricordate dall'Art. 52 EPC.¹⁸

Per esempio, non possono essere brevettate “invenzioni” il cui funzionamento teorico si scontrerebbe con le leggi fisiche (es. macchine che funzionano attraverso il moto perpetuo).

In ambito farmaceutico, non si riconosce l'applicabilità industriale di trattamenti per un uso personale, privato. Per esempio un trattamento anticoncezionale condotto sull'essere umano non ha applicabilità industriale. Ha però applicabilità industriale il trattamento anticoncezionale sugli animali da allevamento.

Secondo il comma *f* della regola 42 dell'*Implementing Regulations to the Convention on the Grant of European Patents*, qualora non sia ovvio dalla descrizione o dalla natura dell'invenzione, la domanda di brevetto dovrà indicare esplicitamente in che maniera l'invenzione è applicabile industrialmente.¹⁹

¹⁸ Art 52 EPC, comma 2

(2) *The following in particular shall not be regarded as inventions within the meaning of paragraph 1:*

(a) *discoveries, scientific theories and mathematical methods;*

(b) *aesthetic creations;*

(c) *schemes, rules and methods for performing mental acts, playing games or doing business, and programs for computers;*

(d) *presentations of information.*

(3) *Paragraph 2 shall exclude the patentability of the subject-matter or activities referred to therein only to the extent to which a European patent application or European patent relates to such subject-matter or activities as such.*”

¹⁹ Rule 42, *Implementing regulations to the Convention on The Grant of European Patents*

Content of the description

(1) The description shall:

(a) specify the technical field to which the invention relates;

(b) indicate the background art which, as far as is known to the applicant, can be regarded as useful to understand the invention, draw up the European search report and examine the European patent application, and, preferably, cite the documents reflecting such art;

(c) disclose the invention, as claimed, in such terms that the technical problem, even if not expressly stated as such, and its solution can be understood, and state any advantageous effects of the invention with reference to the background art;

(d) briefly describe the figures in the drawings, if any;

(e) describe in detail at least one way of carrying out the invention claimed, using examples where appropriate and referring to the drawings, if any;

(f) indicate explicitly, when it is not obvious from the description or nature of the invention, the way in which the invention is industrially applicable.

(2) The description shall be presented in the manner and order specified in paragraph 1, unless, owing to the nature of the invention, a different presentation would afford a better understanding or be more concise.

Per esempio, in campo farmaceutico e biotecnologico, quando l'invenzione riguarda una sequenza o ad una parziale sequenza di un gene, il requisito generale è che l'applicazione industriale debba essere necessariamente indicata nella domanda di brevetto (*Rule 29*).²⁰

Altre esclusioni dalla brevettabilità

Il corpo umano, in particolare secondo la Regola 29 comma 1 EPC, nelle varie fasi della sua formazione e sviluppo, e la semplice scoperta di uno dei suoi elementi, includendo la sequenza o una parziale sequenza di un gene, non possono costituire invenzioni brevettabili.

Tuttavia, secondo il comma 2 della stessa Regola 29 un elemento isolato dal corpo umano o prodotto attraverso un processo tecnico, compresa la sequenza di un gene (purché ne si indichi l'applicabilità industriale), può costituire una invenzione brevettabile, anche se la struttura di quell'elemento è identica a quella dell'elemento naturale.

Riguardo alle invenzioni biotecnologiche, in particolare, la Legge Italiana ha affrontato un percorso non del tutto lineare che ha previsto in un primo momento una legge autonoma che integrava le disposizioni dalla Direttiva europea 98/44/CE sulle Biotecnologie (D.L.vo 10 gennaio 2006, no. 3), e solo successivamente i principi disposti dalla Direttiva Europea sono stati inseriti nel Codice di Proprietà Industriale con D.L.vo di correzione del 13 agosto 2010, n. 131.

In particolare sono esclusi dalla brevettabilità secondo l'*art81-quinquies*: “a) il corpo umano, sin dal momento del concepimento e nei vari stadi del suo sviluppo, nonché

²⁰ Rule 29, *Implementing regulations to the Convention on The Grant of European Patents*

The human body and its elements

(1)The human body, at the various stages of its formation and development, and the simple discovery of one of its elements, including the sequence or partial sequence of a gene, cannot constitute patentable inventions.

(2)An element isolated from the human body or otherwise produced by means of a technical process, including the sequence or partial sequence of a gene, may constitute a patentable invention, even if the structure of that element is identical to that of a natural element.

(3)The industrial application of a sequence or a partial sequence of a gene must be disclosed in the patent application.

la mera scoperta di uno degli elementi del corpo stesso, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene, al fine di garantire che il diritto brevettuale sia esercitato nel rispetto dei diritti fondamentali sulla dignità e l'integrità dell'uomo e dell'ambiente;

b) le invenzioni il cui sfruttamento commerciale è contrario alla dignità umana, all'ordine pubblico e al buon costume, alla tutela della salute, dell'ambiente e della vita delle persone e degli animali, alla preservazione dei vegetali e della biodiversità ed alla prevenzione di gravi danni ambientali, in conformità ai principi contenuti nell'articolo 27, paragrafo 2, dell'Accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (TRIPS). Tale esclusione riguarda, in particolare:

1) ogni procedimento tecnologico di clonazione umana, qualunque sia la tecnica impiegata, il massimo stadio di sviluppo programmato dell'organismo donato e la finalità della clonazione;

2) i procedimenti di modificazione dell'identità genetica germinale dell'essere umano;

3) ogni utilizzazione di embrioni umani, ivi incluse le linee di cellule staminali embrionali umane;

4) i procedimenti di modificazione dell'identità genetica degli animali, atti a provocare su questi ultimi sofferenze senza utilità medica sostanziale per l'essere umano o l'animale, nonché gli animali risultanti da tali procedimenti;

5) le invenzioni riguardanti protocolli di screening genetico, il cui sfruttamento conduca ad una discriminazione o stigmatizzazione dei soggetti umani su basi genetiche, patologiche, razziali, etniche, sociali ed economiche, ovvero aventi finalità eugenetiche e non diagnostiche;

c) una semplice sequenza di DNA, una sequenza parziale di un gene, utilizzata per produrre una proteina o una proteina parziale, salvo che venga fornita l'indicazione e la descrizione di una funzione utile alla valutazione del requisito dell'applicazione industriale e che la funzione corrispondente sia specificatamente rivendicata; ciascuna sequenza è considerata autonoma ai fini brevettuali nel caso di sequenze sovrapposte solamente nelle parti non essenziali all'invenzione.

2. E', comunque, escluso dalla brevettabilità ogni procedimento tecnico che utilizzi cellule staminali embrionali umane.”

Per la legge italiana, tra le altre cose, è vietato brevettare in ogni caso cellule embrionali.

In Europa, in particolare in Germania, invece si è aperta una nuova strada con il caso tedesco Brüstle.

L'invenzione del professore si riferiva a cellule neuronali, a metodi per la loro generazione a partire da cellule staminali embrionali e al loro utilizzo per il trattamento di deficit neuronali.

La sentenza della corte tedesca riguardo alla causa C 34/10 si è espressa nel senso che la direttiva 98/44 esclude la brevettabilità di un'invenzione qualora si distrugga l'embrione umano ed esclude la brevettabilità di cellule totipotenti.

La domanda che ci si pone quindi è: qualora si trovasse un metodo per estrarre cellule staminali non totipotenti, ma pluripotenti e multipotenti, (dalle quali cioè non si potrebbe generare il corpo umano) senza che venga distrutto l'embrione, sarebbe anche questa un'invenzione non brevettabile?

La legge Italiana esclude totalmente questa possibilità.

Riporto nelle pagine seguenti l'articolo 81-ter, 81-quater e 81-quinquies del in merito alle invenzioni biotecnologiche nel nostro ordinamento.

(Rinvio)

1. Le disposizioni della sezione IV sulle invenzioni industriali spiegano effetto anche nella materia delle invenzioni biotecnologiche, in quanto non siano derogate dalle norme di cui alla Sezione IV bis.

Art. 81-ter

(Definizioni)

1. Ai fini del presente codice si intende per:

- a) materiale biologico: un materiale contenente informazioni genetiche, autoriproducibile o capace di riprodursi in un sistema biologico;
- b) procedimento microbiologico: qualsiasi procedimento nel quale si utilizzi un materiale microbiologico, che comporta un intervento su materiale microbiologico o che produce un materiale microbiologico.

2. Un procedimento di produzione di vegetali o di animali è essenzialmente biologico quando consiste integralmente in fenomeni naturali quali l'incrocio o la selezione.

3. La nozione di varietà vegetale è definita dall'articolo 5 del regolamento (CE) n. 2100/94 del Consiglio, del 27 luglio 1994.

Art. 81-quater

(Brevettabilità)

1. Sono brevettabili purché abbiano i requisiti di novità e attività inventiva e siano suscettibili di applicazione industriale:

- a) un materiale biologico, isolato dal suo ambiente naturale o prodotto tramite un procedimento tecnico, anche se preesistente allo stato naturale;
- b) un procedimento tecnico attraverso il quale viene prodotto, lavorato o impiegato materiale biologico, anche se preesistente allo stato naturale;
- c) qualsiasi nuova utilizzazione di un materiale biologico o di un procedimento tecnico relativo a materiale biologico;
- d) un'invenzione relativa ad un elemento isolato dal corpo umano o diversamente prodotto, mediante un procedimento tecnico, anche se la sua struttura è identica a quella di un elemento naturale, a condizione che la sua funzione e applicazione industriale siano concretamente indicate e descritte. Per procedimento tecnico si intende quello che soltanto l'uomo è capace di mettere in atto e che la natura di per se stessa non è in grado di compiere;

e) un'invenzione riguardante piante o animali ovvero un insieme vegetale, caratterizzato dall'espressione di un determinato gene e non dal suo intero genoma, se la loro applicazione non è limitata, dal punto di vista tecnico, all'ottenimento di una determinata varietà vegetale o specie animale e non siano impiegati, per il loro ottenimento, soltanto procedimenti essenzialmente biologici, secondo le modalità previste dall'articolo 170-bis, comma 6.

Art. 81-quinquies

(Esclusioni)

1. Ferme le esclusioni di cui all'articolo 45, comma 4, sono esclusi dalla brevettabilità:

— 32 —



Figura 4: l'articolo 81-ter, 81-quater e 81-quinquies ,,,,,,,,,,,,,,

a) il corpo umano, sin dal momento del concepimento e nei vari stadi del suo sviluppo, nonché la mera scoperta di uno degli elementi del corpo stesso, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene, al fine di garantire che il diritto brevettuale sia esercitato nel rispetto dei diritti fondamentali sulla dignità e l'integrità dell'uomo e dell'ambiente;

b) le invenzioni il cui sfruttamento commerciale è contrario alla dignità umana, all'ordine pubblico e al buon costume, alla tutela della salute, dell'ambiente e della vita delle persone e degli animali, alla preservazione dei vegetali e della biodiversità ed alla prevenzione di gravi danni ambientali, in conformità ai principi contenuti nell'articolo 27, paragrafo 2, dell'Accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (TRIPS). Tale esclusione riguarda, in particolare:

1) ogni procedimento tecnologico di clonazione umana, qualunque sia la tecnica impiegata, il massimo stadio di sviluppo programmato dell'organismo clonato e la finalità della clonazione;

2) i procedimenti di modificazione dell'identità genetica germinale dell'essere umano;

3) ogni utilizzazione di embrioni umani, ivi incluse le linee di cellule staminali embrionali umane;

4) i procedimenti di modificazione dell'identità genetica degli animali, atti a provocare su questi ultimi sofferenze senza utilità medica sostanziale per l'essere umano o l'animale, nonché gli animali risultanti da tali procedimenti;

5) le invenzioni riguardanti protocolli di screening genetico, il cui sfruttamento conduca ad una discriminazione o stigmatizzazione dei soggetti umani su basi genetiche, patologiche, razziali, etniche, sociali ed economiche, ovvero aventi finalità eugenetiche e non diagnostiche;

c) una semplice sequenza di DNA, una sequenza parziale di un gene, utilizzata per produrre una proteina o una proteina parziale, salvo che venga fornita l'indicazione e la descrizione di una funzione utile alla valutazione del requisito dell'applicazione industriale e che la funzione corrispondente sia specificatamente rivendicata; ciascuna sequenza è considerata autonoma ai fini brevettuali nel caso di sequenze sovrapposte solamente nelle parti non essenziali all'invenzione.

2. E', comunque, escluso dalla brevettabilità ogni procedimento tecnico che utilizzi cellule embrionali umane.

Art. 81-sexies

(Estensione della tutela)

1. La protezione attribuita da un brevetto relativo ad un materiale biologico dotato, in seguito all'invenzione, di determinate proprietà si estende a tutti i materiali biologici da esso derivati mediante riproduzione o moltiplicazione in forma identica o differenziata e dotati delle stesse proprietà.

2. La protezione attribuita da un brevetto relativo ad un procedimento che consente di produrre un materiale biologico dotato, per effetto dell'invenzione, di determinate proprietà si estende al materiale biologico direttamente ottenuto da tale procedimento ed a qualsiasi altro materiale biologico derivato dal materiale biologico direttamente ottenuto mediante riproduzione o moltiplicazione in forma identica o differenziata e dotato delle stesse proprietà.



3. LA CONTRAFFAZIONE: DAI SUOI PRINCIPI GENERALI ALL'AMBITO FARMACEUTICO

In questo capitolo spostiamo la nostra attenzione dai requisiti di brevettabilità al concetto di contraffazione, ai vari tipi di contraffazione e, in particolare, alla contraffazione in ambito farmaceutico.

La competenza dell'*European Patent Office* è limitata esclusivamente al rilascio dei brevetti europei, quindi alla valutazione di brevettabilità dell'invenzione. L'*EPO* effettivamente termina il suo compito con la concessione del brevetto nel caso di esito positivo dell'esame della domanda di brevetto. Al massimo avremo un'ulteriore fase di Opposizione e di Appello, ma anche questi basati sulla validità o meno del brevetto.

Al contrario, gran parte della vita dei brevetti resta invece sotto la responsabilità dei Tribunali nazionali (o europei nel caso dell'UPC riguardo al futuro Brevetto Europeo con effetto unitario) o di determinati organi nazionali che hanno autorità per decidere sia sulla validità del brevetto, sia sull'ipotesi di contraffazione del brevetto stesso. Il titolare del brevetto Europeo è infatti titolare di un “**fascio**” di brevetti nazionali, ciascuno dei quali è soggetto alle leggi ed alla giurisdizione del proprio Stato

Nel giudizio di contraffazione, il Tribunale nazionale partirà però necessariamente dall'analisi delle rivendicazioni, e dalla loro interpretazione come disposto dall'articolo 69 dell'*European Patent Convention* e dal Protocollo sull'Interpretazione dell'Articolo 69 EPC.

Article 69 EPC

Extent of protection

(1) The extent of the protection conferred by a European patent or a European patent application shall be determined by the claims. Nevertheless, the description and drawings shall be used to interpret the claims.

(2) For the period up to grant of the European patent, the extent of the protection conferred by the European patent application shall be determined by the claims contained in the application as published. However, the European patent as granted

or as amended in opposition, limitation or revocation proceedings shall determine retroactively the protection conferred by the application, in so far as such protection is not thereby extended.

Protocol on the Interpretation of Article 69 EPC

Article 1

General principles *Article 69* should not be interpreted as meaning that the extent of the protection conferred by a European patent is to be understood as that defined by the strict, literal meaning of the wording used in the claims, the description and drawings being employed only for the purpose of resolving an ambiguity found in the claims. Nor should it be taken to mean that the claims serve only as a guideline and that the actual protection conferred may extend to what, from a consideration of the description and drawings by a person skilled in the art, the patent proprietor has contemplated. On the contrary, it is to be interpreted as defining a position between these extremes which combines a fair protection for the patent proprietor with a reasonable degree of legal certainty for third parties.

Article 2

Equivalents *For the purpose of determining the extent of protection conferred by a European patent, due account shall be taken of any element which is equivalent to an element specified in the claims.*

Quindi nell'*European Patent Convention* solo l'articolo 69 e il relativo Protocollo di Interpretazione ci offrono strumenti per la valutazione del concetto della contraffazione. In particolare l'articolo 69 definisce che "l'estensione della protezione conferita da un brevetto Europeo o da una domanda di brevetto Europeo deve essere determinata dalle rivendicazioni. Tuttavia, la descrizione e i disegni devono essere usati per interpretare le rivendicazioni." Mentre il Protocollo spiega più chiaramente quanto disposto dallo stesso articolo 69, specificando nell'articolo 1 che l'estensione della protezione non deve essere interpretata come definita rigidamente dal significato letterale dei termini usati nelle rivendicazioni, ma la

descrizione e i disegni devono essere usati come strumento interpretativo delle rivendicazioni.

Quindi ai sensi dell'articolo 69 EPC, l'interpretazione dell'ambito di protezione deve garantire una giusta protezione per il proprietario del brevetto unitamente ad un accettabile grado di certezza del diritto per terze parti.

3.1. AMBITO DI PROTEZIONE

Per parlare di contraffazione dobbiamo prima definire quello che è l'ambito di protezione del brevetto, cioè il perimetro della protezione che, di fatto, viene conferita da un brevetto.

Abbiamo fondamentalmente tre categorie di rivendicazioni:

- Prodotto;
- Attività (metodo, processo, procedimento per produrre qualcosa o per ottenere un effetto);
- Usi.

In linea di principio generale possiamo dire che la rivendicazione di prodotto conferisce una protezione massima e assoluta, non solo sul prodotto stesso ma anche sugli usi e metodi relativi a quel prodotto.

Per quanto riguarda la rivendicazione il procedimento o di metodo, la protezione copre non solamente il metodo o procedimento rivendicato, ma si deve estendere anche ai prodotti direttamente ottenuti da tale procedimento. Per cui possiamo dire che la protezione di tali rivendicazioni (prodotti e attività) si estende oltre al semplice *wording* delle rivendicazioni. Mentre per gli usi, la protezione è limitata al *wording* stesso delle rivendicazioni.

L'estensione decrescente della protezione conferita dalle tre categorie è rappresentata dalla figura sottoriportata.

RIVENDICAZIONI (Ambito di protezione):

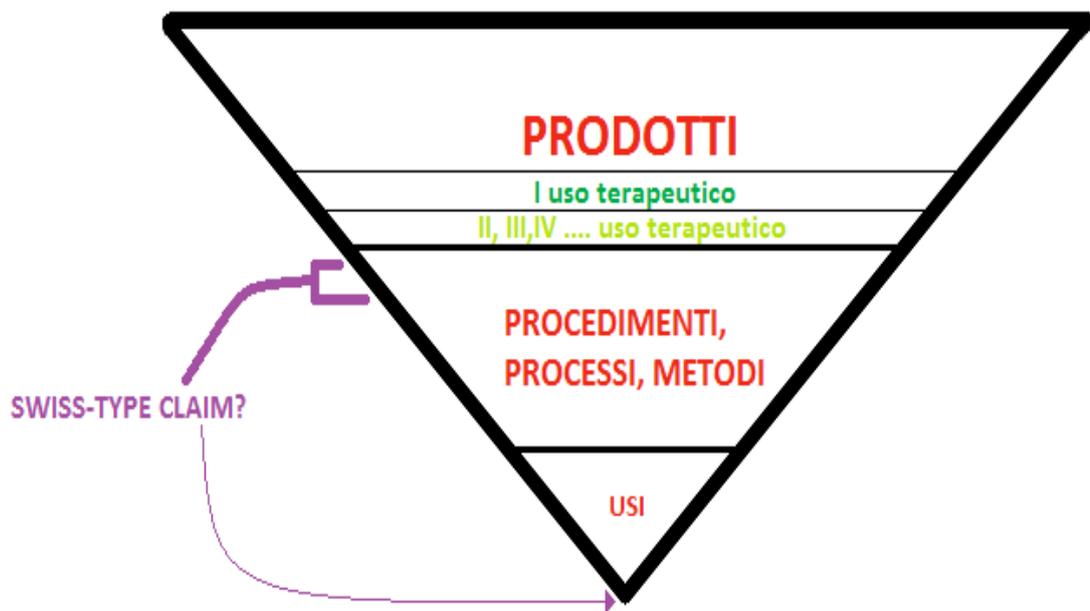


Figura 5: Rappresentazione grafica a piramide rovesciata, indicante l'ambito di protezione delle rivendicazioni.

In ambito farmaceutico, rivendicazioni di prodotto per primo e secondo uso terapeutico si collocano nella parte bassa della sezione dei prodotti, vale a dire offrono una protezione più limitata rispetto a rivendicazioni di puro prodotto. Inoltre, la protezione conferita da una rivendicazione di primo uso terapeutico è più ampia di quella conferita dai successivi usi. Infatti detta rivendicazione protegge genericamente qualsiasi uso terapeutico (*Substance X for use as a medicament*),

mentre le rivendicazioni di secondo o successivo uso terapeutico proteggono solo un uso specifico.²¹

Infine per quanto riguarda la *SWISS TYPE CLAIM* per la protezione della seconda applicazione terapeutica di una sostanza nota, (forma legittimata dalle decisioni dell'*Enlarged Board of Appeal* dell'EPO G3/83, G5/83 e G6/83), questa prevedeva la seguente forma: “*use of a substance X in the manufacturing of a medicament...*” per un nuovo uso terapeutico.

La forma letterale di tale rivendicazione porterebbe al conferimento di questo tipo di rivendicazione alla categoria degli usi, ma di fatto è un vero e proprio procedimento quello rivendicato da essa. Quindi, nonostante la sua difficile collocazione in una categoria “usuale”, possiamo inserire la *Swiss-Type Claim* tra i procedimenti. E' molto importante la sua collocazione, perché, nonostante non si usi più per i nuovi brevetti, la maggior parte dei brevetti farmaceutici ancora in vigore usa questa formula per la rivendicazione del secondo uso terapeutico.

Il *Codice di Proprietà industriale* definisce più specificamente l'estensione della protezione conferita e le limitazioni del diritto del brevetto attraverso gli articoli 66, 67, 68.

3.1.1 L'articolo 66 CPI

1. I diritti di brevetto per invenzione industriale consistono nella facoltà esclusiva di attuare l'invenzione e di trarne profitto nel territorio dello Stato, entro i limiti ed alle condizioni previste dal presente codice.

2. In particolare, il brevetto conferisce al titolare i seguenti diritti esclusivi:

a) se oggetto del brevetto è un prodotto, il diritto di vietare ai terzi, salvo consenso del titolare, di produrre, usare, mettere in commercio, vendere o importare a tali fini il prodotto in questione;

b) se oggetto del brevetto è un procedimento, il diritto di vietare ai terzi, salvo consenso del titolare, di applicare il procedimento, nonché di usare, mettere in commercio,

²¹ Si noti la differenza fra articolo 54 comma 4 in cui utilizza il wording “for use in a method” e l'articolo 54 comma 5 in cui si parla di “for any specific use”, articolo 54 *European Patent Convention*

vendere o importare a tali fini il prodotto direttamente ottenuto con il procedimento in questione.

Il primo punto dell'articolo 66 definisce che i diritti conferiti da un brevetto sono limitati al territorio dello Stato, nonché modellati esclusivamente dalla legge nazionale. Questo implica che un brevetto italiano non tutela in alcun modo il titolare del brevetto all'estero e che il Codice della Proprietà Industriale rappresenta l'unica fonte in materia brevettuale in Italia. Nel caso in cui il titolare del brevetto volesse avere tutela anche all'estero, dovrà ottenere un brevetto in ciascuno degli Stati all'interno dei quali vorrà vedere riconosciuta la propria privativa. Ed in secondo luogo, la tutela conferita negli altri Stati, nei quali sarà stata richiesta la brevettazione, dipenderà dalla legge di ciascuno di detti Stati.²²

Bisogna per altro far notare che l'incipit dell'articolo 66 rappresenta un *unicum* nel suo genere: viene esplicitato che *“i diritti di brevetto per invenzione industriale consistono nella facoltà esclusiva **di attuare l'invenzione e di trarne profitto nel territorio dello Stato**”*. Sappiamo che in realtà il diritto conferito dal brevetto è solo un diritto di esclusiva: escludere terzi della possibilità di attuare l'invenzione brevettata. La disposizione seguente dell'articolo 66, non chiarisce quanto appena affermato, bensì inserisce un ulteriore elemento di confusione. L'articolo afferma infatti: *“entro i limiti ed alle condizioni previste dal presente codice”*. Ciò non risulta essere corretto perché l'autorizzazione ad attuare e commercializzare l'invenzione (vedi medicinali) non viene affatto concessa sulla base del Codice di Proprietà Industriale, ma in realtà dalla legge ordinaria.

Nel secondo punto dell'articolo vengono definiti i diritti esclusivi conferiti dal brevetto:

- qualora l'oggetto sia un prodotto il diritto di esclusiva che abbraccia la vita del prodotto dalla sua preparazione al suo concreto impiego, in tutte le fasi intermedie quali metodo di preparazione, messa in commercio e vendita. La violazione di tale divieto viene definita abitualmente **contraffazione**.
Importante sottolineare il fatto che il prodotto potrebbe essere fabbricato in modi differenti e che potrebbe avere diversi usi. La protezione conferita al

²² G. Ghidini, F. De Benedetti, *“Codice della proprietà industriale- commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione”*, 2006- Editore: Il Sole 24 Ore S.p.A., commento all'articolo 66

prodotto si estende a qualsiasi metodo di produzione e a qualsiasi utilizzo di esso. E' di fatto una protezione assoluta quella conferita al prodotto. Ecco che per le cosiddette "nuovi invenzioni" in ambito chimico-farmaceutico e biotecnologico il discorso di protezione assoluta è dibattuto in quanto è frequente che un certo prodotto possa essere ottenuto attraverso procedimenti di sintesi differenti, oppure utilizzato con finalità differenti, per esempio un nuovo utilizzo *off-label* di un farmaco. Per questo tipo di invenzioni ci sono due correnti di pensiero opposte: c'è chi afferma che anche quest'ambito debba godere di tutela assoluta, c'è invece chi sostiene la tesi della tutela relativa del prodotto, secondo la quale il brevetto debba tutelare il prodotto solo in relazione allo specifico procedimento e allo specifico uso che siano stati descritti o rivendicati.

Altro interessante aspetto che riguarda le "nuove invenzioni" è il brevetto di "formula generale", vale a dire "Markush". Le formule chimiche sono rappresentate da un nucleo fondamentale rappresentato da una figura geometrica a cui sono attaccati tanti sostituenti di vario tipo e di varia lunghezza. La combinazione delle varie variabili e dei diversi sostituenti può portare a milioni di possibili composti. Ecco che i brevetti di formula generale possono essere seguiti da successivi brevetti di selezione, dipendenti, che proteggono un gruppo più limitato di molecole o una molecola specifica che rientra nella formula generale e che può produrre un nuovo effetto o un un effetto terapeutico più marcato, o effetti collaterali meno importanti o nulli.²³

- Qualora l'oggetto sia un procedimento, il diritto di esclusiva sul procedimento si estende sul prodotto, quando questo sia stato direttamente ottenuto tramite il procedimento tutelato dal brevetto.

Qualora il prodotto direttamente ottenuto con il metodo avesse i requisiti di brevettabilità, il titolare della privativa sul procedimento potrà proteggerlo anche con una domanda di brevetto di prodotto.²⁴

²³ A. Vanzetti, *CODICE DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE*, 2013, Giuffrè Editore S.p.A.

²⁴ G. Ghidini, F. De Benedetti, *"Codice della proprietà industriale- commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione"*, 2006- Editore: Il Sole 24 Ore S.p.A., commento all'articolo 66

Il diritto di esclusiva sul procedimento non conferisce però protezione al prodotto quando questo sia ottenuto con un procedimento diverso da quello protetto da brevetto.

Infine sottolineiamo che esistono due i tipi di procedimento brevettabili: il procedimento di produzione di un prodotto/composto e il procedimento per l'ottenimento di un effetto (e.g. procedimento di lavorazione). Nel primo caso la tutela sul procedimento si estende anche al prodotto così ottenuto, nel secondo caso invece abbiamo un procedimento che non sfocia in un prodotto, ma è volto ad ottenere un effetto (pulitura di determinati oggetti, procedimento di misurazione). In quest'ultimo caso il diritto di esclusiva è semplice e si esaurisce con il divieto ai terzi di attuare il procedimento brevettato.

3.1.2 Sull'articolo 67 C.P.I.

1. Nel caso di brevetto di procedimento, ogni prodotto identico a quello ottenuto mediante il procedimento brevettato si presume ottenuto, salvo prova contraria, mediante tale procedimento, alternativamente:

a) se il prodotto ottenuto mediante il procedimento è nuovo;

b) se risulta una sostanziale probabilità che il prodotto identico sia stato fabbricato mediante il procedimento e se il titolare del brevetto non è riuscito attraverso ragionevoli sforzi a determinare il procedimento effettivamente attuato.

2. Ai fini della prova contraria, deve tenersi conto del legittimo interesse del convenuto in contraffazione alla protezione dei suoi segreti di fabbricazione e commerciali.

3. Quando il titolare di un brevetto concernente un nuovo metodo o processo industriale somministra ad altri i mezzi univocamente destinati ad attuare l'oggetto del brevetto, si presume che abbia anche dato licenza di fare uso di tale metodo o processo, purchè non esistano patti contrari.

²⁵L'articolo 67 nasce come precisazione del punto 2 dell'articolo 66 per la difficoltà di individuare con certezza la prova di contraffazione di procedimento rispetto a quella di

²⁵ A. Vanzetti, *CODICE DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE*, 2013, Giuffrè Editore S.p.A.

²⁵ G. Ghidini, F. De Benedetti, *"Codice della proprietà industriale- commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione"*, 2006- Editore: Il Sole 24 Ore S.p.A., commento all'articolo 67

prodotto, in quanto la prova dell'impiego del procedimento da parte del contraffattore non può conseguirsi senza la cooperazione di quest'ultimo, che generalmente non sarà molto propenso a darla. Per cui nell'articolo 67 son state aggiunte due presunzioni che agevolano l'onere della prova che il titolare del brevetto deve soddisfare.

Requisito essenziale è che il prodotto deve essere identico a quello ottenuto tramite procedimento brevettato. Riguardo al concetto di identico, il diritto di brevetto di procedimento si estenderà tanto meno tanto più sarà inteso in termini restrittivi il significato di identico. In realtà la prassi dice che la parola "identico" non deve essere intesa in senso troppo stretto, in particolare ci sarà identità quando i prodotti comparati saranno ritenuti uguali nella percezione del mercato, in relazione alle loro caratteristiche fondamentali o ancora quando l'identità cada sui connotati del prodotto che lo caratterizzano come ottenuto con il procedimento brevettato. In particolare nell'ultimo caso, qualora si riscontrano i connotati del prodotto allora la prova di contraffazione è decisamente fornita.

Per quanto riguarda invece il significato di "direttamente ottenuto da procedimento" anche qui non bisogna cogliere il termine in senso assolutamente restrittivo, in quanto ne risultano facenti parte anche i prodotti che sono stati oggetto di successive lavorazioni superficiali o aggiunte innocue.

La prima presunzione, al punto a), consiste nella novità del prodotto ottenuto con il procedimento brevettato. Il concetto di "prodotto nuovo" non è di facile interpretazione; di certo non deve essere inteso ai sensi dell'articolo 46 CPI o 52 EPC e quindi secondo requisiti di brevettabilità, in quanto qualora fosse nuovo in questo senso il titolare dovrebbe avere cura di depositare un'ulteriore domanda di brevetto rivendicando il prodotto stesso.

La parola novità può essere intesa nel senso che il prodotto ottenuto dal procedimento brevettato sia un prodotto innovativo sul mercato e quindi non ci siano dei prodotti analoghi, in questo caso essendo nuovo non si vede come terzi possano aver individuato un procedimento alternativo a quello brevettato.

La seconda presunzione di prova, riportata al punto b), definisce che vi sia una sostanziale presunzione di contraffazione qualora il titolare del brevetto di procedimento non sia riuscito a dimostrare, pur essendosi adoperato, che il procedimento altrui è volto ad ottenere il prodotto identico a quello protetto da brevetto. Tale presunzione è volta ad attenuare l'onere della prova che incombe sul titolare, il quale deve dimostrare che il prodotto è stato ottenuto adoperando lo stesso

procedimento coperto dalla privativa. Ma qualora vi sia una sostanziale probabilità, ma il titolare non è riuscito a dimostrare la contraffazione, il legislatore ha previsto delle presunzioni *iuris tantum*; nel senso che, non potendo il titolare introdursi nell'azienda al fine di verificare il procedimento svolto, sarà il presunto contraffattore a dover dare prova contraria e dimostrare il procedimento tramite il quale ha ottenuto l'identico oggetto. In questo senso il convenuto in contraffazione, ai sensi del comma 2 dello stesso articolo, non può essere obbligato a svelare i propri segreti di fabbricazione e commerciali.

Per questo dovrà essere raggiunto un equilibrio, caso per caso, tra l'interesse del convenuto a dimostrare la legittimità del proprio agire e quello di mantenere segrete le informazioni industriali e commerciali su cui si basa l'attività imprenditoriale.

Solitamente questo equilibrio viene raggiunto ricorrendo ad un contraddittorio limitato che permetta al convenuto di rivelare le informazioni necessarie al giudice o al consulente d'ufficio in regime di segreto.

Al comma 3 viene riportata una presunzione a favore del convenuto in contraffazione il quale stia legittimamente attuando l'oggetto del brevetto in base ad una licenza stipulata in forma libera. Nel senso che nel momento in cui il titolare del brevetto offre ad un terzo dei mezzi destinati necessariamente ad attuare l'oggetto del brevetto, si presuppone che questo conferimento ammetta anche la licenza di fare uso di tale metodo o processo volto a produrre l'oggetto. Sempre che il titolare della privativa non fornisca prova contraria di ciò.

3.1.3 Articolo 68 CPI

1. La facoltà esclusiva attribuita dal diritto di brevetto non si estende, quale che sia l'oggetto dell'invenzione:

a) agli atti compiuti in ambito privato ed a fini non commerciali, ovvero in via sperimentale;

b) agli studi e sperimentazioni diretti all'ottenimento, anche in paesi esteri, di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco ed ai conseguenti adempimenti pratici ivi compresi la preparazione e l'utilizzazione delle materie prime farmacologicamente attive a ciò strettamente necessarie;

c) alla preparazione estemporanea, e per unità, di medicinali nelle farmacie su ricetta medica, e ai medicinali così preparati, purchè non si utilizzino principi attivi realizzati industrialmente.

(1-bis. Ferma la disposizione del comma 1, le aziende che intendono produrre specialità farmaceutiche al di fuori della copertura brevettuale possono avviare la procedura di registrazione del prodotto contenente il principio attivo in anticipo di un anno rispetto alla scadenza della copertura complementare o, in mancanza, della copertura brevettuale del principio attivo, tenuto conto anche di ogni eventuale proroga.)

COMMA 1bis SOPPRESSO DAL D.L. 24 GENNAIO 2012, N. 1, CONVERTITO CON MODIFICAZIONI DALLA L. 24 MARZO 2012, N. 27.

2. Il brevetto per invenzione industriale, la cui attuazione implichi quella di invenzioni protette da precedenti brevetti per invenzioni industriali ancora in vigore, non può essere attuato, né utilizzato, senza il consenso dei titolari di questi ultimi.

3. Chiunque, nel corso dei dodici mesi anteriori alla data di deposito della domanda di brevetto o alla data di priorità, abbia fatto uso nella propria azienda dell'invenzione può continuare ad usarne nei limiti del preuso. Tale facoltà è trasferibile soltanto insieme all'azienda in cui l'invenzione viene utilizzata. La prova del preuso e della sua estensione è a carico del preutente.

L'Articolo 68 rappresenta le limitazioni del diritto di brevetto. È un articolo estremamente importante. Nei paragrafi successivi del capitolo ci soffermeremo in particolare sul punto 1, il quale rappresenterà il punto di partenza per un commento sui *clinical trials* e sulla contraffazione indiretta.

In breve nel comma uno abbiamo quella che è l'esenzione per uso privato e l'esenzione sperimentale al punto a), al punto b) la *Bolar Clause*, al punto c) l'esenzione galenica. Per quanto riguarda il comma 2, tratta del "brevetto dipendente": un brevetto è dipendente quando l'invenzione che protegge implica necessariamente l'attuazione di una invenzione precedente di un altro brevetto, che risulta essere il brevetto "dominante". Il titolare del brevetto dipendente non potrà né attuare né utilizzare l'invenzione senza il consenso del titolare del brevetto dominante, autorizzazione che può essere manifestata in qualsiasi maniera (comprando l'oggetto del brevetto, pagando le royalties, attraverso una licenza).

Alcuni tipi di invenzione dipendente sono invenzioni di perfezionamento, di traslazione, di combinazione e di selezione.

Il comma 3, invece, tratta del “preuso”, in particolare va a difendere il preuso segreto. Chiunque, nei dodici mesi precedenti alla data di deposito della domanda di brevetto o alla data di priorità, abbia fatto uso nella propria azienda dell’invenzione brevettata, dimostrando di aver prodotto determinate quantità, potrà continuare a produrre quelle determinate quantità ma solo nell’ambito della propria attività d’impresa. L’onere della prova riguardo al preuso è a carico del preutente.

Si deve intendere “preuso” anche un uso non continuativo purchè avvenuto prima dei dodici mesi, ma che di fatto porti ad una attuazione effettiva dell’invenzione, non essendo sufficiente la sola predisposizione dei mezzi necessari ad attuarla o la semplice sperimentazione dell’invenzione medesima come prova del preuso. Infine l’uso deve essere legittimo: non può essere dato nessun diritto a chi abbia sottratto l’invenzione ad altri.²⁶

3.2 LA CONTRAFFAZIONE

Partendo dal presupposto che:

- nell’articolo 52 del *Codice della Proprietà Industriale*, corrispondente di fatto all’articolo 69 dell’*EPC 2000*, viene definito che nelle rivendicazioni è indicato, specificamente, quello che si intende debba formare l’oggetto del brevetto e che i limiti della protezione son determinati dalle rivendicazioni; tuttavia la descrizione e i disegni servono ad interpretare le rivendicazioni;
- gli articoli 66, 67, 68 definiscono l’estensione e le limitazioni del diritto di brevetto;

allora qualora un terzo vada ad attuare l’invenzione che rappresenta l’oggetto delle rivendicazioni, non rispettando quelli che sono i diritti del brevetto, facendo «produzione, uso, messa in commercio, vendita o importazione» dello stesso oggetto senza il consenso del titolare, costui avrà fatto contraffazione del brevetto.

3.2.1 La contraffazione letterale e la contraffazione per equivalenti.

²⁶ A.Vanzetti, *CODICE DELLA PROPRIETA’ INDUSTRIALE*, 2013, Giuffrè Editore S.p.A.

Nell'ambito della contraffazione, andiamo a definire due tipi di contraffazione differenti: la contraffazione letterale e la contraffazione per equivalenti.

3.2.1.1 Dicotomia tra contraffazione letterale e il concetto di novità

LA CONTRAFFAZIONE LETTERALE:

va a caratterizzare la contraffazione da un punto di vista strutturale. Nel senso che noi andiamo a comparare l'oggetto specifico presente in commercio e supposto contraffattore con l'oggetto rivendicato nel brevetto. Ecco che le caratteristiche dell'oggetto contraffattore devono cadere dentro alle caratteristiche rivendicate. In questo caso c'è contraffazione.

CONTRAFFAZIONE LETTERALE

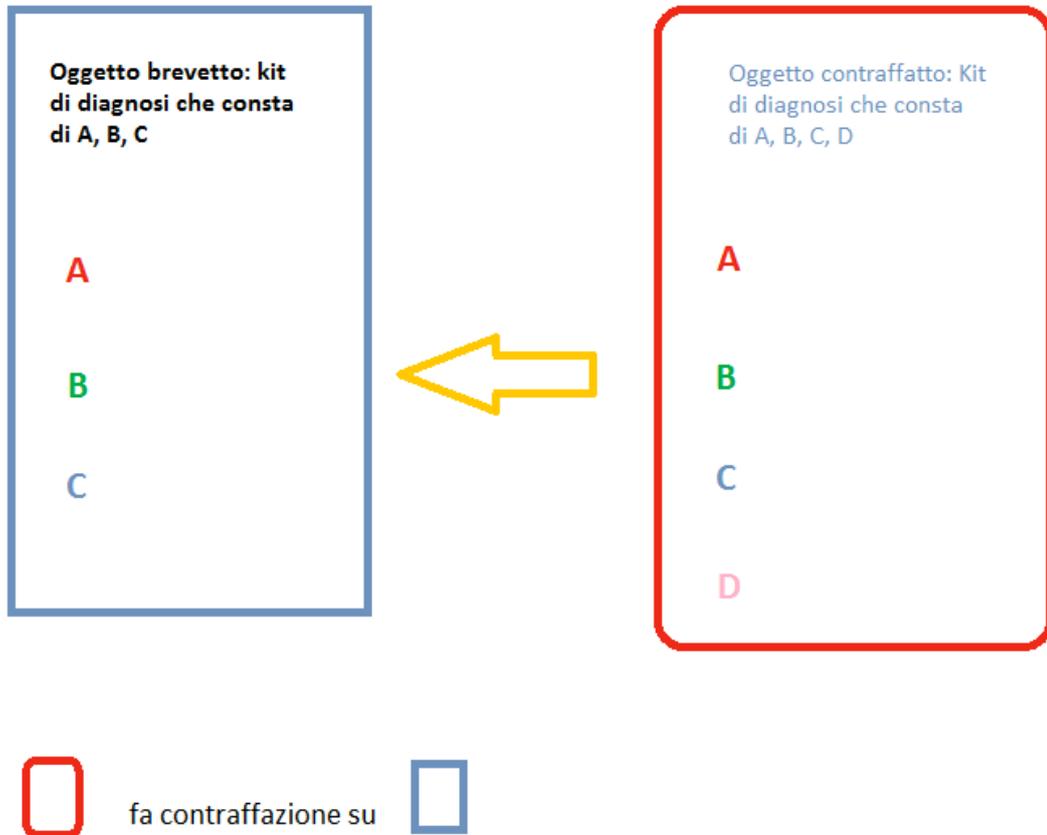


Figura 6: rappresentazione grafica della contraffazione letterale

Interessante è notare allora la dicotomia fra il requisito di novità e la contraffazione letterale. I due concetti sono differenti tra loro, e sono valutati in momenti e circostanze differenti, ma sono anche sovrapponibili e il loro accertamento molto simile.

In entrambi i casi ci troviamo di fronte ad un oggetto sostanzialmente più definito, ma chiaramente uguale in tutte le sue caratteristiche, rispetto all'invenzione protetta dal brevetto. In particolare nell'accertamento della novità, vediamo che l'anticipazione, da parte di un documento anteriore, di un oggetto più specifico va ad annullare il requisito di novità dell'oggetto rivendicato in maniera più ampia nel brevetto. Ugualmente in ambito di protezione conferita e contraffazione delle rivendicazioni, la riproduzione di un oggetto puntualmente definito che ricada nel perimetro rivendicato nella domanda di brevetto rappresenta contraffazione del brevetto. Potremmo dire che l'oggetto contraffatto, qualora fosse stato messo sul mercato, utilizzato, prodotto precedentemente

alla data di deposito della domanda di brevetto o della data di priorità, avrebbe privato il brevetto stesso del requisito di novità.

3.2.1.2 La contraffazione per equivalenti e la dicotomia fra essa e il requisito di attività inventiva

LA CONTRAFFAZIONE PER EQUIVALENTI.

L'equivalenza è un principio ormai acquisito dalla normativa italiana ed europea, come possiamo vedere dal protocollo interpretativo dell'articolo 69 CBE, in particolare nell'articolo 2 in cui si parla di equivalenti. Nell'ambito di protezione conferito da un brevetto Europeo, bisogna tenere conto di ogni elemento che è equivalente ad un elemento specificato nelle rivendicazioni. Lo stesso Codice della Proprietà Industriale ha sostanzialmente recepito l'articolo 69 ed il protocollo interpretativo attraverso l'articolo 52 in cui leggiamo lo stesso identico concetto al comma 3-bis in aggiunta al comma 3 che definisce che la disposizione riguardo ai limiti della protezione determinati dalle rivendicazioni “deve essere intesa in modo da garantire allo stesso tempo un'equa protezione al titolare ed una ragionevole sicurezza giuridica ai terzi”. Proprio su questo punto di equilibrio, risulta difficile andare a definire in maniera precisa quello che è un equivalente rispetto all'oggetto rivendicato.

Tutti i procedimenti sviluppati per la valutazione dell'equivalenza non sono risultati, ad ogni modo, ancora del tutto soddisfacenti. Un certo grado di incertezza è comunque inevitabile.

Sicuramente la giurisprudenza statunitense è stata una delle prime a trattare il concetto di equivalenza. Per l'individuazione dell'equivalenza il modello preso è proprio quello statunitense, il *Triple Identity Test*, formulato poi nei vari paesi con delle sfumature differenti. Secondo questo test ci troviamo di fronte ad un equivalente quando questo rispetto a quello rivendicato:

- risolve lo stesso problema tecnico;
- ottenendo lo stesso risultato;
- con mezzi sostanzialmente uguali, ossia sostanzialmente nello stesso modo.

Riguardo i primi due punti la deduzione di equivalente è del tutto scontata, mentre per quel che riguarda il terzo punto la parola “sostanzialmente” riflette una certa soggettività di giudizio, in quanto permette in ogni caso concreto di proporre argomenti sia a favore della contraffazione sia contro, nella maggior parte dei casi.

Tuttavia questo metodo con molte varianti viene utilizzato in molti Paesi esteri, compresa l'Italia.

In Europa viene utilizzata, o meglio veniva utilizzata, la “Tripla identità” in cui viene definito un equivalente quello che rispetto all’oggetto rivendicato:

- svolge la stessa funzione;
- in relazione allo stesso risultato;
- i due mezzi svolgono la stessa funzione se condividono la stessa “idea di base”, cioè se applicano lo stesso principio nello stesso modo.

Ancora una volta il punto critico è rappresentato dall’ultimo punto, sul concetto ambiguo di “idea di base”. Concetto spesso utilizzato anche nella giurisprudenza italiana in cui si fa riferimento all’ “idea di soluzione”, al “nucleo inventivo protetto” o all’ “insegnamento fondamentale”.

Un ulteriore criterio di valutazione dell’equivalenza è quello della ovvietà della sostituzione. Se la diversità è il risultato di una modifica ovvia, allora sussiste equivalenza.

Ecco che quindi anche in questo caso possiamo identificare una dicotomia: in questo caso fra contraffazione per equivalenti e requisito di attività inventiva.

Qualora si vada a discutere la validità di un brevetto rispetto alla tecnica nota, esso potrà risultare nullo per difetto di attività inventiva rispetto ad un insegnamento anteriore.

Viceversa, se l’oggetto della discussione è un prodotto o un procedimento successivo al brevetto in questione, prodotto non identico, ma simile a quello rivendicato, allora ci troveremo di fronte a contraffazione per equivalenti.

Questo procedimento viene ampiamente utilizzato anche nella giurisprudenza italiana, in alternativa al test di tripla identità o per integrarlo.

È ormai acquisito però che per la valutazione dell’equivalenza bisogna fare esclusivamente riferimento alle sole rivendicazioni, cioè agli elementi che compongono la rivendicazione (i.e *claimed subject-matter*) anche se il contenuto della descrizione è più ampio.

Pertanto chiunque depositi una domanda di brevetto deve assicurare che ciò per cui viene chiesta la protezione sia scrupolosamente e completamente definito nelle caratteristiche della rivendicazione.

In un Paese come il Regno Unito, in cui l'interpretazione del brevetto è storicamente più restrittiva, l'orientamento generale era quello di limitare l'esclusiva piuttosto che estenderla, quindi vigeva il “*what is not claimed, is disclaimed*”.

Tuttavia è comunque ormai accettato in maniera generale che le rivendicazioni, seppur basandoci esclusivamente su quelle nel giudizio di contraffazione, non debbano essere intese in senso esageratamente letterale. È anzi riconosciuto che le rivendicazioni devono essere interpretate oltre il *wording* in un modo che corrisponda al loro scopo. Questo non vuol dire estendere o andare oltre alla definizione del contenuto tecnico, ma la questione è sempre riguardo a cosa l'esperto avrebbe capito che il titolare intendesse utilizzando il linguaggio delle rivendicazioni.

In questo modo un ampliamento o modifica dell'oggetto rivendicato, può essere interpretato come una banale e secondaria differenza e ricadere nel significato dell'elemento di una rivendicazione.²⁷

Un altro problema di dibattito, affrontato dalla giurisprudenza straniera sul quale invece la giurisprudenza italiana non sembra essersi espressa, è quello di stabilire a quale data vada riferito il giudizio di equivalenza: se sulla data di deposito della domanda/ data di priorità o al momento della contraffazione.

Il problema si pone soprattutto per i “nuovi mezzi”, ossia le nuove tecnologie che al momento del deposito della domanda non si conoscevano. In particolare per quei nuovi mezzi che hanno dimostrato svolgere la stessa funzione del mezzo utilizzato nell'invenzione. Ci si chiede se in questo caso, l'utilizzo di queste nuove tecnologie da parte di un terzo possa costituire una contraffazione per equivalenti. La risposta è affermativa nel caso in cui questi “nuovi mezzi” vengano utilizzati come ovvi sostitutivi e quindi vadano a rispecchiare la stessa “idea di base” dell'invenzione come rivendicata. In questa prospettiva, il giudizio di equivalenza della sostituzione verrebbe dunque effettuato “al momento della contraffazione”.

Infine un ultimo tema, che incide sulla valutazione della contraffazione, è quello relativo alle dichiarazioni che il richiedente abbia fatto nel corso della procedura di brevetto, generalmente, per limitare l'ambito di protezione (*disclaimer*). Ci si chiede se a queste dichiarazioni bisogna dare rilevanza al momento di valutazione di contraffazione.

²⁷ S. Hassan, *Equivalenza e interpretazione del brevetto in un'ottica sovranazionale*, estratto da Rivista di Diritto Industriale 2013, Milano, Giuffrè Editore

Negli Stati Uniti esiste la regola definita “*prosecution history estoppel*” o “*file wrapper estoppel*”, che attribuisce rilevanza alle dichiarazioni del richiedente. La “*file history*” negli Stati Uniti è infatti molto importante, rappresenta una “*intrinsic evidence*” per l’interpretazione di un brevetto; ecco perché assume una certa rilevanza al momento di analisi di contraffazione.

In Europa ci sono opinioni contrastanti. In Germania, ad esempio, si sostiene, riguardo al metodo statunitense, che le affermazioni e i comportamenti del richiedente di un procedimento amministrativo di concessione del brevetto stesso siano irrilevanti ai fini dell’interpretazione dell’ambito di esclusiva del brevetto medesimo. In Inghilterra la *House of Lords* ha negato valore a queste dichiarazioni, anche se non mancano decisioni inglesi che contrariamente hanno fatto riferimento alla “*prosecution history*” presso l’EPO.

Anche in Italia, seppur in pochi casi, ci son state opinioni contrastanti. Il Tribunale di Roma ha negato importanza alle dichiarazioni affermando che:

- risultano importanti solo nel momento in cui sono riportate nei testi compresi nel fascicolo brevettuale;
- in generale non possono considerarsi rilevanti perché introducono “un elemento prettamente volontaristico” non coerente con le regole di interpretazione brevettuale.²⁸

²⁸ Si guardi il commento sopra all’articolo 52 di A.Vanzetti, *CODICE DELLA PROPRIETA’ INDUSTRIALE*, 2013, Giuffrè Editore S.p.A.

CONTRAFFAZIONE PER EQUIVALENTI

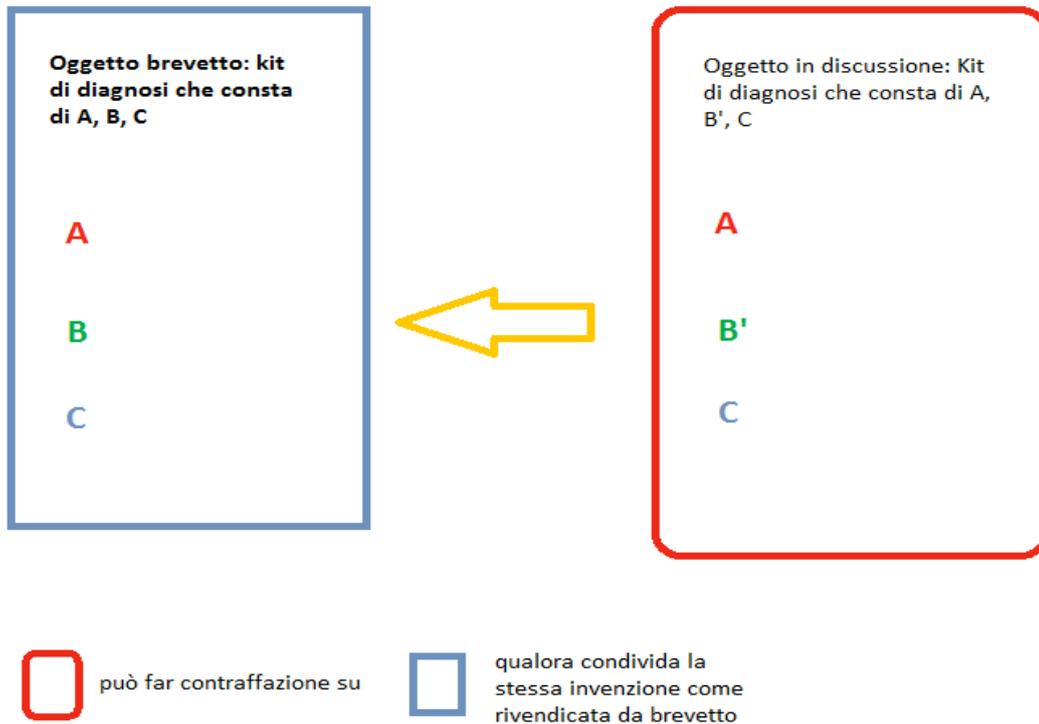


Figura 7: rappresentazione grafica di contraffazione per equivalenti

IL CASO EPILADY- REMINGTON

In Italia ha giocato un ruolo decisivo il metodo di Tripla Identità, in particolare facendo leva sul “concetto inventivo”, nella decisione italiana relativa al noto caso **Epilady**, riguardo al brevetto europeo 101656.

Il brevetto protegge un apparecchio depilatore basato su una molla elicoidale, il cui movimento rotatorio producendo un movimento continuo delle spire, porta allo strappo dei peli dalla pelle del soggetto.

Il prodotto in contestazione era un apparecchio depilatore, **Remington**, la cui molla era sostituita da un cilindretto in gomma munito di fessure trasversali.

Il tribunale, pur riconoscendo alcuni vantaggi del Remington rispetto ad Epilady, ha constatato una innegabile analogia di funzionamento fra i due e la sussistenza di comunanza di idea inventiva. Remington rappresenta un caso di contraffazione per equivalenti.

Il caso Epilady-Remington ha dato vita a numerose decisioni fra loro contrapposte in tutta Europa.²⁹

DUE ESEMPI IN AMBITO FARMACEUTICO E DIAGNOSTICO

- 1) il primo caso è rappresentato dal brevetto europeo 148605: brevetto risalente al 1983 che si basa sulla scoperta della sequenza aminoacidica dell'eritropoietina (EPO), della sequenza del gene dell'eritropoietina ed include una rivendicazione avente come oggetto “un polipeptide ricombinante avente in parte o in tutto la conformazione strutturale o primaria dell'eritropoietina umana o di scimmia... E caratterizzato dal fatto di essere il prodotto dell'espressione di una sequenza di **DNA esogeno**”.

Il prodotto in contestazione era eritropoietina ottenuta utilizzando **DNA endogeno** di cellule umane, previo inserimento di una **sequenza di controllo esogena**.

Il caso fu oggetto di un acceso dibattito nel Regno Unito. Il tribunale aveva indicato la sussistenza di contraffazione. Di opinione contraria invece erano state invece prima la corte di appello e poi la *House of Lords*. In particolare la House of Lords pone il problema sul concetto di generalizzazione delle rivendicazioni ed in questo caso sostiene che non si possano avere significati più ampi riguardo ad “una sequenza di DNA esogeno, codificante per EPO” che possano comprendere “una sequenza di DNA endogena, codificante per EPO”. Ci si chiede soprattutto se l'esperto del settore avrebbe inteso la descrizione in modo sufficientemente generale da includere la nuova tecnologia usata nel prodotto supposto contraffatto. La conclusione è che l'esperto non avrebbe potuto intendere la rivendicazione in un senso così generale da comprendere un'attivazione genica, per cui il prodotto in questione non fa contraffazione per equivalenti su quello protetto da brevetto.

- 2) Il secondo caso è rappresentato dal brevetto europeo 178978 che riguarda la diagnosi dell'AIDS, risalente alle fasi iniziali di studio e ricerca in questo campo (1984). Il brevetto riporta la sequenza completa dell'RNA del virus (prima chiamato LAV poi HIV), e rivendica un modo per diagnosticare in vitro

²⁹ S. Hassan, *Equivalenza e interpretazione del brevetto in un'ottica sovranazionale*, estratto da Rivista di Diritto Industriale 2013, Milano, Giuffrè Editore

l'infezione attraverso il riconoscimento di un frammento dell'HIV. A differenza dei precedenti metodi di diagnosi, secondo la titolare, questo metodo era più sensibile e più versatile dei precedenti in quanto andava a riconoscere l' RNA e non le proteine del virus.

Più precisamente il metodo di diagnosi è basato sull'impiego di una sonda caratterizzata da un frammento (lambda 19) di DNA che riconosce l' RNA per la sua ibridizzazione con esso.

Il prodotto in contestazione era un kit di diagnosi dell'AIDS attraverso il riconoscimento dell'RNA del virus. Non veniva utilizzata però una sonda caratterizzata da DNA clonato, ma frammenti ottenuti artificialmente mediante sintesi, costituiti in parte da DNA e in parte da RNA.

La titolare del brevetto, seppur riconoscendo la diversità fra i frammenti contestati e lambda 19, chiedeva una maggiore protezione in quanto la sua invenzione sarebbe stata da lei considerata pionieristica.

La sua richiesta è stata respinta in tutti e tre i gradi di giudizio. In particolare la corte di appello ha ritenuto che il brevetto non avesse nemmeno carattere pionieristico in quanto esisteva già prima l'idea generale di andare ad individuare il virus attraverso il suo RNA. Appunto per questo la titolare aveva dovuto limitare le rivendicazioni del brevetto. La cassazione ha confermato che la teoria dell'equivalenza non poteva trovare sussistenza in questo caso.³⁰

3.2.1.2.1 Un caso italiano di contraffazione per equivalenti: il drospirenone e il suo intermedio IDROX

E' riportato di seguito un breve commento riguardo ad una decisione italiana in merito alla contraffazione per equivalenti.

Ancora una volta la giurisprudenza italiana sembra soffermarsi sul concetto di "idea generale", senza limitarsi a ciò che viene definito dalla rivendicazione stessa. In questo caso, come vedremo, la decisione finale della cassazione in merito alla sussistenza di contraffazione per equivalenti solleva qualche perplessità riguardo al metodo di giudizio e alla mancanza di complete spiegazioni riguardo ad esso.

³⁰ S. Hassan, *Equivalenza e interpretazione del brevetto in un'ottica sovranazionale*, estratto da Rivista di Diritto Industriale 2013, Milano, Giuffrè Editore

In particolare, la Corte di Cassazione, con sentenza n.24658/2016 del 2 dicembre 2016 ha posto fine al contenzioso che si protraeva ormai da anni fra Industriale Chimica S.R.L. e Bayer Pharma Aktiengesellschaft. Il caso si presta a discussione in merito a due argomenti: la brevettabilità degli intermedi e il giudizio di contraffazione per equivalenti in Italia.

Industriale Chimica aveva depositato una domanda di brevetto, divenuta poi brevetto (EP 222), concernente la produzione di drospirenone, finalizzato alla preparazione di farmaci contraccettivi.

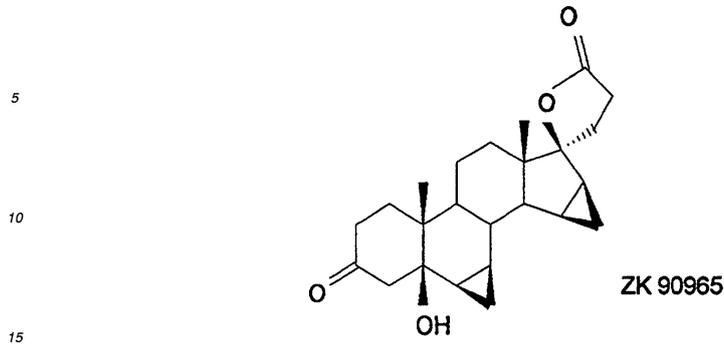
Nel 2005 aveva aperto il contenzioso con Bayer Pharma presso il Tribunale di Torino chiedendo che venisse dichiarata la parziale nullità della porzione italiana del brevetto europeo EP 0918791 (EP 791), concernente sempre un metodo di produzione del drospirenone e antecedente al brevetto EP 222, in relazione alle rivendicazioni 2 e 4. Bayer Pharma a sua volta aveva resistito alla domanda e, in via riconvenzionale, aveva chiesto che venisse accertata la presenza di contraffazione di EP 222 sul proprio brevetto.

LE RIVENDICAZIONI 1 e 2 di EP 791

La rivendicazione uno prevede l'effettuazione di una idrogenazione di ZK34506 e ZK 92836, quindi un'ossidazione in presenza di **Sali di rutenio** come catalizzatore a IDROX (intermedio in questione), con separazione successiva dell'acqua per arrivare alla formazione di drospirenone.

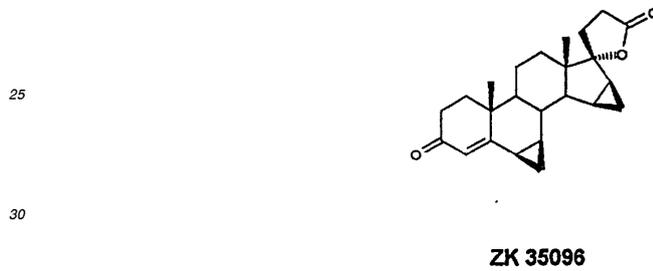
Mentre la rivendicazione 2 protegge l'intermedio IDROX.

EP 0 918 791 B1



3. Verfahren zur Herstellung von Drospirenon nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** im erhaltenen Produkt weniger als 0,2% Verunreinigung an dem Isolacton ZK 35096

20



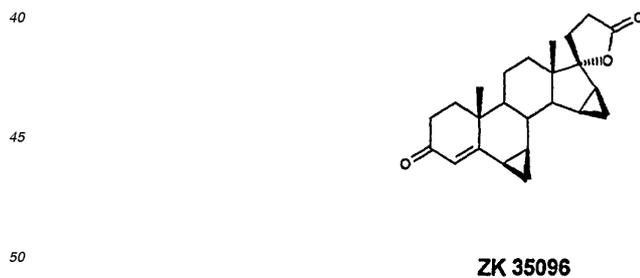
30

und dem durch sauren Angriff auf die 6,7-Methylengruppe entstandenen 6,7-Ringöffnungsprodukt enthalten sind.

35

4. Drospirenon erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** weniger als 0,2% Verunreinigung an dem Isolacton ZK 35096

40



50

und dem durch sauren Angriff auf die 6,7-Methylengruppe entstandenen 6,7-Ringöffnungsprodukt enthalten sind.

55

Claims

1. A process for the production of Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbol-

Figura 8: rivendicazioni di EP 0918791

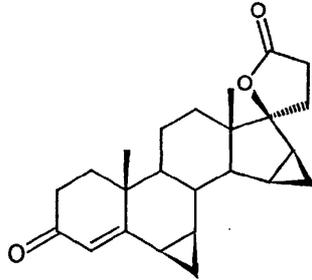
EP 0 918 791 B1

actone, DRSP)

5

10

15



DRSP

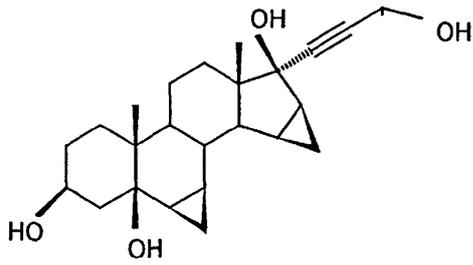
20

comprising, catalytically hydrogenating 17α-(3-hydroxy-1-propynyl)-6β,7β;15β,16β-dimethylene-5β-androstane-3β,5,17β-triol (ZK 34506)

25

30

35



ZK 34506

40

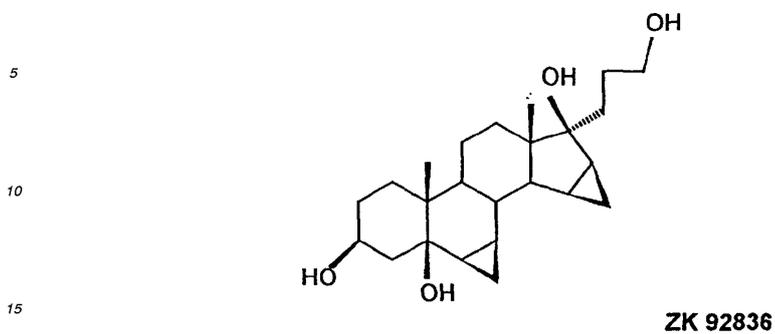
into 17α-(3-hydroxy-1-propyl)-6β,7β;15β,16β-dimethylene-5β-androstane-3β,5,17β-triol (ZK 92836)

45

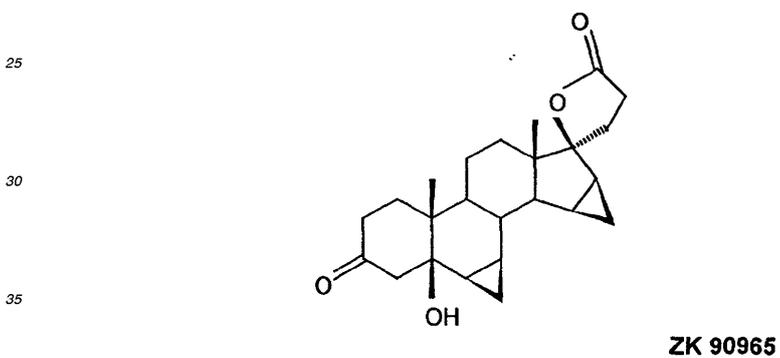
50

55

EP 0 918 791 B1



20 oxidising the latter in the presence of ruthenium salt to form 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



40 and dehydrating the latter.

2. 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)

45

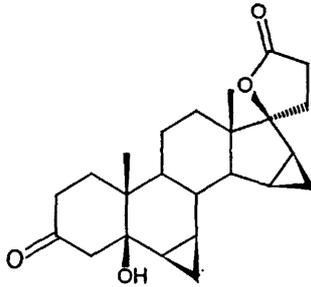
50

55

EP 0 918 791 B1

5

10



15

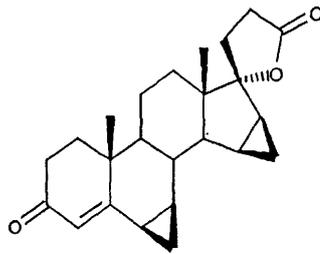
ZK 90965

20

3. A process for the production of Drospirenon according to claim 1, **characterised in that** the resulting product comprises less than 0,2% of the contaminants isolactone ZK 35096

25

30



35

ZK 35096

40

and the ring-opened product formed by the acid-catalysed ring-opening reaction of the 6,7-methylene group.

4. Drospirenon obtainable according to claim 1, comprising less than 0,2% of the contaminants isolactone ZK 35096

45

50

55

Il Tribunale di Torino ha escluso l'equivalenza ritenendo che i due procedimenti fossero profondamenti diversi per due motivi: per la differente scelta del catalizzatore di ossidazione (sali di rutenio in EP 791 contro composto organico TEMPO in EP222) e per la differente fase procedimentale finale. Per quanto riguarda l'ultimo punto infatti si sottolinea che il prodotto coperto da EP 791 è ottenuto attraverso un ultimo *step* di disidratazione, mentre nel brevetto di Industriale Chimica l'ottenimento del prodotto avviene grazie all'aggiunta di acido protico. Inoltre si rileva anche che il processo di Industria Chimica sia monofasico al contrario di quello di Bayer Pharma: infatti in EP222, ottenuto per idrogenazione il metilenpropanololo (triolo), lo si ossida con un adatto agente ossidante in un solvente organico in presenza di TEMPO (catalizzatore organico), con formazione temporanea dell'intermedio IDROX che però non viene separato, ma convertito con un procedimento in una sola fase in drospirenone per azione di acido protico.

Non sussiste nel primo grado di giudizio ipotesi di contraffazione per equivalenti.

Bayer Pharma ha poi proposto appello che la Corte d'Appello di Torino ha accolto accertando che il brevetto EP 222 costituisca contraffazione per equivalenti della rivendicazione uno del brevetto EP 791. La Corte ha ritenuto che il brevetto EP 222 di Industria Chimica non costituisca contraffazione diretta EP 791, dal momento che nel primo la sintesi di drospirenone era ottenuta non attraverso sali di rutenio, ma dal composto TEMPO, ma tuttavia la semplice sostituzione del catalizzatore, senza alcun concreto effetto sul procedimento di produzione, desse luogo a contraffazione per equivalenti della rivendicazione 1.

La Corte giudica anche l'ottenimento di un prodotto finale di maggior purezza (attraverso il processo del brevetto di Industrial Chimica), non necessitante di ulteriore purificazione con cromatografia, non incisivo in maniera significativa sulle caratteristiche del processo di produzione del drospirenone perché non influisce sui passaggi fondamentali di IDROX e sua trasformazione in drospirenone.

Industriale Chimica ha proposto ricorso per cassazione. La Cassazione ha confermato quanto stabilito dalla Corte d'Appello secondo cui Industriale Chimica deve essere

considerata aver contraffatto per equivalenti la rivendicazione 1 del brevetto Bayer Pharma.

Da sottolineare, inoltre, che in tutti e tre i gradi di giudizio sia stata dichiarata l'invalidità della rivendicazione 2. Ancora una volta sottolineando come in Italia sia molto difficile riuscire a brevettare intermedi di sintesi.

In particolare l'intermedio IDROX non poteva essere brevettato perché parte integrante di un'invenzione di procedimento e quindi i caratteri di novità, attività inventiva e applicabilità industriale coincidono con quelli del procedimento brevettato, per l'appunto incentrato sulla produzione di drospirenone attraverso IDROX. In pratica, l'intermedio non può essere brevettato in quanto non risulta avere di per sé una **“funzione autonoma”** e **“un'utilità concettuale separabile”** dal procedimento di sintesi che conduce alla sintesi del drospirenone; diverso sarebbe stato il giudizio se IDROX fosse stato impiegato anche nel processo di altri prodotti finali.

In conclusione, sembra ormai superata in molti Paesi d'Europa la valutazione della contraffazione per equivalenti sulla base del concetto della stessa “idea inventiva generale” applicata, mentre sembra senz'altro più congruo limitarsi a ciò che viene riferito nelle rivendicazioni.

In questo caso nella rivendicazione 1 è espressamente definito che il catalizzatore utilizzato è rappresentato da sali di rutenio, diverso rispetto al catalizzatore organico TEMPO utilizzato da Industria Chimica. Il processo di Industria Chimica sembra poi mostrare ulteriori differenze (è monofasico) e vantaggi (si ottiene drospirenone più puro).

Bisogna anche dire che se la Corte avesse ammesso la brevettabilità della rivendicazione 2 del brevetto EP 791 sarebbe stato più facile identificare la contraffazione diretta del brevetto EP222 su quello di Bayer Pharma (in quanto viene utilizzato lo stesso IDROX), senza ricorrere a questo complicato giudizio di contraffazione per equivalenti.

3.2.1.2.2 Sopra il brevetto EP 0 311 541: ipotesi di contraffazione per equivalenti

Il sotto-paragrafo pone in esame l'ipotesi di contraffazione per equivalenti, attraverso la commercializzazione in Italia del kit BioMerieux "Mycoplasma IST 2", nei confronti della porzione italiana del brevetto EP 0 311541 dal titolo "*Procédé de numération, de dépistage et identification des mycoplasmes en général e urogénitaux en particulier*".

IL BREVETTO (DBV)

L'oggetto di brevetto è un procedimento di numerazione, rivelazione ed identificazione di micoplasmi. Tale procedimento si basa sull'attività enzimatiche dei micoplasmi, vale a dire attività ureasica per *Ureaplasma urealyticum* e arginina decarbossilasica per *Mycoplasma hominis* o *fermentis*. Grazie a questa attività enzimatica i micoplasmi sono in grado di metabolizzare i rispettivi substrati, cioè urea per *Ureaplasma* e arginina per *Mycoplasma h. o f.* con conseguente produzione di ammoniaca.

La produzione di ammoniaca provoca la variazione del pH del mezzo di coltura dei micoplasmi, precisamente l'innalzamento dei valori di pH. Aggiungendo al mezzo di coltura un indicatore di pH si potrà controllare o seguire l'attività enzimatica dei micoplasmi in coltura attraverso il cambiamento di colore del liquido nel quale avviene il processo, cambiamento dovuto al viraggio dell'indicatore.

Il tempo più o meno esteso per il viraggio dell'indicatore darà una misura della carica dei micoplasmi nel campione.

Sfruttando questo procedimento dell'invenzione si è in grado di rilevare la quantità di micoplasmi nel prelievo dal paziente sottoposto al saggio, ed in particolare se tale quantità sia superiore o inferiore a livelli patologici, quindi se sia o non sia clinicamente rilevante.

Questo risultato viene raggiunto attraverso un'opportuna standardizzazione del tipo e della concentrazione dei substrati e dei componenti nutritivi del terreno di coltura e di diluizione che permette il viraggio dell'indicatore di pH, entro un tempo pre-determinato, solo se sono presenti delle quantità sovra-patologiche di micoplasma nel campione analizzato; al contrario l'assenza del viraggio dell'indicatore di pH entro lo stesso tempo pre-determinato è indicativo della presenza di quantità sotto-patologiche di Micoplasmi.

Il risultato viene preso prendendo nota del tempo corrispondente al viraggio degli indicatori, e quindi permettendo di apprezzare il tempo esatto corrispondente al viraggio.

Le rivendicazioni 1 fino alla 9 son rivendicazioni di procedimento, mentre la rivendicazione 10 è una rivendicazione di applicazione, vale a dire di uso. Il brevetto non contiene rivendicazioni di prodotto.

RELAZIONE DI CONSULENZA TECNICA D'UFFICIO RIGUARDO LA CONTRAFFAZIONE

Partiamo dal fatto che la società *Diffusion Bacteriologie du Var S.a.* (DBV) è la titolare del brevetto europeo in questione regolarmente convalidato in Italia con numero IT 50855BE91. La società *International Microbio Sas* è licenziataria e produttrice-distributrice del kit diagnostico attuativo di tale brevetto, kit detto “Mycofast”, mentre la società *Diagnostic International Distribution Spa* è distributrice in Italia del kit in questione.

Esse rappresentano la parte attrice della causa in questione.

La società *BioMerieux Italia Spa* con sede a Roma è importatrice in Italia dalla casa madre francese BioMerieux, ai fini della commercializzazione, del kit diagnostico denominato “**Mycoplasma IST 2**” per la diagnosi di micoplasmi urogenitali, assieme alla società *Maringo Italia Srl* ugualmente distributrice in Italia del kit.

Esse rappresentano la parte convenuta della causa in questione.

Il Giudice Istruttore, pone come oggetto della causa l'accertamento dell'esistenza di contraffazione della porzione italiana del brevetto DBV attraverso la commercializzazione in Italia del kit Mycoplasma IST 2 nonché l'accertamento di validità del brevetto in oggetto.

Riportiamo in seguito la risposta dell'esperto nominato Consulente Tecnico d'Ufficio nella seguente causa.

Partiamo dal presupposto che in Francia il Tribunale di prima istanza di Lione riconosceva la validità del brevetto DBV e l'esistenza di contraffazione di tale brevetto

attraverso commercializzazione del Kit Mycoplasma IST. La validità era valutata essenzialmente in riferimento alla sola divulgazione di Escarguel e ad un precedente Kit.

Il Tribunale giungeva alle conclusioni cancellando dallo stato della tecnica anteriore l'articolo di Escarguel applicando un principio giuridico che non esiste né nella legge brevetti francese, tantomeno in quella italiana ed Europea. Vale a dire il cosiddetto "periodo di grazia", che prevede che durante l'anno precedente al deposito del brevetto, l'inventore possa pubblicare la propria invenzione senza che questa sia considerata anteriorità (principio che si applica solo negli Stati Uniti).

Dopo un iter piuttosto lungo la Corte di Appello di Parigi riconosceva la validità del brevetto DBV, considerando come sola anteriorità l'articolo di Escarguel che implicava, secondo la Corte, una lettura continua dei risultati, mentre il brevetto DBV implica una sola lettura ad un tempo predefinito.

Quanto all'ipotesi di contraffazione la Corte decideva di ricorrere a consulenza tecnica per chiarire i vari aspetti tecnici del problema.

Nonostante il consulente tecnico del tribunale avesse dato un parere di non contraffazione del brevetto in oggetto, la Corte di Appello di Parigi con sentenza del 5 maggio 2004 riconosceva l'esistenza di contraffazione attraverso la commercializzazione di Mycoplasma IST, in quanto attribuiva al procedimento rivendicato da BDV delle caratteristiche essenziali.

Nella relazione il CTU in una prima parte, esplica in maniera esaustiva come il procedimento in esame soddisfi i requisiti di novità rispetto alla pubblicazione di Escarguel, in quanto il documento anteriore non presenta alcuna dichiarazione riguardo alla standardizzazione, elemento essenziale del procedimento.

Successivamente afferma che il seguente brevetto non contiene il requisito di attività inventiva. E per farlo non solo inserisce il documento di Escarguel, ma anche quello di Bloomster, che né la Corte francese tantomeno l'EPO avevano inserito nelle anteriorità.

Bisogna quindi fare una breve digressione riguardo questi due documenti:

Escarguel descrive due kit diagnostici, "*Mycoplasma All'in*" e "*Myco Screen*".

Ambedue utilizzano gli stessi reattivi usati nel saggio descritto nel brevetto in oggetto, vale a dire due cupole contenenti l'una urea ed indicatore (rosso di fenolo), l'altra

arginina e lo stesso indicatore, tutti in forma disidratata, un mezzo di diluizione e crescita detto A3 ed un terreno di coltura semisolido a base di geloso detto A7. *MycoScreen* implica un procedimento quasi del tutto identico a quello rivendicato nella rivendicazione uno del brevetto, inoltre Escarguel fa notare la più alta sensibilità della cupola urea nella quale si osserva viraggio per cariche di *Ureaplasma u.* uguali o superiori a 10^3 , quando il viraggio nella cupola di arginina avviene non prima di 48h a partire da concentrazioni batteriche superiori a 10^4 . Il metodo MycoScreen, come detto dallo stesso Escarguel, permette esclusivamente un'identificazione "biochimica", cioè di interesse biologico, non clinico.

Bloomster tratta un lavoro molto vicino nel quale si intende discutere sulla correlazione tra la concentrazione di micoplasma (solo *Ureaplasma u.*) e il tempo di viraggio dell'indicatore. In un grafico sono rappresentati in ascisse i tempi necessari al viraggio dell'indicatore ed in ordinate un parametro che riflette il cambio di colore dovuto al viraggio dell'indicatore (l'assorbanza a 554nm).

Il grafico contiene tre curve sigmoidali corrispondenti a tre concentrazioni diverse e decrescenti (10^5 , 10^4 , 10^3) di micoplasma nell'inoculo. Con uno specifico brodo, gli autori osservano dopo circa 18 ore dall'inoculo un fortissimo viraggio per valori maggiori di 10^4 CFU/ml e nessun viraggio per valori minori di 10^3 CFU/ml.

Riguardo al concetto di attività inventiva, il CTU sottolinea che il procedimento rivendicato è un procedimento che adotta tutte le caratteristiche del kit MycoScreen descritto da Escarguel e lo modifica in maniera tale da renderlo capace di dare risultati di rilevanza medico/terapeutica e non solo biologica.

Il CTU ritiene che Escarguel stesso suggerisca all'esperto la strada da seguire, in quanto Escarguel stesso già attribuisce una certa capacità di valutazione quantitativa al sistema cupola.

Quindi il miglioramento del kit era una scelta abbastanza ovvia.

Inoltre l'esperto, secondo il CTU, sarebbe stato anche indirizzato da documenti dell'arte anteriore dei quali non poteva non essere a conoscenza, fra questi anche Bloomster, pubblicazione comparsa più di sei anni prima della data di priorità del brevetto.

Secondo il CTU, Bloomster dimostrava che il tempo di viraggio è dipendente, con relazione inversamente proporzionale, al tasso di ureaplasmi presenti nel campione. Più alto è il tasso, più veloce è il viraggio. Le cinetiche di reazione enzimatiche per le

differenti concentrazioni, fra l'altro, son sufficientemente spaziate da permettere il riconoscimento a partire da rispettivi tempi di viraggio. Il tempo 18/20 ore può essere considerato il tempo che discrimina tra un tasso di Ureaplasmi patologico (10^4 - 10^5) e un tasso non patologico (10^3).

Il CTU riconosce che Bloomster non descrive ancora un procedimento di diagnosi, ma solo uno studio teorico. Tuttavia questo studio si colloca nel settore dei metodi diagnostici di micoplasmi e soprattutto i risultati offrono la base teorica per l'allestimento di un metodo diagnostico per micoplasmi.

Nel suo lavoro Bloomster non considera la reazione enzimatica tra *Mycoplasma hominis* e l'arginina. Tuttavia l'esperto intuisce che le leggi della cinetica enzimatica evidenziate da Bloomster non sono esclusive dell'Ureaplasma, ma si applicano in generale.

L'esperto confrontato con il problema tecnico sopra identificato avrebbe trovato nell'insegnamento di Bloomster le istruzioni a modificare il kit Mycoscreen descritto da Escarguel e produrre il procedimento secondo la rivendicazione 1 senza esercitare alcuna attività inventiva.

IPOTESI DI CONTRAFFAZIONE

Il CTU risponde all'ipotesi di contraffazione, pur sottolineando che la risposta sarebbe ridondante nel momento in cui il brevetto non soddisfi il requisito di attività inventiva, e quindi non sia valido.

La parte resistente sull'ipotesi afferma che ci sono differenze fondamentali tra quanto definito nelle rivendicazioni del brevetto DBV e la tecnologia messa in atto da Biomérieux.

Nel Kit *Mycoplasma IST2* è affrontato in maniera del tutto differente il problema di modulare la crescita di Micoplasmi al fine di ottenere un viraggio dell'indicatore a tempo prestabilito.

Biomérieux utilizza inibitori della crescita (sostanze ben differenti dagli elementi nutritivi) in quantità precise e ben definite (cloruro di ammonio per Ureaplasma, azide di sodio per *Mycoplasma hominis*).

L'aggiunta tarata di inibitori di un sistema complesso (inibitori + elementi nutritivi), per la predeterminazione del tempo di viraggio in presenza di numero definito di

micoplasmi, è soluzione diversa e alternativa rispetto alla soluzione proposta dal brevetto.

Un'altra sostanziale differenza posta dalla parte resistente è che il sistema Biomerièux contiene in un unico contenitore i 2 substrati (urea + arginina), mentre il brevetto mantiene i due substrati separati, ognuno in un contenitore.

Nella seconda memoria di parte Resistente viene sottolineata marcatamente la non equivalenza fra i due controlli di crescita.

La parte ricorrente invece nella prima memoria tecnica offre un'accurata descrizione del Kit Mycoplasma IST2 ed esegue un'analisi comparativa tra le singole caratteristiche del procedimento rivendicato nel brevetto DBV e le caratteristiche del kit Biomerieux.

Nella seconda memoria tecnica, viene sottolineato come quelle che la parte resistente sottolinea come differenze fondamentali siano in realtà delle mere modifiche non sostanziali per il procedimento sottolineato.

Secondo l'attrice la presenza di inibitori di crescita nel mezzo di coltura contenente il sistema inibitori insieme ad elementi nutritivi è irrilevante e non esclude che gli elementi nutritivi debbano essere standardizzati per ottenere l'effetto voluto, come previsto dalla rivendicazione uno del brevetto.

Secondo, riguardo alla presenza contemporanea dei due substrati nello stesso mezzo liquido di diluizione nel kit Mycoplasma IST2, viene detto che il testo della rivendicazione uno del brevetto DBV non esclude che il primo substrato ed il secondo substrato contengano contemporaneamente tanto l'urea che l'arginina, come nel caso del kit.

Riponendo lo schema utilizzato dal CTU nella relazione di consulenza tecnica, descrivo in breve il kit Mycoplasma IST Biomerieux.

Esso si presenta sottoforma di scatola contenente diversi kit diagnostici e il foglietto illustrativo.

Il kit associa un brodo di coltura selettivo, per garantire la crescita dei Micoplasmi, ad un supporto solido costituito da 22 cupole come indicate nell'esperimento di Escarguel. La presenza di substrati specifici, arginina e urea, e l'indicatore rosso di fenolo permette di visualizzare il cambiamento di colore in caso di coltura positiva.

Dopo l'inoculo, il brodo viene distribuito nelle cupole della galleria e si ottiene in maniera simultanea l'identificazione (presenza o assenza di Ureaplasmi e Micoplasmi),

la conta indicativa (quindi se siamo a concentrazioni sovra-patologiche o sottopatologiche) e la sensibilità nei confronti di 9 diversi antibiotici.

I risultati vengono letti:

- Per la cupola 4 alla 24° ora dall'inizio del saggio,
- e per tutte le altre cupole alla 24° e 48° ora dall'inizio del saggio.

Il viraggio dell'indicatore dal colore giallo al colore rosso indica:

- nelle cupole da 1 a 3 la presenza di Micoplasmi nel campione.
- Nelle cupole 4 e 5 la presenza di una concentrazione nel campione sovrapatologica
- Le cupole seguenti indicano un'eventuale sensibilità dei Micoplasmi ad antibiotici

CONSIDERAZIONE FINALE DEL CTU

Il presupposto è che nelle rivendicazioni del brevetto DBV non è rivendicato alcun prodotto, cioè rivendicazioni che proteggano un kit diagnostico, ma contiene solo rivendicazioni di procedimento.

Per cui il Kit in esame potrà costituire contraffazione al brevetto DBV solo nel caso in cui l'uso di tale kit sia espressione dell'idea inventiva che sta alla base del procedimento brevettato (contraffazione per equivalenti).

La fase di comparazione per l'ipotesi di contraffazione fra brevetto e kit può avvenire solo per analisi della cupola 4 e 5 del Kit Biomerieux, cioè dalla fase di numerazione. Prima di tutto il metodo del kit non può essere considerato come una realizzazione o evoluzione del concetto inventivo del procedimento DBV, visto che il CTU ha dimostrato precedentemente come il brevetto non soddisfi i requisiti di attività inventiva.

Al contrario il CTU sostiene che il metodo Biomerieux ed il procedimento DBV rappresentano realizzazioni applicative **differenti, indipendenti ed ovvie** dello stesso insegnamento di base offerto da Bloomster e realizzato grazie alla conoscenza del procedimento biologico di Escarguel.

Il procedimento DBV e il metodo Biomerieux presentano tra l'altro differenze sostanziali seppur ovvie, ma non trascurabili nella realizzazione dell'insegnamento dell'arte anteriore.

La prima differenza è concettuale ed è rappresentata dal fatto che il brevetto DBV prevede una tempistica di osservazione dei risultati che permetta di annotare il tempo

reale corrispondente al viraggio dell'indicatore, mentre il procedimento di uso del kit prevede una o due letture singole esattamente alla 24° e 48° ora. Per cui nel caso del kit il viraggio potrebbe essere precedentemente avvenuto, oppure potrebbe dover ancora avvenire, mentre il procedimento DBV pone l'obiettivo più specifico di individuare esattamente il punto di viraggio.

La seconda differenza consiste nei mezzi usati per modulare i tempi di crescita dei micoplasmi (in DBV sono substrati ed elementi nutritivi, nel kit sono inibitori della crescita).

Infine una terza differenza: separazione in DBV contro co-presenza dei substrati enzimatici nello stesso reagente nel kit.

Quindi, non può sussistere ipotesi di contraffazione per equivalenti per il kit Mycoplasma IST Biomerieux nei confronti del procedimento rivendicato dalla frazione italiana del brevetto DBV.

Tribunale ordinario di Roma

Sez. IX civile

Sezione Specializzata nella materia della Proprietà Industriale ed Intellettuale

Il G.D.

Premesso che:

- con ricorso, ex artt. 81 e 83 L.I. e 700 c.p.c., presentato (Avv.ti Prof. Giuseppe Sena, Pala Tarchini, Giancarlo Del Corno e Francesco Samperi) *ante causam*, in data 11/11/2004, le società Diffusion Bactériologie du Var s.a. (di seguito, DBV), con sede in Asnières (Francia), titolare del brevetto europeo n. 311.541, depositato in data 20/9/1988, con rivendicazione di due priorità francesi risalenti al 29/9/1987 ed al 7/21/1988, e concesso in data 11/9/1991, avente come titolo *"procedimento di numerazione, rivelazione ed identificazione di micoplasmi in generale, urogenitali in particolare"*, brevetto esteso anche all'Italia, con deposito della sua traduzione in lingua italiana, ex art. 4 DPR 32/1979, International Microbio sas, con sede in Signes (Francia), quale licenziataria e produttrice-distributrice del kit diagnostico, attuativo di tale brevetto, denominato "Mycofast", e D.I.D. Diagnostic International Distribution spa (di seguito, DID), con sede in Milano, quale distributrice in Italia del kit in questione, hanno chiesto, in danno della BioMérieux Italia spa, con sede in Roma, quale importatrice in Italia, dalla casa madre e capogruppo francese BioMérieux, ai fini della commercializzazione, del kit diagnostico denominato "Mycoplasma IST 2", per la diagnostica di micoplasmi urogenitali, e della Marigo Italia srl, con sede in Napoli, distributrice insieme alla prima del suddetto kit in Italia, provvedimenti cautelari di sequestro dei campioni del kit "Mycoplasma IST 2", e di inibitoria della commercializzazione, offerta in vendita, fornitura a terzi e reclamizzazione del suddetto kit diagnostico, con fissazione di una penale per ogni violazione del provvedimento emanando ed ogni giorno di ritardo nella sua esecuzione e pubblicazione dello stesso provvedimento su periodici e quotidiani;
- nel ricorso cautelare, le ricorrenti hanno dedotto che: 1) il suddetto brevetto europeo n. 311.541 consiste in un metodo per *"numerare batteri appartenenti al genere dei micoplasmi e segnatamente i batteri denominati "Ureaplasma urealyticum", "Mycoplasma hominis" e "Mycoplasma fermentis", che prevede "una reazione enzimatica tra un terreno di crescita liquido per i micoplasmi, utilizzato anche come mezzo di diluizione del campione da analizzare, ed un substrato comprendente urea disidratata (ed arginina disidratata), in presenza di un indicatore di pH colorato anch'esso disidratato, in cui il tasso di risposta enzimatica è monitorato, prendendo nota del tempo occorrente al viraggio di colore degli indicatori di pH" e per il quale "in presenza di quantità calibrate di nutrienti e substrati specifici per i micoplasmi, il viraggio dell'indicatore di pH, ad un tempo determinato, avviene solo se sono presenti quantità patologiche di micoplasmi nel*



Figura 9: Ordinanza del Tribunale ordinario di Roma consultabile in *Darts-189-186-A-it*

campione analizzato...con la semplice visualizzazione del colore ad un tempo predeterminato"; 2) la validità del brevetto, concesso dall'Ufficio Europeo dei Brevetti, a seguito di rigoroso esame dei requisiti di brevettabilità, è stata riconosciuta, in un lungo procedimento giudiziario svoltosi in Francia, sia dalla Corte d'Appello di Parigi sia dalla Corte Suprema, con rigetto della domanda di nullità avanzata dalla BioMérieux s.a. relativamente alla porzione francese del suddetto brevetto europeo, con sentenze del 6/12/2000 della Corte d'Appello di Parigi (doc.to 5) e del 19/10/1999 e del 3/12/2002 della Cour de Cassation (doc.ti 6 e 14); 3) la sussistenza della contraffazione del suddetto brevetto europeo nel prodotto BioMérieux, kit diagnostico denominato "Mycoplasma IST 2", è stata accertata, sempre in Francia, in una recente pronuncia della Corte d'appello di Parigi del 5/5/2004 (doc.to 9), con pronuncia di inibitoria all'ulteriore commercializzazione in Francia di tale kit diagnostico; 4) malgrado la capogruppo BioMérieux s.a. avesse dichiarato che la Microbio avrebbe cessato la commercializzazione del kit Mycoplasma, il kit risulta ancora venduto in Italia e pubblicizzato anche sul sito Internet della Marigo Italia;

- disposto il contraddittorio tra le parti sull'istanza cautelare, si sono costituite, all'udienza del 9/12/2004, la BioMérieux Italia spa e la Marigo Italia srl (Avv.ti Luca Trevisan, Gabriele Cuonzo e Giuseppe Cerulli Irelli), chiedendo il rigetto del ricorso cautelare, per difetto del *periculum in mora*, risultando documentato che l'attività asseritamente contraffattoria è stata dalle stesse società posta in essere, anche sul territorio italiano, da lungo tempo, dagli anni 1993, 1995 e 1998, ed essendo stato proposto ricorso in Cassazione avverso la sentenza della Corte d'Appello di Parigi del maggio 2004, indicata dalle ricorrenti, e del *fumus boni iuris*, eccependo la nullità del brevetto europeo (come riconosciuto peraltro, in Francia, dalla Corte d'Appello di Lione nella sentenza del 6/2/1997, doc.to 21), per predivulgazione ad opera dello stesso inventore (il Dr. Escarguel), in un articolo apparso su Spectra Biologie n. 87/2 del marzo/aprile 1987, in cui si dava atto anche del fatto che a quella data era già disponibile sul mercato il prodotto Mycoplasma, della stessa DBV (doc.ti 22 e 23 e 25/29), nonché per carenza di attività inventiva, a causa (oltre che delle anteriorità di cui sopra) anche delle anteriorità costituite dal kit della Diagnostics Pasteur (doc.ti 30 e 31), dall'articolo di G.K. Masover et al in Journal of Bacteriology del febbraio 1974 (doc.to 32), dallo studio a firma di Pucell et al apparso su Journal of Bacteriology del luglio 1966 (doc.to 36) e dall'articolo apparso sul Journal of Clinical Microbiology del marzo 1981 (doc.to 37), e l'assenza di contraffazione, essendovi differenze rilevanti nel kit diagnostico BioMérieux, frutto di autonoma attività inventiva della stessa;

- le parti hanno depositato memorie autorizzate sino al 24/1/2005 e sono state sentite all'udienza del 27/1/2005;



- con ordinanza emessa in data 16/2/2005, il giudice designato ha rilevato anzitutto che l'istanza cautelare non poteva essere rigettata per insussistenza del *periculum in mora*, come sostenuto dalle resistenti, per il solo fatto che l'attività in contestazione era stata posta in essere da lungo tempo (cinque o dodici anni) e che solo nel dicembre 2004 le ricorrenti avevano azionato, in Italia, la tutela cautelare del loro diritto di privativa industriale, relativamente alla porzione italiana del brevetto europeo, atteso che: "1) da un lato, le misure tipiche cautelari dettate in materia industriale dal RD 1127/1939 e succ.mod. (artt. 81 e 83) necessitano, come presupposto, del *periculum in mora*, non coincidente necessariamente con il pericolo "imminente di un pregiudizio irreparabile", richiesto dall'art.700 c.p.c. per la misura generale ed atipica del provvedimento d'urgenza, ma consistente nell'esigenza di bloccare, a fronte di un'asserita contraffazione in atto, il pericolo di sviamento di clientela tendenzialmente irreversibile, i cui danni siano di difficile quantificazione; 2) dall'altro lato, non possono essere imposti limiti temporali alla reazione del soggetto titolare della privativa, non essendo stata assoggettata tale tutela, in sede cautelare, dei diritti di brevetto ad alcuna decadenza ricollegata al trascorrere del tempo (T.Torino 19/5/2000, GADI 2001, 4224; T.Monza 10/4/2002, D.I., 2003, 46; T.Roma 4/6/2003); 3) nella specie, peraltro la prolungata mancata reazione in Italia della titolare del brevetto DBV non può fare presumere una sostanziale tolleranza dell'attività illecita altrui o un disinteresse verso la stessa, considerato che in Francia, ove hanno sede sia la DBV, titolare del brevetto europeo (con priorità francese), sia la BioMérieux, capogruppo e produttrice del kit costituente contraffazione, importato in Italia dalla BioMérieux Italia, si è svolto un lungo contenzioso giudiziario, dal 1994 (e non si è ancora esaurito, per quanto dedotto dalle stesse resistenti)";

- nella suddetta ordinanza, il giudice designato ha rilevato altresì che l'istanza cautelare non poteva, allo stato essere respinta, in punto di *fumus boni iuris*, considerato che: "1) il brevetto europeo, introdotto dalla Convenzione di Monaco del 5/10/1973, gode indubbiamente, rispetto al brevetto nazionale italiano (per il cui rilascio l'UIBM non effettua alcun controllo sullo stato della tecnica né alcuna verifica sulla novità del trovato), di una presunzione di validità, a fronte dell'ecceppita nullità, c.d. forte, essendo effettuato dagli organi tecnico-giurisdizionali dell'UEB un esame preventivo, con valutazione ed istruttoria sia sullo stato della tecnica esistente al momento della domanda sia sulla novità intrinseca ed estrinseca del trovato, per cui, nella fase cautelare, improntata a cognizione sommaria, è stato ritenuto che detto brevetto europeo rappresenti, nel giudizio prognostico di sussistenza del diritto brevettale, un riferimento privilegiato, anche prevalente rispetto a pareri *pro veritate* allegati dalle parti avversarie (T.Milano 11/5/1978; T.Milano 22/11/1993, GADI 2998; T.Milano 22/3/1997, R.D.I. 1998, II, 302; C.C.10388/1997); 2) tuttavia, nella fattispecie, da un lato, il procedimento amministrativo di rilascio del brevetto europeo DBV



non è stato seguito da una procedura di opposizione avanti alla Divisione di opposizione dell'Ufficio Europeo Brevetti (essendo stata l'unica opposizione proposta ritirata dall'opponente, con conseguente estinzione della procedura sin dall'8/7/1993, doc.to 4 ricorrenti) e, dall'altro lato, il rilascio del brevetto europeo, anche se presuppone un esame preventivo dello stato della tecnica nota, può non costituire un elemento univoco e decisivo ai fini della concessione di una misura cautelare, soprattutto alla luce di motivate e contrapposte deduzioni tecniche, in relazione alle quali appare opportuno l'espletamento di una apposita consulenza tecnica d'ufficio, che può essere espletata anche nella presente fase cautelare a cognizione sommaria; 3) trattandosi inoltre di brevetto europeo - che consiste tuttavia pur sempre in un *fascio di brevetti nazionali*, corrispondenti ai paesi prescelti dal depositante, in quanto l'estensione territoriale degli effetti della registrazione europea non determina la nascita di privative unitarie sovrastatali, ma solo di diverse esclusive, disciplinate autonomamente secondo le regole sostanziali vigenti in ciascun paese designato, essendo la protezione del brevetto europeo, in ciascuno degli Stati contraenti richiesti dal titolare, corrispondente in tutto e per tutto alla protezione in quello Stato accordata al brevetto nazionale, e potendo, di conseguenza, anche la nullità del brevetto europeo essere pronunciata dalle competenti autorità giurisdizionali nazionali, per la porzione relativa, secondo la legislazione nazionale al momento in vigore in ciascuno Stato, sia pure solo per una delle cause previste dalla Convenzione sul Brevetto Europeo - la decisione sulla nullità del brevetto europeo (e tanto più quella sulla contraffazione), emessa da un giudice nazionale, non produce effetto per gli altri paesi il cui il brevetto riceve tutela e le decisioni emesse da giudici nazionali che abbiano riconosciuto la validità del brevetto, pur avendo un indubbio rilievo ai fini della formazione del convincimento, possono essere liberamente valutate da altro giudice nazionale”;

- è stata pertanto disposta una “CTU al fine di accertare, esaminati gli atti di causa ed i documenti prodotti (anche quelli relativi al contenzioso francese), acquisita ogni documentazione utile dalle parti, ai sensi dell'art.77 L.I., ed effettuati tutti gli esperimenti ed accertamenti necessari: 1) l'ambito di protezione, tenuto conto della descrizione e delle rivendicazioni, della frazione italiana del brevetto europeo, sopra descritto, nella titolarità della DBV; 2) se detto brevetto possa essere considerato *nuovo*, secondo la novità c.d. estrinseca, riferita allo “stato della tecnica”, e la novità c.d. intrinseca (o *originalità*), relativa, sempre con riguardo allo stato della tecnica, esistente all'epoca della domanda, alla sua “non evidenza” “per un tecnico medio del settore pertinente”, secondo la legislazione nazionale vigente, tenuto conto, in particolare, delle anteriorità e della asserita predivulgazione ad opera dell'inventore Escarguel, indicate dalle resistenti; 3) se la commercializzazione, in Italia, del kit diagnostico denominato “Mycoplasma IST 2” costituisca o



meno contraffazione, per interferenza, di detta frazione italiana del brevetto europeo n. 311.541 della DBV”;

- il consulente nominato, Dr. Claudio Germinaro, ha prestato giuramento all'udienza del 2/3/2005 ed ha depositato la propria relazione scritta in Cancelleria in data 28/6/2005;

- concessi alle parti, su loro richiesta, termini per il deposito di memorie scritte, sino al 23/9/2005, le stesse sono state, da ultimo, sentite all'udienza del 28/9/2005;

Rilevato che, nella relazione scritta, il CTU Dr. Germinaro, rispondendo ai quesiti, ha così osservato e concluso:

- A) *“L'ambito di protezione della frazione italiana del brevetto europeo EP-B-0 311 541 di titolarità Diffusion Bacteriologie du Vars –DBV corrisponde ad un procedimento di numerazione e di rivelazione dei micoplasmi come espresso nelle rivendicazioni. In particolare il procedimento prevede la reazione tra il campione di fluido da analizzare diluito nel mezzo liquido di crescita con un primo substrato comprendente esclusivamente urea ed indicatore di PH disidratati, un secondo substrato comprendente esclusivamente arginina ed un indicatore di PH ugualmente disidratati ed opzionalmente un terzo substrato contenente glucosio. Sul dibattuto punto della tempistica o lettura dei risultati, le rivendicazioni non definiscono in nessun modo tempi o modalità, ma definiscono solo che si segua la risposta enzimatica in modo da poter annotare il tempo corrispondente al viraggio degli indicatori. Tale tempo di viraggio osservato è poi rapportato al tempo di riferimento (24 e/o 48 ore) che rappresenta la soglia tra una situazione di normalità ed una situazione patologica. Tale tempo di riferimento è stabilito a priori operando una standardizzazione delle quantità dei substrati e dei componenti nutritivi”.*

- il procedimento brevettato si basa su note attività enzimatiche dei micoplasmi (l'attività ureasica per l'*Ureaplasma urealyticum* e l'arginina decarbossilasica per il *Mycoplasma hominis o fermentis*), grazie alla quale i suddetti micoplasmi sono in grado di metabolizzare i rispettivi substrati (urea ed arginina), producendo ammoniaca, sostanza basica, che provoca l'innalzamento dei valori di PH (grado di acidità) del mezzo di coltura dei micoplasmi, visualizzabile attraverso indicatori di PH, immessi nel mezzo di coltura (ottenuto con una opportuna calibrazione del tipo e della concentrazione dei substrati e dei componenti nutritivi), che cambiano colore (*virano*) al di sopra di un certo grado di PH, cosicché l'attività enzimatica dei micoplasmi può essere seguita o controllata attraverso il cambiamento di colore del liquido nel quale avviene il processo, dovuto al viraggio dell'indicatore, e, poiché la velocità del viraggio dipende dalla quantità di micoplasmi presenti nel campione analizzato, il tempo più o meno esteso per il viraggio dell'indicatore darà una misura



della carica di micoplasmi presenti nel campione, indicando se la quantità sia superiore o inferiore a livelli patologici e quindi se sia o non sia clinicamente rilevante;

- la rivendicazione 1, nel testo italiano (contenente alcuni errori di traduzione dal testo originario rilevati dal consulente), così recita: "Procedimento di numerazione e di rivelazione dei micoplasmi caratterizzato dal fatto che si realizzano delle reazioni enzimatiche in condizioni di anaerobiosi fra un mezzo liquido di crescita dei micoplasmi che serve da mezzo di diluizione del campione di fluido da analizzare e: - un primo substrato comprendente dell'urea disidratata in presenza di un indicatore colorato di PH ugualmente sotto forma disidratata; - un secondo substrato comprendente dell'arginina ugualmente sotto forma disidratata in presenza di un indicatore colorato di PH e, se desiderato, - un terzo substrato contenente del glucosio, in presenza di un indicatore colorato di PH, ugualmente sotto forma disidratata; dal fatto che si segue la velocità di risposta enzimatica prendendo nota del tempo corrispondente al viraggio degli indicatori, le quantità rispettive di urea ed arginino, la concentrazione ed i componenti nutritivi di detto mezzo di crescita e di diluizione essendo preliminarmente scelti e campionati in maniera tale che, per rispettivamente *ureaplasma urealyticum* e *mycoplasma hominis o fermentans* oppure dei micoplasmi polmonari, presenti a tassi superiori o inferiori ai livelli patologici, si ottiene o non si ottiene il viraggio degli indicatori colorati dopo che è trascorso un determinato lasso di tempo";

- tra le altre rivendicazioni (di procedimento, salvo la n. 10, di applicazione), in particolare, la rivendicazione 4, definendo il procedimento per la specifica numerazione e rivelazione dell'*Ureaplasma urealyticum*, così lo descrive: "caratterizzato dal fatto che la concentrazione di urea disidratata e dell'indicatore di PH, da una parte, la concentrazione del mezzo liquido di crescita e di diluizione e la quantità di fluido da analizzare in questo mezzo, dall'altra parte, sono scelte in maniera tale che, a tassi superiori a livelli patologici (superiori o uguali a 10^3 UCC/ml) di *Ureaplasma urealyticum*, il viraggio dell'indicatore si produce in un lasso di tempo di 24 ore e che, a dei tassi di *U. urealyticum* inferiori ai livelli patologici (inferiori o uguali a 10^2 UCC/ml), il viraggio dell'indicatore si produce in un lasso di tempo di 48 ore"; mentre la rivendicazione 5, definendo il procedimento per la specifica numerazione e rivelazione del *Mycoplasma hominis e Mycoplasma fermentans*, così lo descrive: "caratterizzato dal fatto che la concentrazione di arginina disidratata e dell'indicatore di PH, da una parte, la concentrazione del mezzo liquido di crescita e di diluizione e la quantità di fluido da analizzare in questo mezzo, dall'altra parte, sono scelte in maniera tale che si ottiene in 24 o 48 ore il viraggio dell'indicatore per dei tassi superiori ai livelli patologici (superiori o uguali a 10^3 UCC/ml) di *M. hominis e M. fermentans*, con assenza di viraggio in 48 ore, per dei tassi inferiori ai livelli patologici (inferiori o uguali a 10^2 UCC/ml)";



-
- nella rivendicazione principale sono dunque descritte tre fasi: a) un passaggio in cui il campione di fluido da analizzare contenente i micoplasmi è posto in un mezzo liquido, in presenza di substrati enzimatici e di un indicatore di PH, lasciando decorrere la reazione enzimatica tra gli enzimi presenti nei micoplasmi ed i substrati enzimatici; b) un passaggio in cui si osservano i risultati della reazione enzimatica tra gli enzimi dei micoplasmi ed il loro substrato, risultati evidenziati da un cambiamento di colore dell'indicatore di PH e quindi del mezzo liquido; c) un passaggio, che precede peraltro a e b, in cui le caratteristiche del mezzo liquido di reazione sono standardizzate in maniera tale a ottenere un certo risultato;
 - nel primo passaggio, i vari substrati, secondo anche la descrizione dell'invenzione (pag. 8, 2° par., pag.11, ult.par.), contengono separatamente l'urea e l'arginina e quindi le reazioni enzimatiche si realizzano tra il mezzo liquido contenente i micoplasmi e, separatamente, un primo substrato contenente solo urea ed un secondo substrato contenente solo arginina, opzionalmente addizionati di glucosio;
 - nella seconda fase, l'espressione "*si segue la velocità di risposta enzimatica prendendo nota del tempo corrispondente al viraggio degli indicatori*" deve interpretarsi nel senso che "si controlla in maniera continua oppure si osserva o si monitorizza o quant'altro indichi un'azione di controllo continua di un fenomeno che dura nel tempo", in quanto l'osservazione della reazione enzimatica deve protrarsi nel tempo (senza una definizione esatta della tempistica, non costituente dunque caratteristica essenziale dell'invenzione), fino al viraggio dell'indicatore, in qualsiasi maniera, con uno strumento che registri in automatico la variazione di colore della soluzione dovuta a viraggio oppure manualmente da un operatore che osservi la variazione di colore della soluzione a tempi fissi e congrui con la lunghezza di un fenomeno che può durare anche 20 ore o più e quindi ad esempio a scadenze di 12 o 24 ore;
 - la terza fase, ove si descrive la standardizzazione delle caratteristiche del mezzo liquido di reazione, così da ottenere o meno "*il viraggio degli indicatori colorati dopo che è trascorso un determinato lasso di tempo*", valutata anche la descrizione ed in armonizzazione con le altre due fasi, serve ad individuare dei valori di riferimento che permettano di porre in scala i risultati, cioè i tempi di viraggio, e non può essere interpretata nel senso che necessariamente il viraggio degli indicatori avvenga sempre dopo che è trascorso un determinato lasso di tempo e quindi ad uno specifico tempo predeterminato per qualsiasi tasso di micoplasmi superiore ai livelli patologici, bensì nel senso che il viraggio avverrà dopo che è trascorso un determinato lasso di tempo solo nel caso in cui il prelievo contenga esattamente la carica di micoplasmi considerata come valore di soglia tra non-patologico e patologico, mentre, quando il tasso di micoplasma nel prelievo sia superiore ai livelli patologici, il viraggio avverrà prima del predeterminato tempo e, per tassi



inferiori ai livelli patologici, non si otterrà il viraggio entro tale lasso di tempo predeterminato ma solo successivamente, per esempio, a 30, 40 o 50 ore (in sostanza, il viraggio dell'indicatore durante il saggio diagnostico potrà avvenire in qualsiasi momento, prima del tempo predeterminato, indicando uno stato di patologicità, al tempo predeterminato, dopo il tempo predeterminato, in caso di condizioni di normalità);

- in definitiva, il procedimento complesso descritto nelle tre fasi comporta:- la scelta e calibratura delle condizioni di reazione (concentrazione di urea ed arginina, componenti nutritivi), che permettano il viraggio dell'indicatore ad un tempo determinato (per es. 24 ore), quando il tasso di micoplasmi nel prelievo sia equivalente al valore di soglia tra condizione non patologica e patologica;- l'esecuzione della diagnosi sul campione di fluido da analizzare, posto nel mezzo standardizzato insieme ad un indicatore di PH; - l'osservazione della velocità della reazione enzimatica, in continuo o a scadenze fisse, che permettano di annotare il tempo corrispondente al viraggio dell'indicatore, per es. 15,18,20,30,40,50,60 ore, in misura del tasso di micoplasmi nel prelievo (a priori sconosciuto); - il raffronto tra il tempo di viraggio osservato ed il tempo predeterminato di riferimento che rappresenta la soglia tra non patologico e patologico (24 ore);

- B) *"Il procedimento secondo la rivendicazione 1 a 9 e la sua applicazione secondo la rivendicazione 10 è considerato nuovo (novità estrinseca) in riferimento allo stato della tecnica citata", ma "non soddisfano il requisito dell'attività inventiva (novità intrinseca o originalità) risultano, per l'esperto del ramo, in modo evidente dagli insegnamenti combinati di Escarguel e di Bloomster".*

- in sostanza, il CTU ritiene, all'esito di una complessa argomentazione (pagg. 38/56) che l'esperto del ramo avrebbe trovato nell'insegnamento di Bloomster (uno studio teorico, non descrittivo di un procedimento diagnostico), del marzo 1981, le istruzioni per modificare il kit diagnostico MycoScreen, descritto da Escarguel nel marzo-aprile 1987, e produrre il procedimento secondo la rivendicazione 1 descritta nel brevetto DBV, senza esercitare alcuna attività inventiva;

- C) *"La commercializzazione in Italia del kit diagnostico denominato "Mycoplasma IST2" non costituisce contraffazione della frazione italiana del brevetto EP-B-o 311 541 di titolarità DBV".*

- Nel foglietto illustrativo che accompagna il kit della Biomérieux si legge che: a) il kit è destinato alla diagnostica dei micoplasmi urogenitali, permettendone la coltura, l'identificazione, la conta e la determinazione della sensibilità agli antibiotici della specie *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*; b) esso contiene un reattivo 1, un brodo liquido di coltura, contenente elementi nutritivi stabili necessari per la preparazione del campione, un reattivo 2, un liofilizzato contenente urea ed arginino, in grado di ricostituire, se disciolto con il brodo R1, un brodo completo, ed un reattivo 3,



comprendente 22 cupole, per altrettanti test compresi quelli di sensibilità agli antibiotici; c) secondo il procedimento descritto, il prelievo è posto nel brodo R1, quindi è trasferito nel flaconcino R2, sotto agitazione fino a completa dissoluzione del liofilizzato ivi contenuto, e poi è distribuito in aliquote in ognuna delle 22 cupole della galleria di test R3, coperte da olio di paraffina, per creare la condizione di anaerobiosi propria dei micoplasmi, e successivamente incubate a circa 37° per 24 e per 48 ore; d) i risultati vengono letti, per la cupola 4 alla 24ª ora dall'inizio del saggio e per tutte le altre cupole alla 24ª ed alla 48ª ora dall'inizio del saggio, indicando il viraggio degli indicatori, nelle cupole da 1 a 3, la presenza di micoplasmi nel campione, nelle cupole 4 e 5 (fase questa rilevante nella valutazione della contraffazione del procedimento brevettato da DBV), la presenza di una concentrazione nel campione al di sopra dei valori normali e pertanto potenzialmente patologica, nelle residue cupole, una eventuale sensibilità dei micoplasmi agli antibiotici;

- sia il metodo Biomérieux sia il procedimento DBV rappresentano realizzazioni applicative differenti, indipendenti ed ovvie dello stesso insegnamento di base offerto da Bloomster (D9) e realizzato alla luce della divulgazione di Escarguel (D1);

- inoltre vi sono differenze sostanziali non trascurabili, in quanto nel procedimento di uso del kit Mycoplasma IST: 1) sono previste due sole letture singole "esattamente" alla 24ª ed alla 48ª ora, il che non permette di individuare, come nel brevetto DBV, secondo le rivendicazioni 1, 4 e 5, "il tempo esatto di viraggio" dell'indicatore; 2) sono diversi i mezzi usati per modulare la cinetica della reazione enzimatica, essendo presenti anche inibitori di crescita; 3) i due substrati enzimatici sono co-presenti nello stesso reagente;

Rilevato che, nella memoria autorizzata del 29/7/2005, le ricorrenti hanno contestato le risultanze della CTU (producendo anche, in data 14/9/2005, prima dell'udienza del 28/9/2005, una sentenza emessa dal Tribunale di Mannheim in data 29/7/2005, con relativa traduzione in lingua italiana, con la quale, in accoglimento di domande formulate dalla DBV s.a. e dalla International Microbio s.a.s., è stato inibito, alla Biomérieux tedesca, l'uso del kit diagnostico "Mycoplasma IST2", in quanto integrante contraffazione del brevetto DBV per "violazione indiretta" e quindi attuazione del procedimento brevettato), deducendo che il consulente avrebbe erroneamente: 1) interpretato il testo brevettuale e l'ambito di protezione del brevetto, consistente "nel bilanciamento, standardizzazione e calibrazione di un kit diagnostico che consente al laboratorio di analisi di stabilire ad un tempo predeterminato se sono presenti o meno (a seconda del viraggio di colore degli indicatori) quantità soprapatologiche di micoplasmi nel campione analizzato" (ragione questa per cui "le cupole urea ed arginina mostrano un risultato positivo a 24 o 48 ore e non con letture continue"), e non invece in un "kit diagnostico che impone un continuo e prolungato monitoraggio delle cupole, ove è stato inoculato il campione del paziente ed i substrati necessari, e prendere nota del tempo in cui si è



verificato il mutamento di colore degli indicatori", dovendosi leggere la rivendicazione principale unitamente alle rivendicazioni 4 e 5 ed interpretarsi le stesse con l'ausilio della descrizione e dei disegni, conformante all'art. 69 Convenzione Brevetto Europeo ed all'art.52.2 del C.P.I. (entrato in vigore il 19/3/2005); 2) ritenuta insussistente la contraffazione del brevetto DBV da parte del kit "Mycoplasma IST2", in quanto, a differenza del brevetto, "il procedimento di uso del kit Mycoplasma IST2 prevede una o due letture singole, esattamente alla 24^a o alla 48^a ora", laddove invece il brevetto delle ricorrenti protegge proprio tale aspetto, "sono presenti nel kit della Biomérieux inibitori di crescita", non descritti e rivendicati nel brevetto DBV, laddove invece anche nel kit realizzato dalla resistente sono comunque presenti elementi nutritivi e l'aggiunta di tali inibitori di crescita rappresenta soltanto un miglioramento dell'altrui invenzione e quindi una semplice "invenzione di perfezionamento o dipendente", inidonea ad escludere la dedotta contraffazione, ed inoltre, nel kit Mycoplasma IST2, i due substrati enzimatici (urea ed arginina) non sono separati, come nel brevetto DBV, ma presenti in "un unico reagente", trattandosi anche in questo caso di una mera variante realizzativa che non esclude l'attuazione dell'idea di soluzione di cui al brevetto delle ricorrenti;

Ritenuto che le contestazioni tecniche mosse dalle ricorrenti non appaiono sufficienti a confutare le complesse ed articolate risultanze della CTU, in questa fase di cognizione sommaria, avuto riguardo al solo necessario requisito del *fumus* dell'asserita contraffazione (sulla quale basta soffermare l'attenzione, essendo invocata, in questa fase, una tutela cautelare, riservando ogni approfondita valutazione sulla eccepita nullità della frazione italiana del brevetto europeo DBV all'eventuale giudizio di merito), considerando che: 1) secondo la rivendicazione principale del brevetto DBV, il tempo di viraggio dell'indicatore di PH deve essere annotato puntualmente, in quanto il viraggio può avvenire in qualsiasi momento del saggio diagnostico e l'avvenire *prima del* o *al* (indice di uno stato patologico) o *dopo il* (indice di uno stato non patologico) momento predeterminato dipende esclusivamente dalla carica batterica presente nel campione (non precedentemente conoscibile, atteso che il procedimento è proprio finalizzato a verificare l'esistenza o meno di carica batterica di livello patologico nel campione prelevato dal paziente); 2) mentre le rivendicazioni costituiscono una dichiarazione di volontà in senso tecnico, la descrizione è una dichiarazione di scienza o di volontà e quindi gli elementi essenziali del trovato ed i limiti della protezione conferita dal brevetto devono essere quindi rigorosamente determinati (come anche precisato dal CTU) dal tenore letterale delle rivendicazioni, che nel testo brevettuale seguono alla descrizione ed ai disegni e rappresentano le "enunciazioni di volontà" dell'inventore, dovendo essere in esse indicato, "specificamente ciò che si intende debba formare oggetto del brevetto" (A.Torino 20/3/1986, GADI, 1986, 2115; A.Milano 6/12/1996, D.I., 1997, 379; A.Milano



18/1/2000, R.D.I., 2000, II, 60; A.Milano 11/7/2000, R.D.I., 2000, 455), in quanto un'interpretazione ampia (in passato pure affermata in dottrina e giurisprudenza) della protezione brevettuale, che copra tutti gli aspetti dell'idea inventiva nel suo complesso, purché *descritti*, anche se *non rivendicati*, appare in contrasto sia con la Convenzione di Monaco, ratificata e resa esecutiva in Italia con la L.260/1978, in materia di brevetto europeo (art.69.1), sia con la Convenzione di Strasburgo del 27/11/1963, resa esecutiva in Italia con L.260/1978, sull'unificazione di alcuni principi della normativa brevettuale (art.8.3), che evidenziano il ruolo centrale delle rivendicazioni ai fini dell'individuazione del nucleo tutelabile ed il ruolo di mero strumento interpretativo della descrizione e dei disegni, non potendo la descrizione supplire o integrare rivendicazioni mancanti (C.C. 1072/1999; C.C. 5445/1998; A.Milano 25/6/2002, R.D.I., 2002, II, 334; il testo attuale dell'art.52 del C.P.I. recita in effetti così: *“La descrizione deve iniziare con un riassunto che ha solo fini di informazione tecnica e deve concludersi con una o più rivendicazioni in cui sia indicato, specificamente, ciò che si intende debba formare oggetto di brevetto. I limiti della protezione sono determinati dal tenore delle rivendicazioni; tuttavia la descrizione ed i disegni servono ad interpretare le rivendicazioni. La disposizione del comma 2 deve essere intesa in modo da garantire nel contempo un'equa protezione al titolare ed una ragionevole sicurezza giuridica ai terzi”*; 3) la non interferenza tra il procedimento utilizzato nel kit Mycoplasma IST della Biomérieux ed il brevetto DBV deriva dalla sussistenza di differenze sostanziali introdotte nel kit delle resistenti (peraltro ritenute comunque dal consulente prive del requisito dell'attività inventiva, essendo anticipate, come il brevetto DBV, dall'insegnamento di base offerto da Bloomster (D9) e dalla divulgazione di Escarguel), che non possono qualificarsi come invenzioni dipendenti o di perfezionamento (rispetto al brevetto DBV); 4) anche nel giudizio svoltosi dinnanzi alla Corte d'Appello di Parigi, concluso con la sentenza del 5/5/2004, di declaratoria della sussistenza della contraffazione del suddetto brevetto europeo nel prodotto BioMérieux, kit diagnostico denominato “Mycoplasma IST 2”, e di inibitoria all'ulteriore commercializzazione in Francia di tale kit diagnostico, era stata svolta una CTU ed il consulente Prof.Antoine Andreumont aveva concluso per la “non contraffazione” del brevetto in oggetto da parte della Biomérieux, mentre nel giudizio svoltosi dinanzi al Tribunale di Mannheim, concluso con sentenza del 29/7/2005, non risulta essere stata espletata una consulenza tecnica;

ritenuto che pertanto l'istanza cautelare va respinta, per difetto del *fumus boni iuris*, e le spese, liquidate come in dispositivo, forfetariamente in difetto di notula, incluse quelle della CTU, seguono la soccombenza;

PQM

Respinge il ricorso, ex artt. 81 e 83 L.I. e 700 c.p.c., presentato *ante causam*, in data 11/11/2004, dalle società Diffusion Bactériologie du Var s.a., International Microbio sas, e D.I.D. Diagnostic International Distribution spa, in danno delle società BioMérieux Italia spa e Marigo Italia srl, nel contraddittorio delle parti; condanna le ricorrenti, in solido, al rimborso delle spese processuali in favore delle resistenti, liquidate in complessivi € 6.220,00, di cui € 4.000,00 per onorari, € 2.120,00 per diritti, € 100,00 per esborsi, oltre IVA e CAP come per legge e spese di CTU come liquidate con decreto del 7/7/2005.

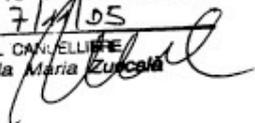
Si comunichi.

Roma, 4/11/2005

Il G.D.



TRIBUNALE DI ROMA
Sezione 9ª Civile
Deposito in cancelleria
Oggi: 7/11/05
IL CANCELLIERE
Vanda Maria Zucconi



3.2.2 La contraffazione diretta e la contraffazione indiretta (CONTRIBUTORY INFRINGEMENT)

Il testo dell'articolo 66 comma 2, sopracitato, fa riferimento a “produrre, mettere in commercio, vendere o importare a tali fini il prodotto in questione”. In realtà dobbiamo aggiungere a questi anche altri atti qualificabili come contraffazione, perché riconosciuti dalla giurisprudenza: divieto di importazione, o intermediazione commerciale, con acquisto e vendita del prodotto in due differenti Stati in cui esso non è brevettato, senza transito in Italia, in cui il prodotto invece sarebbe protetto da brevetto, offerta, promozione e pubblicità del prodotto e gli atti preparatori di mezzi specifici finalizzati alla contraffazione.³¹

Ecco che fra tutte queste azioni, qualificate come contraffazione, possiamo distinguere fra attività di contraffazione diretta e attività di contraffazione indiretta.

In particolare parliamo di contraffazione indiretta qualora un terzo fornisca, a soggetti diversi dal titolare del brevetto e senza il consenso del titolare, mezzi o elementi indispensabili per l'attuazione dell'invenzione protetta da brevetto.

3.2.2.1 Breve storia della contraffazione indiretta in Italia

Prima dell'entrata in vigore nel 25 novembre 2016 della *legge 214 del 3 novembre 2016*, che recepisce di fatto l'Accordo sul Tribunale Unificato dei brevetti (*Agreement on a Unified Patent Court*) approvato il 19 febbraio 2013, il Codice della Proprietà Industriale non conteneva alcuna disposizione esplicita in merito alla contraffazione indiretta.

Tuttavia a livello italiano, la contraffazione indiretta era già stata in qualche modo recepita dalla giurisprudenza e indicata in alcuni precedenti sentenze (riportiamo nel paragrafo successivo un caso di *contributory infringement* su un kit diagnostico di celiachia trattato in anni passati e precedenti alla legge 214).

In particolare per indicare l'ipotesi di contraffazione indiretta si faceva appello agli articoli 66, 67, 124 e 129 del CPI.

³¹ G. Muscolo, estratto libroV- titolo IX: Dei diritti sulle opere dell'ingegno dal *Commentario Del Codice Civile Diretto da Enrico Gabrielli* 2014-Utet Giuridica

Articolo 124 Codice della Proprietà industriale

Misure correttive e sanzioni civili

- 1. Con la sentenza che accerta la violazione di un diritto di proprietà industriale possono essere disposti l'inibitoria della fabbricazione, del commercio e dell'uso delle cose costituenti violazione del diritto, e l'ordine di ritiro definitivo dal commercio delle medesime cose nei confronti di chi ne sia proprietario o ne abbia comunque la disponibilità. **L'inibitoria e l'ordine di ritiro definitivo dal commercio possono essere emessi anche contro ogni intermediario, che sia parte del giudizio ed i cui servizi siano utilizzati per violare un diritto di proprietà industriale.***
- 2. Pronunciando l'inibitoria, il giudice può fissare una somma dovuta per ogni violazione o inosservanza successivamente constatata e per ogni ritardo nell'esecuzione del provvedimento.*
- 3. Con la sentenza che accerta la violazione di un diritto di proprietà industriale può essere ordinata la distruzione di tutte le cose costituenti la violazione, se non vi si oppongono motivi particolari, a spese dell'autore della violazione. Non può essere ordinata la distruzione della cosa e l'avente diritto può conseguire solo il risarcimento dei danni, se la distruzione della cosa è di pregiudizio all'economia nazionale. Se i prodotti costituenti violazione dei diritti di proprietà industriale sono suscettibili, previa adeguata modifica, di una utilizzazione legittima, può essere disposto dal giudice, in luogo del ritiro definitivo o della loro distruzione, il loro ritiro temporaneo dal commercio, con possibilità di reinserimento a seguito degli adeguamenti imposti a garanzia del rispetto del diritto.*
- 4. Con la sentenza che accerta la violazione dei diritti di proprietà industriale, può essere ordinato che gli oggetti prodotti importati o venduti in violazione del diritto **e i mezzi specifici che servono univocamente a produrli o ad attuare il metodo o processo tutelato siano assegnati in proprietà al titolare del diritto stesso, fermo restando il diritto al risarcimento del danno.***
- 5. E' altresì in facoltà del giudice, **su richiesta del proprietario degli oggetti o dei mezzi di produzione di cui al comma 4, tenuto conto della residua durata del titolo di proprietà industriale o delle particolari circostanze del caso, ordinare il sequestro, a spese dell'autore della violazione, fino all'estinzione del titolo, degli oggetti e dei***

mezzi di produzione. *In quest'ultimo caso, il titolare del diritto di proprietà industriale può chiedere che gli oggetti sequestrati gli siano aggiudicati al prezzo che, in mancanza di accordo tra le parti, verrà stabilito dal giudice dell'esecuzione, sentito, occorrendo, un perito.*

6. *Delle cose costituenti violazione del diritto di proprietà industriale non si può disporre la rimozione o la distruzione, nè può esserne interdetto l'uso quando appartengono a chi ne fa uso personale o domestico. Nell'applicazione delle sanzioni l'autorità giudiziaria tiene conto della necessaria proporzione tra la gravità delle violazioni e le sanzioni, nonchè dell'interesse dei terzi.*

7. *Sulle contestazioni che sorgono nell'eseguire le misure menzionate in questo articolo decide, con ordinanza non soggetta a gravame, sentite le parti, assunte informazioni sommarie, il giudice che ha emesso la sentenza recante le misure anzidette.*

L'articolo 124 cita le misure e le sanzioni che vengono messe in atto sul contraffattore, qualora sussista effettivamente l'ipotesi di contraffazione.

In particolare nel comma 1 è scritto che “ l'inibitoria e l'ordine di ritiro definitivo dal commercio possono essere emessi contro ogni intermediario”.

Nel comma 4 invece viene enunciato che, qualora vi sia violazione del diritto di proprietà industriale, può essere ordinato che non solo gli oggetti importati o venduti vengano assegnati in proprietà al titolare del diritto stesso, ma anche **i mezzi specifici che servono univocamente a produrli o ad attuare il metodo o processo tutelato** (ecco il riferimento alla *contributory infringement*).

Ancora: il comma 5 definisce la facoltà del giudice, su richiesta del proprietario degli oggetti e dei mezzi come definito nel comma 4, di ordinare il sequestro, a spese del contraffattore, fino all'estensione del titolo, degli oggetti e **dei mezzi di produzione**.

Articolo 129 Codice di Proprietà Industriale

La descrizione e il sequestro

1. *Il titolare di un diritto di proprietà industriale può chiedere la descrizione o il sequestro, ed anche il sequestro subordinatamente alla descrizione, di alcuni o di tutti gli oggetti costituenti violazione di tale diritto, **nonchè dei mezzi adibiti alla produzione dei medesimi** e degli elementi di prova concernenti la denunciata*

violazione e la sua entità. Sono adottate le misure idonee a garantire la tutela delle informazioni riservate.

2. Il giudice, sentite le parti e assunte, quando occorre, sommarie informazioni, provvede con ordinanza e, se dispone la descrizione, autorizza l'eventuale prelevamento di campioni degli oggetti di cui al comma 1. In casi di speciale urgenza, e in particolare quando eventuali ritardi potrebbero causare un danno irreparabile al titolare dei diritti o quando la convocazione della controparte potrebbe pregiudicare l'attuazione del provvedimento di descrizione o di sequestro, provvede sull'istanza con decreto motivato.

3. Salve le esigenze della giustizia penale non possono essere sequestrati, ma soltanto descritti, gli oggetti nei quali si ravvisi la violazione di un diritto di proprietà industriale, finchè figurino nel recinto di un'esposizione, ufficiale o ufficialmente riconosciuta, tenuta nel territorio dello Stato, o siano in transito da o per la medesima.

4. I procedimenti di descrizione e di sequestro sono disciplinati dalle norme del codice di procedura civile concernenti i procedimenti cautelari, in quanto compatibili e non derogate dal presente codice. Ai fini della conferma, modifica o revoca della descrizione e dell'eventuale concessione delle misure cautelari chieste unitamente o subordinatamente alla descrizione, il giudice fissa l'udienza di discussione tenendo conto della descrizione allo scopo di valutarne il risultato.

Il comma 1 dell'articolo 129 definisce la possibilità del titolare del brevetto di richiedere la descrizione o il sequestro, ed il sequestro in successione alla descrizione, di alcuni o di tutti gli oggetti che costituiscono violazione del diritto, ma anche **dei mezzi adibiti alla produzione dei medesimi oggetti**. Al contrario dell'articolo 124, in questo comma non è inserita la parola univocamente, questo presuppone che possa costituire contraffazione indiretta anche l'azione di un terzo che somministri e fornisca prodotti o strumenti non coperti da brevetto ma impiegati nell'ambito di un'invenzione brevettata. Precisiamo che per descrizione dell'oggetto o del mezzo si intende una misura cautelare di raccolta prove che permette, a chi la richiede, l'autorizzazione ad ispezionare l'oggetto contraffatto o il mezzo di produzione dell'oggetto. Viene chiarita più precisamente l'esecuzione di descrizione e sequestro nell'articolo 130, per conto di "un ufficiale giudiziario, con l'assistenza, ove occorra, di uno o più periti ed anche con l'impiego di mezzi tecnici di accertamento, fotografici o di altra natura." Ed inoltre "gli

interessati possono essere autorizzati ad assistere alle operazioni anche a mezzo di loro rappresentanti e ad essere assistiti da tecnici di loro fiducia.”

3.2.2.2 Sul brevetto EP 0 912898: esempio di “contributory infringement” degli anni precedenti alla legge 3 novembre 2016-n.214

Il sotto-paragrafo in esame pone l’attenzione su un caso di contraffazione indiretta.

Il brevetto in questione è EP 0 912898, dal titolo *“Immunological process for detecting antibodies directed towards tissue transglutaminase (tTG), use of tTG for diagnostic purposes and therapy control, and oral pharmaceutical agent containing tTG”*.

Analizzo in seguito il brevetto e l’analisi di consulenza tecnica d’ufficio del CTU riguardo la controversia nata tra Diasorin S.p.a. , nonché parte attrice e Eurospital S.p.a. e Walburga Dieterich, come parti convenute.

IL BREVETTO

Il brevetto in questione rivendica:

- **un procedimento per la diagnosi o il controllo della terapia della sprue o celiachia** caratterizzato dal fatto che anticorpi anti-transglutaminasi tissutale da liquidi corporei vengono identificati mediante un’immunoreazione con transglutaminasi tissutale (tTG), sue sequenze immunoreattive o analoghi, in cui l’immunoreazione non viene eseguita con una sezione tissutale di un tessuto animale o umano;
- **L’uso di tTG, sue sequenze immunoreattive o analoghi per la diagnosi o il controllo della terapia** della sprue o celiachia, in cui non viene impiegata alcuna sezione tissutale di tessuto animale o umano;
- **Un mezzo farmaceutico** per via orale contenente tTG, sue sequenze immunoreattive o analoghi e eventualmente sostanze coadiuvanti farmaceuticamente compatibili per il trattamento della sprue o celiachia;

- **L'uso di tTG**, sue sequenze immunoreattive o analoghi **per la preparazione di mezzi farmaceutici orali per il trattamento della sprue o celiachia** (sotto forma di Swiss-Type Claim).

Nella descrizione viene descritta la malattia, celiachia o sprue, che è una malattia autoimmune della mucosa dell'intestino tenue. Dalle biopsie dell'intestino tenue si può verificare la presenza di una mucosa irregolare, più o meno frequentemente danneggiata. I fattori scatenanti sono i glutini di varie piante, soprattutto l'alfa-gliadina. La terapia della sprue è costituita dal rigoroso mantenimento di una dieta priva di glutine. Se la malattia non viene riconosciuta può portare all'insorgenza di gravi sintomi morbosi.

Si afferma che la biopsia del tenue, data la sua invasività, non sempre è accettata dalle persone asintomatiche e pertanto non è idoneo per programmi di screening di ampio respiro.

Altri metodi noti sono immunodiagnostici, i quali prevedono il rilevamento nel siero di pazienti celiaci di anticorpi IgA o IgG diretti contro la gliadina, che è un elemento del glutine. Tuttavia si afferma che gli anticorpi anti-gliadina non sono abbastanza specifici per la sprue.

Un altro metodo ricordato nella descrizione, presente in un documento poi inserito anche fra le anteriorità nell'esame della domanda, prevede il rilevamento mediante immunofluorescenza di anticorpi IgA da siero di pazienti diretti contro un autoantigene dell'endomisio, che è uno speciale tessuto connettivo che circonda le fibre muscolari di vari organi. Tuttavia questo aspetto presenta aspetti negativi, fra i quali l'occorrenza di sezioni di esofago di primati. Per questo motivo il test risulta essere troppo costoso come metodo di screening generalizzato, la valutazione dei risultati è soggettiva e non consente il rilevamento di pazienti di sprue con una deficienza di IgA (2% dei pazienti). Si rileva inoltre che nello stato della tecnica erano già state individuate una glicoproteina a 90kDa e due proteine da 90 kDa e 300 kDa ipotizzate come marker putativi della sprue.

SOLUZIONE AL PROBLEMA TECNICO: si afferma che non esisteva un test non invasivo, specifico, quantitativo, rapido, di facile esecuzione e di costo accettabile per

l'identificazione della celiachia e per il relativo controllo della terapia; questo problema veniva risolto nella presente invenzione.

Di seguito è riportata una dettagliata descrizione dell'invenzione,

- 1) in cui si spiega che l'invenzione si basa sulla scoperta che l'enzima transglutaminasi tissutale (tTG) è **l'autoantigene/marker** della celiachia,
- 2) si parla di un modello preferito di saggio immunologico in fase solida in cui la tTG è immobilizzata su un supporto solido,
- 3) dove questo supporto solido è preparato attraverso l'attivazione del sefarosio con **bromuro di cianogeno (CNBR)**, ben noto che permetta la formazione di legami covalenti chimici tra il supporto stesso e le proteine immobilizzate sul supporto.
- 4) in cui si parla di fase di isolamento e purificazione di autoantigene **85 kDA**
- 5) nella quale nell'esempio 3 troviamo due sottoesempi che riguardano saggi ELISA condotti il primo con anticorpi anti-tTG della classe IgA, il secondo con anticorpi anti-tTG della classe IgG. I risultati dimostrano l'alta sensibilità e specificità del procedimento rivendicato sia nella diagnosi della malattia, sia nel controllo della terapia.
- 6) La quale non contiene però alcun esempio che riporti sperimentazioni o risultati riguardanti l'uso terapeutico della tTG nel trattamento della sprue.

RELAZIONE DI CONSULENZA TECNICA D'UFFICIO

Partendo dagli argomenti delle parti:

- La parte attrice Diasorin sostiene l'assenza del requisito di novità dell'invenzione sulla base di due documenti pubblicati, secondo la Diasorin, dopo la data di priorità, ma prima della data di deposito della domanda iniziale di brevetto (l'articolo di letteratura scientifica di Walburga Dieterich pubblicato su Nature Medicine e il testo della tesi di laurea della stessa Dieterich). Volendo far leva sul *disclaimer* (rivendicazione 1 "in cui l'immunoreazione non viene eseguita con una sezione tissutale di un tessuto animale o umano" e rivendicazione 7 "in cui non viene impiegata alcuna sezione tissutale di tessuto animale o umano") presentato nella domanda di brevetto poi divenuta brevetto, non presente però alla data di priorità, la parte attrice sosteneva la nullità del brevetto in questione per ampliamento del contenuto tecnico dello stesso ai sensi dell'articolo 123 (2) EPC.

- La parte convenuta sottolinea l'irrelevanza dei due documenti perché posteriori non solo alla data di priorità, ma anche alla data di deposito della domanda.

Il CTU sottolinea che la valutazione di validità partirà dal presupposto non verificato che il *disclaimer* sia ammissibile ed il suo contenuto sia implicitamente descritto nella domanda depositata.

Dopo aver esplicitato quale sia la portata dell'invenzione protetta e quali ne siano gli elementi di struttura e funzione e il problema tecnico a cui offre soluzione, rispondendo di fatto al Quesito A posto dal Giudice Istruttore e dopo aver risposto al Quesito B ritenendo che l'invenzione sia nuova, in quanto non anticipata e divulgata prima della data di priorità, e che goda di attività inventiva, il CTU si sofferma sul quesito C e C1, posti dal G.I..

QUESITO C): Se vi sia o no identità tra gli elementi di struttura e di funzione della invenzione protetta identificati e quelli del prodotto (contraffattore) da identificarsi secondo le indicazioni di cui agli atti di parte convenuta e ai relativi foglietti illustrativi, in relazione alla soluzione del problema tecnico offerto dalla invenzione.

Il CTU per dimostrare la sussistenza di contraffazione si basa sui foglietti illustrativi depositati da parte convenuta e sulla descrizione tecnico-commerciale del Kit e corrispondente test, detto Liaison tTG IgA, recante il logo DiaSorin (secondo la convenuta il kit è prodotto e offerto in vendita in Italia).

Mentre la parte attrice ritiene inutile rispondere all'ultima parte del quesito poiché fa leva sull'ipotesi di invalidità del brevetto.

Per quanto riguarda i foglietti illustrativi, questi descrivono sia i kit che i test. Per kit si intende una confezione commerciale contenente tutti i reattivi, articoli, supporti ed istruzioni per l'esecuzione del saggio diagnostico.

I tre foglietti differiscono per la classe di anticorpo che sono in grado di rilevare (uno specifico per gli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale della classe IgA, uno per gli anticorpi della classe IgG, mentre l'ultimo è specifico per ambedue le classi di anticorpi).

Viene descritto l'ultimo kit. Il kit è un dosaggio immunoenzimatico in fase solida che utilizza una micropiastra a 96 pozzetti rivestiti di antigene (tTG tissutale umana o ricombinante) altamente specifico. Il test prevede che i pozzetti rivestiti di tTG vengano incubati con campioni di siero diluito in modo tale che gli anticorpi anti-tTG eventualmente presenti nel campione in esame si leghino alla superficie dei pozzetti rivestiti. Dopo opportuno lavaggio, i pozzetti vengono incubati con anticorpi di coniglio coniugati con HRP (un enzima in grado di produrre una colorazione) e specifici per IgA e IgG umane. Il coniugato enzimatico lega il complesso antigene-anticorpo immobilizzato nei pozzetti. Dopo un ulteriore lavaggio si aggiunge una soluzione del substrato dell'enzima HRP e se presente l'anticorpo anti-tTG, l'attività enzimatica genererà una reazione colorimetrica (blu) facilmente quantificabile misurando l'assorbanza della soluzione a 450nm. Il valore di assorbanza è direttamente proporzionale alla concentrazione di anticorpi IgA e IgG legati all'antigene sulla superficie del pozzetto.

Il CTU sottolinea che il brevetto non contiene alcuna rivendicazione di prodotto/articolo diagnostico. Per questo il brevetto non protegge alcun kit diagnostico, ma protegge unicamente il procedimento stesso cioè il saggio diagnostico. Valutando rigorosamente l'ipotesi di contraffazione va detto che in questo modo i kit prodotti e commercializzati dall'attrice non costituiscono contraffazione della privativa conferita dalle rivendicazioni 1 e 6 del brevetto, ma casomai sarà l'utilizzatore di questo kit che, realizzando il saggio di diagnosi, riprodurrà il procedimento rivendicato e in teoria compirà un atto di contraffazione.

È anche vero però che un kit diagnostico è un articolo prodotto e commercializzato con la sola finalità d'eseguire il corrispondente test diagnostico. Per questo ogni kit diagnostico comprende le istruzioni per l'uso che chiariscono tutte le operazioni che l'esecutore deve effettuare per realizzare il saggio diagnostico. Pertanto si può affermare indirettamente che ogni kit integra implicitamente il metodo stesso e quindi il procedimento rivendicato dal brevetto EP 0912898. **Queste circostanze andrebbero ad avvalorare l'ipotesi di una sorta di concorso in contraffazione da parte del produttore del kit, molto simile alla “contributory infringement”**. Mentre l'esecuzione utilizzo del kit rappresenta contraffazione diretta delle rivendicazioni di procedimento.

Inoltre indipendentemente dalla lettura di queste due interpretazioni di contraffazione delle rivendicazioni 1 e 6, il CTU ritiene che già il semplice allestimento di tale kit da parte dell'attrice rappresenti contraffazione diretta in quanto immobilizzare la tTG sulla superficie dei pozzetti vuol dire fare uso della tTG per la diagnosi della celiachia come rivendicato nel brevetto in esame.

3.2.2.3 Integrazione dell'articolo 66 CPI- la legge 214, 3 novembre 2016

La legge 214 del 3 novembre 2016 recepisce l'*Agreement on a Unified Patent Court (UPC)*.

In particolare questo accordo è stato approvato (ma non ancora in vigore) con l'obiettivo di costruire un sistema brevettuale europeo basato sul rilascio di brevetti Europei ad effetto unitario validi su tutto il territorio dell'Unione Europea, consentendo di eliminare ogni contraddizione tra i sistemi brevettuali nazionali facilitando così gli scambi commerciali e gettando le basi per una tutela brevettuale meno costosa, ma più semplice ed efficace. Per conseguire tale finalità verrà istituito un Tribunale Unificato dei brevetti (TUB) che avrà competenza esclusiva per le azioni riguardanti sia la validità sia la violazione del brevetto Europeo/unitario. In tal modo si annullerà il rischio che più procedimenti sullo stesso brevetto vengano avviati contemporaneamente in più Stati contraenti e che le sentenze emesse nei vari Stati divergano le une dalle altre.

L'*Agreement sulle UPC* rappresenta una legge brevettuale a sé stante che prevede disposizioni di legge non necessariamente presenti nel Codice di Proprietà Industriale italiano. La ratifica da parte dell'Italia dell'*Agreement* ha quindi implicato alcune modifiche del CPI. Una di queste riguarda appunto la contraffazione indiretta (*contributory infringement*).

In particolar il nuovo articolo 66 comma 2-bis, 2-ter, 2-quater del CPI è la trasposizione degli articoli 26 e 27 dell' UPCA, con qualche piccola modifica.

ARTICLE 26 UPCA

Right to prevent the indirect use of the invention

*(1) A patent shall confer on its proprietor the right to prevent any third party not having the proprietor's consent **from supplying or offering to supply**, within the territory of the Contracting Member States in which that patent has effect, any person other than a party entitled to exploit the patented invention, **with means, relating to an essential element of that invention, for putting it into effect therein**, when the third party knows, or should have known, that those means are suitable and intended for putting that invention into effect.*

(2) Paragraph 1 shall not apply when the means are staple commercial products, except where the third party induces the person supplied to perform any of the acts prohibited by Article 25.

*(3) **Persons performing the acts referred to in Article 27(a) to (e) shall not be considered to be parties entitled to exploit the invention within the meaning of paragraph 1.***

ARTICLE 27 UPCA

Limitations of the effects of a patent

The rights conferred by a patent shall not extend to any of the following:

(a) acts done privately and for non-commercial purposes;

(b) acts done for experimental purposes relating to the subject matter of the patented invention;

(c) the use of biological material for the purpose of breeding, or discovering and developing other plant varieties;

(d) the acts allowed pursuant to Article 13(6) of Directive 2001/82/EC or Article 10(6) of

Directive 2001/83/EC in respect of any patent covering the product within the meaning of

either of those Directives;

(e) the extemporaneous preparation by a pharmacy, for individual cases, of a medicine in

accordance with a medical prescription or acts concerning the medicine so prepared;

(f) the use of the patented invention on board vessels of countries of the International Union for the Protection of Industrial Property (Paris Union) or members of the World

Trade Organisation, other than those Contracting Member States in which that patent has effect, in the body of such vessel, in the machinery, tackle, gear and other accessories, when such vessels temporarily or accidentally enter the waters of a Contracting Member State in which that patent has effect, provided that the invention is used there exclusively for the needs of the vessel;

(g) the use of the patented invention in the construction or operation of aircraft or land vehicles or other means of transport of countries of the International Union for the Protection of Industrial Property (Paris Union) or members of the World Trade Organisation, other than those Contracting Member States in which that patent has effect, or of accessories to such aircraft or land vehicles, when these temporarily or accidentally enter the territory of a Contracting Member State in which that patent has effect;

(h) the acts specified in Article 27 of the Convention on International Civil Aviation of 7 December 1944, where these acts concern the aircraft of a country party to that Convention other than a Contracting Member State in which that patent has effect;

(i) the use by a farmer of the product of his harvest for propagation or multiplication by him on his own holding, provided that the plant propagating material was sold or otherwise commercialised to the farmer by or with the consent of the patent proprietor for agricultural use. The extent and the conditions for this use correspond to those under Article 14 of Regulation (EC) No. 2100/94;

(j) the use by a farmer of protected livestock for an agricultural purpose, provided that the

breeding stock or other animal reproductive material were sold or otherwise commercialized to the farmer by or with the consent of the patent proprietor. Such use includes making the

animal or other animal reproductive material available for the purposes of pursuing the farmer's agricultural activity, but not the sale thereof within the framework of, or for the

purpose of, a commercial reproductive activity;

(k) the acts and the use of the obtained information as allowed under Articles 5 and 6 of Directive 2009/24/EC, in particular, by its provisions on decompilation and interoperability; and

(l) the acts allowed pursuant to Article 10 of Directive 98/44/EC.

ARTICOLO 66 CPI – articolo 4 legge 3 novembre 2016-n. 214

(Modifiche all'articolo 66 del codice della proprietà industriale, di cui al decreto legislativo 10 febbraio 2005, n. 30, in materia di diritto di brevetto)

1. Dopo il comma 2 dell'articolo 66 del codice della proprietà industriale, di cui al decreto legislativo 10 febbraio 2005, n. 30, sono aggiunti i seguenti:

*«2-bis. Il brevetto conferisce al titolare anche il diritto esclusivo di vietare ai terzi, salvo proprio consenso, di fornire o **di offrire di fornire** a soggetti diversi dagli aventi diritto all'utilizzazione dell'invenzione brevettata i mezzi relativi a un elemento indispensabile di tale invenzione e necessari per la sua attuazione nel territorio di uno Stato in cui la medesima sia protetta, qualora il terzo abbia conoscenza dell'idoneità e della destinazione di detti mezzi ad attuare l'invenzione o sia in grado di averla con l'ordinaria diligenza.*

2-ter. Il comma 2-bis non si applica quando i mezzi sono costituiti da prodotti che si trovano correntemente in commercio, a meno che il terzo non induca il soggetto a cui sono forniti a compiere gli atti vietati ai sensi del comma 2.

2-quater. Ai fini di cui al comma 2-bis non si considerano aventi diritto all'utilizzazione dell'invenzione i soggetti che compiono gli atti di cui all'articolo 68, comma 1».

La presente integrazione all'articolo 66 inserisce ufficialmente all'interno del Codice di Proprietà Industriale la definizione di contraffazione indiretta (*contributory infringement*).

In particolare violare il diritto sancito dai commi 2-bis, 2-ter, 2-quater rappresenta un'azione di *contributory infringement* del brevetto.

L'integrazione enuncia, attraverso il comma 2-bis, che il brevetto conferisce al titolare anche il diritto di escludere terzi, salvo il proprio consenso, dal fornire o offrire di fornire a soggetti che non hanno il diritto di utilizzare l'invenzione brevettata i mezzi relativi ad un elemento indispensabile dell'invenzione e necessari per la sua attuazione nel territorio di uno Stato in cui la medesima sia protetta, purché il terzo abbia conoscenza che questi mezzi o elementi serviranno per attuare l'invenzione o dovrebbe

esserne a conoscenza per il fatto che questi vengano utilizzati univocamente per attuarla.

Da notare che la semplice offerta di vendita potrebbe ricadere nell'ipotesi di contraffazione, fattispecie che integra l'ambito di protezione conferito dall'articolo 66. Inoltre un terzo potrebbe essere accusato di contraffazione del brevetto anche qualora fornisca o semplicemente offra di fornire sia un elemento che un mezzo indispensabile per l'attuazione dell'invenzione. Ad esempio la fornitura di un intermedio per la sintesi di un medicinale coperto da brevetto ad un soggetto che non gode dei diritti conferiti da tale brevetto potrebbe rappresentare un caso di contraffazione indiretta.

Al contrario dell'articolo 26 (dell'Accordo sull'UPC: UPCA) in cui il brevetto conferisce il diritto di esclusione di azione di fornitura o offerta di fornitura dei terzi di prodotti e mezzi indispensabili per attuare l'invenzione nel territorio degli Stati Membri Contraenti, il comma 2-bis dell'Art. 66 CPI conferisce l'esclusione di tale azione di terzi in un qualsiasi Stato nel quale l'invenzione sia protetta.

Dal comma 2-ter si evince che non si applica il precedente comma qualora i mezzi utilizzati siano costituiti da prodotti che si trovano correntemente in commercio, che possono essere utilizzati non solo per una determinata invenzione coperta da brevetto ma anche per altre applicazioni o azioni che non siano protette da brevetto, a meno che non venga dimostrato che il terzo, che ha fornito questi mezzi, abbia indotto il soggetto a cui sono stati dispensati a compiere gli atti vietati nel comma 2-bis.

Il comma 2-quater impedisce a terzi di fornire o offrire di fornire mezzi o elementi indispensabili all'attuazione dell'invenzione coperta da brevetto anche ai soggetti per i quali non viene estesa la facoltà esclusiva attribuita dal diritto di brevetto, come indicato nell'articolo 68 comma 1. Per esempio soggetti che utilizzino l'invenzione in ambito privato o in via sperimentale o per la preparazione di formulazioni galeniche.

Le esenzioni riportate nel comma 1 dell'articolo 68 non sono altro che i punti (a)-(b)-(d)- (e) dell'articolo 27 UPCA.

EXCURSUS SULL' ARTICOLO 68 Comma 1

1. La facoltà esclusiva attribuita dal diritto di brevetto non si estende, quale che sia l'oggetto dell'invenzione:

- a) agli atti compiuti in ambito privato ed a fini non commerciali, ovvero in via sperimentale;*
- b) agli studi e sperimentazioni diretti all'ottenimento, anche in paesi esteri, di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco ed ai conseguenti adempimenti pratici ivi compresi la preparazione e l'utilizzazione delle materie prime farmacologicamente attive a ciò strettamente necessarie;*
- c) alla preparazione estemporanea, e per unità, di medicinali nelle farmacie su ricetta medica, e ai medicinali così preparati, purchè non si utilizzino principi attivi realizzati industrialmente.*

Punto a) :

ECCEZIONE PRIVATA

Non costituiscono contraffazione della privativa brevettuale gli atti compiuti in ambito privato e a fini non commerciali. Ci riferiamo quindi ad atti compiuti da persone fisiche, al di fuori della loro attività professionale o lavorativa, e non da persone giuridiche.

Pare che sia sottratto all'esclusiva non solo l'uso dell'oggetto del brevetto a fini privati e non commerciali, ma anche la realizzazione dello stesso qualora avvenga per gli stessi fini.³²

Punto c):

ECCEZIONE GALENICA

Esigenze di salute impongono che la privativa brevettuale non sia estesa né al processo, né al prodotto quando si proceda, all'interno di una farmacia, alla realizzazione di una prescrizione medica che adegui il farmaco a determinate esigenze del paziente.

L'eccezione deve essere interpretata restrittivamente e riservata esclusivamente ai soli farmacisti che devono calibrare il farmaco, dietro prescrizione medica, alle esigenze di un determinato paziente. È anche precisato che non ricadono nell'ambito dell'eccezione quei farmaci galenici che siano realizzati attraverso principi attivi realizzati industrialmente.³³

³² G. Ghidini, F. De Benedetti, "Codice della proprietà industriale- commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione", 2006- Editore: Il Sole 24 Ore S.p.A., commento all'articolo 68 pag. 192

³³ Id. , commento all'articolo 68, pag. 192,193

Punto a):

ECCEZIONE SPERIMENTALE

Non costituisce contraffazione della privativa brevettuale l'uso sperimentale dell'invenzione fatto da un terzo senza il consenso del titolare del brevetto, con lo scopo di incentivare e non frenare il progresso tecnico-scientifico: si facilita lo sviluppo tecnico a vantaggio della collettività senza ledere all'interesse del titolare del brevetto che mantiene l'esclusiva dello sfruttamento commerciale sino alla scadenza del brevetto.

L'eccezione sperimentale non implica la liceità di qualsiasi attività di ricerca inerente ad una precedente invenzione, perché verrebbe in tal modo indebolito il diritto di esclusiva del titolare conferito con il brevetto. La giurisprudenza italiana permette di fatto la sperimentazione sull'invenzione (*“on the protected object”* o *“research on”*), cioè la ricerca condotta sull'invenzione e riguardante l'oggetto dell'invenzione volta al superamento dell'invenzione stessa, mentre indica come illecita la sperimentazione con l'invenzione (*“with the protected object”* o *“research with”*), cioè la sperimentazione che utilizzi l'invenzione protetta come strumento di ricerca per la finalità di raggiungere un differente effetto.

Punto b):

ECCEZIONE REGOLATORIA- BOLAR CLAUSE

Insieme all'eccezione sperimentale, dal punto di vista chimico-farmaceutico acquista una specifica importanza la *“regulatory exemption”* inserita nel punto b) dell'articolo 68.

La facoltà esclusiva attribuita dal diritto di brevetto non si estende agli studi e sperimentazioni diretti all'ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco e anche agli adempimenti pratici compresi la preparazione e l'utilizzo delle materie prime farmacologicamente attive a ciò strettamente necessarie. Questo è un punto fondamentale, perché sappiamo che in ambito chimico-farmaceutico oltre ai tempi necessari per lo sviluppo del medicinale si aggiungono i tempi, peraltro molto lunghi, della sperimentazione necessaria all'ottenimento dell'autorizzazione per l'immissione in commercio che son subordinati all'espletamento di test di tossicità, sicurezza e efficacia, sia attraverso una sperimentazione preclinica e sia attraverso una successiva sperimentazione clinica.

Pertanto, si devono ritenere leciti gli atti presentati nel punto b) articolo 68 comma 1 qualora questi siano compiuti per eseguire le necessarie sperimentazioni cliniche per i farmaci innovativi volte all'ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio e quella sulla bioequivalenza per i farmaci generici sempre con lo stesso intento.

Si pongono invece i dubbi qualora i principi attivi coperti da brevetto vengano utilizzati per attività prodromiche o "di contorno" rispetto alle sperimentazioni per poter ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. In particolare ci si è chiesti se sia strettamente necessario l'uso del principio attivo coperto da brevetto nel caso di sperimentazioni precliniche, di procedure volte al conseguimento di "qualifiche particolari" per il farmaco, di studi clinici puramente comparativi, di attività di sperimentazione connesse alla raccolta di finanziamenti, di produzione di ingenti quantitativi del principio attivo che si intende sperimentare, di prove di fabbricazione e confezionamento a livello industriale.

Per quanto riguarda la sperimentazione clinica sembra che la possibilità di attuarla non sia riferita strettamente all'eccezione regolatoria, quanto più rientri in quella che viene definita eccezione sperimentale, già sopracitata.

Riguardo alle procedure volte al conseguimento di "qualifiche particolari" per il farmaco - quali ad esempio procedure con lo scopo di includere il farmaco tra i cosiddetti farmaci orfani (cioè farmaci che curano malattie con una diffusione non superiore a 5 casi su 10.000 individui) – essendo procedure essenzialmente diverse da quelle all'autorizzazione all'immissione in commercio, ci si deve chiedere se l'uso dei principi attivi nelle sperimentazioni sia coperto dall'eccezione regolatoria. Se si pone la questione formalmente, allora essendo due procedure differenti dovremmo dire che l'uso sperimentale in questo senso non è coperto dall'eccezione. Se invece si parte dal presupposto che durante questa specifica procedura si fanno test clinici determinanti per il proseguo e l'adozione di specifiche modalità sperimentali nel corso della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, allora possiamo dire che l'uso del principio attivo risulta strettamente necessario e quindi può essere applicata l'eccezione regolatoria.

Sembrirebbe che gli studi clinici comparativi rientrino nella *regulatory/sperimental exemption* in quanto si sostiene la possibilità che durante la ricerca non ci si limiti a studi comparativi, ma che potrebbero essere fatti studi di approfondimento

sull'invenzione stessa ed inoltre perché le Autorità richiedono sempre più studi di confronto prima di concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per ciò che riguarda l'uso sperimentale volto alla ricerca di finanziamenti, valorizzando l'ipotesi che non è detto che questa sfoci in una successiva domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, non potendo prevedere l'esito positivo della raccolta dei fondi, allora l'uso in questo contesto dovrebbe essere ritenuto illecito. Dall'altro lato si potrebbe però sostenere che se non si consentisse l'uso con la finalità di raccogliere fondi per la costosa sperimentazione, allora si andrebbe ad ostacolare uno degli obiettivi principali del brevetto stesso: la salvaguardia della ricerca. Il Tribunale di Milano nella sentenza del 21 ottobre 2009 ha ritenuto lecita la pubblicazione su un sito *web* della notizia dell'avvio di sperimentazione su un principio attivo coperto da brevetto e la presentazione della stessa ad un convegno scientifico, con l'obiettivo di ottenere finanziamenti, in quanto attività connesse ad una successiva domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

Per quanto riguarda la produzione di ingenti quantità di prodotto di gran lunga superiori a quelle strettamente necessarie per i *clinical trials* e per l'avvio di fabbricazione e di confezionamento, la giurisprudenza e la dottrina son concordi nel sottolineare che rappresenti un illecito e che non sia una produzione coperta dall'eccezione sperimentale/regolatoria.³⁴

Questa eccezione è di particolare importanza per quel che riguarda i farmaci generici o bioequivalenti, per i quali risulta fondamentale l'immissione sul mercato prima possibile dopo la scadenza del brevetto dell'*originator*. In questo caso sia la richiesta di AIC sia la preparazione e l'utilizzo dei principi attivi in quantità strettamente necessaria alla sperimentazione clinica prima dello scadere del brevetto, permette ai genericisti di poter "giocare d'anticipo" per riuscire ad immettere sul mercato il loro prodotto appena dopo la scadenza del brevetto dell'*originator*.

³⁴ A.Vanzetti, *CODICE DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE*, 2013, Giuffrè Editore S.p.A.

In conclusione, sembrerebbe che l'integrazione della legge 214 all'articolo 66 indichi sussistenza di contraffazione indiretta anche qualora un terzo fornisca o offra di fornire mezzi o elementi indispensabili per l'attuazione di una invenzione brevettata ad un soggetto diverso dal titolare del brevetto e che svolga atti per i quali non si estenda la facoltà esclusiva conferita dal brevetto, come detto all'articolo 68 comma 1.

3.3 Medicinali equivalenti: la stretta connessione fra CLINICAL TRIALS e contraffazione indiretta

L'articolo 10 comma 5 lettera b del Decreto Legislativo 219/2006 definisce un medicinale generico come “un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità”.

Il medicinale generico è normalmente una copia del medicinale di riferimento (*originator*) presente sul mercato già da molti anni (in Italia normalmente 10 anni) e il cui brevetto sia scaduto.

Quindi il medicinale equivalente deve avere rispetto a quello di riferimento:

- Lo stesso principio attivo, che non sia più coperto da brevetto;
- Avere la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione;
- Avere lo stesso dosaggio unitario;
- Esserne bioequivalente;
- Avere un costo di almeno il 20% inferiore.

Sappiamo anche che per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) qualunque medicinale deve soddisfare i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

Per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci sappiamo che prima che un farmaco possa essere somministrato all'uomo, è necessario dimostrare attraverso la sperimentazione preclinica che le sostanze studiate non saranno dannose alle dosi impiegate nella fase clinica. Per questo dovrà essere testato prima su un almeno 2 specie animali idonee (es. topi, ratti, cavie e scimmie). Il dossier per l'AIC dovrà riportare tutti gli studi preclinici

fatti e l'AIFA avrà il compito di effettuare una valutazione beneficio/rischio attraverso questi studi numerosi (tossicità acuta e cronica, mutagenesi e cancerogenesi, reprotossicità, potenziale sensibilizzante, impatto ambientale, ecc..) per permettere il proseguimento della sperimentazione clinica del farmaco.

Per i medicinali generici la documentazione della sicurezza è sostituita con una relazione della letteratura scientifica pubblicata per il medicinale di riferimento (rapporto bibliografico), in quanto non si ritiene eticamente accettabile il sacrificio di ulteriori animali quando le prove precliniche sono già state effettuate con una sostanza che sia già nota da anni.

Per quanto riguarda l'efficacia, sappiamo che gli studi clinici (*clinical trials*) constano di quattro fasi, di queste la prima va a identificare il profilo di sicurezza su persone sane, la seconda il profilo di efficacia su persone affette da patologia, nella terza fase invece il numero di pazienti aumenta e si confronta l'efficacia del farmaco rispetto a quella di un medicinale standard già impiegato per la malattia, la fase quattro rappresenta invece la fase post marketing, di farmacovigilanza.

L'efficacia di un farmaco generico viene valutata con una procedura semplificata che richiede gli studi di bioequivalenza. Due farmaci sono bioequivalenti quando, con la stessa dose, i loro profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze rilevanti negli effetti di efficacia e sicurezza.

Di fatto in questi studi si va ad accertare la biodisponibilità del farmaco confrontandola con quello di riferimento, dimostrando che i due prodotti siano essenzialmente equivalenti in quanto rientrano in determinati intervalli di confidenza fissati dall'Autorità di regolamentazione. La FDA ha stabilito che differenze di esposizione sistemica rientranti nell'intervallo +20% a -20% non sono clinicamente significative. La condizione necessaria affinché due preparazioni farmaceutiche, chimicamente equivalenti, possano essere anche bioequivalenti è che abbiano la stessa concentrazione massima raggiunta dal farmaco nel sangue (C_{max}) e stesso tempo impiegato dal farmaco a raggiungere la C_{max} (T_{max}). Sulla base di questi due parametri viene costruita una curva concentrazione/ tempo, attraverso la quale viene calcolato un terzo parametro, che deve essere uguale rispetto a quello del medicinale di riferimento, che è l'Area sotto la Curva concentrazione/tempo (AUC) che rappresenta la biodisponibilità del farmaco.

Il numero minimo previsto di volontari che partecipano ad uno studio di bioequivalenza è di 12. Tuttavia, si hanno risultati più significativi e affidabili quando i volontari siano in genere almeno 24, comunque in certi casi si arriva anche a 40. I volontari devono avere un'età compresa fra i 18 e i 55 anni e né i volontari né l'operatore sanitario addetto alla somministrazione sanno quale dei due farmaci viene somministrato nel test (test in doppio cieco).³⁵

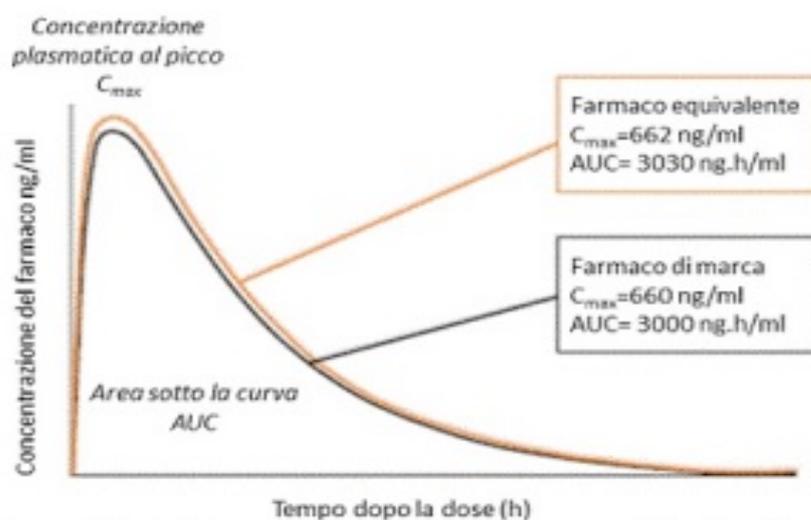


Figura 10: Curva temporale della concentrazione ematica di un farmaco. Sono rappresentate AUC e Cmax.

Un parere autorevole comparso su Rivista di Diritto Industriale, fasc.04-05, maggio 2016, pag. 195 (F. Morri), cioè solo pochi mesi prima della legge 214/2016, riferisce in maniera molto chiara un problema riguardo la portata soggettiva delle norme riguardo la dicotomia fra *clinical trials* e contraffazione indiretta, in particolare fra entità che richiede l'AIC e entità che svolge i test, ma specialmente che produce i principi attivi. Il problema si pone principalmente per le imprese produttrici di farmaci generici in quanto molto spesso non sono dotate di strutture idonee alla produzione di principi attivi e/o di laboratori per le sperimentazioni, per cui molto spesso devono appaltare a terzi la produzione delle sostanze attive e appoggiarsi ad un centro ospedaliero per effettuare i test di bioequivalenza. In altre parole il detentore dell'AIC non è la stessa entità che produce il principio attivo (finalizzato ai *clinical trials*) né quella che conduce la sperimentazione clinica.

³⁵ <http://www.aosp.bo.it/files/aifa-medicinali-equivalenti.pdf>

Il problema nacque con il caso *Polpharma*. Questa società polacca aveva prodotto, offerto in vendita e venduto ad una società tedesca produttrice di farmaci generici un principio attivo protetto da brevetto della *Astellas Pharma*, senza il consenso di quest'ultima. La società polacca si era poi difesa invocando la *Bolar exemption*, dicendo che aveva venduto il prodotto ad un'azienda in modo tale che quest'ultima potesse poi effettuare le sperimentazioni necessarie per poter ottenere l'AIC di un farmaco equivalente, in vista della prossima scadenza della protezione brevettuale.

La Corte di Cassazione polacca condannò la Polpharma in quanto ritenne che lo scopo non fosse quello indicato dall'eccezione, ma casomai di trarre profitto da un'invenzione coperta da brevetto.

Anche il Tribunale di Dusseldorf fu della stessa opinione. Anche se va segnalato che nella decisione tedesca emerge un'apertura per i casi in cui il fabbricante del principio attivo sia coinvolto nell'attività di sperimentazione ed abbia un proprio interesse all'ottenimento dell'AIC. Il Tribunale ha ritenuto che i fabbricanti del principio attivo possano invocare la *Bolar exemption* qualora figurino come co-organizzatori delle sperimentazioni, avendo un loro interesse all'autorizzazione o ai risultati degli studi.

La Corte di Dusseldorf aveva posto poi alcune questioni alla Corte di Giustizia UE:

- Se sia possibile l'offerta di vendita o la vendita di una sostanza coperta da brevetto da parte di un terzo, per ragioni meramente commerciali, ad un fabbricante di medicinali equivalenti, il quale ha deciso di sfruttare tale sostanza per sperimentazioni al fine di ottenere un'AIC per un medicinale generico;
- In caso di risposta affermativa, veniva chiesto se il fabbricante di generici deve effettivamente avviare gli studi e le sperimentazioni agevolate, se il terzo debba essere a conoscenza delle intenzioni del suo acquirente e/o se dovrebbe capirlo in base alla sostanza che vende e alle circostanze (settore produttivo dell'impresa approvvigionata, il ridotto quantitativo della sostanza messa a disposizione, imminente scadenza della protezione brevettuale, ecc..)
- Infine, se il terzo debba prendere appropriate misure affinché la sostanza sia effettivamente utilizzata dall'acquirente con lo scopo di svolgere studi volti ad ottenere l'AIC.

La Corte di Giustizia non si pronunciò sui quesiti in quanto la richiesta fu ritirata per la chiusura della vertenza in Germania.

L'articolo del 2016 sopra citato si appella alle norme vigenti nel Codice di Proprietà Industriale prima dell'entrata in vigore dei nuovi commi dell'articolo 66.

In particolare, secondo l'articolo, la *Bolar exemption* al punto b) dell'articolo 68 formalmente non fa riferimento alla necessità che chi presenta la domanda di AIC fabbrichi direttamente il principio attivo o i campioni, né tantomeno viene specificato che il genericista debba compiere direttamente l'attività sperimentale.

L'eccezione regolatoria nasce con l'obiettivo di agevolare i fabbricanti di medicinali generici nel mettere sul mercato i prodotti nel minor tempo possibile dopo la scadenza del brevetto.

Obbligando il richiedente dell'AIC a svolgere direttamente queste operazioni, implica impedire a molti genericisti di avvalersi dell'esenzione, quindi ridurre in maniera drastica il numero di imprese in grado di immettere in commercio farmaci equivalenti. Infatti finché il brevetto è in vigore il genericista dovrà (dovrebbe) necessariamente rivolgersi per l'ottenimento dei principi attivi direttamente al titolare del brevetto o a suoi aventi causa, che come ovvio non avranno un forte interesse a rendere il principio attivo disponibile seppur commercialmente. Questa situazione comporterebbe spese gravose per l'azienda di generici e/o l'avvio della preparazione del dossier da presentare all'Autorità competente solo dopo la scadenza del brevetto.

L'articolo sopracitato propone varie possibili soluzioni quali la possibilità di specificare nel contratto che i principi attivi vengano venduti ad un'impresa che intende effettuare prove e sperimentazioni per l'ottenimento di una AIC; che l'acquirente si impegni ad utilizzarli solo a questi scopi; che venga vietato l'utilizzo di questi per altri scopi e varie altre misure.

Gli stessi quantitativi previsti nel contratto e consegnati potrebbero essere un elemento di prova della sussistenza di condizione di liceità d'azione.

Secondo l'articolo in definitiva il terzo che produca principi attivi per aziende genericiste non dovrebbe essere considerato un contraffattore.

Purtroppo, con l'integrazione dell'articolo 66, attraverso la legge 214 del 3 novembre 2016, il parere di F. Morri, ma in generale di tutta una corrente a favore dei genericisti, viene definitivamente archiviata. Infatti un terzo sarà considerato contraffattore qualora fornisca e offra di fornire elementi e mezzi indispensabili ad attuare un'invenzione coperta da brevetto ad un soggetto che non ne detenga i

diritti, anche se l'offerta è finalizzata agli atti riportati al comma 1 punto b) dell'articolo 68 (si veda comma 2-quater articolo 4 della legge 214/2016 come modifica dell'articolo 66 C.P.I. , sopracitato).

3.4 Un nuovo scenario per la contraffazione indiretta: il problema dello “Skinny label” nel caso Lyrica

È ormai risaputo che le dispute tra le aziende produttrici di medicinali equivalenti e gli *Originators* sono in costante aumento in questi ultimi anni.

Il motivo di base è che molti brevetti sono in scadenza e questo comporta l'entrata sul mercato di farmaci generici e il relativo crollo dei prezzi.

L'obiettivo principale degli innovatori rimane quello di trovare nuove molecole per il trattamento di patologie umane, tuttavia la ricerca di questi composti è davvero dispendiosa e delle migliaia di molecole testate pochissime risulteranno davvero efficaci, quindi porteranno profitto per l'azienda. Queste poche molecole, generatrici di vendite e profitto, sono definite *blockbusters* e rappresentano i punti di forza dell'azienda farmaceutica, che cercherà logicamente di rafforzare la propria esclusività di mercato oltre al periodo concesso inizialmente dal brevetto di base sul principio attivo stesso attraverso ricerca ed innovazioni riguardanti aspetti collaterali del medicamento e del trattamento.

Una delle conseguenze di questa politica è spesso una fitta rete o *cluster* di brevetti relativi allo stesso farmaco.

Esempi di innovazioni di “seconda generazione” quindi successive alla scoperta del principio attivo stesso e suscettibili di protezione brevettuale sono:

- Tutte le invenzioni di seconda applicazione terapeutica (e.g. nuova malattia, nuova tipologia di paziente, nuovo regime di dosaggio);
- Invenzioni di nuova formulazione;
- Una nuova forma polimorfica o una forma idratata del principio attivo;
- Un nuovo sale del principio attivo farmaceutico;
- Una forma isomerica/enantiomerica isolata del farmaco;
- Una forma essenzialmente pura del farmaco;

- Combinazioni con altri principi attivi per ottenere un effetto sinergico;
- Anche la modifica del farmaco stesso con conseguente nuova registrazione.

L'esempio del Pregabalin (Lyrica®):

Nel 2004, dopo che i generici avevano ridotto notevolmente il mercato del Gabapentin originale, Pfizer aveva lanciato il Pregabalin ad un prezzo competitivo rispetto ai generici del Gabapentin, essendo le due molecole chimicamente paragonabili e avendo lo stesso effetto farmaceutico. Nel 2011 il Pregabalin aveva conquistato il 43% del mercato, e circa l'80% di tutte le vendite. Le formule delle due molecole attive sono sotto riportate:

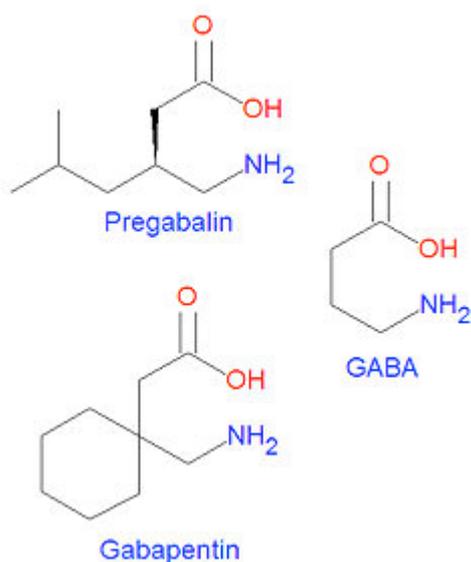


Figura 11: formule chimiche di Pregabalin, Gabapentin e GABA

I costi ingenti di sperimentazione fanno sì che le aziende farmaceutiche produttrici di molecole originali continuino la ricerca sulle stesse famiglie chimiche brevettate per trovare nuovi usi terapeutici di farmaci già noti. Un incentivo per questo tipo di ricerca è dato dalla possibilità di ottenere in Europa (e in altri Paesi al di fuori dell'Europa) i cosiddetti brevetti di secondo uso terapeutico: dalla possibilità di proteggere lo stesso farmaco per una diversa patologia, a quella di proteggerlo per la stessa patologia ma su

una diversa tipologia di paziente, fino a quella di brevettare il farmaco con un nuovo regime terapeutico che porti ad un differente effetto tecnico.

Ovviamente ogni nuovo successivo brevetto scadrà dopo il termine naturale del brevetto che proteggeva il principio attivo stesso. Dopo la scadenza del brevetto sul principio attivo, ogni azienda genericista potrà commercializzare, dopo avere ottenuto l'AIC, un farmaco contenente il composto per il trattamento riportato nel primo brevetto, ma non per il trattamento protetto dai successivi brevetti.

Qui si pone il problema definito degli “skinny labels” che nasce da una concomitanza di circostanze:

Primo dal fatto che la stessa molecola attiva possa essere brevettata per applicazioni terapeutiche differenti (prima, seconda applicazione terapeutiche) e che i rispettivi brevetti scadranno in date differenti.

Secondo dal fatto che la normativa regolatoria non obbliga i genericisti ad indicare sui foglietti illustrativi e sul packaging gli usi terapeutici per i quali il farmaco generico non può essere utilizzato/prescritto, poiché detti usi sono brevettati. Sono questi i così definiti “*skinny labels*” che menzionano solo gli usi fuori dal brevetto.

Terzo, dal fatto che la normativa Europea, recepita anche in Italia con il decreto-legge 95/2012, impone che il medico prescriva solo il principio attivo indicato con nome generico o il principio attivo + il nome di uno specifico medicinale a base di quel principio attivo (che sia un medicinale di “marca” o un medicinale di denominazione generica) e che il farmacista debba consigliare al paziente-cliente il generico con il prezzo più basso, qualora rientri nella categoria dei farmaci di classe A (fra i medicinali rimborsati dal servizio sanitario). Mentre se il cliente-paziente vorrà in ogni caso il farmaco “originale” dovrà pagare il ticket.

Ed ecco che con il caso riportato di seguito, si apre un nuovo scenario di contraffazione sui brevetti di secondo uso terapeutico.

Il caso analizzato è quello che tratta del medicinale “Lyrica”, contenente il principio attivo Pregabalin.

In Europa questo principio attivo è utilizzato per tre diverse patologie: il disturbo d'ansia generalizzato (GAD) e l'epilessia, infine per il dolore neuropatico.

Pfizer deteneva il primo brevetto sui primi due utilizzi elencati, mentre l'azienda Warner-Lambert (nonché Pfizer) è detentrica tutt'ora del brevetto per secondo uso terapeutico (EP0934061), in particolare per l'utilizzo contro il dolore neuropatico. Il farmaco è commercializzato in Europa con il marchio "Lyrica".

Con la scadenza del primo brevetto nel 2015, un gruppo di aziende produttrici di generici ha deciso di immettere sul mercato equivalenti solo per i due trattamenti non più brevettati, i.e. ansia ed epilessia.

Tuttavia il combinato delle circostanze sopra indicate ha generato la situazione, per altro assai diffusa, che la forma generica del principio attivo (autorizzata solo per il trattamento dell'ansia e per l'epilessia) sia in realtà prescritta e venduta dalle farmacie per il trattamento illegittimo del dolore neuropatico ancora soggetto a protezione brevettuale.

Warner-Lambert e Pfizer hanno presentato presso diverse Corti Europee una richiesta di provvedimenti cautelari per presunta violazione del brevetto di secondo uso medico EP0934061 contro le aziende che producono e commercializzano il farmaco per i due usi non più brevettati.

Hanno inoltre chiesto, ad alcuni tribunali, di obbligare le altre aziende ad adottare una serie di misure per impedire che il farmaco generico venga fornito anche per il dolore neuropatico.

Di seguito sono riportate, in maniera riassuntiva, le decisioni prese nel Regno Unito e in Germania.

Dobbiamo prima ricordare che la rivendicazione 1 del brevetto europeo EP0934061 è redatta sotto la forma di una *Swiss-Type claim*, modalità non più accettata per la rivendicazione di secondo uso terapeutico, ma presente in molti brevetti ancora in vigore.

EP 0 934 061 B1

entin were effective for 25 and 49 hours, respectively (Figure 2b). S-(+)-3-Isobutylgaba also dose-dependently (3-30 mg/kg) blocked development of the allodynia response with a MED of 10 mg/kg (Figure 2c). This blockade of the nociceptive response was maintained for 3 days by the 30 mg/kg dose of S-(+)-3-isobutylgaba (Figure 2c.). In contrast, morphine (1-6 mg/kg) only prevented the development of tactile allodynia for 3 hour postsurgery at the highest dose of 6 mg/kg (Figure 2a).

Effect of S-(+)-3-Isobutylgaba Administered 1 Hour After Surgery on Tactile Allodynia and Thermal Hyperalgesia

[0044] The allodynia and hyperalgesia peaked within 1 hour in all animals and was maintained for the following 5 to 6 hours. The s.c. administration of 30 mg/kg S-(+)-3-isobutylgaba 1 hour after surgery blocked the maintenance of tactile allodynia and thermal hyperalgesia for 3 to 4 hours. After this time, both nociceptive responses returned to control levels indicating disappearance of antihyperalgesic and antiallodynic actions (Figure 3).

[0045] Gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba did not affect PWL in the thermal hyperalgesia test or tactile allodynia scores in the contralateral paw up to the highest dose tested in any of the experiments. In contrast, morphine (6 mg, s.c.) increased PWL of the contralateral paw in the thermal hyperalgesia test (data not shown).

[0046] The results presented here show that incision of the rat plantaris muscle induces thermal hyperalgesia and tactile allodynia lasting at least 3 days. The major findings of the present study are that gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba are equally effective at blocking both nociceptive responses. In contrast, morphine was found to be more effective against thermal hyperalgesia than tactile allodynia. Furthermore, S-(+)-3-isobutylgaba completely blocked induction and maintenance of allodynia and hyperalgesia.

Claims

1. Use of a compound of Formula I



or a pharmaceutically acceptable salt, diastereomer, or enantiomer thereof wherein

R₁ is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, phenyl, or cycloalkyl of from 3 to 6 carbon atoms;
R₂ is hydrogen or methyl; and
R₃ is hydrogen, methyl, or carboxyl

for the preparation of a pharmaceutical composition for treating pain.

2. Use according to Claim 1 wherein the compound is a compound of Formula I wherein R₃ and R₂ are hydrogen, and R₁ is -(CH₂)₀₋₂-i C₄H₉ as an (R), (S), or (R,S) isomer.
3. Use according to Claim 1 wherein the compound is named (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid and 3-aminomethyl-5-methyl-hexanoic acid.
4. Use according to Claim 1 wherein the pain is inflammatory pain.
5. Use according to Claim 1 wherein the pain is neuropathic pain.
6. Use according to Claim 1 wherein the pain is cancer pain.
7. Use according to Claim 1 wherein the pain is postoperative pain.

Figura 12: rivendicazioni di EP0934061, con particolare riferimento alla rivendicazione 1.

REGNO UNITO³⁶

Nella decisione provvisoria, i giudici della *First Instance Patents Court* e della Corte d'Appello hanno espresso opinioni differenti riguardo a come le rivendicazioni di secondo uso terapeutico nella forma “svizzera” debbano essere interpretate e all'ipotesi di contraffazione indiretta riguardo a queste rivendicazioni. Nella *Patents Court*, il giudice si è espresso a favore dei genericisti, guidati da Actavis: non poteva sussistere né contraffazione diretta né tantomeno contraffazione indiretta.

La prima in quanto non vi era una effettiva intenzione soggettiva dei genericisti ad usare il prodotto per il trattamento protetto dal brevetto (cioè trattamento del dolore).

Non ci poteva essere contraffazione indiretta perché in quanto rivendicazione di processo, l'invenzione non aveva luogo nel Regno Unito fino a che il medicamento fosse prodotto fuori dallo stato.

Al contrario, la Corte d'Appello ha rilevato che, per quanto riguarda la contraffazione diretta, l'utilizzo nella rivendicazione dell'espressione: “*per il trattamento di...*” implica sia un'intenzione soggettiva o, qualora non fosse presente questa intenzione, che l'uso intenzionale finale del medicamento per l'indicazione brevettata era ragionevolmente prevedibile dal produttore, indipendentemente dalla specifica intenzione della compagnia e dallo “skinny label”.

La Corte d'Appello ha inoltre reintegrato l'ipotesi di contraffazione indiretta, seppur esprimendo alcuni dubbi in merito.

Nel giudizio di merito, il giudice Justice Arnold ha giudicato alcune rivendicazioni invalide sulla base di insufficienza di descrizione, per cui la discussione sulla sussistenza di contraffazione è stata piuttosto superficiale.

In ogni caso, il giudice ha considerato che Actavis non poteva essere incolpata di intenzione soggettiva considerando tutte le azioni che aveva svolto per prevenire e mitigare l'uso non autorizzato. Riguardo all'uso intenzionale coperto da brevetto ragionevolmente prevedibile dal produttore, il giudice ha considerato sia la storia mostrante varie dispute fra le parti, che anche il *modus operandi* di Actavis,

³⁶ G. Duncan & R. Willoughby, *Second medical use claims and “skinny” labels: clear guidance at last?*, Editorial, Pharmaceutical Patent Analyst, future science group, ISSN 2046-8954

giungendo alla conclusione che non poteva essere prevedibile l'illecito da parte del gruppo di genericisti.

Actavis non poteva essere ritenuta responsabile di contraffazione diretta, in quanto aveva utilizzato la modalità definita "skinny label" e aveva svolto azioni per notificare i farmacisti che il suo farmaco non era autorizzato per il dolore neuropatico.

Il giudice ha confermato inoltre che non vi è responsabilità di contraffazione indiretta da parte di Actavis, in quanto l'invenzione è un processo di produzione e che questo processo non era messo in atto da nessuno nel Regno Unito.

Il giudice inglese nella sua decisione ha suggerito come possibile soluzione quella di obbligare i medici a prescrivere il nome commerciale del farmaco, invece del principio attivo, solo nel caso in cui il paziente dovrà utilizzarlo per l'indicazione coperta da brevetto, andando ad eliminare così a monte le dispute fra le varie aziende.

GERMANIA³⁷

Benché le rivendicazioni di secondo uso terapeutico (ad es. Swiss-Type and German type claims) siano formalmente classificate come rivendicazioni di metodo dalla legge tedesca, quando si accerta l'ipotesi di contraffazione le Corti tedesche solitamente, trattano questa categoria di rivendicazioni come rivendicazioni di prodotto con la limitazione all'uso rivendicato. È questa una differenza fondamentale in giudizio, rispetto alla considerazione inglese sopracitata.

In termini generali, secondo la giurisprudenza tedesca, un produttore di farmaci è responsabile di contraffazione diretta quando produce e vende un medicinale generico che in etichetta mostra le istruzioni riportanti l'uso brevettato (solitamente le istruzioni appaiano nel foglietto illustrativo). In questo caso sia il confezionamento, che la preparazione pronta all'uso o la posologia del farmaco rappresentano delle "disposizioni manifestate" di contraffazione diretta.

³⁷ K. Ruting, *A New Scenario for Infringement of Second Medical Use Patents: Are Generics Liable when They Participate in Discount Contract Tenders?*, Epi information, March 2016, 1|16, ISSN 1434-8853

Mentre è più difficile indicare la responsabilità di contraffazione del produttore qualora non siano presenti indicazioni manifestate nel foglietto illustrativo, ma ci siano solo atti di pubblicità e volantini che promuovano il farmaco per l'uso coperto dal brevetto. Questi elementi non sono sufficienti a riconoscere l'illecito del produttore.

Per la contraffazione indiretta è richiesta la consapevolezza del produttore del principio attivo, o deve essere ovvio dalle circostanze, che i medicinali siano adatti per il prevedibile utilizzo per il secondo uso terapeutico brevettato. Il semplice potenziale utilizzo di quel farmaco per il secondo uso solitamente non è sufficiente ad indicare l'illecito a meno che non ci siano evidenze che il titolare del brevetto può dimostrare (materiale informativo fornito dai medici, dichiarazioni di venditori sull'uso "*cross-label*", la maggior quantità di prescrizioni e di vendite, ecc.).

Tuttavia, la sentenza sulla Ribavirina del tribunale di Dusseldorf ha enunciato che la sola fornitura e l'offerta di vendita di un composto per lo scopo di essere preparato per l'uso brevettato può costituire contraffazione indiretta.

Nel recente caso tedesco riguardante "Lyrica", Warner-Lambert accusa i genericisti di aver partecipato a gare pubbliche per i contratti di sconto sui farmaci, senza specificare che il loro generico del Pregabalin non poteva essere commercializzato per l'indicazione brevettata, cioè il trattamento del dolore e di aver inserito il loro equivalente nei *softwares* delle farmacie e dei grossisti senza notificare il divieto di vendita per l'utilizzo non autorizzato.

Il Tribunale di Amburgo ha concesso provvedimenti cautelari contro i genericisti proprio in relazione alla partecipazione dei genericisti alle gare pubbliche e, in particolare, ponendo l'attenzione sul fatto che in queste offerte non era disposta la specifica indicazione del farmaco, ma solo il suo principio attivo.

La decisione del Tribunale di Amburgo si discosta dalla giurisprudenza precedente (decisione di Dusseldorf sulla Ribavirina), in quanto la sola fornitura e l'offerta di vendita quando i genericisti partecipano alle gare pubbliche, può essere sufficiente ad indicare la contraffazione indiretta.

COMMENTO

Anche se la Corte di Appello di Amburgo e le altre corti tedesche devono ancora esprimere il loro giudizio su questa nuova fattispecie di contraffazione, questa

decisione apre ad un nuovo ed attualissimo scenario sulla contraffazione di secondo uso terapeutico.

Probabilmente seguiranno altri casi molto simili, sulla base di questa disputa sul Pregabalin.

I genericisti dovranno porre ulteriori attenzioni e rivedere le loro attività di marketing in vista dei contratti per i fondi pubblici sulla salute.

Ci si deve chiedere se anche a livello europeo questo nuovo approccio venga confermato, e in tal caso a quale tipo di contraffazione ci si debba riferire per tali atti.

Quali possono essere i rimedi per questa situazione poco chiara? Il suggerimento del giudice inglese Justice Arnold potrebbe essere la giusta soluzione?

Infine, un altro punto sensibile è rappresentato dalle diverse rivendicazioni per il secondo uso terapeutico (*Swiss-Type claims contro EPC2000 claims*). Può una diversa formulazione della rivendicazione portare a giudizi differenti? O la stessa rivendicazione essere giudicata in maniera differente? Come verranno giudicate le nuove *EPC2000 claims*? Il dibattito rimane aperto.

CONCLUSIONI

La presente tesi tratta dei requisiti di brevettabilità e della contraffazione di diritti brevettuali in ambito farmaceutico, con l'obiettivo principale di approfondire il tema della contraffazione, una problematica molto attuale, di difficile determinazione. Il proposito è quello di fornire una comprensione specifica di questo tipo di illecito, in ogni sua fattispecie.

In particolare, vengono analizzate tutte le tipologie di contraffazione compresa la recente integrazione all'articolo 66 del Codice di Proprietà Industriale, con la legge 3 novembre 2016-n214, che pone le basi legali per la contraffazione indiretta (*contributory infringement*).

Il commento all'integrazione ha la finalità di contestualizzare la tematica nell'ottica dei rapporti brevettuali fra "originator" e genericisti, cercando di sottolineare i possibili cambiamenti che la normativa potrà (potrebbe) apportare nel futuro prossimo.

Per avvalorare il concetto sopracitato, nella tesi vengono trattati due aspetti molto recenti, riguardanti i medicinali equivalenti: la stretta connessione che c'è fra contraffazione indiretta e *clinical trials* e il nuovo scenario relativo allo "Skinny label" e quindi il pericolo di contraffazione di brevetti di secondo uso terapeutico (attraverso la trattazione del caso Lyrica).

Parlando di contraffazione, cambiano necessariamente i rimandi legali a cui si fa riferimento, passando dall'EPC 2000 alla Legge Nazionale.

Cambiano così anche le figure di riferimento: mentre la responsabilità dell'*European Patent Office* sul brevetto termina con la concessione del brevetto stesso, tutta la fase "post grant" è affidata alla competenza di Tribunali nazionali (o europei nel caso dell'UPC riguardo al futuro Brevetto Europeo con effetto unitario) o di determinati organi nazionali che hanno autorità per decidere sia sulla validità del brevetto, sia sull'ipotesi di contraffazione del brevetto stesso.

Tutte le tematiche affrontate possono rappresentare un punto di partenza per un ulteriore approfondimento del tema della contraffazione, in particolare della *contributory infringement*. Il successivo *step* di studio della problematica potrebbe essere quello di

monitorare tutte le misure che verranno prese nell'immediato futuro dai produttori di medicinali, genericisti e “*originators*”.

Sarà interessante anche capire come potrà essere affrontato il tema della contraffazione dopo la prossima entrata in vigore dell'*Agreement on a Unified Patent Court (UPC)*, accordo che ha l'obiettivo di costruire un sistema brevettuale europeo, basato sul rilascio di brevetti Europei ad effetto unitario validi su tutto il territorio dell'Unione Europea, e istituire un Tribunale Unificato dei brevetti (TUB) che avrà competenza esclusiva per le azioni riguardanti sia la validità sia la violazione del brevetto Europeo/unitario. In tal modo si annullerà il rischio che più procedimenti paralleli riguardanti lo stesso brevetto vengano avviati contemporaneamente in più Stati contraenti e che le sentenze emesse nei vari Stati divergano le une dalle altre.

Sulla base dello studio di casi di contraffazione o ipotesi di contraffazione di brevetti in ambito farmaceutico, la complessa rilevanza che acquistano alcuni di essi sottolinea l'importante e sensibile compito dei consulenti brevettuali, esperti del settore che rappresentano figure mediatrici fra l'aspetto tecnico dell'invenzione e la sua collocazione entro una cornice legale rappresentata dalla normativa sui brevetti.

La valutazione di alcuni tipi di illecito risulta tuttavia difficile, per il fatto stesso che il contesto in giudizio è complicato. Ne è un esempio il caso di contraffazione per equivalenti relativo al Drospirenone e al suo intermedio IDROX, che sembra sottolineare una certa divergenza di valutazione in Italia, ove la contraffazione per equivalenti si accerta ancora (a volte) sulla base del concetto di “idea inventiva generale”, rispetto a molti altri paesi Europei ove il riferimento sembra senz'altro essere non tanto una generica “idea inventiva” quanto “l'oggetto rivendicato” come quindi puntualmente definito nelle rivendicazioni.

Le tematiche affrontate nella tesi prendono in considerazione anche altri aspetti della vita del brevetto.

Nei primi due capitoli vengono descritte le caratteristiche tecniche del brevetto, mostrando in maniera chiara la sua funzione e la sua struttura. Appare chiara la finalità di evidenziare l'importanza della protezione brevettuale, dei diritti conferiti da tale protezione, e l'importanza della forma redazionale della domanda di brevetto. La

descrizione e, in particolare, le rivendicazioni del brevetto rappresentano la sua *anima*, la base fondante della protezione e della valutazione in questioni legali.

Una corretta redazione delle rivendicazioni andrà a proteggere l'invenzione in maniera completa, offrendo un sostegno solido all'inventore.

L'analisi svolta parte dallo studio di numerosi brevetti riguardanti il settore farmaceutico, alcuni dei quali rappresentano esempi interessanti dell'evoluzione brevettuale.

Così, ad esempio, l'analisi di EP 1152755B1 (riguardante l'utilizzo di Omega 3 per l'infarto secondario) ed EP 0724444B1 (riguardante l'utilizzo di Finasteride per la calvizie maschile), concernenti la brevettabilità di un secondo uso terapeutico, o il superamento di un pregiudizio tecnico nel caso dell'Alendronato, acquistano un significato notevole di un continuo rimodellamento della pratica brevettuale.

In conclusione, questo elaborato si è voluto soffermare su vari aspetti brevettuali, ma la sua finalità principale è stata quella di approfondire il problema della contraffazione, sottolineando che non deve essere assolutamente trascurato e che richiede un costante adeguamento della legge nazionale ed Europea alle nuove fattispecie di abuso. Essendo una tematica che va di pari passo con la brevettabilità di nuove invenzioni, i cambiamenti e le decisioni che investono la prassi brevettuale devono essere prontamente valutati anche ai fini della contraffazione.

BIBLIOGRAFIA

The European Patent Office, “*European Patent Convention*” (14th edition), 2010.

The European Patent Office, “*European Patent Convention*” (12th edition), 2006.

The European Patent Office ,“*Guidelines for Examination in the European Patent Office*”, November 2016.

Codice della Proprietà Industriale, DECRETO LEGISLATIVO 10 febbraio 2005

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

Visser, D., “ *The annotated European Patent Convention* ” (eighteenth revised edition), H. Tel, Publisher, 2010.

Ghidini, G.-De Benedetti, F., *Codice della proprietà industriale, Commento alla normativa sui diritti derivanti da brevettazione e registrazione*, Il Sole 24 Ore, Milano, 2006.

Germinario, C., *Le invenzioni medico/farmaceutiche*, in “Seminario Temas-Forum n. 10 03 135 Brevetti chimici e farmaceutici”, Milano, 18 marzo 2010.

Hassan, S., “*Equivalenza e interpretazione del brevetto in un'ottica sovranazionale*”, estratto, *Rivista di Diritto Industriale*, Anno LXII Fasc. 4-5-2013, Giuffrè Editore, Milano, ISSN 0035-614X.

Rampinelli, P., *Lezioni di Socioeconomia e brevettistica farmaceutiche*, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, Bologna, A.A. 2015-2016.

Umbertazzi, L. C., “*Commentario breve al diritto della concorrenza, Marchi, brevetti, diritto d'autore, concorrenza sleale, pubblicità, consumatori, antitrust*” (terza edizione), Cedam, Padova, 2004.

European Patent Office, *Official Journal Supplementary publication 5*, 2015, 17th European Patent Judges' Symposium, <<http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/official-journal/2015/etc/se5.html>>

Corte di Appello di Torino, Sezione Specializzata in materia di Proprietà Industriale e Intellettuale, sentenza n. 746/2011.

Cassazione civile, sez. I, 02/12/2016, n.24658.

Tribunale ordinario di Roma, Sez. IX civile, Sezione Specializzata nella materia della Proprietà Industriale ed Intellettuale, ricorso presentato *ante causam*, in data 11/11/2004, consultabile in Darts-189-186-A-it.

Germinario, C., *Prima memoria tecnica di parte convenuta*, causa R.G. 21484/2006, Tribunale di Milano, Sezione specializzata in materia di proprietà Industriale e intellettuale, 17/03/2008.

Germinario, C., *Seconda memoria tecnica di parte convenuta*, causa R.G. 21484/2006, Tribunale di Milano, Sezione specializzata in materia di proprietà Industriale e intellettuale, Roma, 21/04/2008.

Germinario, C., *Relazione di consulenza tecnica d'Ufficio*, causa R.G. 80101/2004, Tribunale di Roma, IX Sezione Civile, Roma, 27/06/2005.

Germinario, C., *Relazione di consulenza tecnica d'Ufficio*, causa R.G. 21884/2007, Tribunale di Roma, IX Sezione Civile, Roma, 21/04/2010.

Germinario, C., *Prima memoria tecnica di parte convenuta*, causa R.G. 77973/07 più 3397/2007, Tribunale Civile di Roma, Sezione specializzata in Proprietà Industriale e Intellettuale, Roma, 14/04/2011.

De Gregori, A., *Prima memoria tecnica per parte Attrice*, causa R.G. 23585/2011, Tribunale di Roma, Sezione specializzata in materia di Proprietà Industriale e Intellettuale, Milano, 10/08/2012.

Ruting, K., “ *A New Scenario for Infringement of Second Medical Use Patents: Are Generics Liable when They Participate in Discount Contract Tenders?*”, Institute of Professional Representatives before the European Patent Office, Epi Information 01/2016, ISSN 1434-8853.

Duncan, G.- Willoughby, R., “*Second medical use claims and “skinny” labels: clear guidance at last?*”, Pharmaceutical Patent Analyst, Future Science Ltd, 2016, ISSN 2046-8954, (consultata il 15/03/2017).

AIPPI 2016 Milano, “*Panel Session II, Infringers without borders- current issues in contributory infringement*”, dall’ AIPPI World Congress, September 16-20, 2016.

AIPPI 2016 Milano, “*Skinny labels... wide impact*”, dall’ AIPPI World Congress, September 16-20, 2016.

AIFA, “*Equivalenti o generici tutto quello che il paziente deve sapere*”, < <http://www.aosp.bo.it/files/aifa-medicinali-equivalenti.pdf>> (consultata 15/03/2017).

UIBM, *i brevetti*, < <http://www.uibm.gov.it/index.php/brevetti> >

Council of the European Union, *Agreement on a Unified Patent*, art. 26-27.

Legge 3 novembre 2016, n.214, articolo 4.

Morri, F., “*Why you can bolar also with third parties. Riflessioni sulla portata soggettiva dell’art. 68.1 B) CPI*”, rivista di Diritto Industriale, fasc. 04-05, 2016, pag. 195, Giuffrè ,2016.

BREVETTI

Singh, L. H., “*Isobutylgaba and its derivates for the treatment of pain*”, EP 0934061 B1, 28/05/2003.

Pamparana, F., “*Essential fatty acids in the prevention of cardiovascular events*”, EP 1152755 B1, 17/04/2002.

Gormley, G.,- Kaufman, K. G.,- Stoner, E.- Waldstreicher, J., “*Method of treating androgenic alopecia with 5-alpha reductase inhibitors*”, EP 0724444 B1, 06/08/1997.

Schuppan, D.,- Dieterich, W.,- Ehnis, T., “*Immunological process for detecting antibodies directed towards tissue transglutaminase (TTG), use of TTG for diagnostic purposes and therapy control, and oral pharmaceutical agent containing TTG*”, EP 0912898 B1, 05/12/2001.

Mohr., J.T.,- Nickisch, K., “*Process for producing drospirenone and intermediates thereof*”, EP 0918791 B1, 03/04/2002.

BANCHE DATI

UIBM – Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

< <https://servizionline.uibm.gov.it/ricerca> >

ESPACENET – European Patent Office

< https://worldwide.espacenet.com/?locale=en_EP >

USPTO – United States Patent and Trademark Office

< <http://patft.uspto.gov/netahtml/PTO/index.html> >

*(consultate fino al 27/03/2017)

RINGRAZIAMENTI

E' molto difficile rendersi conto di essere giunti al termine di questo lungo percorso di studi.

Un viaggio iniziato cinque anni fa con tanto entusiasmo e tante aspettative, e caratterizzato da incontri, fatica, gioie e dolori.

Ho attraversato numerosi momenti difficili, che inizialmente hanno messo in bilico le precedenti scelte fatte, per poi andarle a rivalutare da un punto di vista differente, cercando di raggiungere giorno dopo giorno piccoli obiettivi, accantonando la paura e il pensiero del "futuro".

Voglio ringraziare *in primis* la mia famiglia, i miei genitori Luciano e Antonella e mia sorella Jessica, per il supporto e il sostegno costante.

A loro devo la forza di non mollare mai, la determinazione e la concentrazione, la volontà di "metterci" sempre il massimo impegno possibile.

Estremamente difficile tenere il conto di tutti i ricordi, che rimarranno indelebili nel mio cuore: la prima fila ad ogni lezione, gli interventi, le pause fra un corso e l'altro con gli amici, i "disastri" combinati in laboratorio, etc..

Momenti belli che necessariamente sono legati a compagni di corso e professori.

Ringrazio, in particolare, la professoressa Patrizia Rampinelli per aver creduto in me, avermi dato la possibilità di svolgere questo tirocinio a Roma, essermi stata a fianco in tutta la parte finale del percorso universitario, avermi dato consigli utili per il tirocinio curriculare.

Ringrazio il dottore Claudio Germinario, per aver accettato di ritagliare parte del suo tempo per la realizzazione di questa tesi, per avermi mostrato e fatto apprezzare il difficile "mondo" del brevetto, per avermi insegnato e spiegato con tanta passione ed estrema efficacia, ma allo stesso tempo avermi dato la possibilità di agire in maniera autonoma. Ritengo di essere stato molto fortunato per aver ricevuto il suo aiuto nella stesura dell'elaborato, ma soprattutto per aver potuto osservare in parte il suo modo di agire ed operare.

Ringrazio il dottor Paolo Di Giovine per avermi dato chiarimenti tecnici ogni singolo giorno della mia permanenza a Roma, nella Società Italiana Brevetti.

Ringrazio tutto il personale della SIB (meglio però definirli amici!), per avermi fatto passare tre mesi stupendi, avermi accolto in maniera splendida e semplice in un contesto così importante.

Ringrazio anche il dottor Francesco Grassi, per avermi insegnato parte della professione del farmacista, avermi fatto crescere sia dal punto di vista professionale che personale, avermi dato consapevolezza dell'importanza della figura che pian piano andrò a rappresentare, avermi aiutato a credere di più in me stesso.

Senza dubbio tutte le persone nominate, partendo dalla mia famiglia, sono figure eccezionali: la vita è fatta di incontri, quando ti imbatti in alcuni di questi individui capisci subito che il loro aiuto e i loro insegnamenti sono “bagaglio” insostituibile nel viaggio della vita.