

La valutazione del requisito di
non-ovvietà nell'invenzione chimico-
farmaceutica

Tesi di laurea
PRATICO-PROFESSIONALE
in Farmacia

presentata da
Federica Spallone

Relatore
Prof.ssa Patrizia Rampinelli

Correlatore
Dott. Claudio Germinario

European patents shall be granted for any invention [...] provided that...

Novelty
INVENTIVE STEP
Industrial application
Ethicts

Art 52 EPC

inventive step

An invention shall be considered as involving an
inventive step if...

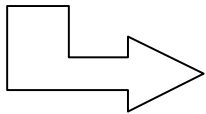
it is not obvious to a
person skilled in the art

person skilled in the art

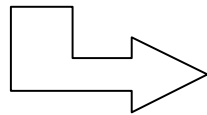
- ...is not an inventor
- ...is possessed of average knowledge and ability
- ...is not possessed of any inventive capability
- ...has access to everything in the “*state of the art*”

problem-solution approach

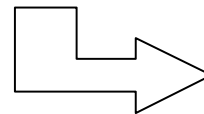
1. closest prior art



2. technical problem

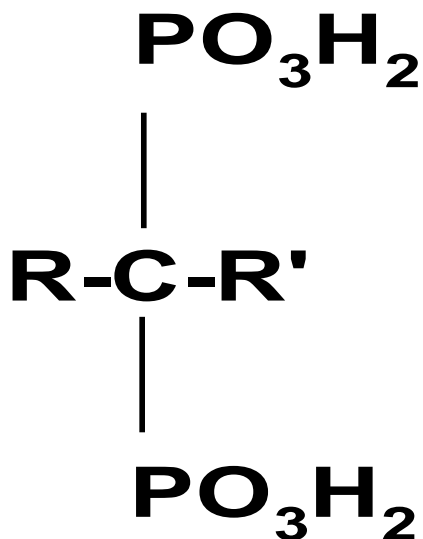


3. solution



4. obviousness

1° caso



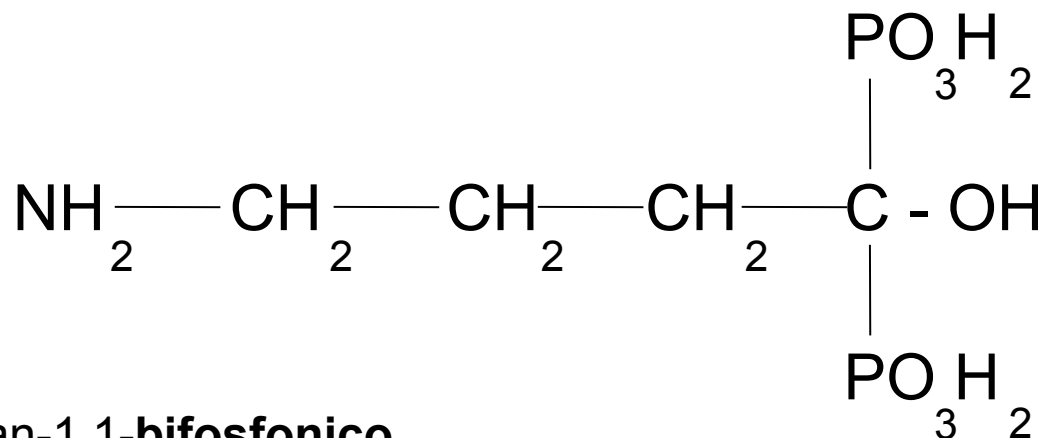
Composizioni farmaceutiche utili per *inibire*
il riassorbimento osseo
 contenenti *acidi bifosfonici*
 di formula generale I

Acidi bifosfonici (formula generale I)

Claim 4

rivendica l'*acido alendronico*

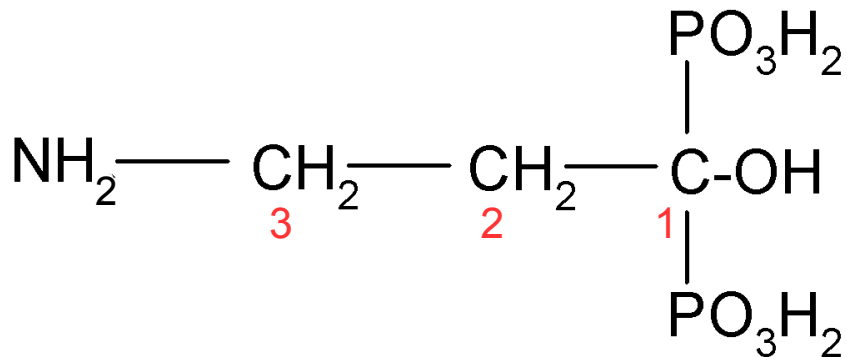
e i suoi sali



Acido 4-amino-1-idrossibutan-1,1-**bifosfonico**

TEVA sostiene:

era già noto che:

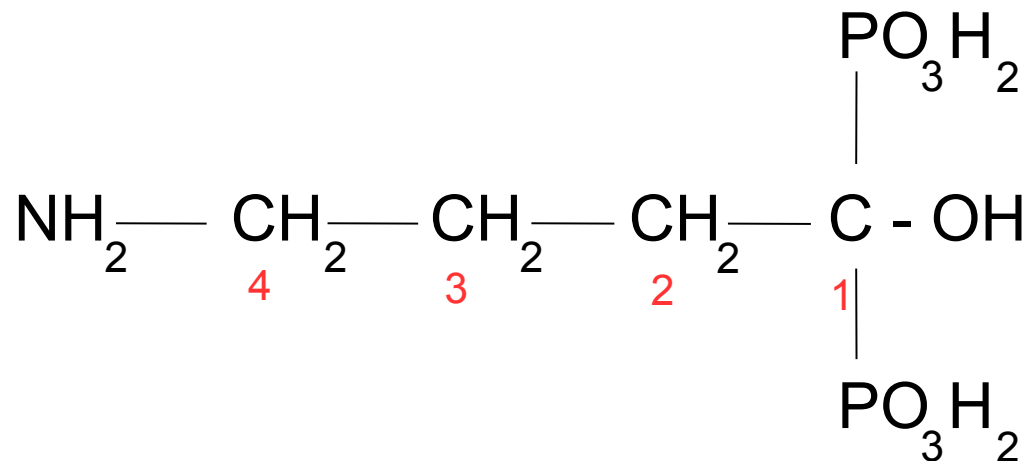


Pamidronato è il + attivo tra i bifosfonati
aumento lunghezza catena C = aumento attività

Pamidronato (3C)
(formula generale I)

quindi

era **ovvio** saggiare
l'alendronato che ha
un C in +

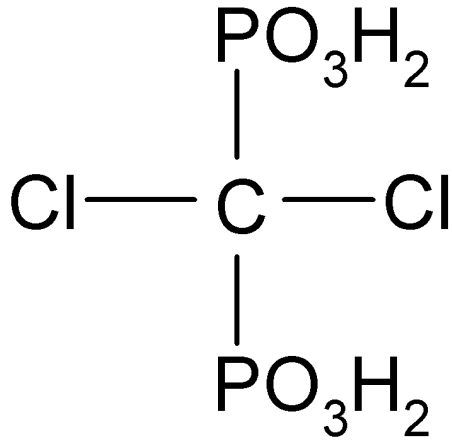


Alendronato

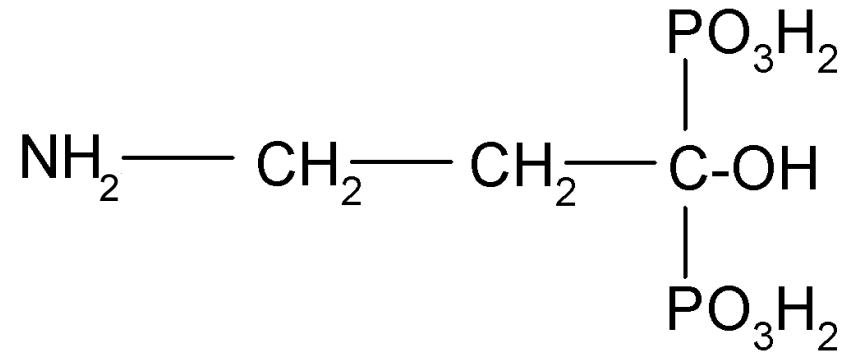
Problem-solution Approach

1.

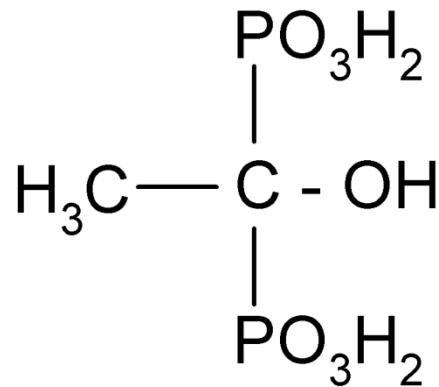
Prior Art:
Fleisch Diphosphonates: History and Mechanism of Action, 1981



Clodronato
(1° famiglia)



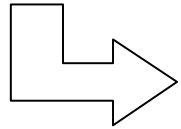
Pamidronato
(3° famiglia)



Etidronato
(2° famiglia)

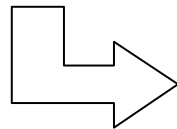
1. closest prior art:

Fleisch (1981)



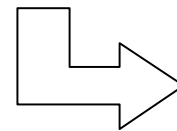
2. technical problem

***medicinale più attivo e
meno tossico***



3. solution

alendronato



4. obviousness

inibitorio

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

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

AHBuBP = Acido
4-amino-1-
idrosibutan-1,1-
difosfonico

TABELLA 8

n= n°animali
trattati

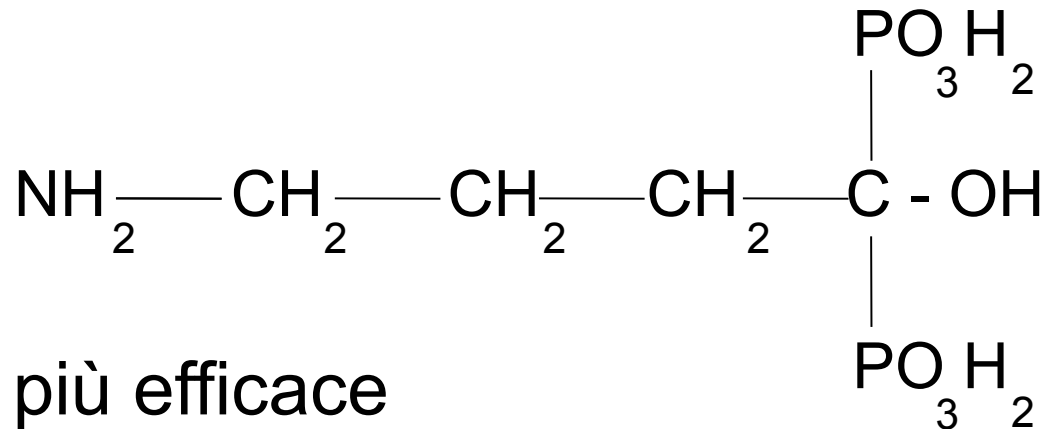
		g. 1	g. 2	g. 3	g. 4	g. 5	g. 6	g. 7	g. 8	
pamidronato	AHPrBP n = 2	<u>10 mg P/kg</u>	xxx	xxx+						
	AHPrBP n = 2	<u>1 mg P/kg</u>	xxx	xxx+						
	AHPrBP n = 2	1 mg P/kg	∅	∅	∅	x	x	xx	xx	+
	AHPrBP n = 4	0,1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	x	x	x	+
	AHPrBP n = 2	<u>0,1 mg P/kg</u>	∅	∅	∅	∅	∅	x	x	+
	AHPrBP n = 7	0,01 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
	AHPrBP n = 3	<u>10 mg P/kg</u>	xx	xxx	xxx+					
alendronato	AHBuBP n = 3	<u>1 mg P/kg</u>	∅	∅	x	xx	xxx	xxx	iniezione interrotta	+
	AHBuBP n = 2	1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	x	x	+
	AHBuBP n = 3	0,1 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
	AHBuBP n = 2	<u>0,1 mg P/kg</u>	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
	AHBuBP n = 7	0,01 mg P/kg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+

∅=no-necrosi
x=leggera necrosi
X X=necrosi accentuata
XXX=necrosi gravissima

prove cliniche

morbo di Paget
osteolisi neoplastica

alendronato



risultando il più efficace
e senza effetti collaterali

ovvietà ?

NO !

Superamento pregiudizio tecnico

La ***maggior attività*** dell'alendronato unita alla sua ***minor tossicità non*** era in alcun modo PREVEDIBILE

Sentenza N°574/09,
Trib. Milano

A sostegno del superamento
del pregiudizio tecnico...

*Mi avete chiesto **se l'effetto di questo composto avrebbe potuto essere previsto** e se in futuro l'effetto di nuovi bifosfonati potrà essere previsto sulla base di quello che è fino ad oggi noto.*

La mia risposta a questa domanda è no.”

2° caso

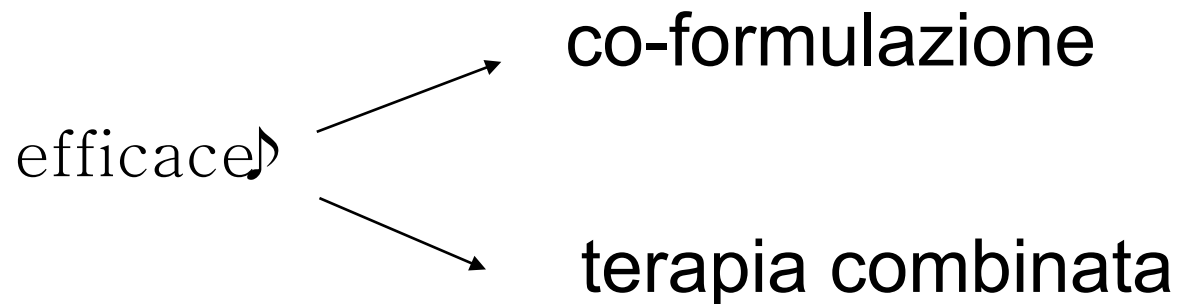
EP 0509752

composizione oftalmica: **Timololo** (*antagonista beta -adrenergico*)
+Dorzolamide (*inibitore anidraasi carbonica*)



trattamento glaucoma, in particolare per pz che non rispondono alle
monoterapie

somministrata **2 volte al giorno**

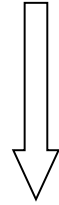


Predivulgazione G. Nardin (Annual Meeting, Association for Research in Vision and Ophthalmology, 1991)

<u>TIME</u>	<u>TIMOLOL BASELINE</u>	<u>TIMOLOL PLUS MK- 507</u>
8 am*	27.4	-16.8 %
9 am	27.1	-21.0 %
10 am	25.4	-18.9 %
Noon	25.6	- 17.3 %
2 pm	24.5	-18.6 %
4 pm	25.2	-17.0 %
6 pm	25.7	-18.2 %
8 pm	24.4	-13.2 %

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

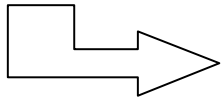
NECESSARIO EMENDAMENTO DEL BREVETTO



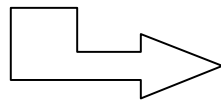
problem-solution
approach

**RIMANE IN VITA SOLO UNA PORZIONE
DEL BREVETTO (CO-FORMULAZIONE)**

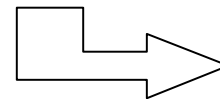
1. closest prior art
predivulgazione
G. Nardin
(terapia combinata)



2. technical problem
composizione migliore
delle monoterapie inclusa
terapia combinata



3. solution
co-formulazione



4. obviousness

ovvietà?
sì!

Non vi è ***attività inventiva***
nella scelta della co-formulazione

Il brevetto era da considerarsi ***nullo***

conclusioni

1° insegnamento:

IT 1201087

**semplici passaggi possono portare
sorprendentemente a grandiose
invenzioni**

2° insegnamento:

EP 0509752

***sincronizzare* la pubblicazione dei
dati della ricerca con le *tempistiche*
della protezione brevettuale**

**la conoscenza di semplici concetti può influire positivamente
sull'attività scientifica del ricercatore/inventore per ottenere
risultati concretamente sfruttabili**

GRAZIE PER L'ATTENZIONE