

Il brevetto farmaceutico in Italia

Analisi e valutazioni

di Giovanni Viti, Maria Altamura, Sandro Giuliani, Carlo Alberto Maggi

Sono state valutate le domande di brevetto nel settore farmaceutico aventi priorità italiana reperibili nel segmento B del World Patent Index fino al 1999 compreso. Dai dati emerge chiaramente il positivo effetto della sentenza del 1978 sulla patentabilità dei prodotti farmaceutici e la tendenza dei titolari di brevetto a non limitare il proprio interesse al solo mercato interno. Si analizzano anche gli usi terapeutici prevalenti ripartendo le domande secondo i gruppi Atc.

L'obiettivo finale dell'attività di ricerca nell'industria farmaceutica è l'ottenimento di farmaci innovativi; e per realizzare questo necessita di investimenti sempre più cospicui, in ragione del continuo progredire della spesa di ricerca e sviluppo che, dalla fine degli anni Settanta ad oggi, è aumentata di almeno 10 volte, raggiungendo ormai il valore di 500-800 milioni di dollari per ogni nuovo farmaco lanciato sul mercato. Premessa indispensabile per proteggere i risultati ottenuti è quella di ricorrere all'uso del brevetto che, dopo un esame atto a garantire l'effettiva innovatività del trovato, ne concede un'esclusiva di sfruttamento industriale, limitata nel tempo, tale da consentire il recupero dell'investimento profuso e stimolandone il reinvestimento in un'ulteriore ricerca.

Il brevetto può quindi essere considerato uno dei migliori indicatori dell'attività di ricerca in generale. Nel nostro Paese, a differenza della maggior parte degli altri Paesi industrializzati, la patentabilità dei prodotti farmaceutici e dei metodi di produzione degli stessi è stata introdotta soltanto grazie alla decisione della Corte Costituzionale del 30 marzo 1978 [1]. La possibilità del brevetto farmaceutico, in quanto unico strumento capace di proteggere adeguatamente le innovazioni conseguite, ha avuto un rilevante impatto sulla ricerca e conseguentemente sul numero di domande di brevetto che sono state depositate da quel momento nel nostro paese. Abbiamo pertanto voluto quantificare gli effetti di tale decisione analizzando, in particolare per il settore farmaceutico, la dinamica di presentazione delle domande di brevetto in Italia fino ai nostri giorni.

Raccolta dei dati

Per la nostra analisi abbiamo preso in considerazione le domande di brevetto aventi priorità italiana reperibili nel segmento B (Farmdoc) della banca-dati World Patents Index (Wpi) della Derwent considerando tutti gli anni fino al 1999 compreso. I dati raccolti sono stati depurati dalle domande il cui argomento non è stato ritenuto connesso con la ricerca farmaceutica in senso stretto, quali quelle su apparecchi medicali, processi di

G. Viti, M. Altamura, S. Giuliani, C.A. Maggi, Menarini Ricerche - Firenze. gviti@menarini-ricerche.it



Figura 1 - Estensione delle domande di brevetto

produzione di prodotti industriali (per esempio le materie plastiche), le strumentazioni ed i materiali per analisi; l'entità di queste domande non ritenute idonee è stata pari al 18,5% del totale trovato. Le domande di brevetto nel settore farmaceutico così depurate sono risultate in tutto ben 6.965 (Tabella 1).

Analisi dei dati

Come prima cosa si è voluto esaminare quante delle domande selezionate sono state estese e dove. Abbiamo considerato come domande non estese quelle che presentavano il solo deposito prioritario italiano. In base alla convenzione di Parigi [2], è possibile estendere all'estero una domanda di brevetto mantenendone la priorità se vi si provvede entro 12 mesi dal deposito prioritario. Con l'introduzione della procedura Pct (Patent Cooperation Treaty) [3], efficace per l'Italia a partire dal 28 marzo 1985, le estensioni nei singoli Stati esteri aderenti al Pct possono essere posticipate fino a complessivi 30 mesi dal deposito prioritario senza perdere la priorità.

In corrispondenza del 18° mese dalla priorità, quindi allo scadere del periodo di segretezza di cui gode ogni domanda di brevetto, il Pct provvede anche alla pubblicazione della domanda. Proprio in virtù del periodo di segretezza, al momento della raccolta dei dati nell'aprile del 2002, gli anni 2000 e suc-

cessivi non potevano essere ancora completamente recensiti nelle banche dati e pertanto non sono stati ritenuti idonei per la presente analisi. In Figura 1 è riportata la distribuzione, fra estese o limitate alla sola Italia, delle domande di brevetto italiane in funzione dell'anno di deposito prioritario.

nel 1996-1997 ed un nuovo rallentamento finale. Da notare che il valore particolarmente basso di brevetti non estesi nel 1998 e la loro assenza nel 1999 possono trovare una spiegazione nel fatto di non essere stati ancora concessi in Italia e pertanto nessun documento è disponibile perché questi possano apparire nella banca dati.

Deposito italiano

Nonostante i prodotti farmaceutici siano risultati brevettabili solo dal 1978, molti brevetti farmaceutici sono stati depositati in Italia anche in anni precedenti. Probabilmente questo è dovuto a due motivi: a) la domanda italiana poteva costituire comunque un valido documento da utilizzare come priorità per le estensioni all'estero, b) poteva essere conveniente depositare una domanda italiana in prospettiva di un cambiamento legislativo, che già da alcuni anni prima del 1978 era dato per imminente. Nel caso italiano, la pubblicazione prevista al termine del periodo di segretezza consiste nel fornire copia del documento a chi ne faccia espressamente richiesta; ne consegue che la banca dati ha recensito le domande italiane o sulla base delle pubblicazioni di stati esteri o sul documento di concessione del brevetto italiano. Il dato che emerge con assoluta chiarezza è l'impennata nei depositi delle domande a partire dal 1978, appunto grazie alla sentenza della Corte Costituzionale sul tema del brevetto farmaceutico ed alla conseguente necessità per le aziende farmaceutiche di incrementare l'investimento nel settore della ricerca. L'incremento registrato dal 1978 in poi appare evidente non solo come dato globale, ma, cosa più importante, anche in tutte le sue componenti, comprendendo cioè sia le domande estese sia quelle non estese.

Dopo il dato eccezionale del 1978, l'andamento vede un massimo in corrispondenza del 1984, seguito da una flessione negli anni 1985-86 e da un recupero fino al massimo assoluto del 1992; segue poi un più marcato rallentamento in ragione di circa il 23% nel periodo 1993-1995, con un parziale recupero

Tabella 1 - Domande di brevetto ripartite per anno di deposito

	<i>Esclusi</i>	Validi	<i>solo Italia</i>	<i>Estesi totale</i>	<i>solo Pct</i>	<i>Estesi in Europa paesi EU</i>	<i>Estesi Epc</i>	<i>Estesi Extra EU</i>	<i>Concessi DE, GB</i>	<i>Epc Usa</i>
1954		1		1		1		1		
1956		4	1	3		1		3		
1958		1		1				1		
1959		2		2		2		1	1	
1960	1	16	2	14		11		7	10	5
1961	3	36		36		32		22	30	17
1962	5	48	1	47		39		33	34	24
1963	9	43	2	41		32		31	26	23
1964	6	35	3	32		31		22	23	12
1965	19	46	1	45		37		29	27	20
1966	14	53	3	50		48		37	34	24
1967	11	64	6	58		55		52	44	35
1968	13	57	8	49		44		34	37	30
1969	16	57	4	53		50		37	35	29
1970	13	81	8	73		68		59	53	39
1971	22	65	6	59		58		54	50	38
1972	7	90	2	88		83		71	62	53
1973	20	67	10	57		55		44	34	26
1974	31	81	18	63		62		53	25	31
1975	49	71	16	55		47		44	18	26
1976	19	72	22	50		48		45	8	34
1977	35	110	36	74		64	1	60	34	34
1978	37	300	201	99		86	7	74	57	7 53
1979	34	241	143	98		65	26	75	39	24 46
1980	36	250	152	98		60	34	82	41	26 64
1981	47	233	116	117		64	43	91	43	35 63
1982	35	277	164	113		48	59	81	24	48 64
1983	47	267	138	129		42	83	104	21	65 80
1984	41	307	161	146		29	112	111	12	89 90
1985	62	291	143	148		24	114	117	7	89 100
1986	58	274	135	139	1	32	101	106	14	89 84
1987	63	255	111	144	2	8	129	131	5	95 101
1988	89	260	111	149	1	13	133	113	3	75 85
1989	87	267	97	170	2	8	156	140	4	105 109
1990	80	266	93	173	6	13	154	124	4	92 85
1991	82	321	114	207	15	5	183	144	3	106 97
1992	62	328	122	206	21	10	163	144	6	113 112
1993	52	256	103	153	16	10	124	119	4	75 95
1994	54	257	113	144	10	1	127	136	1	81 95
1995	45	253	94	159	19	1	133	120	1	45 95
1996	78	287	82	205	23	6	160	138	4	32 95
1997	81	276	82	194	25	5	154	132	1	15 90
1998	66	205	38	167	11	3	150	92		3 29
1999	52	194		194	101	1	79	52		
<i>tot</i>	<i>1581</i>	<i>6.965</i>	<i>2.662</i>	<i>4.303</i>	<i>253</i>	<i>1.402</i>	<i>2.425</i>	<i>3.166</i>	<i>879</i>	<i>1.309 2.242</i>

Dinamica economica ed estensioni

La dinamica dei depositi è chiaramente influenzata dall'andamento in Italia del settore farmaceutico che dagli anni Ottanta verte in uno stato di crisi e che si è fortemente accentuata a partire dagli anni Novanta. A dimostrazione di questo in Figura 2 si nota come, dato 100 il valore del 1976, l'indice dei prezzi dei farmaci al consumo, in rapporto all'indice generale dei prezzi, sia in costante diminuzione ed abbia perso nel 2001 ben il 50,5% del valore originario del 1976 [4a].

Le domande estese rappresentano sicuramente il miglior indicatore della ricerca nel settore farmaceutico poiché la loro copertura nella banca dati dovrebbe essere praticamente completa; inoltre queste dovrebbero corrispondere a tutte quelle invenzioni che sono state ritenute, almeno inizialmente, merite-

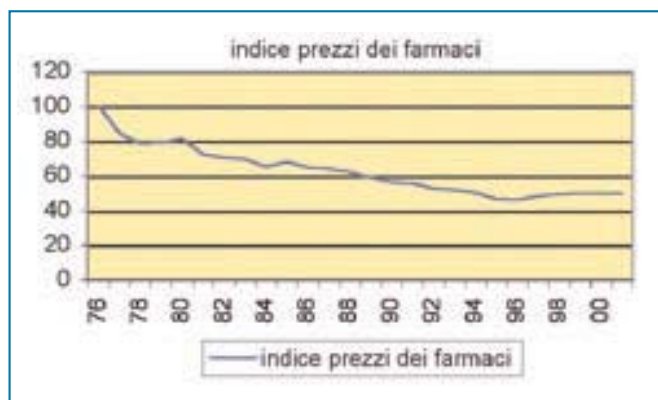


Figura 2 - Indici dei prezzi dei farmaci

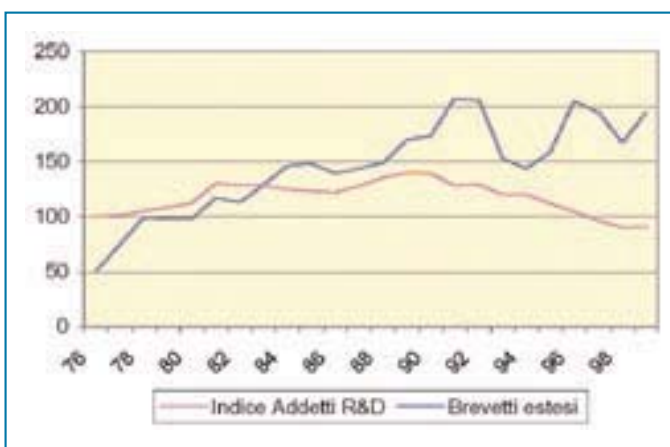
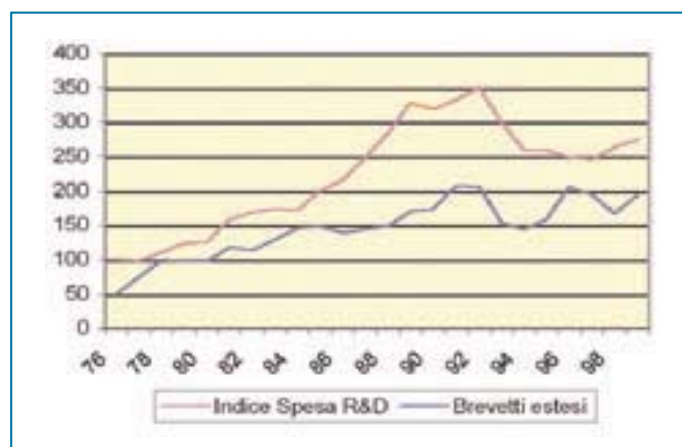


Figura 3 - Brevetti estesi in confronto a: a) spesa per R&D e b) addetti alla R&D

voli di un investimento. In Figura 3a si ha la distribuzione delle domande estese in confronto agli indici della spesa per ricerca nel settore farmaceutico depurata dall'inflazione [4b] ed assumendo 100 il valore del 1976; non sorprende che l'andamento delle due curve appaia essere in evidente accordo.

La stasi nel numero di domande estese unitamente alla forte contrazione negli investimenti in ricerca evidenti dal 1992 in poi, sono chiari indici della crisi in cui verte il settore farmaceutico italiano in questi anni. Interessante, in Figura 3b anche il confronto fra domande estese e indice degli addetti in R&D nell'industria farmaceutica [4c], fatto 100 il 1976, da cui emerge come una delle conseguenze della riduzione nel numero degli addetti in ricerca sia stata una stasi, se non peggio, nel numero delle domande estese. Un confronto fra domande estese e non estese mostra che, dal 1978 in poi, la percentuale di quelle estese si è via via accresciuta e da una situazione nei primi anni Ottanta in cui le domande limitate alla sola Italia erano largamente preponderanti si è passati ad una in cui, negli anni dal '90 al '97, le domande estese corrispondono a 1,3-2,5 volte quelle non estese. Questo indica con chiarezza un graduale ampliamento dell'interesse da parte dei titolari di brevetti verso i paesi al di fuori dell'Italia.

Tipo di estensione

Abbiamo valutato poi il tipo di estensione eseguita, in particolare se sono stati selezionati Paesi dell'Unione Europea (EU) e/o extraeuropei. Per quanto concerne i paesi EU le possibili vie di estensione sono sostanzialmente due: la via nazionale, che

prevede la selezione dei paesi di interesse in modo diretto, e la Convenzione sul Brevetto Europeo (Epc) [5] che permette una procedura unica per la concessione di un brevetto in tutti i paesi ad esso aderenti. Da quando, il 1° dicembre 1978, l'Epc è divenuta operante anche in Italia poche sono state le domande estese in EU mediante la via nazionale, dimostrando quanto la Epc sia la via preferita. Dal tipo di estensione appare evidente la preferenza per i paesi EU, ma i paesi non-EU vengono normalmente scelti in sede di estensione con un'incidenza di poco inferiore (Figura 4). Per il 1999 i documenti attestanti l'avvenuta nazionalizzazione sono disponibili solo in parte, da ciò i valori particolarmente bassi per le domande estese in Europa e



Figura 4 - Estensione delle domande di brevetto

nei paesi extra europei e quello ancora molto alto (101) per quelle con la sola pubblicazione Pct. Successivamente abbiamo esaminato la distribuzione delle concessioni dei brevetti ripartendola fra paesi EU (considerando la concessione Epc o, in alternativa, quella in almeno un paese fra Germania o Regno Unito) ed in Usa (Figura 5).

Per quanto concerne i paesi della EU, appare subito chiaro che il numero di brevetti concessi è sempre inferiore a quello dei depositi. A nostro parere, però, la differenza non dipende

tanto dal rifiuto alla concessione per eventuale mancanza delle caratteristiche di novità e/o innovatività, quanto piuttosto ad una volontaria decisione da parte dei titolari di lasciar decadere le domande. La concessione di un brevetto avviene sempre con un ritardo di alcuni anni rispetto al deposito della relativa domanda; in questo periodo di tempo è possibile, specialmente nel settore farmaceutico, che ci si renda conto che l'invenzione non sia sfruttabile industrialmente e conseguentemente si decida di interrompere ogni ulteriore investimento, compreso

Tabella 2 - Brevetti distribuiti per gruppi terapeutici Atc

	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Dg	MF	Bio Tech
1954												1					
1956				2	1				1								
1958		1															
1959							1									1	
1960		1	1	6			6		1	1							
1961			6	8	6	1	7		2	6			1			1	
1962	2		9	6	13		7	1	2	12			1			1	
1963	4	1	5	3	5	1	10	2	2	12							
1964	8	1	6	3	2		3		1	9	3			1		1	
1965	4		6	6	10		6	2	3	7	2	2					
1966	13		7	4	5		7		7	17	6	3				1	
1967	7		9	5	2	1	21	1	10	10	2	1		2			
1968	2	3	8	3	4		18	3	5	7	3						1
1969	10	1	6	2	4	1	15		6	7		5				2	
1970	6	8	12	4	2	1	15	1	12	13		5		1		2	
1971	1		9		3		18	3	13	17	3	2					
1972	8		16	2	6		15	7	12	24	1	5		1	2	1	
1973	11	5	12	2	2	1	16	1	4	11		2	1	2		3	
1974	10	1	13		6	6	23	1	13	8	1	1		1		4	
1975	6		10	1	9		13	3	10	11	1	3		1	4	6	
1976	6	2	7	3	2		24		4	6	2	6		1	4	10	
1977	14	7	15	8	2	2	25	3	9	10	4	2		2	7	6	
1978	28	10	49	6	15	2	54	16	26	33	7	19	3	6	9	5	
1979	26	4	41	9	3	5	46	8	36	37	3	2		8	8	8	
1980	34	4	41	9	5	4	51	18	23	29		15	1	3	5	9	3
1981	32	6	30	10	1	2	52	7	38	32		29	2	7	11	2	2
1982	31	8	37	10	3	2	42	14	38	38	6	24	2	5	9	10	2
1983	28	5	45	6	5	3	42	11	36	47	1	21	10	12	7	5	2
1984	27		48	8	2	2	43	10	41	39	1	18	1	14	7	12	4
1985	24	8	42	20	5	3	40	11	32	34	5	12	6	7	19	13	9
1986	16	6	38	12	9	1	20	21	25	30		19	8	11	13	17	15
1987	30	8	34	17	5	1	26	27	18	42		22	3	7	12	10	18
1988	20	4	45	10	12		19	18	20	31		13	7	11	25	23	19
1989	23	4	43	14	6	1	21	32	22	47	1	23	4	10	12	13	30
1990	24	7	29	21	8	13	21	30	27	37		11	3	7	23	20	36
1991	22	7	35	19	12	10	33	39	30	53		20	14	8	18	21	41
1992	43	17	47	23	6	13	30	29	15	42	1	19	5	15	15	21	48
1993	23	19	28	25	7	2	23	27	16	37	3	14	2	17	17	13	23
1994	12	13	30	25	10	4	20	33	20	27		9	3	12	21	31	23
1995	23	4	30	19	7	1	35	32	31	33	1	10	2	15	17	13	35
1996	23	5	17	20	15	3	38	32	32	21	1	9	7	30	23	21	40
1997	22	7	32	22	18	3	22	30	33	26	1	12	2	18	13	33	35
1998	16	5	18	16	5	3	16	16	15	30	1	13	10	20	15	14	20
1999	19	3	26	8	10		9	35	16	23		9	9	9	14	17	30
tot	658	185	942	397	253	92	953	534	707	956	60	381	107	264	330	370	436

quello brevettuale. Ne consegue che all'aumentare dei tempi di concessione si dovrebbe avere anche un certo incremento nell'abbandono delle domande. Indubbiamente con l'introduzione della procedura Pct, i tempi di concessione si sono allungati rispetto a quando l'estensione nei paesi EU avveniva al termine dei 12 mesi previsti dalla convenzione di Parigi; questo potrebbe spiegare la sensibile riduzione che si registra nel rapporto fra le domande concesse in Europa e quelle estese in totale: pur con alcune eccezioni e trascurando gli anni dal '73 al '77, questo rapporto era costantemente al di sopra del valore 0,64 negli anni fino al '87 con punte sopra lo 0,83 nel '61 e '71, per scendere sistematicamente fra lo 0,52 e lo 0,58 nel periodo '90-'94. Inoltre dai dati sulle concessioni possiamo avere un'idea quantitativa del tempo di concessione di un brevetto secondo la Epc; infatti si nota un brusco calo nei brevetti concessi dal 1995 in poi mentre non si ha un'analoga diminuzione delle domande presentate (Tabella 1). Questo indica che una buona parte delle domande già con priorità 1995 non ha ancora completato il percorso: sette-otto anni dalla priorità iniziale sembra quindi il tempo necessario per ottenere la concessione finale via Epc. La stima risulta in accordo con il tempo medio di concessione per un brevetto europeo valutato dall'European Patent Office, per il periodo 1996-1998, in circa 4 anni [6], a cui occorre aggiungere altri 2,5 anni per il periodo della procedura Pct a partire dal deposito prioritario.

Per quanto concerne gli Usa, fino al 2000 [7], non si aveva pubblicazione delle domande per cui l'unico documento che poteva essere recensito nella banca dati era il brevetto concesso; conseguentemente non si può avere un'idea della differenza fra domande depositate e concesse. Ciò che emerge è comunque che anche il numero di brevetti estesi negli Usa è enormemente aumentato in seguito alla sentenza sulla patentabilità del brevetto farmaceutico del 1978. Un confronto fra concessi in Usa ed Epc potrebbe far concludere che sostanzialmente i due mercati, per i titolari delle domande di brevetto italiani, si equivalgano (Figura 5), contraddicendo le aspettative che vedrebbero i paesi Epc come mercato preferenziale. In realtà così facendo non si considererebbe il fattore tempo di concessione, all'aumento del quale, come precedentemente detto, si ha una riduzione nelle domande concesse. Applicando infatti anche ai dati sui brevetti concessi in Usa il ragionamento utilizzato per le concessioni in Europa, si nota che la sensibile diminuzione nel numero dei concessi in Usa si manifesta a partire dal 1998, e da questo si potrebbe stimare un tempo di concessione in Usa di circa quattro-cinque anni. Da questi dati è difficile giungere a conclusioni definitive, ma quanto dedotto è sostanzialmente in accordo con quanto ben noto a chi lavora nel settore, cioè che mediamente un brevetto Usa viene concesso in un tempo più breve rispetto ad uno Epc.

Usi prevalenti

Infine si sono esaminati gli usi terapeutici prevalenti che sono stati citati nelle varie domande di brevetto. Per far questo abbiamo preso in considerazione la classificazione Atc (Anatomica Terapeutica Chimica), che prevede una divisione in base ai gruppi anatomici principali così codificati: A - apparato gastrointestinale e metabolismo, B - sangue ed organi emopoietici, C - sistema cardiovascolare, D - dermatologici, G - sistema genito-urinario ed ormoni sessuali, H - preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali, J - antimicrobici generali per

uso sistemico, L - farmaci antineoplastici ed immunomodulatori, M - sistema muscolo scheletrico, N - sistema nervoso, P - farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti, R - sistema respiratorio, S - organi di senso, V - vari; a questi abbiamo aggiunto due gruppi scorporandoli dal codice V: Dg - diagnostici e MF - materiali farmaceutici, ed un gruppo trasversale Biotech ove raggruppare i biotecnologici. Spesso nelle domande di brevetto non viene indicato un solo uso terapeutico per cui abbiamo deciso di considerare solo gli usi principali ascrivendo ogni domanda in al massimo due gruppi; l'origine biotecnologica (il gruppo Biotech) esula dalla classificazione Atc per cui si è considerata a parte. In Tabella 2 sono riportati i dati ripartiti per gruppo Atc. Analizzando i singoli gruppi Atc si nota che quello che in totale ha più domande di brevetto è N-sistema nervoso (956) seguito da J-antimicrobici (953) e da C-cardiovascolari (942), seguono poi M-sistema muscolo scheletrico (707), A-gastrointestinale e metabolismo (658), L-antineoplastici ed immunomodulatori (524) e via via gli altri.

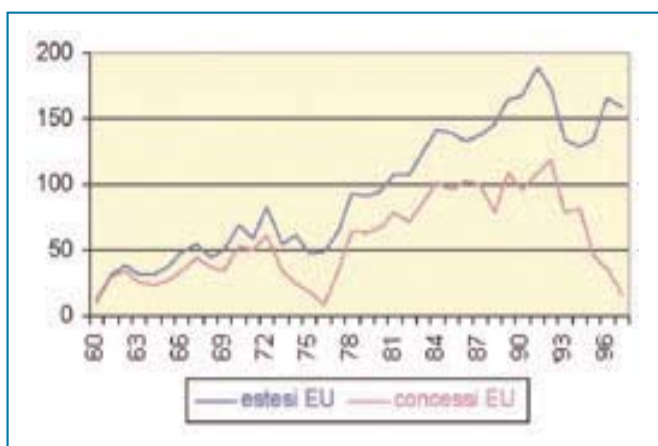


Figura 5 - Concessi in Europa ed Usa

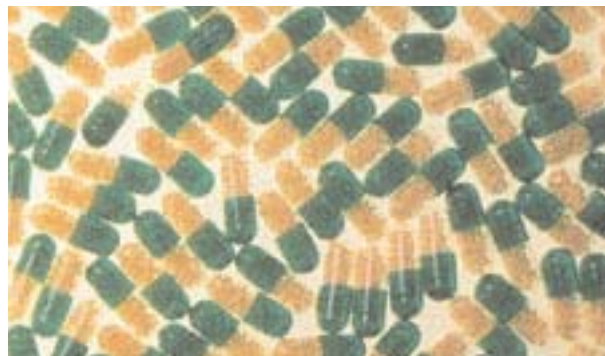
Osservando infine gli andamenti quinquennali, si nota che i gruppi per i quali sono stati presentati più brevetti sono stati: nel periodo '80-'84 J-antimicrobici (230) e C-cardiovascolari (201), nel periodo '85-'89 N-sistema nervoso (184) e C-cardiovascolare (172), fra il '90 e il '94 N-sistema nervoso (196) e Biotech (171) e nell'ultimo periodo '95-'99 i gruppi Biotech (160) e L-antitumorali (145).

All'interno dei singoli gruppi l'andamento appare abbastanza differenziato evidenziando come negli anni si siano modificate le linee di ricerca applicativa preferite dai titolari dei brevetti. Alcuni degli andamenti osservati mostrano una buona correlazione con le tendenze della ricerca farmaceutica, a livello mondiale, nel periodo corrispondente. È noto ad esempio che la ricerca volta ad individuare nuovi antimicrobici (gruppo J), dopo un'intensa attività nel decennio 1975-1985 ha subito un deciso calo di interesse da parte dell'industria farmaceutica mondiale [8, 9] così che nei 15 anni successivi i casi di molecole innovative immesse sul mercato sono stati rarissimi. Allo stesso modo nel gruppo M (sistema muscolo-scheletrico) l'elevato numero di brevetti degli anni 1980-1984 appare parallelo alla necessità di proteggere sul mercato italiano i nuovi antinfiammatori non steroidei. Quasi non necessita di spiegazioni l'impennata dei brevetti in campo sia oncologico (gruppo L) sia biotecnologico a partire dalle seconda metà degli anni Ottanta, legata agli enormi progressi nella comprensione dei meccanismi biologici e della ricerca tecnologica.

Conclusioni

Da quanto detto risultano evidenti alcuni aspetti caratteristici del settore dei brevetti farmaceutici in Italia che vale la pena di sottolineare:

- il 1978, con la sentenza della Corte Costituzionale, ha rappresentato l'anno di svolta per la brevettazione in Italia e conseguentemente per la ricerca nel settore;
- dal 1992 una prolungata crisi del settore farmaceutico sta influenzando anche l'attività di brevettazione, ma nonostante questo l'interesse dei titolari di domande di brevetto italiane si è rapidamente allargato dal mercato casalingo a quello più ampio europeo e non solo europeo;
- in analogia ai principali mercati mondiali, i settori che negli ultimi anni sono stati oggetto di maggior interesse quanto a numero di brevetti richiesti, sono stati quelli della biotecnologia e dell'oncologia.



Bibliografia

- [1] Corte Costituzionale 9.3.1978, n. 20.
- [2] La Convenzione di Parigi per la Protezione della Proprietà Industriale è del 20.3.1883, con successive modifiche a Bruxelles il 14.12.1900, a Washington il 2.6.1911, The Hague il 6.11.1925, Londra il 2.6.1934, Lisbona il 31.10.1958 e Stoccolma il 4.7.1967.
- [3] Pct (Patent Cooperation Treaty): è stato concluso a Washington il 19.6.1970 ed è entrato in vigore il 1.1.1984.
- [4] Farmindustria-Indicatori Farmaceutici, Giugno 2002, a) pag. 112-115, b) pag. 112 e 157, c) pag 188.
- [5] La Epc è divenuta operante nei primi 7 paesi della Unione Europea il 7/10/1977; ad essi si sono aggiunti negli anni altri paesi fino ad arrivare agli attuali 27 (Austria, Belgio, *Bulgaria*, Cipro, *Rep. Ceca*, Danimarca, *Estonia*, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Lussemburgo, Monaco, Olanda, Portogallo, Regno Unito, *Slovacchia*, Romania, Spagna, Slovenia, Svezia, Svizzera, Turchia, Ungheria: di questi quelli in corsivo hanno ratificato la Epc il 1° luglio 2002, la Slovenia il 1° dicembre 2002, l'Ungheria il 1° gennaio 2003, la Romania il 1° marzo 2003.
- [6] EPO Annual Report 1996, 1997, 1998, www.european-patent-office.org/epo/an_rep/
- [7] The American Inventors Protection Act del 1999, convertito in legge il 29.11.1999 ed entrato in vigore il 29.11.2000.
- [8] D. Niccolai *et al.*, *Chem. Commun.*, 1997, 2333.
- [9] S. Begley, The End of Antibiotics, *Newsweek*, March 28, 1994.