Maria Luisa Quadri
Studio Quadri-Ricerche e Brevetti
luisa.quadri@tele2.it

UN CERTIFICATO DI PROTEZIONE SUPPLEMENTARE (SPC) NEGATO

UNA DECISIONE CHE FA DISCUTERE

È presentata la decisione della Corte di Giustizia Europea relativa al rifiuto di rilasciare un SPC (Supplementary Protection Certificate)

per una nuova associazione di un principio attivo con un eccipiente, che permette il rilascio lento e graduale del principio attivo, riducendone gli effetti tossici.

In seguito all'Accordo TRIPs[1], la durata della protezione concessa da un brevetto nei paesi aderenti ad esso non può terminare prima della scadenza di un periodo di 20 anni, computati dalla data del deposito.

In certi settori però, quali quello farmaceutico, la commercializzazione del prodotto è ritardata da leggi che impongono ulteriori sperimentazioni prima di consentirne la messa in commercio. Il tempo che intercorre quindi fra il deposito di una domanda di brevetto per un nuovo medicinale e l'autorizzazione di immissione in commercio (AIC) dello stesso è un tempo che la legge sottrae all'utilizzazione del brevetto. La protezione effettiva conferita dal brevetto è così ridotta ad una durata insufficiente ad ammortizzare gli investimenti effettuati nella ricerca. Ai fini di non penalizzare la ricerca farmaceutica, varie normative brevettuali hanno introdotto dei meccanismi di recupero che permettono di estendere la durata dei brevetti farmaceutici oltre il normale periodo di 20 anni.

L'argomento qui discusso è stato presentato in una conferenza presso CPA, l'associazione dei produttori chimici di principi attivi per farmaci generici, il 5 dicembre 2006.

Elenco degli Stati europei nei quali oggi la durata di un brevetto può essere estesa mediante un SPC		
Austria	Islanda	Olanda
Belgio	Italia	Polonia
Cipro	Lettonia	Portogallo
Danimarca	Lituania	Repubblica Ceca
Estonia	Lussemburgo	Slovacchia
Finlandia	Malta	Slovenia
Francia	Norvegia	Spagna
Germania	Islanda	Svezia
Grecia	Italia	Svizzera
Inghilterra	Lettonia	

In Europa, a partire dai primi anni Novanta, è stata prevista una soluzione uniforme a livello comunitario che prevede la possibilità per ogni Stato di prolungare il periodo della durata di un brevetto nel caso in cui l'oggetto del brevetto sia costituito da un prodotto o un procedimento che prima della sua immissione sul mercato è sottoposto ad una procedura amministrativa di autorizzazione di immissione in commercio.

Con il Reg. CE n. 1768/92 del 18 giugno 1992[2], sull'istituzione di un certificato protettivo complementare per i medicinali, e con il Reg. CE n. 1610/96 del 23 luglio 1996, sull'istituzione di un analogo certificato per i prodotti fitosanitari, sono stati introdotti per tutti gli Stati Membri gli SPC, detti anche CCP (Certificati Complementari di Protezione), con l'intento appunto di compensare la minor durata dell'effettiva protezione brevettuale dei medicinali e dei prodotti fitosanitari, rispetto ad altri settori, dovuta, come si è detto, ai tempi di registrazione di tali specialità. Tali Regolamenti prevedono l'estensione della durata dei brevetti farmaceutici, limitatamente al prodotto oggetto dell'AIC, di un periodo che al massimo può essere di 5 anni. La durata di un SPC è quindi variabile ed è calcolata in base al periodo intercorso tra la data di deposito del brevetto di base e la data della 1ª AIC nella Comunità, ridotto di 5 anni[3].

Tali Regolamenti stabiliscono le norme relative agli SPC e le procedure per ottenerli, norme che possono essere così riassunte:

1) un SPC può essere concesso a qualunque specialità medicinale ad uso umano o veterinario o a prodotti fitosanitari se nello Stato il prodotto è protetto da un brevetto di base in vigore e per il quale è stata rilasciata un'AIC in vigore, che deve essere la prima concessa al prodotto come medicinale;

2) per ogni prodotto si può richiedere un solo SPC;

3) un SPC conferisce gli stessi diritti che vengono attribuiti dal brevetto di base ed è soggetto alle stesse limitazioni e agli stessi obblighi (*Art. 5)*;

4) un SPC conferisce una protezione nei limiti della protezione conferita dal brevetto (*Art. 4*). È da sottolineare che questo prolungamento della durata della protezione riguarda il solo prodotto oggetto dell'AIC del medicinale corrispondente, per qualsiasi suo impiego che sia stato autorizzato prima della scadenza di SPC.

Il brevetto di base che può essere designato ai fini della procedura di rilascio di un SPC può essere un brevetto che protegge:

a) un prodotto in quanto tale;

oppure

b) un processo di fabbricazione di un prodotto (un SPC rilasciato in base ad un brevetto di processo protegge il principio attivo ottenuto solo secondo quel procedimento);

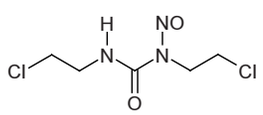
oppure

c) un uso di prodotto (un SPC rilasciato in base ad un brevetto d'uso protegge il principio limitatamente all'uso brevettato, ma non per altri usi);

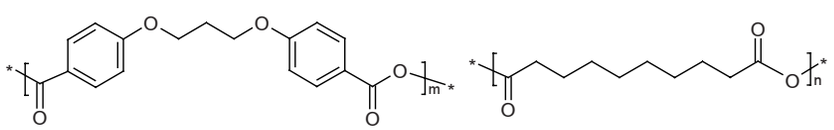
Con l'adesione all'UE, la legislazione della comunità europea prevede la creazione di SPC anche per tutti i nuovi Stati Membri[4]: Cipro, Estonia, Lettonia, Lituania, Malta, Polonia, Repubblica Ceca, Slovacchia, Slovenia, Ungheria, Bulgaria e Romania. Con tale introduzione lo scenario della protezione brevettuale nel settore farmaceutico negli ultimi anni risulta notevolmente cambiato.

La Tabella riporta l'elenco degli Stati europei nei quali oggi la durata di un brevetto può essere estesa mediante un SPC.

L'introduzione degli SPC è stata quindi concepita e voluta, nell'intenzione del legislatore, per favorire la ricerca farmaceutica e permettere alle società che investivano in ricerca di recuperare i soldi spesi in tale settore.



Carmustine



"Polifeprosan"

Componenti del Gliadel™

Il caso Carmustine - Gliadel™

Nell'ultimo anno, ha sollevato un certo scalpore la decisione presa dalla Corte di Giustizia Europea relativamente al rifiuto di rilasciare un SPC per il Gliadel™, una nuova associazione di un farmaco antitumorale, Carmustine, con un eccipiente, Polifeprosan 20™, un copolimero random ad alto peso molecolare di acido sebacico/bis(*p*-carbossifenossi)propano (80-20), (Figura della pagina precedente), che permette il rilascio lento e graduale del principio attivo, riducendone gli effetti tossici.

Il Massachusetts Institute of Technology (M.I.T.) è il titolare di un brevetto europeo, depositato il 29 luglio 1987, che protegge tra l'altro il Carmustine, principio attivo fortemente citotossico, in associazione con l'eccipiente Polifeprosan, una matrice polimerica biodegradabile, che ne permette il rilascio lento e graduale riducendone gli effetti tossici.

L'uso del Carmustine era già noto nella chemioterapia intravenosa per il trattamento di tumori del cervello, ma come tale era scarsamente usato a causa della sua tossicità. La scoperta di tale associazione, che è stata commercializzata sotto il nome di Gliadel™, risulta quindi terapeuticamente molto importante. Il prodotto viene usato per il trattamento del cancro del cervello sotto forma di una cialda che, dopo impianto, rilascia lentamente il principio attivo.

In Europa, l'autorizzazione per il Carmustine (da solo) era già stata concessa nel 1979 per uso nella chemioterapia intravenosa. Nel 1979, il Reg. CEE n. 1768/92 non esisteva ancora.

Avendo ottenuto in Germania l'AIC per questa associazione il 3 Agosto 1999, il MIT sottopone la richiesta di un SPC in Germania per il Gliadel™ ma l'Ufficio Brevetti Tedesco respinge la domanda (16 Ottobre 2001).

Secondo l'Ufficio Brevetti Tedesco, il certificato non può essere concesso, in quanto da anni esiste un'AIC per il Carmustine[5]. Inoltre il Polifeprosan non può essere considerato un principio attivo mentre una composizione può ottenere un SPC solo se entrambi i componenti sono principi attivi.

Il M.I.T. ricorre alla Corte Federale Tedesca dei brevetti che respinge la domanda con motivazioni analoghe all'Ufficio Brevetti Tedesco: a) il Polifeprosan non rappresenta un principio attivo, non possiede di per sé effetti curativi o preventivi, migliora soltanto l'effetto del principio attivo Carmustine (rilascio controllato); b) l'Autorizzazione per "Gliadel™" non è la 1ª AIC per lo stesso prodotto.

Viene quindi inoltrato un ricorso alla Corte Federale Tedesca basato sul fatto che "*Prolifeprosan e Carmustine insieme rappresentano una combinazione di principi attivi in quanto nel Gliadel, il Prolifeprosan contribuisce all'efficacia del Carmustine*

In ricordo di Vittorio Crescenzi

Il giorno 12 giugno 2007 si è spento a Roma il Prof. Vittorio Crescenzi docente di Chimica Industriale e scienziato internazionalmente stimato nel campo delle macromolecole. Attratto negli ultimi decenni dallo studio dei polimeri naturali, Vittorio Crescenzi lavorava ancora attivamente, come professore fuori ruolo, presso il Dipartimento di Chimica dell'Università "La Sapienza" di Roma, dove dirigeva personalmente un gruppo di giovani allievi in ricerche dedicate allo sviluppo di nuovi materiali biocompatibili, a base di acido ialuronico, utili per applicazioni in ingegneria tissutale e per rilascio mirato di farmaci.

Vittorio era nato a Roma, nel 1932, dove si era laureato in Chimica, con il Prof. Caglioti, presso l'allora Istituto di Chimica Generale ed Inorganica. Già interessato alla chimica delle macromolecole, appena laureato aveva seguito il Prof. Alfonso Liquori prima a Bari e poi a Napoli fino al 1967. Durante questo periodo aveva ottenuto una borsa di studio NATO per poter lavorare a Palo Alto in California, alla Stanford University nel laboratorio del futuro premio Nobel Paul J. Flory. Nel 1968 aveva vinto la cattedra di Chimica generale presso l'Università di Trieste, dove ha fondato il Laboratorio di Chimica delle Macromolecole e dove è rimasto nove anni riunendo intorno a sé numerosi giovani ricercatori in un gruppo che ha portato contributi internazionalmente apprezzati nel campo della proprietà chimico-fisiche di polielettroliti sintetici e naturali.

Alla fine del 1976 è tornato, come professore ordinario di Chimica Fisica prima e di Chimica Industriale poi, nella sua Roma (era un tifoso appassionato dell'omonima squadra di calcio) presso l'attuale Dipartimento di Chimica della "Sapienza" dove ha lavorato fino allo scorso giugno. Nell'anno accademico 1983-84 si è trasferito per un periodo sabbatico presso lo Stevens Institute of Technology a Hoboken (New Jersey, USA) dove, oltre a dedicarsi a didattica e ricerca, ha organizzato il primo dei tre Convegni internazionali sui "Polisaccaridi industriali" Il secondo di questi convegni è stato organizzato sempre ad Hoboken, mentre il terzo si è svolto in

e quindi non è un puro e semplice eccipiente".

La Corte Federale Tedesca rimanda quindi il problema alla Corte di Giustizia Europea, sottoponendo le seguenti domande:

a) Nel Regolamento SPC, la definizione "composizione di principi attivi di un prodotto medicinale" richiede che due o più componenti del prodotto siano principi attivi con effetto terapeutico?

b) Questa definizione può includere prodotti in cui solo un componente è un principio attivo, mentre l'altro ne influenza l'effetto terapeutico?

c) I termini: "*principio attivo*" e "*composizione di principi attivi*" (Art. 1 del Reg. CEE n. 1768/92) comprendono solo "*principi attivi farmaceutici?*"

d) "*Composizione di principi attivi*" si può intendere come una composizione di una sostanza nota con un effetto terapeutico per un'indicazione specifica e una seconda sostanza necessaria per l'efficacia terapeutica della prima sostanza per questa stessa indicazione?

Secondo l'opinione dell'Avvocato Generale un'interpretazione puramente letterale dell'Art. 1(b)[6] è contraria allo scopo che si prefigge il Reg. CEE n. 1768/92. La ricerca per migliorare l'efficacia di un principio attivo in combinazione con un altro prodotto deve essere incoraggiata, nello stesso modo in cui è incoraggiata la ricerca di nuovi principi attivi o composizioni di principi attivi. L'Art. 1(b) deve essere interpretato nel senso che non sia preclusa la concessione di un SPC ad una composizione di una sostanza nota con un effetto terapeutico per un'indicazione specifica e di una seconda sostanza necessaria per l'efficacia terapeutica della prima sostanza per questa stessa indicazione. L'SPC non deve essere concesso ogni volta che le caratteristiche di una composizione cambiano in misura non rilevante. Se così fosse, la concessione di un SPC sarebbe un vantaggio sproporzionato rispetto al valore dell'invenzione e sarebbe contro gli scopi che si prefigge il Regolamento. Quando però una composizione quale quella in oggetto rappresenta un'innovazione importante (maggiore efficacia e minor tossicità del principio attivo), l'SPC dovrebbe poter essere concesso.

La Corte di Giustizia Europea tuttavia rifiuta la concessione di un SPC, per il Gliadel™[7],con le seguenti motivazioni:

1) "La composizione di principi attivi" (Art. 1) non include una composizione costituita da due sostanze, di cui solamente una è dotata di effetti terapeutici propri per un'indicazione specifica, mentre l'altra consente di ottenere la forma farmaceutica del medicamento necessaria per l'efficacia terapeutica della prima sostanza per questa stessa indicazione.

2) Una sostanza che non esercita alcun effetto terapeutico

Italia, a Trieste presso l'allora neonato Parco Scientifico "Area Science Park". Questi tre incontri, insieme a quello su "Polysaccharide solutions and gels" svoltosi a Torviscosa nel 1981, hanno costituito la base per la crescita di un intenso scambio scientifico tra ricercatori italiani e stranieri, coinvolti nei vari aspetti dello studio dei carboidrati polimerici, che dura tuttora.

Il suo continuo interesse per gli aspetti applicativi della ricerca lo aveva portato dagli anni '80 in poi a collaborare intensamente con un'importante azienda farmaceutica (Fidia S.p.A., di Abano Terme) su problematiche relative a matrici polimeriche biocompatibili che non lo hanno più abbandonato per il resto della sua attività scientifica.

Socio dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, è autore di un gran numero di pubblicazioni scientifiche tutte su riviste internazionali. Ha contribuito alla nascita di due importanti Società scientifiche italiane: l'Associazione di Scienza e Tecnologia delle Macromolecole (AIM) e l'Associazione Italiana di Calorimetria ed Analisi Termica (AICAT). I ricercatori nel campo dei biopolimeri industriali lo ricordano certamente anche quale conferenziere stimolante nei numerosi convegni cui ha partecipato come quelli del Gruppo Interdivisionale di Chimica del Carboidrati, afferente alla Società Chimica Italiana (la foto riportata è presa proprio in uno di quei convegni). Ma accanto alla ricerca, intensa è stata anche la sua attività didattica in diversi corsi di laurea in Chimica, prima, ed in quello di Chimica Industriale dell'Università di Roma, poi, dove ha speso le sue energie anche nell'organizzazione di un corso di studi attento agli aspetti più moderni della Chimica.

Chi ha lavorato con lui ricorda la sua presenza costante sul lavoro e la sua disponibilità a discutere sempre con passione dei problemi della ricerca. Forse la difficoltà maggiore per noi collaboratori di Vittorio era quella di seguire le numerose nuove idee di lavoro che era capace produrre quasi giornalmente. Se ci è consentita una nota più personale, una delle cose che ci ha più colpito lavorando nel suo gruppo è stata la dimensione internazionale della ricerca in corso nel suo laboratorio. I contatti con colleghi olandesi, inglesi, francesi e nord-americani erano frequentissimi e questo rendeva tanto più il lavoro stimolante. Proprio per questi rapporti, anche per noi le esperienze all'estero sono state numerose ed anche di questo dobbiamo ringraziare Vittorio.

Ci mancherà.

Gli allievi di ieri e di oggi

proprio e che consente di ottenere una determinata forma farmaceutica del medicinale non rientra nella nozione di principio attivo […], dal momento che non è infrequente il caso che le sostanze che consentono di ottenere una determinata forma farmaceutica del medicinale influiscano anche sull'efficacia terapeutica del principio attivo contenuto in quest'ultimo.

3) Al termine "principio attivo" dovrebbe essere dato un significato farmacologico (una sostanza che ha un effetto biologico sul corpo umano o animale). Una sostanza che non ha un effetto terapeutico proprio, ma è usata per ottenere una determinata forma farmaceutica, non deve essere considerata "principio attivo".

4) Un medicinale costituito da un principio attivo ed un eccipiente non rappresenta "una composizione di principi attivi" anche quando l'eccipiente è necessario per l'efficacia del principio attivo.

La Corte di Giustizia Europea, ignorando le argomentazioni dell'Avvocato Generale, ha quindi interpretato in senso letterale il Reg. CEE n. 1768/92: un prodotto costituito da una combinazione di ingredienti può ottenere un SPC solo se entrambi gli ingredienti sono principi attivi. La sentenza recita così: "*The proposal for a Regulation therefore concerns only new medicinal products. It does not involve granting a SPC for all medicinal products that are authorized to be placed on the market. Only one SPC may be granted for any one product, a product being understood to mean an active substance in the strict sense. Minor changes to the medicinal product such as a new dose, the use of a different salt or ester or a different pharmaceutical form will not lead to the issue of a new SPC.*"

Conclusioni

Come dimostra questa sentenza non sempre una ricerca farmaceutica trova protezione da parte di SPC, la qualcosa potrebbe quindi non incoraggiare tentativi per una innovazione che pure appare utile per il paziente. Un altro insegnamento, che riguarda più in generale gli SPC e che può risultare economicamente importante per chi lavora nel settore della produzione di farmaci generici e per chi si occupa di problematiche brevettuali, è quello di verificare a fondo la validità di SPC concessi e la presenza dei requisiti richiesti dai regolamenti europei.

Note

[1] L'Accordo TRIPs, firmato nell'ambito del General Agreement on Tariffs and Trade (GATT) a Marrakech il 15 Aprile 1994, riguarda gli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio. Tale accordo ha stabilito gli standard minimi di protezione della proprietà intellettuale che ogni Stato aderente è tenuto ad accordare ai cittadini degli altri Stati aderenti.

[2] Entrato in vigore il 2 gennaio 1993.

[3] Per un prodotto per il quale in uno Stato è stato concesso un SPC, la cui durata è per esempio di 3 anni, la protezione brevettuale di tale prodotto in quello Stato non è più di 20 anni, ma è di 23 (20+3) anni dalla data di deposito della domanda del brevetto base.

[4] Disposizioni transitorie sono state concesse ai nuovi Stati membri. Tali disposizioni stabiliscono la data a partire dalla quale è possibile richiedere un SPC. A partire da tale data, per i prodotti per cui viene richiesto e concesso un SPC, la durata del brevetto di base di tale prodotti è estesa di un periodo uguale alla durata dell'SPC.

[5] Il Reg. CEE n. 1768/92 prevede che la domanda di un SPC debba essere depositata entro 6 mesi dalla data in cui per il prodotto, in quanto medicinale, è stata rilasciata l'AIC. Quando l'AIC avviene prima del rilascio del brevetto di base, la domanda di un SPC deve essere depositata entro 6 mesi dalla data di rilascio del brevetto. Nel caso del Carmustine, tali termini erano quindi già trascorsi.

[6] L'Art. 1(b) del Reg. CEE n. 1768/92 dà una definizione di cosa si intende per prodotto oggetto di un SPC: "*Prodotto è il principio attivo o la composizione di principi attivi di un medicinale o di un fitosanitario.*"

[7] ECJ, C431/04 del 4.05.06.

ABSTRACT

Rejection of an Application for an SPC (Supplementary Protection Certificate): a Questionable Choice

The judgment of the European Court of Justice with regard the rejection of an application for an SPC (Supplementary Protection Certificate) for a new combination of an active ingredient with an excipient, which releases slowly and gradually the active ingredient, reducing the toxicity, is here presented.