



*M. Vittoria Primiceri*  
Consulente in Proprietà Industriale,  
Studio Cavattoni-Raimondi - Roma  
[vittoria.primiceri@cavattoni-ramondi.com](mailto:vittoria.primiceri@cavattoni-ramondi.com)  
*Carlotta Marianecchi*  
Dipartimento di Chimica  
e Tecnologie del Farmaco  
Università di Roma "La Sapienza"  
*Patrizia Ciancia*  
Farmacista

## LA SPERIMENTAZIONE IN CAMPO FARMACEUTICO NEI LIMITI DELL'ESCLUSIVA BREVETTUALE. PARTE 1

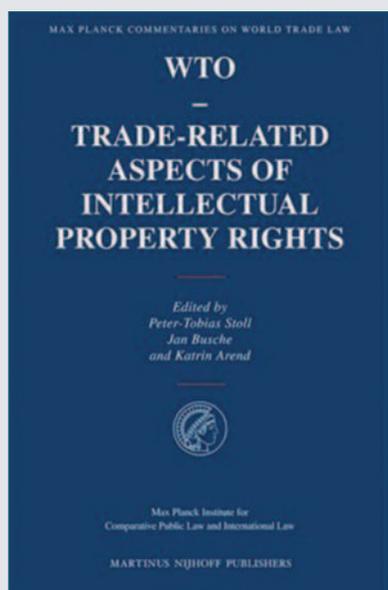
*Nell'ambito dei brevetti farmaceutici la "experimental use exemption" permette di effettuare ricerche senza richiedere licenza per la ricerca esentata; ciò allo scopo di trovare un giusto equilibrio tra gli interessi dei diversi soggetti coinvolti e il beneficio complessivo per la Società. Purtroppo la sua interpretazione, spesso difficile, porta alle inevitabili controversie analizzate nell'articolo.*

Scopo dei brevetti<sup>a</sup> è quello di costituire un incentivo ad investire in ricerca. Essi costituiscono una sorta di accordo fra il loro detentore e lo Stato, che accorda la privativa in cambio della disponibilità della descrizione dell'invenzione. Tuttavia, spessissimo lo studio del miglioramento di un'invenzione potrebbe ricadere nell'ambito del brevetto stesso o di un brevetto precedente oppure il processo di ricerca e sviluppo per una nuova invenzione potrebbe richiedere l'attuazione di un brevetto non ancora scaduto. In taluni casi, i titolari dei brevetti precedenti possono non essere disposti a conferire licenza a condizioni favorevoli per l'uso delle loro invenzioni per scopi di ricerca a potenziali *competitors*. Un'esenzione da potenziale contraffazione a scopo di ricerca potrebbe essere usata per

eludere la riluttanza di tale titolare, ma potrebbe tuttavia privarlo del controllo sugli usi per ricerca della sua invenzione diminuendo l'incentivo a investire nello sviluppo.

In questo articolo passeremo in rassegna le legislazioni dei principali Paesi industrializzati per verificare se ed in che termini costituisca atto di contraffazione la sperimentazione a fini di ricerca effettuata nell'ambito di invenzioni brevettate. L'analisi parte dalle definizioni di "brevetto" e "contraffazione di brevetto", analizza le ragioni e la portata delle esenzioni per scopi di ricerca e per fini regolatori e le contestualizza nel sistema legale di alcuni Stati del mondo, tentando di dare un quadro dell'attuale situazione della cosiddetta "*research exemption*" o "*experimental use exemption*" e una prospettiva sugli sviluppi futuri [1].

<sup>a</sup> Per una concisa trattazione della materia rimandiamo al testo B. Cinquantini, M.V. Primiceri, "La proprietà intellettuale e i Brevetti" (2009) - Di Renzo Editore (v. [1]).



## La “Experimental Use Exemption”

Come noto, il diritto conferito al titolare di un brevetto viene definito dalla maggior parte delle leggi brevettuali nazionali come la facoltà di impedire a terzi di produrre, utilizzare, vendere o comunque trarre profitto dall'invenzione brevettata. Lo scopo ultimo del sistema brevettuale è però quello di favorire e incentivare la ricerca e l'innovazione tecnologica, quindi il diritto di esclusiva connesso col brevetto mal si concilia con l'attività di sperimentazione che sempre di più si innesta e si incrocia con le attività di ricerca tutelate da brevetto.

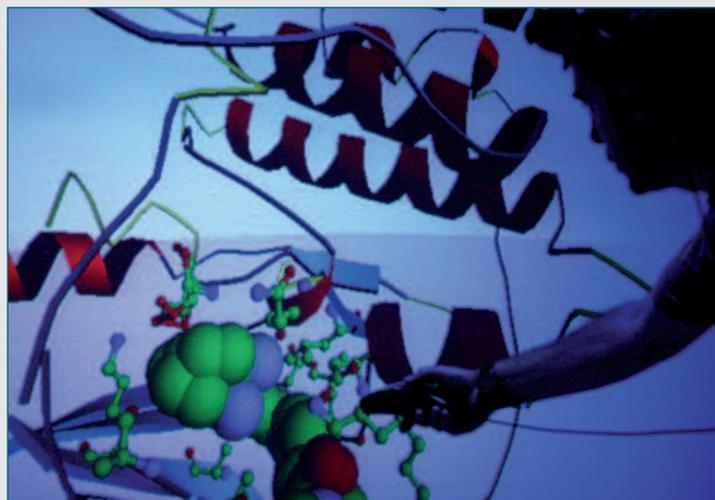
Per questo motivo le leggi brevettuali di molti Paesi hanno inserito delle norme che garantiscono a chiunque il diritto di attuare l'invenzione brevettata per scopi di sperimentazione o di ricerca [2]. Questo tipo di esenzione è comunemente noto come “*experimental use exemption*”. Una simile esenzione non è esplicitamente prevista fra le eccezioni contenute nell'Art. 30 degli accordi TRIPs<sup>b</sup>. Tuttavia il *Panel* del *WTO Dispute Settlement Body* (organo giudicante internazionale), in una decisione relativa al *Canada's regulatory approval exemption for patents (Patent Protection of Pharmaceutical Products “stockpiling Case”)*, ha sostenuto che l'*exemption* non contravviene con quanto stabilito da tale articolo, quando e in quanto siano rispettati i tre “criteri separati” secondo cui l'eccezione:

1. deve essere limitata;
2. non deve creare conflitti irragionevoli con la normale *exploitation* del brevetto;
3. non deve pregiudicare in modo irragionevole i legittimi interessi del titolare del brevetto, tenuto conto dei legittimi interessi dei terzi [3].

Con particolare riguardo alla *research exemption*, il *Panel* ha sostenuto che per dare un significato ai “legittimi interessi” si fa riferimento a normative volte a proteggere interessi che siano “giustificabili”. Secondo le politiche brevettuali, sia la Società che i ricercatori hanno il “legittimo interesse” di supportare l'avanzamento scientifico e tecnologico, pertanto una simile esenzione deve essere permessa, benché comporti una restrizione dei diritti del titolare del brevetto, in quanto questi sono legittimati dal pubblico interesse [4]. Tuttavia, i criteri sopra enunciati sono molto vaghi e generali. Di conseguenza gli Stati membri non sono riusciti ad armonizzare le eccezioni ai diritti brevettuali secondo l'Art. 30, il che ha portato ad approcci divergenti e differenti degli strumenti legali e nelle loro interpretazioni da parte delle Corti. Ad esempio, benché il *WTO Panel* in *European Union vs. Canada (WT/DS114/R)* abbia sostenuto che il fare analisi, il condurre *clinical trials*, lo sviluppo

e la produzione di campioni durante la vigenza del brevetto per raccogliere dati a fini regolatori siano tutte attività compatibili con gli Accordi TRIPs, alcuni Stati continuano a considerare tali atti una contraffazione [5]. Le norme adottate dalla maggioranza dei Paesi permettono di escludere dagli atti che costituiscono violazione di un diritto brevettuale quelli che si riferiscono a un uso dell'invenzione brevettata per i soli scopi di sperimentazione o di ricerca.

Altri Paesi, che non hanno adottato tali norme specifiche, riconoscono l'esclusione dell'uso sperimentale dai diritti di brevetto direttamente dalla definizione di tali diritti o indirettamente dalla giurisprudenza dei tribunali. Il motivo per cui non viene considerato contraffazione quanto viene fatto “in via sperimentale” è certamente da ricondursi alla necessità di non impedire il lavoro sperimentale di ricerca relativo ad una invenzione già brevettata, per ottenere miglioramenti o innovazioni di tale invenzione, eventualmente a loro volta brevettabili, a beneficio del pubblico interesse [6]. Un'adeguata *research exemption* permette di attuare alcune ricerche senza richiedere alcuna licenza per la ricerca esentata; si evita così il rifiuto a licenze motivate da tentativi privati di ottenere un controllo ingiustificato sulle future innovazioni. In assenza di un'esenzione sarebbe possibile che scienziati e università venissero citati per contraffazione di brevetto in caso di uso di invenzioni brevettate nel corso della loro ricerche. Non è comunque unanimemente accettato il ricorso all'*exemption* e ci sono argomenti pro e contro l'esenzione. Coloro che si oppongono alla *research exemption* sostengono che i brevetti non proibiscono la ricerca, essi si limitano solo ad aggiungere dei costi per fare ricerca, quelli connessi con l'utilizzo del prodotto o processo brevettato. Ciò comporta un'allocazione più efficiente delle risorse - tale da fornire i livelli appropriati di incentivi e investimenti a tutta la ricerca - in quanto si richiede che i ricercatori paghino tutti i costi di ogni *input* che utilizzano. Se usano ricerca creata da un altro ricercatore, essi devono pagare sia i costi fissi della scoperta che i costi correnti. Come chiunque altro che desidera usare l'invenzione brevettata, i ricercatori universitari avranno la scelta se pagare una licenza o cercare altri modi possibili per inventare attorno (*invent around*) al brevetto, o lavorare su un altro argomento. I ricerca-



<sup>b</sup> The Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights (accordo sui diritti di proprietà intellettuale relativi al commercio), spesso noto con l'acronimo TRIPs, è un trattato internazionale promosso dall'Organizzazione Mondiale del Commercio (WTO) al fine di fissare lo standard per la tutela della proprietà intellettuale.

tori che scelgono di pagare una licenza necessiteranno di fondi maggiori (spesso governativi). Questo ha l'effetto di rendere la ricerca più cara, ma di concentrare i fondi su progetti potenzialmente più validi [7]. Per coloro che sono a favore, l'esenzione costituisce un alleggerimento all'imposizione dei costi del monopolio. Negoziare licenze spesso multiple è oneroso e comporta in genere problemi contrattuali. Inoltre la ricerca ha spesso risultati incerti. Infatti molti risultati, anche rilevanti, si sono ottenuti per caso. Poiché non si può sapere a priori se la ricerca porterà frutti, tanto maggiori saranno i costi connessi, tanto più difficilmente la ricerca verrà intrapresa [4]. La citazione che segue può costituire un esempio illuminante della necessità di un'esenzione a scopo di ricerca.



## Il caso dell'Onco-mouse

Negli anni Ottanta i ricercatori dell'Università di Harvard misero a punto una cavia che sviluppava il cancro più velocemente delle cavie tradizionali, appunto l'oncoMouse. Il risultato fu la produzione di uno strumento di ricerca (o *Research Tool*) utile per tutti i ricercatori che cercavano di capire l'origine del cancro. Realizzando il potenziale commerciale della ricerca, l'università di Harvard brevettò l'Onco-mouse, ne diede licenza alla DuPont che lo mise aggressivamente sul mercato chiedendone i diritti di sfruttamento a chiunque lo utilizzasse. Molti scienziati espressero la loro disapprovazione sostenendo la "ricerca libera" e la necessità di un'informazione libera e aperta. Nonostante l'aperta battaglia della DuPont, il *National Institute of Health* mediò un accordo in cui le istituzioni di ricerca no-profit potevano usare l'onco-Mouse senza l'imposizione di licenze. Per le organizzazioni profit, tuttavia, era richiesto un accordo commerciale con la DuPont [4].

## Panoramica internazionale sulla "research exemption"

Nel seguito di questo articolo daremo un breve accenno di quanto variegata sia la declinazione della *research exemption* nei vari Paesi. Alcuni ad esempio, hanno una *research exemption* stabilita per legge, mentre altri, come gli USA, hanno una *research exemption* non-statuaria. In alcuni Paesi, come l'Australia, non è chiaro se esista una *experimental use exemption*. Inoltre lo scopo della *experimental use*

*exemption* varia considerevolmente fra i vari Paesi che la prevedono. Ad esempio, negli USA è rilevante, nell'applicare o meno l'esenzione, se la sperimentazione abbia risvolti commerciali o meno, mentre in Europa gli obiettivi finanziari appaiono meno importanti. Oltre alla generale *research exemption*, un certo numero di Paesi ha una specifica esenzione relativa all'uso di prodotti brevettati (in particolare brevetti per farmaci), allo scopo di ottenere un'approvazione regolatoria del prodotto. I Paesi con una *statutory research exemption* generale tendono ad avere una esenzione regolatoria specifica e limitata. Ad esempio, i Paesi membri della UE hanno un'eccezione finalizzata alla richiesta di un'approvazione regolatoria per i prodotti farmaceutici da immettere sul mercato. Inoltre, benché in Giappone non ci sia alcuna *regulatory review exemption*, la giurisprudenza prevede che l'attività di analisi a fini regolatori ricada nella *Section 69(1) exemption* [8]. I Paesi che non hanno una *statutory general research exemption* possono tuttavia avere provvedimenti legislativi per scopi di approvazione regolatoria. In Nuova Zelanda il *Patents Act* prevede una *exemption* per l'uso dell'invenzione per i soli usi ragionevolmente correlati all'ottenimento e sottomissione di informazioni richieste secondo la legge neozelandese che regolamentano la produzione, realizzazione, uso o vendita di qualunque prodotto [9]. In Canada anche c'è una limitata *statutory experimental use exemption* che si applica solo a invenzioni regolamentate, ad esempio i farmaci.

Un problema aggiuntivo è poi derivato con l'avvento della ricerca genetica, in particolare connesso con la necessità di usare tecnologia brevettata come *tool* di ricerca (vedasi il caso dell'oncoMouse).

L'esenzione o meno dei *research tools* è più che mai un problema spinoso e quanto mai irrisolto. In Europa ad esempio, la *experimental use exemption* permette la sperimentazione "in relazione alla *subject matter* dell'invenzione". Questo fa la differenza fra esperimenti che sono sull'invenzione (*experimenting on*) rispetto a quelli che usano l'invenzione (*experimenting with*). Per illustrare la differenza facciamo un altro esempio: "lavorare per fornire una metodologia migliorata della *Polymerase Chain Reaction* (PCR)" probabilmente godrebbe di una *research exemption*, ma non l'avrebbe "lavorare semplicemente con la PCR come *step* metodologico standard" [10].

Come si vede, lo scenario è variamente articolato e conviene esaminarlo in modo più approfondito per capire la genesi del problema e tentare di individuarne gli sviluppi futuri.

## Stati Uniti

In USA si possono identificare due tipologie di *research exemption*, una "*Statutory exemption*", che si riferisce ad una esenzione per ricerche "ragionevolmente" correlate all'approvazione regolatoria della FDA e un'esenzione "tradizionale" per ricerche non commerciali basata su un'interpretazione giuridica degli scopi dell'uso contraffattorio. La *Statutory exemption* è stata oggetto di una sentenza della Corte Suprema US, mentre solleva ancora perplessità la ristretta visione giuridica dell'esenzione tradizionale [5]. È controverso se le due esenzioni, che qui verranno succintamente trattate, debbano essere applicate in

modo differente nei casi in cui la ricerca ha lo scopo di capire o migliorare l'invenzione brevettata o i suoi impieghi.

In aggiunta qui saranno esposti argomenti in favore di una categorica esenzione per l'"*experimenting on*" di un'invenzione brevettata e sul più difficile tema dell'esenzione per l'"*experimenting with*" correlato con l'uso dei "*research tools*".

### Common law exemption

In USA la *research exemption* tradizionale o "common law exemption" o semplicemente "experimental use exemption" ha origine agli inizi del XIX secolo.

Ad esempio nel 1813 la Corte Suprema (in *Whittemore vs Cutter*) sentenziò: "...it could never have been the intention of the legislature to punish a man who constructed such a machine merely for philosophical experiments or for the purpose of ascertaining the sufficiency of the machine to produce its described effects" [11].

In *Sawing vs Guild* il giudice sostenne che "un uso contraffattorio deve avere l'intento di infrangere il diritto brevettuale e privare il titolare della giusta ricompensa per la sua scoperta". Questa affermazione contiene il seme della problematica attualmente in dibattito in questo Paese, se cioè l'uso sia un uso "per profitto" o per "esperimenti (cosiddetti) filosofici". L'enfasi sull'interesse pecuniario per il titolare si è evoluto verso una distinzione fra usi commerciali e non. Questa distinzione è di per sé difficilmente sostenibile perché l'impatto finanziario sul titolare non è sempre correlabile con i motivi finanziari del contraffattore, infatti l'uso da parte di un'entità non commerciale potrebbe ancora privare il titolare di un potenziale ritorno economico. Come risultato le Corti hanno gradualmente ristretto lo scopo dell'uso non commerciale esentato. Quindi, mentre nel 1935 una Corte applicava positivamente la *research exemption* all'uso contraffattorio da parte di un'istituzione accademica, dal 1970 la Corte in *Pitcairn vs United States* rigettò le argomentazioni del governo secondo cui la realizzazione e l'uso per scopi di "valutazione, analisi, dimostrazione o sperimentazione" di certi elicotteri in contraffazione dovessero essere permessi secondo la *research exemption* tradizionale. La Corte sostenne che in quel caso l'uso non era esentato. In pratica l'uso, benché non fosse direttamente correlato ad un profitto, appariva avere un effetto economico sostanziale sul titolare.

Successivamente, nel 1990 il proposto *Patent Competitiveness and Technological Innovation Act* evitò il tranello della distinzione commer-

ciale/non commerciale ponendo l'accento sull'esentare l'"*exempting on*" di un'invenzione brevettata secondo questo spirito: "Non costituirà atto di contraffazione fare o usare un'invenzione brevettata solo per scopi di ricerca o sperimentazione. Se l'invenzione brevettata ha lo scopo primario di ricerca e sperimentazione, non sarà un atto di contraffazione fare o usare tale invenzione per studiare, valutare o caratterizzare tale invenzione o per creare un prodotto al di fuori dello scopo del brevetto che copre tale invenzione." L'atto fu portato al Congresso ma non è stato mai approvato.

Nel 2002 la *Federal Circuit* ridusse ulteriormente l'ambito degli scopi "non commerciali" in *Madey vs Duke University* 307 F.3d 1351 (Circ. Fed. 2002).

### Madey vs Duke University

A metà degli anni Ottanta Madey era professore presso la *Stanford University* dove perseguiva un innovativo programma di ricerca sui laser. Si presentò per lui l'opportunità di lasciare Stanford e di assumere una posizione di ruolo presso la *Duke University*. La Duke assunse Madey, che nel 1989 si trasferì lì con l'apparecchiatura laser ad elettroni liberi (FEL) della quale aveva la proprietà esclusiva, grazie a due brevetti a lui intestati. Un paio di anni dopo nacque una controversia tra Madey e la *Duke University* in quanto la Duke sosteneva che, nonostante la sua abilità scientifica, Madey aveva gestito in maniera inefficace il laboratorio; Madey, dal canto suo, sosteneva che la Duke aveva cercato di utilizzare le attrezzature del laboratorio per aree di ricerca al di fuori del campo di applicazione del finanziamento assegnato dal governo. La Duke licenziò Madey nel 1997, ma continuò ad utilizzarne l'attrezzatura FEL e pertanto Madey citò in giudizio l'università per violazione dei suoi brevetti. La *Duke University* respinse le richieste di infrazione ed invocò in sua difesa l'esenzione ad uso sperimentale. La *Federal Circuit* trovò questa ricerca universitaria non eleggibile a *research exemption* tradizionale in quanto ritenne che tale attività di ricerca inevitabilmente ricadeva negli obiettivi di business legittimi delle istituzioni, inclusi gli scopi di educazione e ricerca. Questo confliggeva con la diffusa convinzione che la ricerca accademica fosse categoricamente esclusa da considerazioni di contraffazione. Il 3/10/2002 la Corte Suprema negò il riesame della *Federal Circuit* [12]. La logica della sentenza *Madey vs Duke University* potrebbe forse essere legata all'entrata in vigore nel 1980 del *Bayh-Dole Act*, il cui obiettivo era di promuovere la collaborazione fra entità commerciali e

organizzazioni no-profit, incluse le università e che ha concesso alle università degli Stati Uniti, alle piccole imprese e alle organizzazioni no-profit, il controllo della proprietà intellettuale delle loro invenzioni, promuovendo così la collaborazione tra aziende commerciali e non, quindi di fatto conferendo la possibilità alle università di percepire profitti anche



# CHIMICA & BREVETTI

attraverso le loro attività educative [13]. In realtà, il dibattito sulla natura e la portata dell'eccezione ad uso sperimentale non è ancora concluso negli Stati Uniti; il fatto è che la sola distinzione fra contraffazione commerciale e non commerciale non è una base coerente per chiarire quanto l'uso sperimentale contraffattorio interferisca con la capacità del titolare di rifarsi degli investimenti in ricerca e sviluppo [5].

## Statutory exemption

Fino al 1984 la sperimentazione di un farmaco prima della scadenza del relativo brevetto con l'obiettivo di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio dalla FDA (*Food and Drug Administration*) per una versione generica del prodotto brevettato era violazione di brevetto. Nel 1984 la sentenza *Roche Products Inc. vs Bolar Pharmaceutical Corp. Inc.*, 733 F.2d 858 (Circ. Fed. 23/4/1984) della Corte di Appello Federale degli Stati Uniti ha per la prima volta modificato questo approccio.

### *Roche Products Inc. vs Bolar Pharmaceutical Corp. Inc.*

Nella causa, riguardante un'azienda farmaceutica detentrica di un brevetto sul principio attivo di un farmaco, era in discussione la durata temporale della copertura brevettuale. L'attore-querelante *Roche Products, Inc.* (Roche) intraprese un'azione legale dinanzi ad una Corte distrettuale Usa per scoraggiare la *Bolar Pharmaceutical Co., Inc.* (Bolar), un produttore di farmaci generici, dall'intraprendere, durante la copertura brevettuale, i passi necessari per introdurre, dopo la scadenza del brevetto, un farmaco equivalente a quello di *brand*. Roche argomentò che l'uso di un farmaco brevettato per le richieste analisi federali di pre-marketing (antecedenti l'autorizzazione alla commercia-

lizzazione), costituiva violazione delle leggi brevettuali. Roche era concessionaria dei diritti per il brevetto USA 3.299.053, che sarebbe scaduto il 17 gennaio 1984. Il brevetto rivendicava, fra gli altri, il flurazepam cloridrato, una benzodiazepina, principio attivo del sonnifero in compresse denominato dalla Roche "Dalmane." All'inizio del 1983, il genericista Bolar si era interessato ad introdurre sul mercato, allo scadere del brevetto Roche, un farmaco generico equivalente al "Dalmane". Bolar intendeva presentare una *Abbreviated New Drug Application* (ANDA)<sup>c</sup> alla FDA per un farmaco "nuovo" contenente lo stesso principio attivo del brevetto Roche. Poiché il successo commerciale del farmaco generico è collegato alla rapidità del suo ingresso sul mercato dopo che il brevetto è scaduto e dal momento che per l'approvazione di un equivalente possono occorrere più di 2 anni, Bolar iniziò il percorso necessario per ottenere l'approvazione federale al fine di introdurre la relativa versione generica sul mercato del *Dalmane* senza aspettare la scadenza del brevetto Roche. Quindi, verso la metà del 1983, acquistò da un fornitore estero 5 chilogrammi del flurazepam cloridrato per preparare "formulazioni in capsule dosate per ottenere i dati di stabilità, i profili di dissoluzione, gli studi di bioequivalenza e gli studi sierologici" necessari per sottoporre la richiesta di un nuovo medicinale equivalente alla FDA.

Nel luglio 1983, Roche depositò un reclamo presso la Corte Distrettuale del New Jersey contro la Bolar e contro l'importatore del flurazepam cloridrato. Soltanto la Bolar presentò un difensore di parte. La Roche cercò nel frattempo di scoraggiare la Bolar dall'usare il flurazepam cloridrato per qualsiasi scopo durante la durata del suo brevetto, ma quando la Bolar, nell'agosto dell'83, dichiarò che intendeva iniziare immediatamente a testare il suo medicinale generico per l'approvazione della FDA, la Roche si attivò per ottenere un'ordinanza di restrizione provvisoria. A settembre 1983 il caso passò per competenza alla Corte del Distretto orientale di New York. Quella Corte accolse la mozione della Roche per un'ingiunzione preliminare secondo la Fed. R. Civ. P. 65(a)(2)<sup>d</sup> (entrambe le parti avevano concordato su tutti i fatti pertinenti, in modo che non era necessaria alcuna testimonianza) e l'11 ottobre 1983 pubblicò un'ordinanza con cui respingevano la domanda della Roche per un'ingiunzione permanente. Bolar aveva sostenuto che il vietare di fare analisi prima della scadenza del relativo brevetto si traduceva in un'estensione della durata brevettuale a favore della Roche. La Corte giudicò che l'uso da parte della Bolar della residua copertura brevettuale per eseguire prove sperimentali richieste da un mandato federale non costituiva infrazione del brevetto in questione perché l'uso era minimizzato e sperimentale. La Corte emanò il giudizio in favore della Bolar il 14 ottobre 1983 e la Roche, lo stesso giorno, fece ricorso in appello. Piuttosto che prendere in considerazione questi temi, la Corte d'Appello Federale basò la sua sentenza su un rigetto categorico di qualunque esenzione per sperimentazioni che avessero "*definite, cognizable and not insubstantial commercial purposes*". A seguito di questa sentenza a loro sfavorevole, i produttori di generici esercitarono notevoli pressioni sul governo per ottenere un cambiamento della decisione e, a seguito di queste pressioni, il Con-



<sup>c</sup> Una ANDA è richiesta da parte di un produttore di generici per dimostrare che il prodotto è bioequivalente e consente una rapida approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA).  
<sup>d</sup> Regole Federali di Procedura Civile



gresso americano, capovolgendo il risultato della decisione Bolar, emanò il *Drug Price Competition and Patent Term restoration Act* del 1984, a meno di sei mesi dalla decisione Bolar, cercando di conciliare gli interessi dei produttori di generici e dei produttori di principi attivi innovativi. A favore dei produttori di generici questa legge prevedeva la possibilità di compiere la sperimentazione, ragionevolmente correlata allo sviluppo e alla presentazione di informazioni necessarie all'ottenimento dell'AIC, senza incorrere in contraffazione. Al contempo, in favore dei produttori di principi attivi innovativi la legge prevedeva un'estensione del termine brevettuale a compensazione delle perdite di mercato dovute ai test necessari per porre sul mercato farmaci pionieri. Il *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* del 1984 (l'*Hatch-Waxman Act*) ha creato una legge per l'esenzione ad uso sperimentale conosciuta anche come "*Bolar Exemption*" dal momento che è nata in seguito al caso Bolar-Roche [14]. La legge è stata recepita dalla legislazione brevettuale attraverso la disposizione del cosiddetto "*Safe harbor*", Titolo 35 USC § 271(e)(1) che recita quanto segue: "non deve essere considerato un atto di violazione il produrre, usare, offrire in vendita o vendere negli USA o importare negli USA, un'invenzione brevettata (diversa da un nuovo farmaco veterinario, animale o prodotto biologico che è in primo luogo... prodotto utilizzando... processi che coinvolgono specifiche tecniche di manipolazione genetica) esclusivamente per gli usi ragionevolmente correlati allo sviluppo e la presentazione di informazioni in virtù di una legge federale che regola la fabbricazione, l'uso o la vendita di farmaci veterinari o prodotti biologici" [15]. Il linguaggio impreciso, utilizzato dal Congresso per esprimere il suo intento di concedere alle aziende produttrici di generici un'esenzione alla violazione dei brevetti al fine di ottenere l'approvazione da parte della FDA, rappresenta la causa della nascita di molti contenziosi. Infatti il linguaggio utilizzato per concedere l'esenzione, è di ampia portata e le Corti hanno dato un'interpretazione ampia del wording '*reasonably related*' per includere, oltre ai farmaci, anche "*food additives, colour additives, new drugs, antibiotic drugs and human biological products*" come si vedrà nei casi appresso riportati.

#### *Eli Lilly & Co. vs Medtronic Inc. e l'estensione del Safe Harbor* [16]

Il dott. Michael Mirowski aveva ottenuto due brevetti per un defibrillatore cardiaco impiantabile in grado di essere usato in due tipi di aritmie cardiache, tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare. Medtronic, uno dei principali produttori di *pacemaker* cardiaci, era stata inizialmente assegnataria dei brevetti di Mirowski, ma rifiutò di sviluppare commercialmente il defibrillatore impiantabile. Mirowski quindi assegnò in esclusiva i brevetti alla *Eli Lilly*, che ottenne l'approvazione dalla FDA per i dispositivi medici descritti nei brevetti di Mirowski. Medtronic successivamente decise di entrare sul mercato dei defibrillatori impiantabili e tentò inutilmente di riacquistare i diritti di brevetto da Mirowski. Dopo un fallito tentativo di invalidare i brevetti, Medtronic sviluppò un dispositivo impiantabile migliorato, unendo il defibrillatore con un *pacemaker* convenzionale e costruì numerosi modelli del dispositivo installandoli in pazienti in Canada [17]. Nella successiva causa con *Eli Lilly*, Medtronic sostenne che la sua attività era esentata da infrazione ai sensi del 35 U.S.C. § 271 (e)(1) in quanto effettuata "per gli usi ragionevolmente connessi per lo sviluppo e la presentazione di informazioni" alla FDA ai sensi della *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FDCA) per i dispositivi medici [18]. Ma la Corte trovò inapplicabile il § 271 (e)(1) ai dispositivi medici, in quanto rilevò che "La legge Federale regola ... farmaci". Medtronic presentò ricorso alla CAFC, che nel suo parere, osservò che il 35 USC § 271(e)(1) consente a terzi di fare, usare o vendere qualsiasi tipo di invenzione brevettata per gli usi strettamente ivi indicati" [19]. La Corte Suprema poi ribadì che, poiché la FDA regola sia i farmaci che i dispositivi medici, l'esenzione 35 USC § 271(e)(1) si applica in entrambi i casi [16], pur ammettendo che "il Congresso avrebbe potuto specificare l'esenzione "*Safe Harbor*" in maniera più chiara" [20].

#### *Merck KGaA vs Integra LifeScience I, Ltd.*

Nel luglio 2007 la *Federal Circuit* in *Integra LifeSciences v. Merck* si è pronunciata sull'interpretazione da dare agli usi "*reasonably related to the development and submission of information*" alla Food and Drug Administration (FDA). La Corte Federale di Circuito ha revocato la decisione di contraffazione della Corte di Distretto, sostenendo che tutti gli usi in questo giudizio si qualificavano entro la clausola del safe harbor 35 U.S.C. § 271(e)(1) in quanto erano "*reasonably related to research that, if successful, would be appropriate to include in a submission to the FDA,*" anche se in definitiva non tutti gli esperimenti erano correlati strettamente alla sottomissione di informazioni alla FDA [21]. *Integra LifeScience* deteneva dei brevetti correlati ad una sequenza peptidica di amminoacidi arginina (R), glicina (G) e acido aspartico (D), nota come "peptide RGD" [22]. Lo Scripps Research Institute trovò che i peptidi RGD erano efficaci nell'inibire l'angiogenesi, fattore rilevante in alcune patologie come i tumori solidi, la retinopatia diabetica e l'artrite reumatoide. Pertanto, Scripps sottoscrisse un accordo di collaborazione con Merck per sviluppare un farmaco basato su questo presupposto e, nello specifico, per valutare "efficacia, farmacologia, farmacocinetica e meccanismo d'azione" di vari peptidi RGD allo scopo di ottenere il permes-

so di condurre *clinical trials* attraverso la richiesta di un *Investigational New Drug* (IND) alla FDA. Integra sostenne che i primi esperimenti condotti da Scripps, come anche gli studi successivi condotti congiuntamente da Merck e Scripps, costituivano contraffazione dei propri brevetti sui peptidi RGD. Merck e Scripps sostennero che la loro sperimentazione ricadeva nella clausola del *safe harbor* definita dalla 35 U.S.C. § 271(e)(1), che esenta da contraffazione gli usi di invenzioni brevettate se “ragionevolmente correlati” all’ottenimento di informazioni da sottoporre alla FDA. Al processo, la Corte distrettuale per il distretto della California stabilì che le azioni del convenuto non erano esenti ai sensi del “*Safe Harbor*” § 271 (e)(1). La giuria trovò violazione di brevetto e Merck fece ricorso in appello. La CAFC confermò la decisione della Corte distrettuale, affermando che le azioni di Merck considerate in violazione non erano state effettuate per ottenere informazioni da presentare alla FDA, ma “per individuare il miglior farmaco candidato per future prove cliniche da sottoporre all’approvazione della FDA [23]. L’opinione della Corte Suprema è poi stata quella che la *statutory exemption* del § 271 (e)(1) si applica a “*any information*” per “*any type of patented invention*”. La Corte Suprema ha descritto diverse situazioni in cui il “*Safe Harbor*” sarebbe applicabile; ha dichiarato che, dal momento che la FDA è interessata a tutte le informazioni essenziali per determinare la sicurezza di un farmaco candidato, compresi gli studi preclinici, l’esenzione potrebbe proteggere le attività che coinvolgono gli studi *in vivo* e *in vitro*. Inoltre la Corte ha dichiarato che durante il processo di sviluppo di un farmaco gli atti in contraffazione potrebbero essere protetti ai sensi del § 271 (e)(1), affermando: “*Almeno quando una casa farmaceutica ha una base ragionevole per ritenere che un composto brevettato possa funzionare attraverso un particolare processo biologico per produrre un determinato effetto fisiologico e utilizza il composto nel campo della ricerca che, in caso di successo, sarebbe opportuno includere in una presentazione alla FDA, allora l’uso è “ragionevolmente connesso allo sviluppo e alla presentazione di nuove informazioni” ai sensi ... della legge Federale*” [24]. Diverse decisioni delle Corti di distretto sono state quindi emesse in questi termini. In questa sentenza la Corte tuttavia non ha esaminato compiutamente il tema della *research exemption* tradizionale né la sua relazione con la *statutory exemption*. Nella sentenza i giudici hanno sostenuto che la *research exemption* tradizionale dovrebbe iniziare dove la *statutory exemption* finisce, opinando che sarebbe strano creare una sorta di “limbo” fra la ricerca di base soggetta ad esenzione e l’immunità statutaria, laddove il brevetto sia infranto e l’attività possa essere proibita. Mentre la Corte Suprema ha escluso la ricerca scientifica di base dalla *statutory exemption*, essa non ha esaminato la questione della continuità fra la *research exemption* tradizionale e la sta-

*tutory exemption*, e le relazioni fra le due esenzioni rimangono tuttora indefinite. Di fatto la corte non ha inteso prendere in considerazione se la *statutory exemption* copra la cosiddetta “*experimenting with*”, una ricerca brevettata per studiare un potenziale farmaco o un dispositivo medico, concludendo che il caso in giudizio non coinvolgeva l’uso come mezzo di ricerca (*tool*) dei peptici RGD brevettati.

## Verso una “*statutory exemption*” per i “*research tools*”? Ovvero il tranello dell’“*experimenting with*”

Sempre più spesso nella ricerca di oggi per lo studio di farmaci si ricorre necessariamente a ricerca brevettata da altri e molte invenzioni sono utili agli scienziati nelle loro ricerche come mezzi di ricerca per ottenere nuovi risultati. Parliamo dei cosiddetti “*research tools*” sempre più spesso brevettati. In *Integra/Merck* la CAFC, riguardo ai “*research tools*”, ha affermato: “*Un research tool che consenta l’individuazione di un farmaco candidato durante uno screening ... può fornire più valore all’invenzione finale rispetto a uno strumento di ricerca utilizzato per confermare la sicurezza e l’efficacia di un candidato già riconosciuto*”.

La preoccupazione è quanto sia possibile sostenere se l’uso dei *research tools* possa essere esentato in accordo con la § 271 (e)(1). Alcuni hanno sostenuto addirittura la necessità di una specifica esenzione per i “*research tools*” per facilitare la produzione di farmaci generici. Di fatto il giudice Newman ha dato una definizione ristretta di “*research tools*” come di “un prodotto o un metodo il cui scopo è l’uso per la conduzione della ricerca”. Questa è una buona definizione, ma la sua applicazione in campo giuridico potrebbe essere molto difficile dal momento che la questione su chi deve determinare la funzione primaria dell’invenzione è rimasta senza risposta. La vera minaccia per l’industria farmaceutica e biotecnologica posta dall’interpretazione corrente del § 271 (e)(1) è la libertà per un ricercatore di nuovi farmaci di violare qualsiasi brevetto, compresi i test e i metodi comunemente usati per sviluppare nuove informazioni utili per presentare una IND alla FDA, oltre al diritto di utilizzare i composti brevettati nel campo della ricerca. Da più parti infatti è ritenuto fondamentale individuare a quale stadio incomincia l’esenzione, visti i ripetuti interventi della Corte Suprema in materia di “*Safe Harbor*” che rende esenti “tutte le invenzioni brevettate” [25]. Se i tribunali aderiscono all’interpretazione estensiva della Corte Suprema riguardo al § 271 (e)(1), l’esenzione potrebbe essere estesa a tutti i livelli della ricerca se le attività svolte sono necessarie per lo sviluppo del farmaco candidato. Una simile interpretazione aggraverebbe pesantemente i costi per l’industria, e un chiarimento giudiziario o legislativo è assolutamente necessario.

## ABSTRACT

### Pharmaceutical Experimentation within the Limits of Exclusive Patent. Part 1

*In the field of pharmaceutical patents the “experimental use exemption” allows to carry out research without asking for a licence for the exempted research; this has the aim of finding the right balance between the interests of the different subject involved and the overall benefit for the Mankind. Unfortunately, its difficult interpretation brings about the unavoidable disputes analyzed in the article.*

## Bibliografia

- [1] B. Cinquantini, M.V. Primiceri, *La proprietà intellettuale e i brevetti*, Di Renzo Editore, 2009.
- [2] D. Pallini, art. "I brevetti chimico-farmaceutici - Experimental use exemption", 2004.
- [3] Art. 30 - Accordi TRIPs "Le eccezioni: devono essere limitate ai diritti esclusivi conferiti da un brevetto; non dovrebbero essere indebitamente in contrasto con il normale sfruttamento del brevetto; non devono comportare un ingiustificato pregiudizio ai legittimi interessi del titolare del brevetto, tenendo comunque conto dei legittimi interessi di terzi".
- [4] C. Dent *et al.*, Research use of patented knowledge: a review, OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development, 2006.
- [5] IPR- Helpdesk, Patenting and the Research Exemption, 2006.
- [6] D. Pallini, *Intellectual Property Center*, "Il brevetto farmaceutico", Verona 14 dicembre 2000.
- [7] [http://works.bepress.com/Katherine\\_Strandburg/6](http://works.bepress.com/Katherine_Strandburg/6)
- [8] Section 69(1) Patents Act - Giappone - "...gli effetti dei diritti di brevetto non si estendono agli atti effettuati ai fini della sperimentazione o della ricerca...".
- [9] Patents Act 2002 - Nuova Zelanda
- [10] ACIP - Australian Advisory Council on Intellectual Property - "Options Paper", 2004.
- [11] *Whittemore v. Cutter*, 29 F. Cas. 1120, 1121 (CCD Mass. maggio 1813).
- [12] United States Court of Appeals for the Federal Circuit, 01-1567, *J. Madey vs Duke University*, 2002.
- [13] A. Monotti, S. Ricketson, *Universities and Intellectual Property: Ownership and Exploitation*, Oxford, 2003.
- [14] J. Whelan, C. Cullen, Art. "The Bolar clause-Bringing the European generic pharmaceuticals industry into line with the US?", 2005.
- [15] Titolo 35 USC § 271(e)(1) - 2000.
- [16] 496 U.S. 661-673 (1990).
- [17] *Eli Lilly & Co. vs Medtronic Inc.*, 7 U.S.P.Q. 2d (BNA) 1439, 1440 (E.D. Pa. 1988).
- [18] *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, 21 U.S.C. §§ 301-392 (2000).
- [19] *Eli Lilly & Co. vs Medtronic Inc.*, 872 F. 2d 405-406.
- [20] *Eli Lilly & Co. vs Medtronic Inc.*, 496 U.S. 661, 679-680 (*Il dissenso del giudice Kennedy*) (1990).
- [21] *Merck KGaA vs Integra Lifesciences I, Ltd.*, 545 U.S. 193, 197 (2005); Brendan M. O' Malley, *Merck vs Integra and A Safe Harbor for the commercial use of Biotechnology research tools?*, 23\_ Cardozo Arts & Ent. L.J. 739, 752 (2005).
- [22] U.S. Patent N. 5.695.997 (depositato il 2 giugno 1995) ('97 Patent); 4.988.621 (depositato il 10 dicembre 1987) ('621 Patent); 4.789.734 (depositato il 6 agosto 1985) ('734 Patent); 4.792.525 (depositato il 17 giugno 1985) ('525 Patent); 4.879.237 (depositato il 24 maggio 1985) ('237 Patent).
- [23] *Integra Life Scis. I, Ltd vs Merck KGaA*, 331 F.3d 860-867 (Fed. Cir. 2003) 6/06/2003.
- [24] *Merck KGaA vs Integra Lifesciences I, Ltd.*, 545 U.S. 193, 197-207 (2005).
- [25] *Merck vs Integra*, 545 U.S. 202; *Eli Lilly & Co. vs Medtronic Inc.*, 496 U.S. 661, 665 (1990); *Bristol-Myers Squibb(BMS) vs Rhône Poulenc Rorer, Inc.* N. 95 Civ. 8833 (RPP), 2001 U.S. Dist. LEXIS 19361 (S.D.N.Y. 28 novembre 2001).



### 2° MS-Food Day: spettrometria di massa e alimenti

Data l'importanza e la diffusione che la spettrometria di massa ha in ambito alimentare, la Divisione di Spettrometria di Massa (DSM) della Società Chimica Italiana ha istituito la serie di convegni MS-Food Day, con lo scopo di creare un punto stabile di riferimento scientifico e di sinergia tra enti pubblici, privati e aziende in ambito agroalimentare. Il successo della prima edizione, svoltasi nei giorni 2-3 dicembre 2009 a Parma con l'organizzazione locale di Barilla, a cui hanno partecipato oltre duecento ricercatori e operatori del settore, ha posto ottime basi per la seconda edizione, il "2° MS-Food Day"

che si terrà a Trieste nei giorni 19-21 ottobre 2011 con l'organizzazione locale di illycaffè SpA.

Il convegno è inserito nelle manifestazioni nell'ambito dell'Anno Internazionale della Chimica ed è organizzato in conferenze plenarie, comunicazioni orali e poster. Gli argomenti che verranno affrontati spazieranno dalla chimica degli alimenti agli aspetti nutrizionali, dalla salute alla tracciabilità di un cibo, al packaging, attraverso lo studio di ampie classi di molecole, dalle proteine, ai carboidrati, dagli allergeni, ai

contaminanti. Particolare attenzione sarà rivolta alle novità per quanto riguarda metodologie, applicazioni e strumentazione. Info al sito: [www.soc.chim.it/divisioni/SdM/2MS-FoodDay](http://www.soc.chim.it/divisioni/SdM/2MS-FoodDay)