

# I dosaggi, i sub-ranges e i modi di somministrazione: gli sviluppi più recenti in Europa e negli Stati Uniti

Parma, 30 ottobre 2015

**Dott. Rinaldo Ferreccio**  
European and Italian Patent Attorney  
[rinaldo@botti-ferrari.com](mailto:rinaldo@botti-ferrari.com)

**MILANO**  
Via Cappellini, 11  
20124 MILANO  
Tel. +39 02 67 04 275  
[milano@botti-ferrari.com](mailto:milano@botti-ferrari.com)

**BOLOGNA**  
Piazza dei Martiri 1943-1945, 5  
40121 Bologna  
Tel. +39 051 4075 744  
[bologna@botti-ferrari.com](mailto:bologna@botti-ferrari.com)

**BRESCIA**  
Via P. Bulloni, 33  
25121 Brescia  
Tel. +39 030 8080857  
[brescia@botti-ferrari.com](mailto:brescia@botti-ferrari.com)

## DECISIONE T 198/84

I principi da seguire nella valutazione della sussistenza del requisito della novità nel caso di invenzioni che hanno ad oggetto prodotti o procedimenti caratterizzati da parametri ricadenti in specifici intervalli sono stati stabiliti nella decisione T 198/84:

**Brevetto EP 0 024 683: Rivendicazione 1:** "A process for the preparation of thiochloroformates by reaction of mercaptans with phosgene in the presence of at least one carboxylic acid amide and/or urea derivatives as catalyst, characterised in using the catalyst in an amount of **from 0.02 to 0.2, preferably 0.05 to 0.1 mol%,** relative to the starting mercaptan."

Il documento che rappresenta la tecnica nota più vicina parlava soltanto di utilizzare un catalizzatore costituito da un amide di acido carbossilico in "quantità catalitiche" non meglio precisate e gli esempi riportavano l'utilizzo di quantità di tale catalizzatore comprese fra 2 e 13 mol%.

**1**

L'intervallo rivendicato non era stato pertanto individuato nel documento anteriore e pertanto il processo è quanto meno formalmente nuovo

## DECISIONE T 198/84

2

La selezione operata nel brevetto in questione non comporta soltanto una delimitazione formale del processo rispetto alla tecnica nota ma comporta altresì un sostanziale miglioramento della resa della reazione rispetto al procedimento noto, miglioramento che si verifica solo all'interno dell'intervallo selezionato e non nell'intero intervallo noto: si tratta pertanto di una "purposive selection".

Poichè sussiste la novità formale dell'intervallo di cui al punto 1 e la selezione operata non è arbitraria ma legata ad un miglioramento della resa (purposive selection), il Board ha concluso che il brevetto in questione era provvisto del requisito dell'attività inventiva

# INTERVALLI E PARAMETRI QUANTITATIVI – Attività inventiva



Nella **DECISIONE T 198/84 IL BOARD OF APPEAL**, dopo aver stabilito la sussistenza del requisito della novità come sopra illustrato, ha anche riconosciuto la sussistenza del requisito dell'attività inventiva per i seguenti motivi:

- dal documento di closest prior art emerge che, quando si utilizza come catalizzatore un'ammide, si ottengono buone rese a partire da una concentrazione del catalizzatore di 2 mol% e che le rese aumentano all'aumentare della concentrazione;
- nel brevetto in questione si ottengono invece ottime rese con concentrazioni di catalizzatore significativamente inferiori ("from 0.02 to 0.2, preferably 0.05 to 0.1 mol%")
- la proposta del titolare del brevetto di ridurre di proposito la quantità di catalizzatore nonostante l'insegnamento della closest prior art (che è anche l'insegnamento convenzionale nel settore) non è pertanto ovvia per un tecnico del settore.

## DECISIONE T 279/89

In questa decisione sono stati poi riassunti i criteri per la valutazione della sussistenza del requisito della novità nel caso di selezione di un sottointervallo di valori numerici da un intervallo noto di maggiore ampiezza:

- a) il sottointervallo selezionato deve essere stretto;
- b) il sottointervallo selezionato deve essere sufficientemente distante dall'intervallo noto illustrato mediante esempi;
- c) l'intervallo selezionato non deve costituire un campione arbitrario tratto dalla tecnica nota, cioè una semplice forma di realizzazione della descrizione anteriore ma un'altra invenzione (“purposive selection”).

# INTERVALLI E PARAMETRI QUANTITATIVI – La Novità



Un esempio:

**T 247/91 – EP 0 092 867 B1, claim 1:** "Process for preparing cyclohexanol and cyclohexanone by oxidizing cyclohexane with a gas containing molecular oxygen to..., characterized in that the treatment of the oxidation mixture is effected at a temperature of **70 to 115 °C**, in a countercurrent column and that ..."

Il documento di "closest prior art" descriveva un processo sostanzialmente identico ma condotto in un intervallo di temperatura di **80-170°C**.

Negli esempi riportati in tale documento il processo veniva eseguito a 135°C e nella descrizione si esprimeva implicitamente una preferenza per temperature verso l'estremo superiore dell'intervallo, perché comportavano tempi di reazione inferiori ma, per ammissione stessa del titolare ricorrente, un tecnico del settore non avrebbe dedotto da tale descrizione che un intervallo di 70-115°C non fosse adatto per la reazione. L'insegnamento tecnico di tale documento si estendeva pertanto a tutto l'intervallo rivendicato di 80-170°C.

Di conseguenza manca la novità e l'effetto sorprendente rimarcato dalla titolare consistente dall'aver ottenuto per l'intervallo 70-115°C una resa maggiore per unità di tempo con un minore apporto energetico non rileva.

# INTERVALLI E PARAMETRI QUANTITATIVI –



[Atofina v. Great Lakes Chemical Corp. No. 05-1359 \(Fed. Cir. Mar. 23, 2006\)](#)

**US 5,900,514:** metodo per sintetizzare difluorometano in presenza di un catalizzatore di cromo. La reazione è condotta ad una temperatura di 330-450°C con un rapporto ossigeno/diclorometano da 0,1% a 5%..

**Closest prior art JP 51-82206:** stessa reazione ad una temperatura di 100-500°C con un rapporto ossigeno/diclorometano da 0,001 a 1%.

District Court: il brevetto US'514 è anticipato da JP'206.

Federal Circuit: “una specie può anticipare un genere ma non viceversa”: gli intervalli di temperatura si sovrappongono ma l'intervallo riportato in JP'206 non descrive l'intervallo rivendicato in US'514 con specificità sufficiente per anticipare. Analogamente, sebbene i rapporti molari si sovrappongano leggermente, non si può ragionevolmente sostenere che la sovrapposizione descriva l'intero intervallo rivendicato con specificità sufficiente per anticipare il brevetto US'514.

Inoltre la corte ha stabilito che un intervallo della tecnica nota non anticipa un sottointervallo rivendicato posteriormente se il sottointervallo presenta una qualità inattesa relativa alla messa in pratica dell'invenzione rivendicata (e in questo caso lo specifico sottointervallo era critico per l'attuazione del procedimento)

# INTERVALLI E PARAMETRI QUANTITATIVI –



ClearValue Inc. v. Pearl River Polymers Inc. (17.2.2012)

US 6,120,690 descrive un processo per chiarificare acqua con alcalinità inferiore o uguale a 50 ppm utilizzando una combinazione di un polimero ad alto peso molecolare e di un polimero di alluminio.

Un documento anteriore (Hassick) insegnava l'uso di una miscela di un polimero ad alto peso molecolare e di un polimero di alluminio per chiarificare acqua con un'alcalinità inferiore o uguale a 150 ppm e riportava alcuni esempi, tra i quali uno con alcalinità dell'acqua di 60-70 ppm.

District Court: il brevetto US '690 è valido

Federal Circuit: l'intervallo "inferiore o uguale a 50 ppm" di US'690 è anticipato perché non c'è alcuna evidenza che tale sottointervallo sia in qualche modo critico per il processo di purificazione dell'acqua rivendicato o comunque considerevolmente diverso dall'intervallo della tecnica nota "inferiore o uguale a 150 ppm".

# INTERVALLI E PARAMETRI QUANTITATIVI –



Decisione “Inkrustierungsinhibitoren” del Bundesgerichtshof (1999), GRUR 2000, 591, 593-594:

La specificazione di un intervallo di quantità o peso è una notazione semplificata dei numerosi possibili valori compresi tra il valore limite superiore e il valore limite inferiore. La specificazione numerica di un intervallo in un documento contiene in generale una completa divulgazione di tutti i possibili sottointervalli.

In questo caso, un intervallo di peso molecolare da 15.000 a 290.000 rivendicato nel brevetto in causa è stato considerato anticipato da un documento anteriore che divulgava un intervallo da 500 a 2.000.000.

La Corte ha affermato che sono possibili eccezioni alla regola di cui sopra soltanto in circostanze speciali che devono essere provate dal richiedente. Non ha invece alcuna importanza se certi sottointervalli sono stati designati come vantaggiosi o preferiti. Non è stato chiarito quali possano essere le suddette “circostanze speciali”.

L'approccio è pertanto molto diverso da quello dell'EPO.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



## Article 53 - Exceptions to patentability

European patents shall not be granted in respect of:

- .....
- (c) methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and diagnostic methods practised on the human or animal body; this provision shall not apply to products, in particular substances or compositions, for use in any of these methods.

## Article 54 - Novelty

- (1) An invention shall be considered to be new if it does not form part of the state of the art.
- (2) The state of the art shall be held to comprise everything made available to the public by means of a written or oral description, by use, or in any other way, before the date of filing of the European patent application.
- (3) Additionally, the content of European patent applications as filed, the dates of filing of which are prior to the date referred to in [paragraph 2](#) and which were published on or after that date, shall be considered as comprised in the state of the art.
- (4) [Paragraphs 2](#) and [3](#) shall not exclude the patentability of any substance or composition, comprised in the state of the art, for use in a method referred to in [Article 53\(c\)](#), provided that its use for any such method is not comprised in the state of the art.
- (5) [Paragraphs 2](#) and [3](#) shall also not exclude the patentability of any substance or composition referred to in [paragraph 4](#) for **any specific use** in a method referred to in [Article 53\(c\)](#), provided that such use is not comprised in the state of the art.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



Fino ai primi anni del 2000, i Board of Appeal dell'EPO si erano sempre espressi contro la brevettabilità di domande di brevetto riguardanti nuovi regimi di somministrazione di medicinali noti, anche di quelle basate su rivendicazioni di tipo "Swiss".

I Board sostenevano che la determinazione della migliore modalità di trattamento individuale, in particolare la prescrizione e la modificazione del regime di somministrazione di un farmaco fosse parte delle attività e dei compiti tipici del medico nell'esercizio della sua capacità professionale di curare, prevenire o alleviare sintomi di sofferenza e malattia – tutte attività tipicamente non commerciali e non industriali che l'articolo 53(c) EPC\* intendeva tenere esenti da restrizioni.

\* Le decisioni di quell'epoca facevano riferimento all'art. 52(4) della Convenzione precedente la riforma dell'EPC 2000:

## Article 52 - Patentable inventions

(1) European patents shall be granted for any inventions which are susceptible of industrial application, which are new and which involve an inventive step.

...

(4) Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and diagnostic methods practised on the human or animal body shall not be regarded as inventions which are susceptible of industrial application within the meaning of paragraph 1. This provision shall not apply to products, in particular substances or compositions, for use in any of these methods.

## EPO – DECISIONE T 1020/03

Nella decisione T 1020/03 il Board adottò una posizione diversa e concluse che, se l'oggetto della rivendicazione evita il metodo di trattamento terapeutico proibito dall'art. 52(4), come nel caso degli "Swiss claims", non si devono fare ulteriori considerazioni circa il rispetto di questo articolo. Il Board osservò inoltre che non c'è interferenza con la libertà del medico, perché il titolare del brevetto potrebbe rivalersi soltanto nei confronti del produttore o venditore del medicamento.

Di conseguenza, secondo il Board, erano concedibili "Swiss claims" diretti all'uso di una composizione per la fabbricazione di un medicamento per una specifica nuova e inventiva applicazione terapeutica, in cui la novità risiedesse anche soltanto nel dosaggio da utilizzare o nella modalità di applicazione.

Questa decisione è stata poi seguita anche in altre decisioni successive ma vi sono state anche decisioni che hanno mantenuto l'approccio precedente. Di conseguenza la questione della brevettabilità di regimi di somministrazione è stata sottoposta all'Enlarged **Board of Appeal (G 2/08)**.

## EPO - DECISIONE G 2/08

- 1** Anche quando è già noto utilizzare un dato medicamento per trattare una malattia, l'art. 54(5) EPC non esclude che questo medicamento possa essere brevettato per l'utilizzo in un trattamento terapeutico differente della stessa malattia.
- 2** La brevettazione non è esclusa nel caso in cui un regime di somministrazione sia l'unica caratteristica rivendicata che non è compresa nello stato della tecnica, purché la definizione di regime di somministrazione rivendicata non sia solo verbalmente diversa da quanto descritto nella tecnica nota ma rifletta un diverso insegnamento tecnico.
- 3** La formulazione dell'articolo 54(5) EPC, in particolare l'espressione "for any specific use", non deve essere interpretata in maniera restrittiva come riferita esclusivamente al trattamento di una malattia diversa.

Art. 54(5): -Paragraphs 2 and 3 shall not exclude the patentability of any substance or composition referred to in paragraph 4 for any specific use in a method referred to in Article 53(c), provided that such use is not comprised in the state of the art".

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



- [Decisioni “Kollagenase I e II” del 25.02.2014 della Corte Federale di Giustizia \(GRUR 2014, 461 + 462\)](#)

Queste decisioni riguardano l’uso dell’enzima collagenasi (di per sé noto) nel trattamento della malattia di Dupuytren e/o nella malattia di Peyronie, per le quali era già nota l’applicazione terapeutica della collagenasi. L’unica differenza rispetto alla tecnica nota consisteva nelle istruzioni per la somministrazione, che prevedevano l’immobilizzazione delle parti corporee affette per diverse ore immediatamente dopo l’iniezione della collagenasi.
- In considerazione della decisione G 2/08 dell’EPO, la Corte ha sostenuto che la brevettazione è possibile anche se la sola caratteristica non rintracciata nella tecnica nota è costituita dalle istruzioni per la somministrazione. La Corte ha inoltre osservato che anche altre circostanze possono costituire lo “specific use” menzionato nell’articolo 54(5) EPC, come ad esempio il metodo di somministrazione, la consistenza della sostanza o altri parametri. In ogni caso, la preconditione per la brevettabilità è che le istruzioni relative al trattamento siano obiettivamente mirate ad influenzare l’azione della sostanza.
- In considerazione della proibizione della brevettazione di metodi terapeutici (Art. 53(c) EPC), istruzioni relative al trattamento adatte al trattamento di una data malattia, in aggiunta a e indipendentemente dalle azioni della sostanza, potrebbero non fornire alcun contributo alla brevettabilità. Perché vi sia tale contributo, occorre la presenza di un effetto sinergico tra le istruzioni relative al trattamento e la migliorata efficacia della sostanza. Un tale effetto è stato ammesso in entrambe le decisioni con riferimento all’immobilizzazione della parte corporea affetta.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



Prima del 2008, sebbene le rivendicazioni di secondo uso medico di tipo “Swiss” fossero generalmente concesse dall’Intellectual Property Office UK (IPO), quest’ultimo respingeva domande di brevetto con rivendicazioni di secondo uso medico definite in termini di modalità di somministrazione o di quantità, frequenza e tempi di somministrazione, in quanto mancanti di novità nei confronti dell’uso anteriore della stessa sostanza per il trattamento della stessa malattia.

La decisione [Actavis vs. Merck del 2008](#) ha però stabilito che una rivendicazione (brevetto EP 0 724 44 B1) per l’uso di finasteride (farmaco noto per il trattamento di malattie prostatiche) per la preparazione di un medicamento per trattare l’alopecia con un dosaggio nettamente inferiore (0,05-1 mg/giorno) a quello utilizzato precedentemente (5 mg/giorno) per trattare la stessa patologia non è invalida per mancanza di novità.

Dopo tale decisione la posizione dell’IPO si è allineata a quella dell’EPO e in particolare alla decisione G 2/08 e di conseguenza rivendicazioni di secondo uso medico che si distinguono dalla tecnica nota solo per il regime di somministrazione utilizzato o la modalità di somministrazione sono considerate brevettabili se l’uso rivendicato è nuovo e inventivo



## Decisione Hospira v. Genentech della Corte d'appello di Inghilterra e Galles del 6.2.2015

Brevetto Genentech EP 1 210 115: la rivendicazione 1 riguarda uno schema di trattamento per l'uso dell'anticorpo monoclonale Trastuzumab, l'ingrediente attivo del farmaco antitumorale Herceptin, che prevede una somministrazione endovenosa di una dose iniziale di 8 mg/kg, seguita da successive dosi di 6 mg/kg a intervalli di tre settimane ("schema 8 + 6 q3w").

La FDA aveva approvato l'utilizzo di Trastuzumab in combinazione con Paclitaxel secondo uno schema di trattamento che prevedeva la somministrazione di una dose iniziale di 4 mg di Trastuzumab, seguita da dosi settimanali di 2 mg (schema "4 + 2 q1w"), mentre il Paclitaxel veniva somministrato una volta ogni tre settimane.

Hospira ha sostenuto la mancanza di attività inventiva a fronte di tale prima indicazione approvata dalla FDA e di dati di farmacocinetica riguardanti l'emivita plasmatica di Trastuzumab, dai quali si desumeva che una dose di 500 mg di Trastuzumab era sicura e comportava un'emivita plasmatica di 12 giorni.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



Secondo il giudice, un tecnico del settore avrebbe preso in considerazione l'utilizzo di un regime di dosaggio di Trastuzumab con somministrazioni ogni tre settimane, così da farlo coincidere con quello di Paclitaxel a vantaggio del paziente. Sulla base dei dati di farmacocinetica sopra indicati, il tecnico non avrebbe scartato l'idea della somministrazione ogni tre settimane e avrebbe consultato un esperto di farmacocinetica per determinare se una somministrazione di Trastuzumab ogni tre settimane fosse terapeuticamente efficace.

Poiché altre pubblicazioni anteriori dimostravano che a tre settimane di distanza dalla somministrazione di Trastuzumab si mantenevano livelli sierici di Trastuzumab terapeuticamente utili, il giudice ha concluso che la tecnica anteriore non avrebbe dissuaso l'esperto di farmacocinetica dal consigliare l'esecuzione di una sperimentazione clinica su piccola scala riguardante la somministrazione di Trastuzumab ogni tre settimane.

Una volta deciso di effettuare tale sperimentazione, la dose da somministrare ogni tre mesi sarebbe emersa in maniera ovvia dai risultati della sperimentazione.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



Lo stesso brevetto europeo (EP 0 724 44 B1) relativo all'uso di finasteride per la preparazione di un medicamento per trattare l'alopecia con un dosaggio nettamente inferiore (0,05-1 mg/giorno) rispetto a quello utilizzato precedentemente (5 mg/giorno) per trattare la stessa patologia è stato valutato diversamente dai tribunali francesi.

Il Tribunal de Grande Instance de Paris nella decisione del 28.09.2010 sul caso [Actavis vs. Merck](#) relativo al brevetto in questione, facendo riferimento alla decisione G 2/08 dell'EPO, ha chiarito che le giurisdizioni francesi non sono vincolate dalle decisioni dell'EPO, che è un'organizzazione amministrativa ma non una giurisdizione (come ad esempio la Corte di Giustizia Europea), e che pertanto tali decisioni vanno viste come mere indicazioni dei principi applicati dall'EPO nell'esame delle domande di brevetto

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



La corte parigina ha inoltre affermato che, sebbene le nuove disposizioni dell'EPC 2000 consentano la brevettazione di una stessa sostanza per diversi usi medici senza usare le rivendicazioni "Swiss", tali nuovi articoli sono silenti in relazione alla possibilità di brevettare una posologia di regime di somministrazione.

Secondo il tribunale, la decisione G 2/08, che ha riconosciuto la brevettabilità della posologia, non può essere dedotta dalla EPC ma si basa su un'interpretazione di ciò che può essere considerato come un secondo uso medico.

Il tribunale ha invece affermato che una posologia non può essere considerata un secondo uso medico. Un secondo uso medico deve essere interpretato come riferito all'uso di un medicamento noto per trattare una nuova malattia e non può essere esteso alla scelta di uno specifico dosaggio all'interno di un intervallo di dosaggio efficace.

La determinazione della posologia deve essere demandata al medico in considerazione di vari parametri quali età, peso e sesso del paziente, della sua anamnesi e di trattamenti terapeutici concomitanti.

•In conclusione: *"è possibile brevettare un medicamento per trattare una prima malattia, poi una seconda malattia, ma non una posologia adatta al trattamento di tali malattie, poiché così facendo si tenta di brevettare un trattamento terapeutico, che è escluso (dalla brevettabilità), in quanto appartenente al dominio della cura e in quanto dipendente unicamente dalla libertà e responsabilità di ciascun medico; il brevetto è dunque nullo in quanto protegge un oggetto non brevettabili ai sensi dell'articolo 53(c) EPC"*.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



Ordinanza del 23.06.2014 nella causa Gédéon v Mylan (Tribunale di Parigi):

Brevetto EP 1 448 207 B1: rivendicazione riguardante la somministrazione di un medicamento nello stesso dosaggio giornaliero ma in una singola dose di 1,5 mg anzichè in due dosi di 0.75 con un intervallo di 12 ore, per la stessa indicazione (contraccezione d'emergenza).

Il giudice ha riaffermato la precedente giurisprudenza secondo cui un regime di somministrazione non può beneficiare dell'eccezione alle regole sull'esclusione della brevettabilità dei metodi di trattamento terapeutico, sottolineando che un regime di somministrazione è brevettabile solo a condizione che tale regime determini un nuovo effetto tecnico o fornisca un nuovo beneficio per il paziente.

Nel caso in questione si ha soltanto la comodità di assumere la dose una volta al giorno ma non si ottiene alcun effetto tecnico.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



## Decisione Akzo Nobel v Teva et al. del tribunale di prima istanza di Parigi del 5.12.2014:

Brevetto europeo EP 0 491 443 relativo ad una combinazione e un kit contraccettivo comprendente unità di dosaggio giornaliero sequenziali ciascuna contenente, quale unico ingrediente contraccettivo efficace, da 70 a 80 microgrammi di desogestrel, 3-ketodesogestrel o loro miscele.

I giudici hanno interpretato la rivendicazione 1 come diretta ad un secondo uso medico di una molecola nota per il trattamento della stessa affezione nella stessa forma di somministrazione, lo specifico dosaggio essendo l'unico elemento nuovo. Hanno anche riconosciuto la possibilità di proteggere una nuova indicazione terapeutica di una sostanza nota così come la possibilità di brevettare una sostanza indicando una scala di dosaggio efficace per risolvere il problema del trattamento di una prima malattia e poi brevettare la stessa sostanza indicando una scala di dosaggio differente ma per risolvere il problema del trattamento di una seconda malattia.

Tuttavia i giudici hanno affermato che non è brevettabile una nuova forma di dosaggio di una sostanza nota per il trattamento della stessa malattia, perché la scelta del dosaggio per un farmaco è compito esclusivo del medico, in considerazione della specificità del suo paziente, nonostante le indicazioni fornite dal produttore nel foglietto illustrativo, così che le rivendicazioni riferite al dosaggio equivalgono a ricercare una protezione per un metodo terapeutico.

Questa recente pronuncia conferma pertanto la precedente giurisprudenza francese sulla non brevettabilità di rivendicazioni basate su dosaggio e modi di somministrazione.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



In linea di principio, negli Stati Uniti è consentita la brevettazione di regimi di somministrazione nella forma di metodi di trattamento terapeutico. Un esempio a tale riguardo è fornito dal brevetto US 8 399 514 (Biogen), relativo al farmaco Tecdifera (dimetil fumarato), la cui rivendicazione 1 recita:

1. A method of treating a subject in need of treatment for multiple sclerosis comprising orally administering to the subject in need thereof a pharmaceutical composition consisting essentially of (a) a therapeutically effective amount of dimethyl fumarate, monomethyl fumarate, or a combination thereof, and (b) one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein the therapeutically effective amount of dimethyl fumarate, monomethyl fumarate, or a combination thereof is about 480 mg per day.



La rivendicazione 1 del corrispondente brevetto europeo EP2 137 537 B1 è invece espressa in forma di secondo uso medico e recita come segue:

A pharmaceutical composition for use in treating multiple sclerosis, the composition consisting of:

- (a) dimethyl fumarate or monomethyl fumarate, and
- (b) one or more pharmaceutically acceptable excipients,

wherein the composition is to be administered orally to a subject in need of treatment for multiple sclerosis, and

wherein the dose of dimethyl fumarate or monomethyl fumarate to be administered is 480 mg per day.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



[Decisione Tyco Healthcare Group LP v. Mutual Pharmaceutical Company, Inc. \(Fed. Circ. 2011\).](#)

Il brevetto US 5,211,954 relativo ad una formulazione per il trattamento dell'insonnia che contiene 6-8 mg di temazepam è stato considerato nullo dalla District Court per ovvietà a fronte di alcune formulazioni anteriori della Tyco Healthcare contenenti 15 e 30 mg di temazepam e delle linee guida del British National Formulary (BNF) sul dosaggio del temazepam.

Il giudizio di ovvietà è stato poi confermato dalla Corte d'Appello del Federal Circuit. In questa sede Tyco aveva argomentato che il BNF (che raccomandava un dosaggio di 5-15 mg per pazienti anziani) non insegnava un range di 6-8 mg, perché non conteneva né citava alcuna evidenza che dimostrasse che questo range fosse efficace per il trattamento dell'insonnia. Inoltre Tyco aveva anche sostenuto che nel valutare l'ovvietà o meno di una composizione si devono considerare tutte le proprietà della stessa e che la proprietà (non nota dal BNF) della composizione di essere efficace nel trattamento dell'insonnia rende le rivendicazioni non ovvie.

La Corte d'Appello ha però osservato che la scoperta di una nuova proprietà o un nuovo uso di una composizione nota in precedenza, anche quando tali proprietà o uso non sono ovvi a fronte della tecnica nota, non può impartire brevettabilità alla composizione nota (un nuovo uso di una composizione nota potrebbe eventualmente essere brevettabile come processo).

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



[Decisione Bayer Healthcare Pharm. v. Watson Pharm. No. 12-1397 \(Fed. Circ. Apr. 16, 2013\)](#)

Brevetto US RE 37,564, rivendicazione 1:

A combination product for oral contraception, comprising (a) 23 or 24 dosage units, each containing an estrogen selected from >2.0 to 6.0 mg of 17[beta]-estradiol and 0.020 mg of ethinylestradiol;

and a gestagen selected from 2.5 to 3.0 mg of drospirenone and 1 to 2 mg of cyproterone acetate,

and b) 5 or 4, respectively, active ingredient-free placebo pills or other indications to show that the daily administration of the 23 or 24 dosage units respectively, is to be followed by 5 or 4, respectively pill-free or placebo pill days.

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



Il brevetto si riferisce dunque ad una combinazione di ormoni sintetici e di regime di somministrazione utilizzato in una pillola contraccettiva, diverso dal consueto regime di somministrazione, che prevede un ciclo di somministrazione per 21 giorni, seguito dalla somministrazione di pillole di placebo per 7 giorni.

In questo caso, si riduce il dosaggio degli ormoni, riducendo contemporaneamente il periodo di somministrazione di placebo, per ridurre il rischio di effetti collaterali senza aumentare considerevolmente la possibilità di una gravidanza non intenzionale.

Bayer ha sostenuto che lo schema tradizionale 21/7 insegnava in direzione opposta ad un regime di dosaggio modificato, particolarmente alla luce del rischio percepito di aumentare la somministrazione di ormoni ma il tribunale ha ritenuto che la combinazione brevettata fosse ovvia alla luce di due domande di brevetto anteriori e di quattro pubblicazioni scientifiche.

Il tribunale non ha però sollevato obiezioni di principio sulla possibilità di brevettare una composizione farmaceutica in combinazione con un regime di somministrazione

# DOSAGGI E MODI DI SOMMINISTRAZIONE



[Decisione Hoffmann-La Roche v. Apotex del Federal Circuit del 11.04.2014.](#)

Brevetti US 7 718 634 e US 7 410 957 relativi a metodi per il trattamento dell'osteoporosi mediante somministrazione una volta al mese di circa 150 mg di un sale di acido ibandronico (Boniva®).

La Corte ha affermato, facendo riferimento a un prodotto di bisfosfonato anteriore e a diversi documenti anteriori, che la tecnica nota aveva stabilito almeno una ragionevole aspettativa che una somministrazione una volta al mese di ibandronato potesse trattare con successo l'osteoporosi e ridurre il rischio di fratture, perché uno schema di somministrazione relativamente infrequente era stato da tempo considerato come una potenziale soluzione del problema dell'aderenza del paziente alla terapia derivante dalla sconvenienza dei regimi di somministrazione dei bisfosfonati per via orale.

Roche aveva anche argomentato che la FDA aveva approvato una dose giornaliera di ibandronato di 2,5 mg e non di 5 mg (che corrisponde ad una dose di 150 mg una volta al mese) e che ciò andava in direzione opposta all'invenzione rivendicata.

La Corte ha però osservato che la FDA non si è mai pronunciata contro una dose giornaliera di 5 mg e non le è mai stato chiesto di approvare tale dose.

Roche aveva anche argomentato che non sarebbe stato ovvio somministrare una volta al mese 150 mg di ibandronato alla luce di asserite preoccupazioni in termini di sicurezza circa gli effetti avversi a livello gastrointestinale dell'ibandronato e di altri bisfosfonati. La Corte ha però osservato che la tecnica nota aveva stabilito che dosi anche superiori a 150 mg erano considerate sicure e che Roche non ha portato alcuna prova contraria al riguardo.

Infine la Corte ha anche respinto argomentazioni di Roche basate su risultati inattesi ottenuti con il metodo brevettato, perché eventuali evidenze di un'efficacia superiore non sono sufficienti a inficiare la dimostrazione che sussisteva una ragionevole aspettativa di successo con la dose mensile di 150 mg, anche se il livello di successo può essere risultato in qualche modo superiore a quello atteso.

Anche in questo caso la corte non ha sollevato obiezioni di principio sulla possibilità di brevettare un metodo basato su un regime di somministrazione.

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE

**Dott. Rinaldo Ferreccio**  
European and Italian Patent Attorney  
[rinaldo@botti-ferrari.com](mailto:rinaldo@botti-ferrari.com)

## MILANO

Via Cappellini, 11  
20124 MILANO  
Tel. +39 02 67 04 275  
[milano@botti-ferrari.com](mailto:milano@botti-ferrari.com)

## BOLOGNA

Piazza dei Martiri 1943-1945, 5  
40121 Bologna  
Tel. +39 051 4075 744  
[bologna@botti-ferrari.com](mailto:bologna@botti-ferrari.com)

## BRESCIA

Via P. Bulloni, 33  
25121 Brescia  
Tel. +39 030 8080857  
[brescia@botti-ferrari.com](mailto:brescia@botti-ferrari.com)