



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

II FARMACO INDUSTRIALE: SVILUPPO, APPROVAZIONE E PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

25/09/2025



REVISIONE GRUPPI SEMINARI/FARMACIA SIMULATA

Matricola	Cognome	Nome	Gruppi
1 FA0200830	PEROSA	GAIA	1
2 FA0200855	PALLINI	SARA	
3 FA0200821	FAGANELLO	ELISA	
4 FA0200844	JURJ	ANDREI NICOLAE	
5 FA0200815	CHIARPARIN	LETIZIA	2
6 FA0200836	POLVERINO	MORGANA ANDREA	
7 FA0200842	OCCHIOGROSSO	MARTINA	
8 FA0200829	PARISE	MARIO AUGUSTO	
9 FA0200843	COZZOLINO	MARTINA	3
10 FA0200846	ROMAN	ELISA	
11 FA0200822	FRIGO	ELSA	
12 FA0200841	MAROHNIĆ	DORIS	
13 FA0200847	BRIEDA	ELENA	4
14 FA0200862	BALDISSERA	ALESSIA	
15	CAPPELLOZZA	EMMA	
16 FA0200827	NIKOLIC	JOVANA	
17 FA0200832	SEGULIN	GIOELE	5
18 FA0200828	OLIVO	SARA	
19 FA0200851	CASTELLANO	VITTORIA	
20 FA0200848	GRONES	KAREN	
21 FA0200825	LOSSO	CHIARA	6
22 FA0200875	TORCHIANI	STEFANO	
23 FA0200852	ROSOLEN	FABIOLA	
24 FA0200864	MESAGLIO	LEILA	
25 FA0200837	MARINI	VERONICA	7
26 FA0200833	SIMONATO	NICOLA	
27	JURMAN	NICOLÒ	
28 FA0200868	BODIGOI	GIADA	
29 FA0200849	SGARDELLO	ALBA	8
30 FA0200867	VENERUS	MICHELA SOFIA	
31 FA0200853	LEVAN	TOMMASO	
32 FA0200840	BARAS	EMA	
33 FA0200874	PASSALACQUA	ARIANNA	9
34 FA0200793	CESSON	BEATRICE	
35 FA0200739	KOMIANC	SARA	
36 FA0200797	IURIGH	MATTEO	



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

OGGETTI FORMATIVI

Nell'ambito della produzione industriale di farmaci, lo studente deve essere in grado di:

- Classificare i farmaci secondo la classificazione amministrativa, ATC, ai fini delle dispensazione e per classi di rimborsabilità
- Descrivere il processo di sviluppo del farmaco dalla A alla Z
- Distinguere e spiegare i processi per ottenere l'autorizzazione alla sperimentazione clinica (*Investigational New Drug application, IND*) e l'autorizzazione all'immissione in commercio (*New Drug Application, NDA*)
- Elencare e descrivere i diversi iter di autorizzazione all'immissione in commercio
- Contestualizzare le «biowaivers» all'interno del sistema di autorizzazione farmaceutico
- Ragionare sul concetto di protezione della proprietà intellettuale e descrivere il processo standard per ottenere un brevetto

3

CLASSIFICAZIONE AMMINISTRATIVA DEI MEDICINALI

Medicinali industriali

Sono i farmaci che vengono prodotti industrialmente, che necessitano di un Autorizzazione all'Immissione in commercio, AIC)



<https://www.iscpi24ore.com/art/come-fa-esport-farmaci-polo-industriale-sud-AdyCQEB>

Medicinali della farmacia (galenici)

Sono i farmaci che vengono prodotti nei laboratori di una farmacia

Magistrali

Sono prodotti estemporaneamente previa prescrizione medica

Officinali

Sono prodotti in farmacia seguendo le monografie della Farmacopea Italiana

Pergamo, 129– Misilmeri, 216



4

MEDICINALE DI PRODUZIONE INDUSTRIALE

- Specialità medicinali



Medicinale commercializzato con un nome di fantasia. Formulazioni composte da contenenti uno o più **principi attivi** ed **eccipienti**, spesso associati ad attività brevettuale in corso o scaduta ed a un marchio registrato



- Medicinali equivalenti (o generici)



Medicinale commercializzato con il nome del(i) principio(i) attivo(i). Formulazioni composte da contenenti uno o più principi attivi ed eccipienti con composizione analoga ad una specialità medicinale esistente non più protetta da brevetto



MEDICINALE DI PRODUZIONE INDUSTRIALE

- Farmaci biologici



Medicinali immunologici (e.g., vaccini)

Medicinale di derivazione ematica (e.g., immunoglobuline)

- Radiofarmaci

- Gas medicinali (e.g., anestetici gassosi, ossigeno)



CLASSIFICAZIONE ANATOMICO TERAPEUTICO CHIMICA (ATC)

- I. Gruppo anatomico principale (Lettera alfabeto, A-V)
- II. Gruppo terapeutico principale (2 cifre)
- III. Sottogruppo terapeutico (lettera alfabeto)
- IV. Sottogruppo chimico terapeutico (Lettera alfabeto)
- V. Sottogruppo chimico (2 cifre)



**World Health
Organization**

Anatomical Therapeutic Chemical
(ATC) Classification

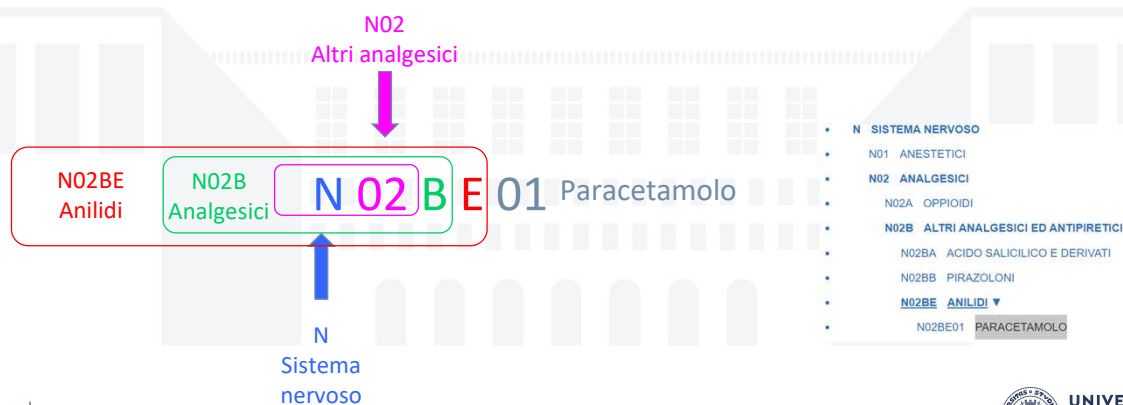
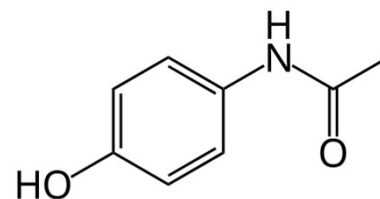
Nel sistema di classificazione Anatomico Terapeutico Chimico (ATC), i principi attivi sono suddivisi in diversi gruppi a seconda dell'organo o apparato su cui agiscono e delle loro proprietà terapeutiche, farmacologiche e chimiche. I farmaci sono classificati in gruppi a cinque diversi livelli.

ATC CLASSE I

- A: apparato gastrointestinale e metabolismo
- B: sangue e sistema emopoietico
- C: apparato cardiovascolare
- D: apparato tegumentario e pelle
- G: apparato genito-urinario e ormone sessuale
- H: sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina
- J: Anti-infettivi per uso sistemico
- L: antineoplastici e immunomodulatori
- M: sistema muscolare - sistema scheletrico e articolazioni
- N: sistema nervoso
- P: prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti
- R: apparato respiratorio
- S: organi di senso
- V: vari

ESEMPIO ATC COMPLETO

ACETAMINOFENE (PARACETAMOLO)



9

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLA DISTRIBUZIONE

- Senza obbligo di prescrizione (**SOP**, o «*On the counter (OTC)*»)
- Soggetti a prescrizione medica (Ricetta Ripetibile, **RR**)
- Soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (Ricetta non ripetibile, **RNR**)
- Soggetti a prescrizione medica limitativa (Ricetta Ripetibile Limitativa, **RRL** o ricetta non ripetibile limitativa, **RNRL**)

Il grado di pericolosità del principio attivo determina la classe

10

Sarà ripreso in esteso durante il
corso

RIMBORSABILITÀ



• Classe C → Non rimborsabili

• Classe H → Farmaci a carico del SSN
 • dispensati da strutture ospedaliere, **OSP**
 • utilizzabili esclusivamente dallo specialista in ambulatorio, **USPL**

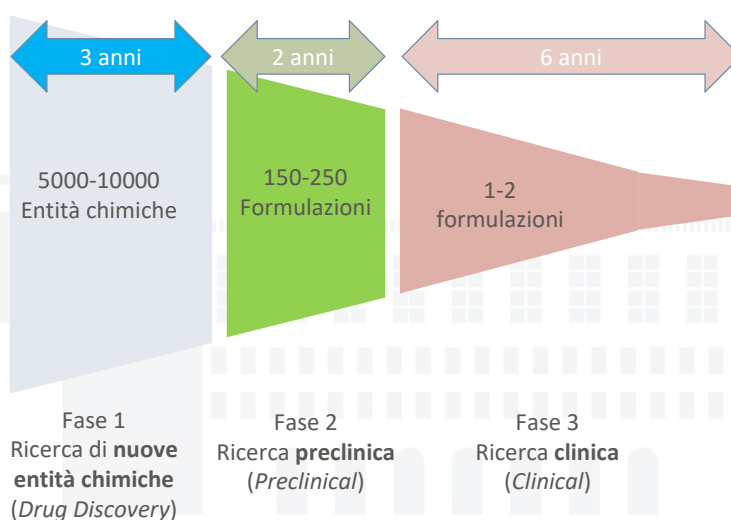
Fornitura	Tipologia di farmaci	Classe di rimborsabilità
OTC (<i>Over the counter</i>) Da banco	Medicinali non soggetti a prescrizione medica, che possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico.	C-bis
SOP (senza obbligo di prescrizione)	Medicinali non soggetti a prescrizione medica ma non da banco.	C
RR	Medicinali soggetti a prescrizione medica Ricetta ripetibile.	A, C o H
RNR	Medicinali soggetti a prescrizione medica Ricetta non ripetibile.	A, C o H
RMR	Ricetta ministeriale a ricalco Medicinali soggetti a prescrizione medica speciale.	A, C o H
RRL	Ricetta ripetibile limitativa, medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa di centri ospedalieri o di specialisti.	A, C o H
RNRL	Ricetta non ripetibile limitativa, medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa di centri ospedalieri o di specialisti.	A, C o H
OSP	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile.	H o C
USPL	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati dalla CTS.	H o C

<https://blog.mercurio.it/it-it/salvatore-ruggiero/la-classificazione-dei-farmaci-atc-rimborsabilita-ctab-e-fornitura>



Sarà ripreso in esteso durante il corso

IL PROCESSO DI SVILUPPO DEL FARMACO

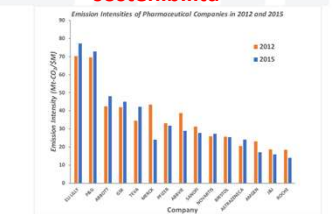


1.3 miliardi di euro



1 medicinale

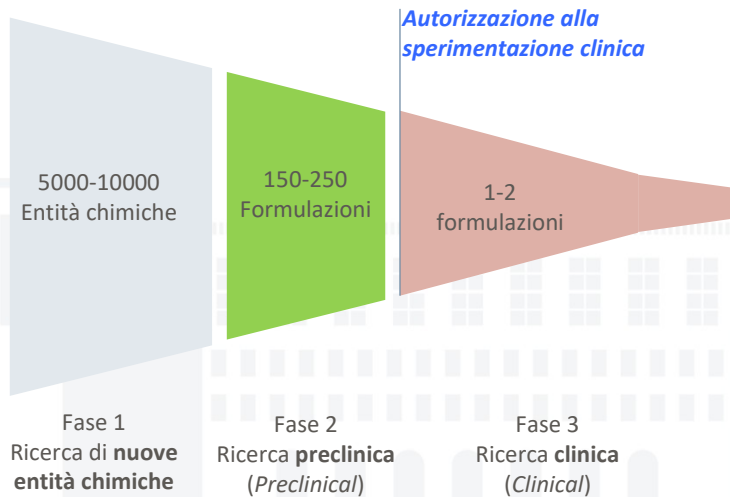
Enorme impatto negativo sulla sostenibilità



Belkhir, L. et al. 2019. Journal of Cleaner Production 214 (2019) 185-194. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.11.204>



IL PROCESSO DI SVILUPPO DEL FARMACO



Investigational new drug application, IND in the USA)

Investigational medicine application, IMA in EU)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13

(New Chemical Entity, NCE)



<https://www.innovexus.com/blog/five-reasons-to-embrace-data-driven-drug-development/>

Copyright © Massimiliano Pigo di Gruppo Unife

DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE PER STUDI CLINICI



- Una domanda di sperimentazione di un nuovo farmaco (IND) è una richiesta da parte di un'azienda farmaceutica per ottenere l'autorizzazione dalla Food and Drug Administration (FDA) o l'Agenzia Europea per il Farmaco (European Medicine Agency, EMA) per Spazio Economico Europeo (SEE), per somministrare un farmaco sperimentale o un prodotto biologico all'uomo (quindi autorizzare test clinici).
- I ricercatori e le aziende che desiderano effettuare una sperimentazione clinica per medicinali per uso umano devono presentare informazioni sul medicinale sperimentale coinvolto all'ente nazionale (AIFA per l'Italia) o a EMA (il così detto *Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)*).
- La ricerca clinica in Italia coinvolge molti attori: AIFA, per l'autorizzazione degli studi e le modifiche di ciascuna fase; Istituto Superiore di Sanità per i pareri consultivi sugli studi e le modifiche alla Fase I; Comitati Etici per i pareri all'interno delle strutture sanitarie in cui viene condotto lo studio clinico

14



EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/requirements-chemical-pharmaceutical-quality-documentation-concerning-investigational-medical-products-clinical-trials-scientific-guideline>

Copyright © Massimiliano Pigo di Gruppo Unife

LEZIONE 1.2-QUESITO 1

INDICARE QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È QUELLA CORRETTA:

- a) I farmaci classificati come H dal punto di vista della spedizione sono forniti dal SSN in strutture ospedaliere generalmente e sono gratis per il paziente
- b) La domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica sull'uomo non è obbligatoria
- c) La classificazione Anatomico Terapeutico Chimica (ATC) definisce il sistema di rimborso a cui è soggetto un medicinale (i.e., rimborso totale, parziale o non rimborsabile)
- d) Per classificarsi come generico, un farmaco deve contenere lo stesso dosaggio di un medicinale di riferimento ma la forma farmaceutica può variare (e.g., passare da compressa a sciroppo).

15

IL PROCESSO DI SVILUPPO DEL FARMACO



New Drug Application, NDA

Autorizzazione all'immissione in commercio



Authorization of medicines (AM)

Nessun farmaco può essere venduto in EU senza AM (ev. NDA previa approvazione EMA)

5000-10000
Entità chimiche

150-250
Composti con
attività

5
formulazioni

Fase 1
Ricerca di nuove
entità chimiche
(Drug Discovery)

Fase 2
Ricerca preclinica
(Preclinical)

Fase 3
Ricerca clinica
(Clinical)

16

(New Chemical Entity, NCE)

AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC)

- Processo centralizzato a livello EU (preferenziale)
- Procedura decentrata per mutuo riconoscimento
- Procedura Nazionale (AIC, autorizzazione all'Immissione in Commercio rilasciato da AIFA)



17

PROCEDURA NAZIONALE



**Dossier di prototipo di
formulazione**

Presentazione
della domanda



Approvazione

**Autorizzazione
all'Immissione in
Commercio (AIC)**
Valido solo in Italia

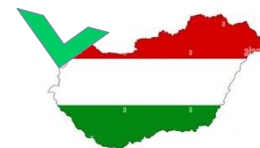
- Forma farmaceutica (e.g., compressa)
- Via di somministrazione
- Composizione
 - Principio/i Attivo/i (API)
 - Eccipienti
- Processo fabbricazione
- Risultati test animali
- Risultati test clinici
- Studi di tossicità

Revisione



18

ESEMPIO DI APPROVAZIONE NAZIONALE



L'Ungheria brucia i tempi sul vaccino Sputnik e precede la Ue

di Andrea Tarquini



Approvato il preparato russo, Budapest ha raggiunto l'accordo con Mosca per l'acquisto "di grandi quantità". Critiche alla "lentezza dell'Unione europea" che ha ultimato la revisione ed è in attesa del via libera dell'Ema

19

PROCEDURA DECENTRATA PER MUTUO RICONOSCIMENTO



Mutual recognition agreements (MRA)

- La procedura di mutuo riconoscimento si basa sul principio dell'estensione dell'AIC di un medicinale da uno Stato membro ad altri Stati.
- Quando l'AIC di un medicinale è rilasciata in un Paese del SEE da un'autorità nazionale competente (in Italia l'AIFA), l'azienda farmaceutica può richiedere l'estensione dell'autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più Stati SEE, **sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco.**
- Tale Stato è detto "di riferimento" («*Reference Member State, RMS*»), in quanto predispone il rapporto di valutazione scientifica che sarà poi sottoposto ad accettazione da parte degli altri Stati membri.
- Gli Stati in cui viene richiesta l'estensione dell'autorizzazione sono denominati "Paesi interessati" («*Concerned Member State, CMS*»).

20

PROCEDURA DECENTRATA PER MUTUO RICONOSCIMENTO



Dossier di prototipo di formulazione

Presentazione della domanda

Supporto della Commissione
Tecnico Scientifica (CTS)



Approvazione

Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)
Valido solo in Italia

- Forma farmaceutica (e.g., compressa)
- Via di somministrazione
- Composizione
Principio/i Attivo/i (API)
Eccipienti
- Processo fabbricazione
- Risultati test animali
- Risultati test clinici
- Studi di tossicità



Dossier già approvato da un paese SEE



21

PROCEDURA DI AUTORIZZAZIONE CENTRALIZZATA (EU)



Dossier di prototipo di formulazione

Presentazione della domanda

Committee for Human Medical Product (CHMP)



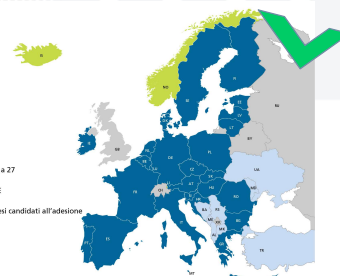
Approvazione

Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) comunitaria (EU e SEE)

- Forma farmaceutica (e.g., compressa)
- Via di somministrazione
- Composizione
Principio/i Attivo/i (API)
Eccipienti
- Processo fabbricazione
- Risultati test animali
- Risultati test clinici
- Studi di tossicità

Fino a 270-280 giorni

Revisione

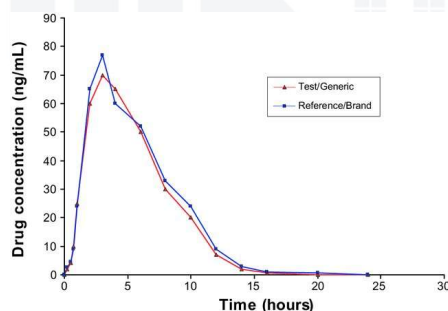


22

AUTORIZZAZIONE PER FARMACI GENERICI



Medicinale che hanno la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento in commercio, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento *dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità (animali e umani)*



- i parametri da analizzare sono AUC(0-t) o, quando pertinente, AUC(0-72h) e C_{max}.
- Intervallo di accettazione dell' 80-125%.
-
- Non è richiesta una valutazione statistica di t_{max}. Tuttavia, se si afferma che il rilascio rapido è clinicamente rilevante e di importanza per l'inizio dell'azione o è correlato a eventi avversi, non dovrebbe esserci alcuna differenza apparente nella t_{max} mediana e nella sua variabilità tra il prodotto di prova e quello di riferimento.



23 |

Maitan, S. et al. Comparative Effectiveness Research 2011:1 <https://doi.org/10.2147/CER.S15861>

EMA. Guideline for Bioequivalence https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

Copyright © Massimiliano Pio di Capua-Uniti

AUTORIZZAZIONE SEMPLIFICATA PER GENERICI: «BIOWAIVER»

L'autorizzazione semplificata implica l'adozione di «*biowaiver*» cioè che gli studi *in vivo* animali e umani sulla biodisponibilità e/o sulla bioequivalenza possono essere derogati (non considerati necessari per l'approvazione del prodotto) e sostituiti da studi *in vitro*



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

Medicines · Human regulatory · Veterinary regulatory · Committees · News & events · Partners & networks · About us ·

Home > ICH M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers - Scientific guideline

ICH M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers - Scientific guideline

Human Scientific guidelines

Introdotta nel 2020



IMPLEMENTAZIONE EUROPEA DELLE 3R

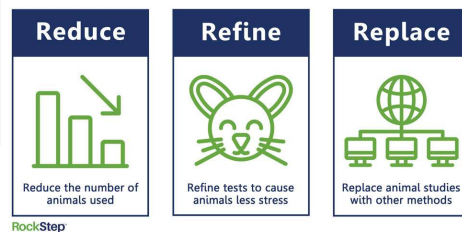


Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>

Le aziende europee devono optare, ove possibile, per esperimenti *in vitro* per la riduzione (**Reduction**) e ottimizzazione (**Refinement**) e Sostituzione (**Replacement**) degli studi *in vivo* su animali

The 3 R's of Animal Research



25



Copyright © Massimiliano Pao di Caprio-Uniti

BIOWAIVER E 3RS: PERCHE'?

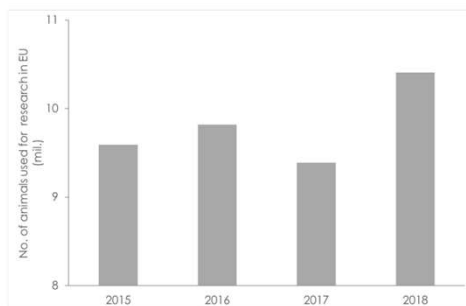
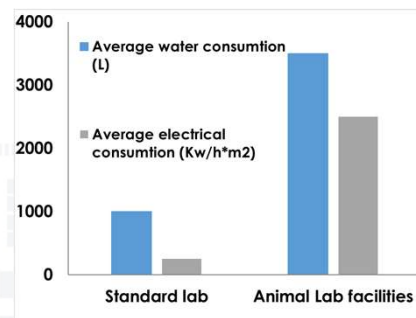
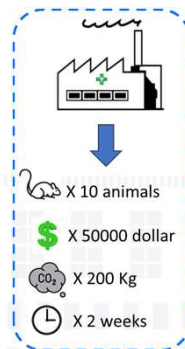


Figure 2. The numbers of animals used for research and testing in the EU in the period 2015–2018 [11].



in vivo

in vitro

- **Problema etico**
- Riduzione dei costi di sviluppo
- Riduzione dei tempi di sviluppo
- Riduzione delle emissioni gas serra
- Risparmio idrico

26



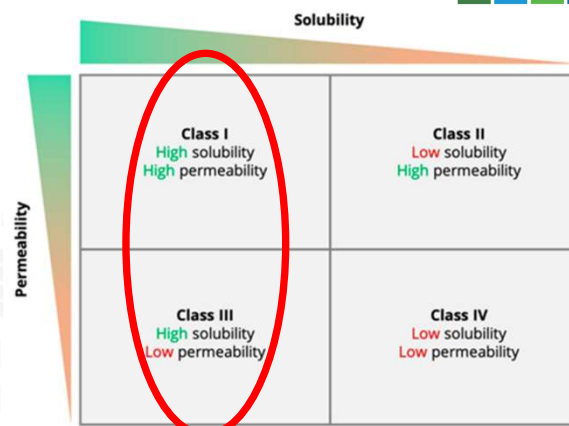
Groff, K. et al. *Environments* 2014, 54-30; <https://doi.org/10.3390/environments1020014>
 Robinson, A. et al. *Pharmaceutics* 2023, 15-550; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020592>

Copyright © Massimiliano Pao di Caprio-Uniti

ICH M9: INTRODUZIONE DELLE «*BIOWAIVERS*»



Una deroga per gli studi di bioequivalenza *in vivo* può essere concessa per forme di **dosaggio solide** a **rilascio immediato** somministrate per via orale e **sospensioni contenenti API altamente solubili**, ovvero farmaci delle classi **BCS I e III**, con azione sistemica



Amidon, G.L.; et al. Pharm. Res. 1995, 12: 413–420

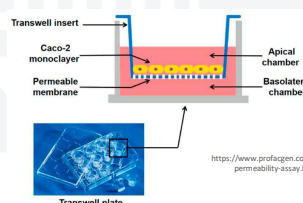
ALTERNATIVE *IN VITRO* ALLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE



- Per la classificazione di un attivo secondo BCS si possono utilizzare appropriati **studi di permeazione** in vitro cellulari (e.g., saggio Caco-2) previa la loro validazione (in futuro si spera non cellulari)
- La similarità tra farmaco di riferimento e generico deve essere dimostrata attraverso appropriati studi di **dissoluzione *in vitro***



<https://antech.ie/introduction-to-dissolution-testing/>



<https://www.profasgen.com/caco-2-permeability-assay.htm>

IMPLEMENTAZIONE DELLE BIOWAIVER

Table 1 Listing of all generic products receiving a positive opinion from the Committee for Medicinal Products for Human Use in 2016 and whether bioequivalence was requested

Product name	Form	Strength(s)	Biowaiver	Biowaiver type
Amlodipine-Valiant Mylan	Film-coated tablets	5/160 mg, 5/80 mg, 10/160 mg	Yes	Additional strength
Atazanavir Mylan	Hard capsules	150, 200, 300 mg	Yes	Additional strength
Darunavir Mylan	Film-coated tablets	75, 150, 300, 400, 600, 800 mg	Yes	Additional strength
Granipidam	Film-coated tablets	20 mg	Yes	Additional strength
Ivabradine JensonR	Film-coated tablets	5, 7.5 mg	Yes	Additional strength
Ivabradine Zentiva	Film-coated tablets	5, 7.5 mg	Yes	Additional strength
Mylicard	Film-coated tablets	20 mg	Yes	Additional strength
Zonisamide Mylan	Hard capsules	25, 50, 100 mg	Yes	Additional strength
Pregabalin Zentiva k.s.	Hard capsules	25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg	Yes	Additional strength + BCS
Tenofovir disoproxil Mylan	Film-coated tablets	245 mg	Yes*	BCS
Tenofovir disoproxil Zentiva	Film-coated tablets	245 mg	Yes*	BCS
Bortezomib Hospira	Powder for solution for injection	3.5 mg	Yes	Formulation
Bortezomib Sun	Powder for solution for injection	3.5 mg	Yes	Formulation
Palonosetron Accord	Solution for injection	250 µg/5 ml	Yes	Formulation
Palonosetron Hospira	Solution for injection	250 µg/5 ml	Yes	Formulation
Pemetrexed Fresenius Kabi	Powder for concentrate for solution for infusion	100, 500 mg	Yes	Formulation
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka	Film-coated tablets	200/245 mg	No	—
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan	Film-coated tablets	200/245 mg	No	—
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva	Film-coated tablets	200/245 mg	No	—
Lifmior	Powder and solvent for a solution for injection or as a ready-made solution for injection	10, 25, 50 mg	No	—
Rasagiline Mylan	Tablets	1 mg	No	—
Talmanco	Film-coated tablets	20 mg	No	—

BCS, Biopharmaceutics Classification System.

*Differs from the biowaiver concepts defined in the Guideline on the Investigation of Bioequivalence (see text).

ERRATA CORRIGE (LN, PG. 16)

ERRATA CORRIGE

16 Autorizzazione dei farmaci

Distribuzione temporanea di medicinali in Italia

Al fine di fronteggiare temporaneamente situazioni di emergenza sanitaria, il Ministero della salute italiano può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, ai sensi dell'art. 5.3 del Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006.

Attraverso questo strumento regolatorio, durante la pandemia da SARS-CoV-2 è stato possibile, nelle more del perfezionamento delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, rendere disponibili in Italia medicinali per la prevenzione e/o il trattamento di COVID-19. Il parere scientifico formulato dal CHMP ai sensi della revisione secondo l'art. 5.3 del Regolamento (CE) 726/2004, ha fornito la base per orientare il parere scientifico della Commissione Tecnico Scientifica dell'ITAIS.

Procedura di autorizzazione semplificata

Tale procedura non prevede la sperimentazione clinica.

PROCEDURA SEMPLIFICATA

- 1) Ai farmaci equivalenti e biosimilari, aventi le stesse confezioni dell'originator in termini di unità posologiche, quantità di principio attivo, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio (confezioni sovrapposibili);
- 2) Ai medicinali omeopatici
- 3) Ai medicinali tradizionali di origine vegetale;

Ai farmaci equivalenti e ai biosimilari con indicazioni aggiuntive rispetto a quelle dell'originator, o con confezionamenti diversi (unità posologiche, dosaggio e via di somministrazione, ecc.) non si applica tale procedura semplificata.

LOLISCIO, Nicoletta, La farmacia: un campo minato, Casa editrice Esculapio, 2024

Procedura semplificata a cui si fa riferimento qui e relativa al DL 219/2006 per i medicinali generici di classe C - criteri e regole per l'applicazione della nuova procedura di classificazione ai fini del rimborso

GENERICI VS BIOSIMILARI

Un biosimilare è un farmaco biologico altamente simile a un altro farmaco biologico già autorizzato e commercializzato (il farmaco di riferimento), di cui è scaduta la copertura brevettuale.



<https://www.medpay.store/products/clexane-40mg-10-04ml-each-232386>

un biosimilare è simile ma non identico, e la sua approvazione richiede un "esercizio di comparabilità" per dimostrare profili di efficacia, sicurezza e qualità sovrapponibili

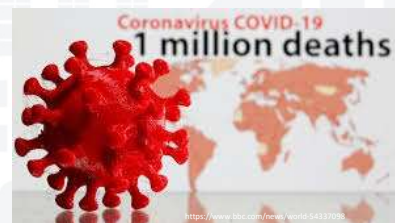


https://www.sunstore.ch/it/inhixa-soluzione-iniettabile-40-mg-0.4-ml-10-siringhe-preempilata-0-4-ml-77693587?ref=Afm8Qw7TBK0M23u0MD3u0u811dV0Uydp2Qc7uTBH5_dy0jif

APPROVAZIONE OFF-LABEL

In Italia la legge autorizza l'utilizzo di alcuni farmaci per impieghi diversi da quelli per i quali sono stati autorizzati. In gergo tecnico si parla di farmaci off-label, letteralmente fuori etichetta.

- Uso emergenziale/Trattamento non disponibile per patologia (L648/1996)
- Uso Compassionevole
- Uso non ripetitivo di terapie avanzate



<https://www.bbc.com/news/world-54337099>

APPROVAZIONE OFF-LABEL

Secondo la norma di legge, consente di erogare un farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), previo parere della Commissione scientifica ed economica del farmaco (CSE) di AIFA: Quando non esiste un'alternativa terapeutica valida: per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia.

Lopinavir/ritonavir

AIC come antivirale per il trattamento dell'HIV (ritonavir inibitore del trasportatore PGP)



Supporto della Commissione
Tecnico Scientifica (CTS)



APPROVAZIONE OFF-LABEL
Covid-19

33

1648/1996 <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?uri=stato:legge-1996-12-23-648/vig>

Copyright © Massimo Ippolito Pao di Capua-UniTs



RITIRO APPROVAZIONE OFF-LABEL

Lopinavir/ritonavir
in the treatment of adult patients with COVID-19
Update: 17 July 2020 (previous publications: 4 April 2020)



Considering the absence of proven effective therapies for COVID-19, it is considered essential to provide clinicians with useful elements to guide the prescription and to define, for each medicine used, a relationship between the benefits and risks for the individual patient.

In the early stages of the epidemic, the off-label use of lopinavir/ritonavir was allowed, on the basis of the preliminary data available, only within the national COVID-19 emergency management plan and in compliance with the elements reported in the previous version of the card. In the light of current evidence in the literature, **AIFA decides to suspend the authorisation for the off-label use of the medicine outside clinical trials.**

34

Lopinavir/ritonavir in the treatment of adult patients with COVID-19 (17 luglio 2020) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267717/Lopinavir-Ritonavir_EN_17_07_2020.pdf

Copyright © Massimo Ippolito Pao di Capua-UniTs



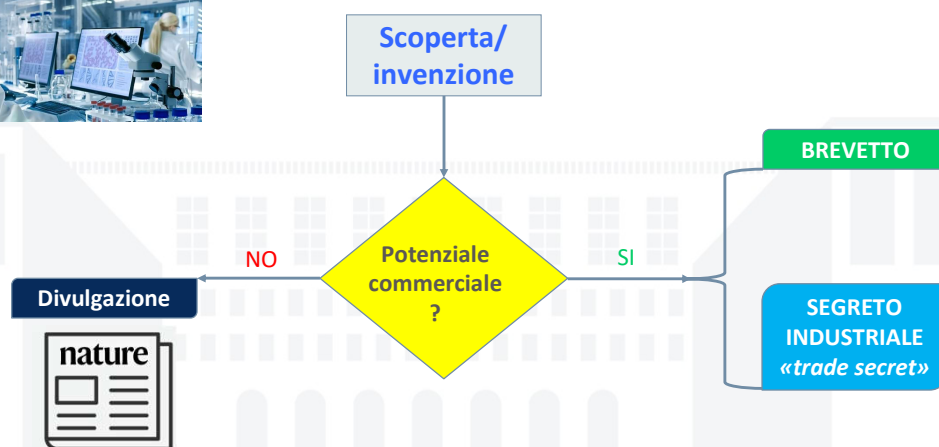
LEZIONE 1.2-QUESITO 2

INDICARE QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È QUELLA CORRETTA:

- a) Nel momento in cui AIFA rilascia l'autorizzazione alla messa in commercio di un nuovo medicinale (AIC) questo può essere distribuito e venduto in tutto lo Spazio Economico Europeo (SEE)
- a) I medicinali approvati come off-label devono essere farmaci dotati di l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per altre patologie approvati in almeno un paese comunitario
- b) Il principio delle 3Rs, normato dalla Direttiva Europea 2010/63/EU prevede lo stop di tutti gli studi animali entro il 2025
- c) I regolamenti «biowaiver» introdotti recentemente prevedono che qualsiasi nuovo medicinale possa essere accreditato per la vendita ed ottenere un AIC se una consistente documentazione di studi in vitro viene fornita

35

PROTEZIONE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE



36

PREFERENZA PER IL TRADE SECRET

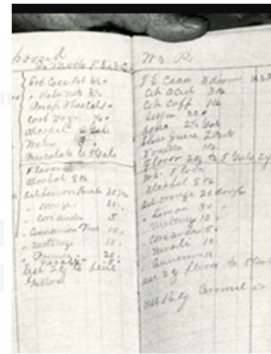


- Facilmente riproducibile con piccole modifiche

```

1  local Players = game:GetService("Players")
2  local Model = workspace:WaitForChild("suitcase2")
3
4  function onPlayerAdded(player)
5  for part in pairs(Model:GetDescendants()) do
6  if part:IsA("MeshPart") then
7  part.Transparency = 0
8  part.CanCollide = true
9  end
10 end
11 end
12 function OnPlayerRemoving(player)
13 for part in pairs(Model:GetDescendants()) do
14 if part:IsA("MeshPart") then
15 part.Transparency = 1
16 part.CanCollide = false
17 end
18 end
19 end
20 Players.PlayerAdded:Connect(onPlayerAdded)
21 Players.PlayerRemoving:Connect(OnPlayerRemoving)
  
```

Codice, Algoritmo



Ricetta Coca-Cola

BREVETTO FARMACEUTICO



- Attestato, concesso da apposito ufficio, che garantisce la priorità e il diritto esclusivo di sfruttamento industriale di un'invenzione
- In generale, un brevetto ha una durata di 20 anni (non rinnovabile) dalla data in cui viene depositato all'Ufficio brevetti
- Atto pubblico

➤ Principio attivo

➤ Principio attivo® per nuova patologia («reporposing»)

➤ Eccipiente

➤ Formulazione

➤ Sistema di somministrazione

REQUISITI PER UN BREVETTO

1. **Novità**



Prima non esisteva. Quando il brevetto si deposita si ottiene la «*priority date*» vale a dire la data in cui il brevetto viene depositato fa fede per la novità.



2. **Originalità**



Deve essere evidente in modo chiaro un passaggio innovativo («innovative step»). Bisogna dimostrare la non ovvietà dell'invenzione



3. **Industrialità**



Deve essere evidente l'utilità industriale dell'invenzione. Deve portare ad un prodotto di tipo commerciale



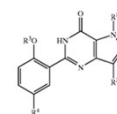
<https://depositphotos.com/41769552.html>
trolley-color-outline-icon-shopping-discount-sale-icon-611769552.html

STRUTTURA BREVETTO

- Titolo
- Abstract
- RIVENDICAZIONI «Claims»
- Descrizione dei risultati sperimentali che testimoniano il «*proof of concept*»

Le rivendicazioni (in inglese «claims») definiscono le caratteristiche tecniche dell'invenzione per cui si richiede la protezione brevettuale; definiscono i limiti della protezione, sia essa di metodo, apparato o sistema, e sono gli elementi che vengono normalmente utilizzati per determinare l'eventuale contraffazione al brevetto.

ESEMPIO DI RIVENDICAZIONI

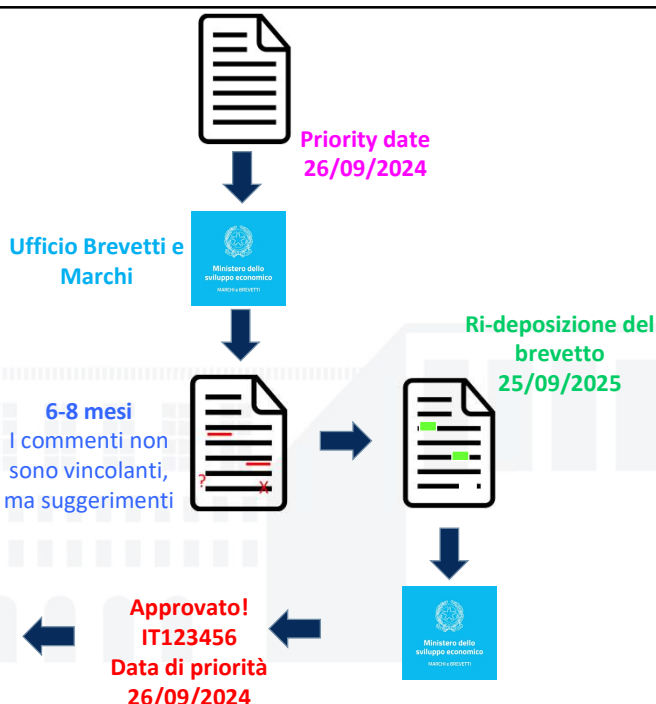


1. Metodo di trattamento della disfunzione erettile in un essere umano di sesso maschile, comprendente la somministrazione di una quantità efficace di un composto di formula (I):
2. Metodo come definito nella rivendicazione 1, in cui detto trattamento è un trattamento veterinario.
3. Metodo come definito nella rivendicazione 1, in cui detto composto è 5-(2-etossi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-diidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-one.
4. Metodo come definito nella rivendicazione 1, in cui detto composto è 5-[2-etossi-5-(4-metil-1-piperazinil-solfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-diidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-one.
5. Metodo come definito nella rivendicazione 1, in cui detto composto, sale o composizione è somministrato per via orale, endovenosa, sublinguale o buccale.
6. Metodo come definito nella rivendicazione 1, in cui detto composto, sale o composizione è somministrato per via orale.

R1 is H; C1-C3 alkyl; C1-C3 perfluoroalkyl; or C3-C5 cycloalkyl;
 R2 is H; C1-C6 alkyl optionally substituted with C3-C6 cycloalkyl; C1-C3 perfluoroalkyl; or C3-C6 cycloalkyl;
 R3 is C1-C6 alkyl optionally substituted with C3-C6 cycloalkyl; C1-C6 perfluoroalkyl; C3-C5 cycloalkyl; C3-C6 alkenyl; or C3-C6 alkynyl;
 R4 is C1-C4 alkyl optionally substituted with OH, NR5R6, CN, CONR5R6 or CO2R7; C2-C4 alkenyl optionally substituted with CN, CONR5R6 or CO2R7; C2-C4 alkanoyl optionally substituted with NR5R6; (hydroxy)C2-C4 alkyl optionally substituted with NR5R6; (C2-C3 alkoxy)C1-C2 alkyl optionally substituted with OH or NR5R6; CONR5R6; CO2R7; halo; NR5R6; NHSO2NR5R6; NHSO2R8; SO2NR9R10; or phenyl pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl or triazolyl any of which is optionally substituted with methyl;
 R5 and R6 are each independently H or C1-C4 alkyl, or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4-N(R11)-piperazinyl or imidazolyl group wherein said group is optionally substituted with methyl or OH;
 R7 is H or C1-C4 alkyl;
 R8 is C1-C3 alkyl optionally substituted with NR5R6;
 R9 and R10 together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino or 4-N(R12)-piperazinyl group wherein said group is optionally substituted with C1-C4 alkyl, C1-C3 alkoxy, NR13R14 or CONR13R14;
 R11 is H; C1-C3 alkyl optionally substituted with phenyl; (hydroxy)C2-C3 alkyl; or C1-C4 alkanoyl;
 R12 is H; C1-C6 alkyl; (C1-C3 alkoxy)C2-C6 alkyl; (hydroxy)C2-C6 alkyl; (R13R14N)C2-C6 alkyl; (R13R14NOC)C1-C6 alkyl; CONR13R14; CSNR13R14; or C(NH)NR13R14; and
 R13 and R14 are each independently H; C1-C4 alkyl; (C1-C3 alkoxy)C2-C4 alkyl; or (hydroxy)C2-C4 alkyl;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 or a pharmaceutically acceptable composition containing either entity.

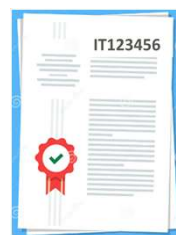
ITER BREVETTUALE STANDARD

- Preparazione del brevetto
- Deposizione del brevetto all'Ufficio Brevetti
- Revisione
- Perfezionamento del brevetto
- Conferma del brevetto
- Estensione brevetto



ITER BREVETTUALE STANDARD

- Estensione del brevetto
- Ulteriore Estensione Patent Cooperation Treaty (PCT)



(84) Designated Contracting States:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR

6 mesi circa

EP 65432A1



EP 65432B1



45

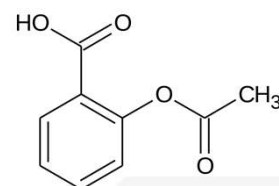
Copyright © Massimiliano Pigo di Caprio-UniTri

ESEMPIO DI RIPOSIZIONAMENTO DI FARMACO

Drug repurposing (o "drug reprofiling")

Brevetto depositato dalla Bayer il 6 marzo 1899 come analgesico

Nuovo brevetto per attività anticoagulante



(12)	United States Patent	(10) Patent No.:	US 8,404,703 B2
	Asai et al.	(45) Date of Patent:	Mar. 26, 2013
(54)	MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING ASPIRIN		
(75) Inventors:	Fumitoshi Asai, Nishiotsubo (JP); Atsuhiko Sugidachi, Kawasaki (JP); Taketoshi Ogawa, Tokyo (JP); Terahiko Inoue, Ube (JP)	2008/030628 A1 12/2008 Finkelshteyn et al. 2009/0187022 A1 7/2009 Finkelshteyn et al. 2011/0003847 A1 1/2011 Dose	
(73) Assignee:	Daiichi Sankyo Company, Limited, Tokyo (JP)	FOREIGN PATENT DOCUMENTS	
(*) Notice:	Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 327 days.	CA 1147658 6/1983 EP 0 942 411 A2 5/1993 EP 0 555 042 8/1993 EP 0 575 975 12/1993 EP 0 641 770 3/1995 EP 1 208 132 A1 4/2003 EP 1 350 511 A1 10/2003 EP 1 350 511 B1 9/2008 FR 2 596 892 10/1987 FR 2 597 162 10/1987 GB 1445524 8/1976 GB 1501707 2/1978 GB 1501504 2/1980 GB 2409883 11/2010 HU P1991/03745 12/1991 HU P1991/03746 12/1991 JP 6-41139 2/1994 JP 6-271582 9/1994 JP 8-201117 11/1996 JP 11-510818 9/1999 JP 2000-205396 7/2000 JP 2000-26780 9/2000 JP 2003-145863 5/2003 WO WO 97/29753 A1 8/1997 WO WO 00/01517 10/2000 WO WO 00/01541 10/2000 WO WO 00/01510 11/2000 WO WO 2009/130289 10/2009	
(21) Appl. No.:	11/520,168		
(22) Filed:	Sep. 13, 2006		
(65) Prior Publication Data	US 2007/0010499 A1 Jan. 11, 2007		
	Related U.S. Application Data		
(60) Division of application No. 10/600,266, filed on Jun. 20, 2003, which is a continuation of application No. PCT/JP01/11201, filed on Dec. 20, 2001.			



46

Copyright © Massimiliano Pigo di Caprio-UniTri

BREVETTO DI UNA FORMULAZIONE



US006630162B1

(12) **United States Patent**
Nilvebrant et al.

(10) Patent No.: **US 6,630,162 B1**
(45) Date of Patent: ***Oct. 7, 2003**

(54) **PHARMACEUTICAL FORMULATION AND ITS USE**

(75) Inventors: **Lisbeth Nilvebrant**, Bromma (SE); **Bengt Hallen**, Sollentuna (SE); **Birgitta Olsson**, Sienhamra (SE); **Jan Strombom**, Vattholm (SE); **Turkekren**, Kalmarov, MI (US); **Anders Ringberg**, Stockholm (SE); **Martin Wikberg**, Kullavik (SE)

(73) Assignee: **Pharmacia AB**, Stockholm (SE)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

(21) Appl. No.: **09/708,428**

(22) Filed: **Nov. 9, 2000**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of application No. PCT/SE99/02052, filed on Nov. 11, 1999.

(60) Provisional application No. 60/202,862, filed on May 10, 2000.

(30) **Foreign Application Priority Data**

(56) **References Cited**
U.S. PATENT DOCUMENTS

5,382,600 A 1/1995 Jonsson et al.
5,559,269 A 9/1996 Johansson et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 0061217 9/1982
WO WO9323025 11/1993
WO WO9601621 1/1996
WO WO9612477 5/1996
WO WO9629992 10/1996
WO WO 98/03067 1/1998
WO WO9803067 1/1998
WO WO9811888 3/1998
WO WO0012069 3/2000
WO WO0027364 5/2000

OTHER PUBLICATIONS

Nilvebrant et al., *Euro. J. Pharmacology*, vol. 327 (1997) pp. 195-207.

Brynn et al., *Int. J. Clin. Pharmacology and Therapeutics*, vol. 35, No. 7 (1997) pp. 287-295.

Nilvebrant et al., *Life Sciences*, vol. 60, Nos. 13/14 (1997) pp. 1129-1136.

Stahl et al., *Neurology and Uroynamics*, vol. 14, (1995) pp. 647-655.

* cited by examiner

Primary Examiner—Thurman K. Page

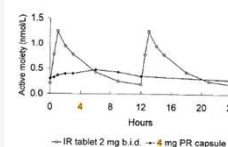
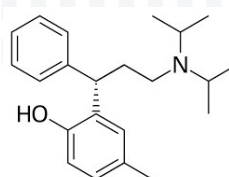
Assistant Examiner—Todd D Ware

(74) Attorney, Agent, or Firm—Craig M. Bell

(57)

ABSTRACT

The invention relates to a pharmaceutical formulation containing tolterodine or a tolterodine-related compound, or a pharmacologically acceptable salt thereof, as active ingredient, in which the formulation exhibits a controlled in vitro release of the active ingredient in phosphate buffer at pH 6.8 of not less than about 80% after 18 hours, and after oral administration to a patient is capable of maintaining a substantially constant serum level of the active moiety or moieties for 24 hours. The invention also relates to the use of the pharmaceutical formulation for treating overactive bladder and gastrointestinal disorders.



«TAKE HOME MESSAGES»

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

