UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Il FARMACO INDUSTRIALE: SVILUPPO, APPROVAZIONE E PROPRIETA' INTELLETTUALE

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

29/09/2026



Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

GRUPPI DI LAVORO

	Matricola	Cognome	Nome	gruppo
1	FA0300009	BUDIC	CHIARA	A
2	FA0300089	MALIKOVIC	ROMINA	
3	FA0300027	TOLOTTO	IRENE	
4	FA0300062	TEMIL	LETIZIA	
5	FA0300075	DOKOZA	NIKA	
6	FA0300045	CHIUSSO	GIOVANNI	
7	FA0300050	OCO	ELISA	B
8	FA0300092	SOUFIANE	INES	
9	FA0300038	FURLANETTO	SOFIA	
10	FA0300037	KILANI	NOUR	
11	FA0300035	MATIJEVIĆ	PAOLA	
12	FA0300001	BALDISSIN	LORENZO	
13	FA0300084	LUVISUTTO	FEDERICA	C
14	FA0300031	CORAZZA	EMMA	
15	FA0300088	GREGORETTI	SOFIA	
16	FA0300046	FRACCALANZA	ANNA	
17	FA0300012	GAVA	MARTINA	
18	FA0300063	PRIZZON	FILIPPO	
19	FA0300040	ZORZENONE	RUBEN	D
20	FA0300002	BASSO	GAIA	
21	FA0300015	NAZZI	MARGHERITA	
22	FA0300074	KOCJAN	LARA	
23	FA0300072	BRAMBILLA BITTESNIC	GIULIA	
24	FA0300053	FERRARI	GIULIA	
25	FA0300093	CAPPELLAZZO	LUCA	

26	FA0300006	CENCIGH	KRISTAL	E
27	FA0300076	EL AAMRANI	MANAR	
28	FA0300014	HUNTAI	CLAUDIU	
29	FA0300048	ROSA	SOFIA CAROLA	
30	FA0300091	BONAZZA	BEATRICE	
31	FA0300087	MORETTO	DAVIDE	
32	FA0300125	ZIAEIMOGHADAM	YASAMAN	F
33	FA0300086	IVU	DIANA MARIA	
34	FA0300003	CATTAI	ANNA	
35	FA0300033	KOMADINA	MONIKA	
36	FA0300021	ROSTIROLLA	RITA	
37	FA0300017	PANIZZOLO	ANDREA	
38	FA0300029	OUHIDA	EYA	G
39	FA0300090	SHIMBA NSOMBO	DIVINE	
40	FA0300071	VALENTE	VICTOR MANUEL	
41	FA0300032	MATIJEVIĆ	KARLA	
42	FA0300059	SACCON	MATTEO	
43	FA0300034	MIJALJEVIĆ	TONKA	H
44	FA0300058	WU	LINA	
45	FA0300085	BOGA	VIRGINIA	
46	FA0300024	SEDONATI	JESSICA	
47	FA0300019	RE	STEFANO	
48	FA0300178	COANA	ELEONORA	

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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.ilsole24ore.com/art/corre-l-export-farmaci-polo-industriale-sud-ADyCJQEB

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



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

ATC CLASSE I

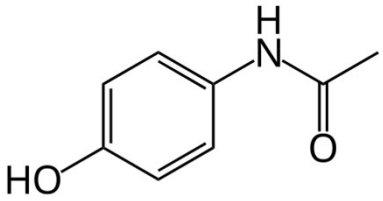
- A: apparato gastrointestinale e metabolismo
- B: sangue e sistema emopoietico
- C: apparato cardiovascolare
- D: apparato tegumentario e pelle
- G: apparato genito-urinario e ormone sessuale
- H: sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina
- J: Anti-infettivi per uso sistemico
- L: antineoplastici 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

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

ESEMPIO ATC COMPLETO

ACETAMINOFENE (PARACETAMOLO)



N02
Altri analgesici

N02BE
Anilidi

N02B
Analgesici

N 02 B E 01 Paracetamolo

N
Sistema
nervoso

- N SISTEMA NERVOSO
- N01 ANESTETICI
- N02 ANALGESICI
- N02A OPPIOIDI
- N02B ALTRI ANALGESICI ED ANTIPIRETICI
- N02BA ACIDO SALICILICO E DERIVATI
- N02BB PIRAZOLONI
- N02BE ANILIDI ▼
- N02BE01 PARACETAMOLO

https://www.codifa.it/ATC/N02BE#N

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLA DISTIBUZIONE

Sarà ripreso in esteso durante il corso

- 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

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

RIMBORSABILITÀ

Sarà ripreso in esteso durante il corso

- Classe A → Rimborsabili → Classe A-I, Interamente rimborsabili
  Classe A-II, parzialmente rimborsabili
  Classe A-III, Interamente rimborsabili su indicazione (Nota) AIFA
- Classe C → Non rimborsabili
- Classe H → Farmaci a carico del SSN
  - dispensati da strutture ospedaliere, **OSP**
  - utilizzabili esclusivamente dallo specialista in ambulatorio, **USPL**)

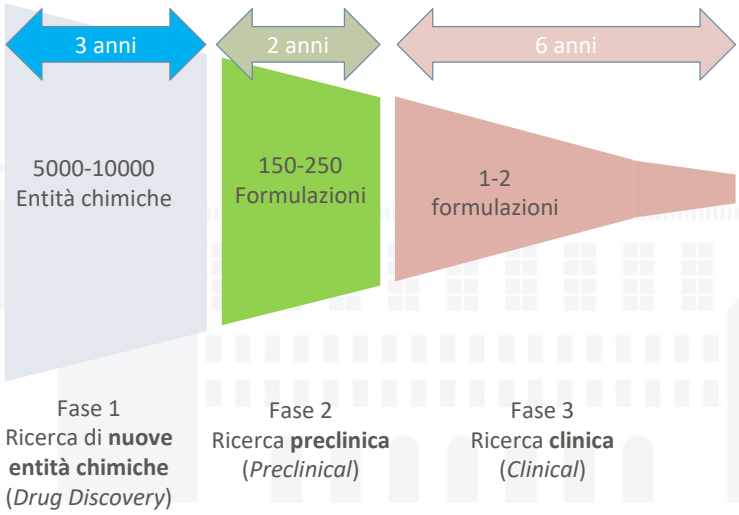
Fornitura	Tipologia di farmaci	Classe di rimborsabilità
OTC (*Over the counter*) Da banco	Medicinali non soggetti a prescrizione medica, che possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico.	C-bis
SOP (senza obbligo di prescrizione)	Medicinali non soggetti a prescrizione medica ma non da banco.	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 limitative, medicinali soggetti a prescrizione medica limitative di centri ospedalieri o di specialisti.	A, C o H
RNRL	Ricetta non ripetibile limitative, medicinali soggetti a prescrizione medica limitative di centri ospedalieri o di specialisti.	A, C o H
OSP	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitative 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.merqurio.it/it-it/salvatore-ruggiero/la-classificazione-dei-farmaci-atc-rimborsabilit%C3%A0-e-fornitura

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

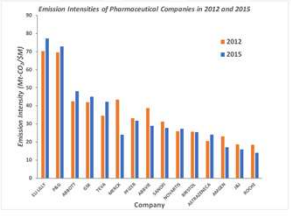
IL PROCESSO DI SVILUPPO DEL FARMACO



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

12 | *(New Chemical Entity, NCE)*

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

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

LA IN-SOSTENIBILITÀ DELLO SVILUPPO DEL FARMACO

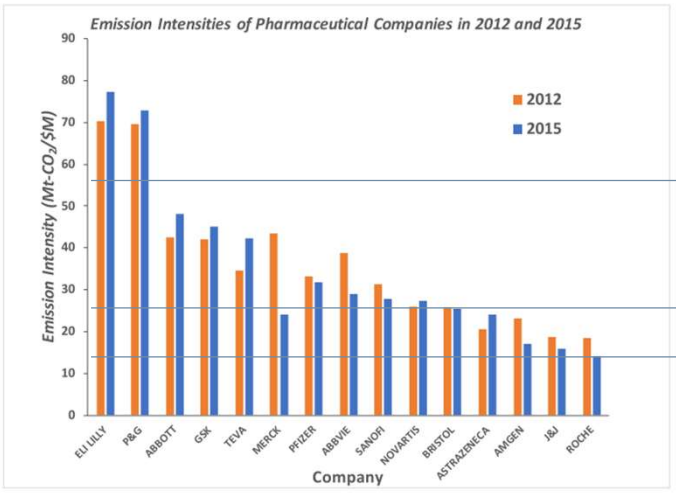


Fig. 6. Historical emissions intensities for the Group of 15 companies for the years of 2012, and 2015. (Source: ET Index Research.)

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

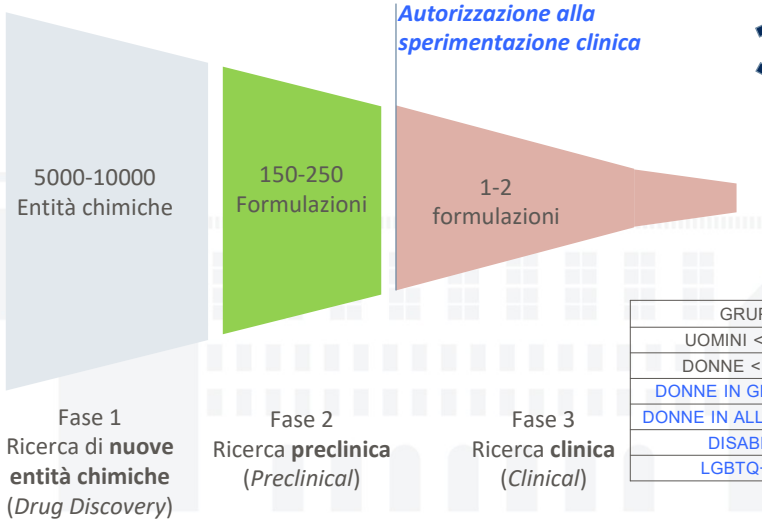
13

https://www.innoplexus.com/blog/five-reasons-to-embrace-data-driven-drug-development/
Belkhir, L., & Elmeligi, A. (2019). Clournal of Cleaner Production, 214, 185–194. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.11.204

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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

GRUPPO	% DI RAPPRESENTAZIONE
UOMINI <65 ANNI	80-20
DONNE < 65 ANNI	20-80
DONNE IN GRAVIDANZA	0.4
DONNE IN ALLATTAMENTO	0.1
DISABILITA'	N/D
LGBTQ+/SGM	N/D

(New Chemical Entity, NCE)

14

https://www.innoplexus.com/blog/five-reasons-to-embrace-data-driven-drug-development/
https://www.ema.europa.eu/en/news/new-guideline-inclusion-pregnant-breastfeeding-individuals-clinical-trials?utm_source=chatgpt.com

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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 cosi 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

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

QUIZ

LEZIONE 2.1-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)

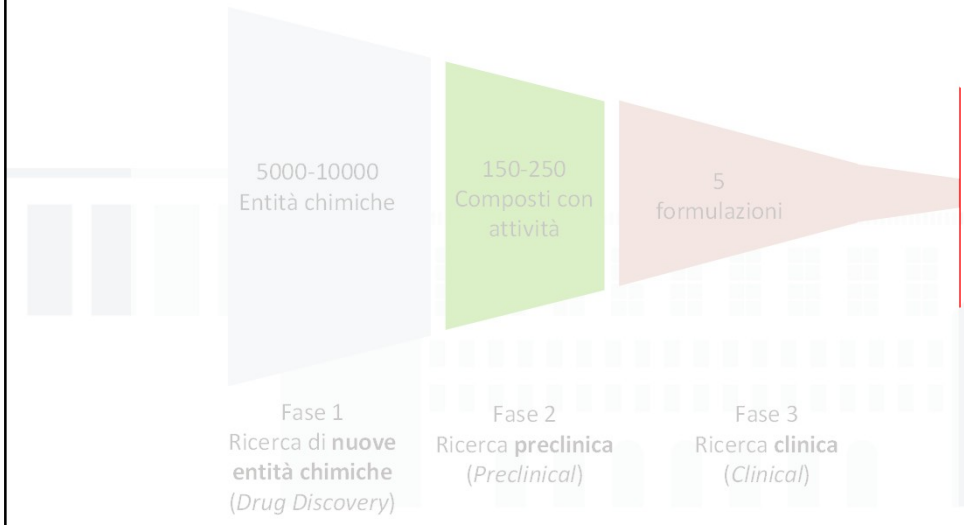
d) Per classificarsi come generico, un farmaco deve contenere lo stesso dosaggio di un medicinale di riferimento ma la forma farmaceutica può variare (e.g., passare da compressa a sciroppo).

QUIZ

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

IL PROCESSO DI SVILUPPO DEL FARMACO



New Drug Application, NDA

Autorizzazione all'immissione in commercio

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Authorization of medicines (AM)

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

(New Chemical Entity, NCE)

17

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

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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)

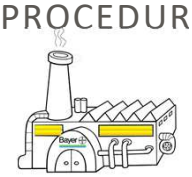


18

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

PROCEDURA NAZIONALE



Dossier di prototipo di formulazione



- *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*

Presentazione della domanda

Supporto della Commissione Tecnico Scientifica (CTS)

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Approvazione

Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

Valido solo in Italia



Revisione

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

ESEMPIO DI APPROVAZIONE NAZIONALE



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

di Andrea Tarquini



▲ (agf)

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

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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*»).

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

PROCEDURA DECENTRATA PER MUTUO RICONOSCIMENTO



Dossier di prototipo di formulazione

- *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*

Supporto della Commissione Tecnico Scientifica (CTS)

Presentazione della domanda

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Approvazione



Dossier già approvato da un paese SEE

Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

Valido solo in Italia



SEE: Spazio economico europeo

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

PROCEDURA DI AUTORIZZAZIONE CENTRALIZZATA (EU)



Dossier di prototipo di formulazione



- *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*

Presentazione della domanda

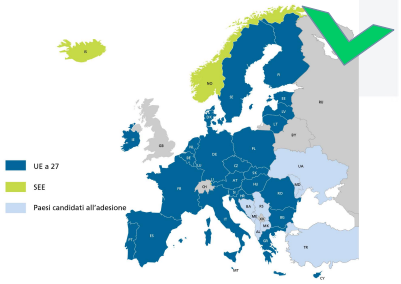
Committee for Human Medical Product (CHMP)

EMA



Approvazione

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



Fino a 270-280 giorni

Revisione

SEE: Spazio economico europeo

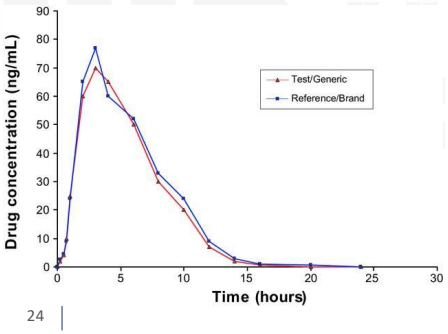
Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

AUTORIZZATONE PER FARMACI GENERICI

OBIETTIVI PER LO SVILUPPO SOSTENIBILE

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 Cmax.*
- *Intervallo di accettazione dell' 80-125%.*
- *……*
- *Non è richiesta una valutazione statistica di tmax. 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 tmax mediana e nella sua variabilità tra il prodotto di prova e quello di riferimento.*

Mastan, S. et al. Comparative Effectiveness Research 2011:1 https://10.2147/CER.S15861
EMA. Guidelinesfor Bioequivalence https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

AUTORIZZATONE 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*



Introdotto nel 2020

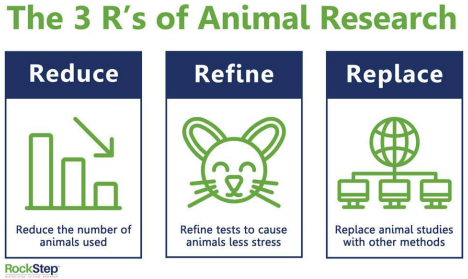
Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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 (***R**eduction*) e ottimizzazione (***R**efinement*) e Sostituzione (***R**eplacement*) degli studi in vivo su animali



Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

BIOWAIVER E 3RS: PERCHE'?

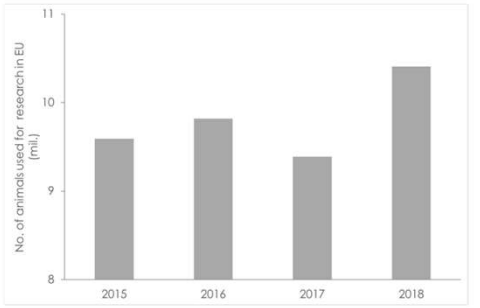
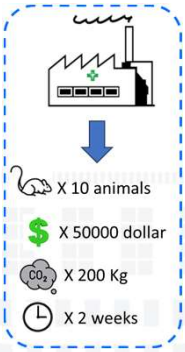
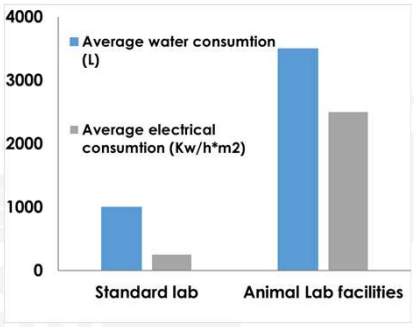


Figure 2. The numbers of animals used for research and testing in the EU in the period 2015–2018 [11].





in vivo → *in vitro*

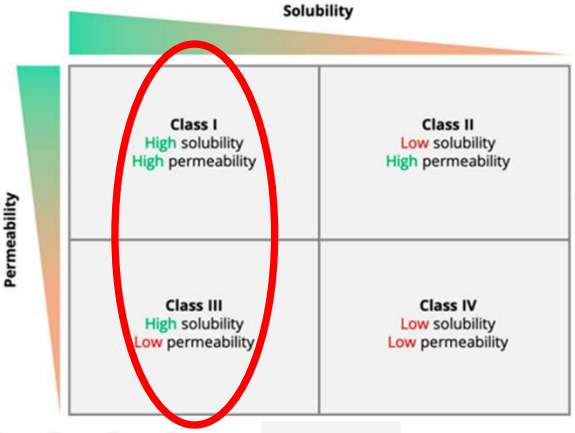
- Problema etico
- Riduzione dei costi di sviluppo
- Riduzione dei tempi di sviluppo
- Riduzione delle emissioni gas serra
- Risparmio idrico

Groff, K. et al. Environments 2014. 14-30; https://doi.org/10.3390/environments1010014
Jacobsen, A., et al., Pharmaceutics 2023. 15:592; https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020592

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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

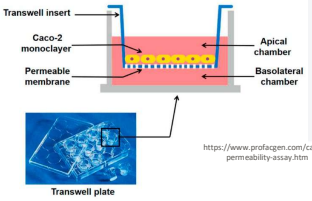
Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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.profacgen.com/caco-2-permeability-assay.htm

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

29

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

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 biowaivers were requested

Product name	Form	Strength(s)	Biowaiver	Biowaiver type
Amlodipine–Valsartan 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
Granpidam	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
Mysildecard	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[a]	BCS
Tenofovir disoproxil Zentiva	Film-coated tablets	245 mg	Yes[a]	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.
[a]Differs from the biowaiver concepts defined in the Guideline on the Investigation of Bioequivalence (see text).

30

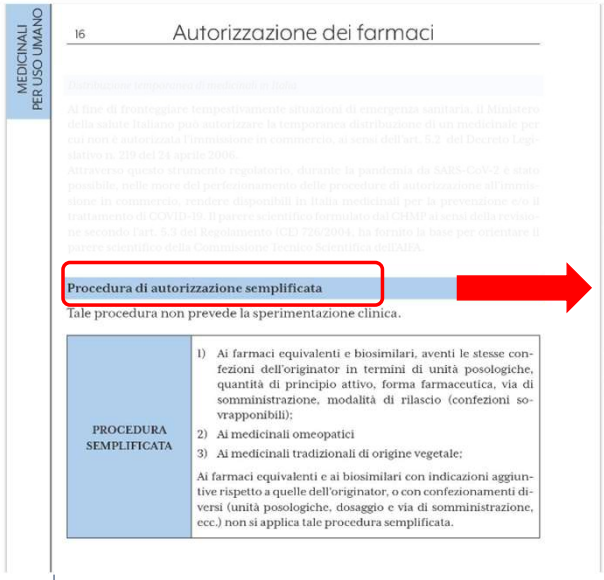
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Lenic et al. Clin. Transl. Sci. (2019) 12, 490–496. https://doi.org/10.1111/cts.12642

ERRATA CORRIGE

ERRATA CORRIGE (LN, PG. 16)

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



MEDICINALI PER USO UMANO

16 Autorizzazione dei farmaci

Distribuzione temporanea di medicinali in Italia

Al fine di fronteggiare tempestivamente 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. 5.2 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'AIFA.

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 sovrapponibili); 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.

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

ERRATA CORRIGE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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-inj-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/p/inhixa-soluzione-iniettabile-40-mg-0-4-ml-10-siringhe-preriempite-0-4-ml-7769358?srsltid=AfmBOorJTlEK0tkf2SJoMD3tzuBS1tSVOUySvjP2Qc7uT8H5_dyDjcif

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

PRESCRIZIONE PER USO OFF-LABEL

In Italia la legge autorizza la prescrizione per 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.

- evidenza scientifica (≥ fase II)
- consenso informato
- **responsabilità del prescrittore (i.e., il medico)**
- generalmente costo a carico del paziente

Legge 94/1998 (Legge Di Bella), art. 3 https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:1998-04-08;94

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

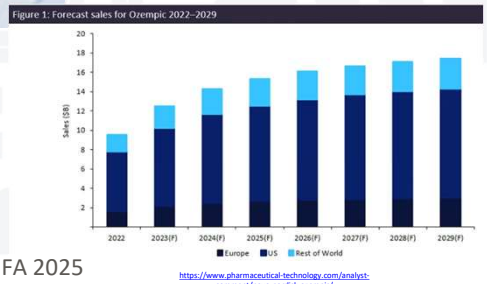
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

PRESCRIZIONE PER USO OFF-LABEL

In Italia la legge autorizza la prescrizione per 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.

- evidenza scientifica (≥ fase II)
- consenso informato
- **responsabilità del prescrittore (i.e., il medico)**
- generalmente costo a carico del paziente





https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/novo-nordisk-ozempic/

Dati AIFA 2025
SSN: €430 milioni
Fascia C: €162,7 milioni (controllo del peso)

Legge 94/1998 (Legge Di Bella), art. 3 https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:1998-04-08;94

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

PRESCRIZIONE AD USO COMPASSIONEVOLE (DI NORMA NO AIC)

- La normativa consente la prescrizione ad uso COMPASSIONEVOLE di un medicinale ancora in fase di sperimentazione clinica, prima della sua autorizzazione, quando pazienti affetti da patologie gravi o potenzialmente letali non dispongono di valide alternative terapeutiche e i dati disponibili suggeriscono un potenziale beneficio clinico.
- Non serve formale approvazione AIFA
- Di solito l'uso compassionevole precede l'approvazione CONIZIONATA

35

L648/1996 https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:1996-12-23;648!vig

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

APPROVAZIONE CONDIZIONATA (DI NORMA AIC PRESENTE)

"Conditional Marketing Authorisation (CMA)"

La normativa UE, consente l'autorizzazione all'immissione in commercio CONDIZIONATA di un medicinale dotato di AIC sulla base di dati clinici ancora incompleti, quando il beneficio della sua disponibilità immediata supera il rischio derivante dalla necessità di acquisire ulteriori dati. È quindi un autorizzazione off-label centralizzata, in particolare per malattie gravi o potenzialmente letali, emergenze sanitarie o medicinali orfani.

Lopinavir/ritonavir

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



Supporto della Commissione Tecnico Scientifica (CTS)

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

APPROVAZIONE CONDIZINATA Covid-19 nel 2019

36

L648/1996 https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:1996-12-23;648!vig

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

QUIZ

LEZIONE 2.2-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)

b) I medicinali prescritti off-label sono medicinali dotati di AIC, utilizzati al di fuori delle condizioni autorizzate nell'AIC.

c) Il principio delle 3Rs, normato dalla Direttiva Europea 2010/63/EU prevede lo stop di tutti gli studi animali entro il 2025

d) 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

QUIZ

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

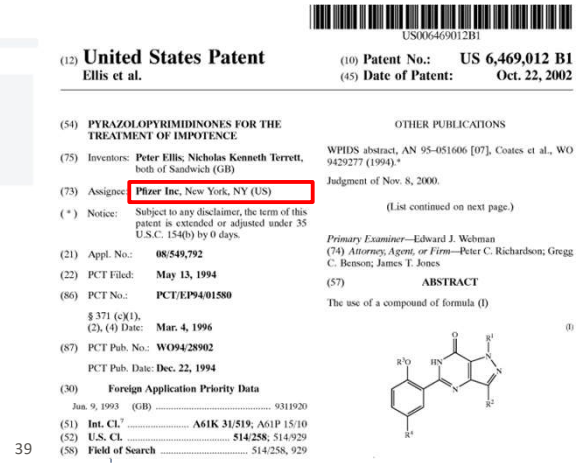
PROTEZIONE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

BREVETTO VS SEGRETO INDUSTRIALE



US006469012B1

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

(10) **Patent No.: US 6,469,012 B1**
(45) **Date of Patent: Oct. 22, 2002**

(54) **PYRAZOLOPYRIMIDINONES FOR THE TREATMENT OF IMPOTENCE**

(75) Inventors: **Peter Ellis**, **Nicholas Kenneth Terrett**, both of Sandwich (GB)

(73) Assignee: **Pfizer Inc**, New York, NY (US)

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

(21) Appl. No.: **08/549,792**

(22) PCT Filed: **May 13, 1994**

(86) PCT No.: **PCT/EP94/01580**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: **Mar. 4, 1996**

(87) PCT Pub. No.: **WO94/28902**

PCT Pub. Date: **Dec. 22, 1994**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jun. 9, 1993 (GB) 9311920

(51) **Int. Cl.**[7] **A61K 31/519**; A61P 15/10
(52) **U.S. Cl.** **514/258**; 514/929
(58) **Field of Search** 514/258, 929

OTHER PUBLICATIONS

WPIDS abstract, AN 95-051606 [07], Coates et al., WO 9429277 (1994).*

Judgment of Nov. 8, 2000.

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Edward J. Webman
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Peter C. Richardson; Gregg C. Benson; James T. Jones

(57) **ABSTRACT**

The use of a compound of formula (I)



- Il brevetto è una forma divulgativa, in quanto deve essere accessibile a chi unque lo voglia per consultazione
- Deve essere esaustivo

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

PREFERENZA PER IL BREVETTO

- Quando è difficilmente riproducibile
- Modifiche non efficienti

Specifico per il trattamento della patologia

pirazolopirimidine

E tutti i possibili derivati

(57) **ABSTRACT**

The use of a compound of formula (I)



wherein R^1 is H; C_1-C_3 alkyl; C_2-C_3 perfluoroalkyl; or C_3-C_5 cycloalkyl; R^2 is H; optionally substituted C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 perfluoroalkyl; or C_3-C_6 cycloalkyl; R^3 is optionally substituted C_1-C_6 alkyl; C_2-C_6 perfluoroalkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl; or C_3-C_6 alkynyl; R^4 is optionally substituted C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkanoyl, (hydroxy)C_2-C_6 alkyl or (C_1-C_3 alkoxy)C_2-C_6 alkyl; $CONR^5R^6$; CO_2R^7; halo; NR^5R^6; $NHSO_2R^8$; $SO_2NR^5R^{6a}$; or phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl or triazolyl any of which is optionally substituted with methyl; R^5 and R^6 are each independently H or C_1-C_6 alkyl, or together with the nitrogen atom to which they are attached form an optionally substituted pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4-$N(R^{11})$-piperazinyl or imidazolyl group; R^7 is H or C_1-$C_{6\ other\ p}$ is optionally substituted C_1-C_6 alkyl; R^8 and R^{11} together with the nitrogen atom to which they are attached form an optionally substituted pyrrolidinyl, piperidino, morpholino or 4-$N(R^{12})$-piperazinyl group; R^{11} is H; optionally substituted C_1-C_6 alkyl; (hydroxy)C_2-C_6 alkyl; or C_1-C_6 alkanoyl; R^{12} is H; optionally substituted C_1-C_6 alkyl; $CONR^{13}R^{14}$; $CSNR^{13}R^{14}$; or $C(NH)NR^{13}R^{14}$; and R7137 and R^{14} are each independently H; C_1-C_6 alkyl; or substituted C_2-C_6 alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition containing either entity, for the manufacture of a medicament for the curative or prophylactic treatment of erectile dysfunction in a male animal, including man; a pharmaceutical composition for said treatment; and a method of said treatment of said male animal with said pharmaceutical composition or with said either entity.

RIVENDICAZIONI «*Claims*»

"1. A method of treating erectile dysfunction in a male animal, comprising administering to a male animal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula (I):"

.....

2. A method as defined in claim 1, wherein said treatment is veterinary treatment.

.
.
.

26 «Claims» IN TOTALE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

PREFERENZA PER IL TRADE SECRET

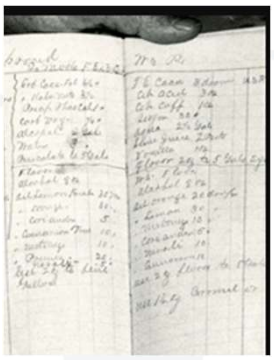


- Facilmente riproducibile con piccole modifiche

```lua
local Players = game:GetService("Players")
local Model = workspace:WaitForChild("suitcase2")

function onPlayerAdded(player)
    for _,part in pairs(Model:GetDescendants()) do
        if part:IsA("MeshPart") then
            part.Transparency = 0
            part.CanCollide = true
        end
    end
end
function OnPlayerRemoving(player)
    for _,part in pairs(Model:GetDescendants()) do
        if part:IsA("MeshPart") then
            part.Transparency = 1
            part.CanCollide = false
        end
    end
end
Players.PlayerAdded:Connect(onPlayerAdded)
Players.PlayerRemoving:Connect(OnPlayerRemoving)
```

Codice, Algoritmo



Ricetta Coca-Cola

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

BREVETTO FARMACEUTICO

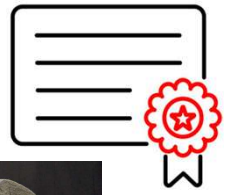


- Attestato, concesso da apposito ufficio, che garantisce la priorità e il diritto esclusivo di sfruttamento industriale di un'invenzione
- In generale, un brevetto ha una durata di 20 anni (non rinnovabile) dalla data in cui viene depositato all'Ufficio brevetti
- Atto pubblico
  - ➢ Principio attivo
  - ➢ Principio attivo® per nuova patologia («*reporposing*»)
  - ➢ Eccipiente
  - ➢ Formulazione
  - ➢ Sistema di somministrazione

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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/it/vector/shopping-trolley-color-outline-icon-shopping-discount-sale-icon-611769552.html

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

STRUTTURA BREVETTO



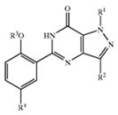
- Titolo
- Abstract
- RIVENDICAZIONI «Claims»
- Descrizione dei risultati sperimentali che testimoniano il «*proof of concept*»

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.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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):

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.

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.

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

ITER BREVETTUALE STANDARD

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



Priority date 26/09/2024

Ufficio Brevetti e Marchi



6-8 mesi
I commenti non sono vincolanti, ma suggerimenti



Ri-deposizione del brevetto 25/09/2025





Approvato!
IT123456
Data di priorità 26/09/2024

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

ITER BREVETTUALE STANDARD

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



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(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 65432**A1**

APPROVED

EP 65432**B1**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

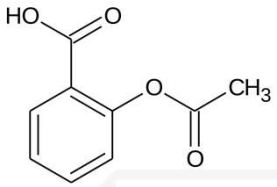
Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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





US008404703B2

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

(10) **Patent No.: US 8,404,703 B2**
(45) **Date of Patent: Mar. 26, 2013**

(54) **MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING ASPIRIN**

(75) Inventors: **Fumitoshi Asai**, Nishitokyo (JP); **Atsuhiro Sugidachi**, Kawasaki (JP); **Taketoshi Ogawa**, Tokyo (JP); **Teruhiko Inoue**, Ube (JP)

(73) Assignee: **Daiichi Sankyo Company, Limited**, Tokyo (JP)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 327 days.

(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.

2008/0306268 A1 12/2008 Finkelstein et al.
2009/0187022 A1 7/2009 Finkelstein et al.
2011/0003847 A1 1/2011 Doser

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

CA	1147658	6/1983
EP	0 542 411 A2	5/1993
EP	0 555 042	8/1993
EP	0 573 975	12/1993
EP	0 641 770	3/1995
EP	1 298 132 A1	4/2003
EP	1 350 511 A1	10/2003
EP	1 350 511 B1	9/2008
FR	2 596 302	10/1987
FR	2 597 102	10/1987
GB	1445524	8/1976
GB	1501797	2/1978
GB	1561504	2/1980
GB	2469883	11/2010
HU	P1991 03745	12/1991
HU	P1991 03746	12/1991
JP	6-41139	2/1994
JP	6-271582	9/1994
JP	8-291117	11/1996
JP	11-510818	9/1999
JP	2000-205396	7/2000
JP	2000-266780	9/2000
JP	2002-145883	5/2002
WO	WO 97/29753 A1	8/1997
WO	WO 00/61537	10/2000
WO	WO 00/61541	10/2000
WO	WO 00/66130	11/2000
WO	WO 2009/130289	10/2009

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

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**, Stenhamra (SE); **Jan Strombom**, Vattholm (SE); **Torkel Gren**, Kalamazoo, 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

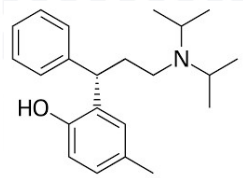
Nilvebrant et al., *Euro. J. Pharmacology*, vol. 327 (1997) pp. 195–207.
Brynne et al., *Int'l J. Clin. Pharmacology and Therapeutics*, vol. 35, No. 7 (1997) pp. 287–295.
Nilvebrant et al., *Life Sciences*, vol. 60, Nos. 13/14 (1997) pp. 1129–1136.
Stahl et al., *Neurourology and Urodynamics*, vol. 14, (1995) pp. 647–655.

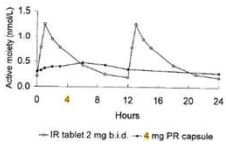
* cited by examiner

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.





49

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

«TAKE HOME MESSAGES»

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

50

Copyright© Massimiliano Pio di Cagno-UniTs

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE