



Delibera n. **127/2017** del Consiglio di Amministrazione del **26/05/2017**

pag. 1/12

**OGGETTO: Convenzione per attività conto terzi finalizzata alla ricerca "Evolution of the neuroprotective effect of a soluble small molecule in an in vitro model of cerebral ischemia"**

N. o.d.g.: 06/03

Rep. n. 127/2017

UOR: UFFICIO RICERCA

Nominativo	F	C	A	As
Vilberto STOCCHI	X			
Giovanni Battista BERLONI				X
Francesca CAPODAGLI	X			
Mauro PAPALINI	X			
Angela GIALLONGO	X			
Stefano PAPA	X			

Nominativo	F	C	A	As
Luciano STEFANINI	X			
Luciana VALLORANI	X			
Michele BUFFALINI	X			
Gianmario Xhemal DOKA	X			
Enzo LAVEGLIA	X			

**Legenda:** (F - Favorevole) - (C - Contrario) - (A - Astenuto) - (As - Assente)

Partecipano il Pro-Rettore Vicario Prof. Giorgio Calcagnini e il Direttore Generale Dott. Alessandro Perfetto.

Collegio dei Revisori dei conti			
Nome	Pres.	Ass.g.	Ass.
Dott.ssa Maria Luisa DE CARLI, Presidente		X	
Dott.ssa Gerardina MAIORANO		X	
Dott. Vincenzo GALASSO	X		

Il Consiglio di Amministrazione

- VISTO lo Statuto della Università degli Studi di Urbino "Carlo Bo" emanato con D.R. n. 138/2012 del 2 aprile 2012 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 89 del 16 aprile 2012;
- VISTO l'art. 66 del D.P.R. 11 luglio 1980, n. 382;
- VISTO il Regolamento di Ateneo di Amministrazione, Finanza e Contabilità, emanato con Decreto Rettorale n. 276 del 26 giugno 2013, ed in particolare l'art. 68 in materia di "contratti e convenzioni per prestazioni in collaborazione e per conto terzi";
- VISTO il regolamento per attività conto terzi, emanato con Decreto Rettorale n.259/2015 dell'8 giugno 2015 e modificato con Decreto Rettorale n.540/2016 del 29 novembre 2016, in vigore dal 30 novembre 2016;
- VISTA la delibera n. 11/2017/DISB del Consiglio del Dipartimento di Scienze Biomolecolari del 26/01/2017, trasmessa in data 15/05/2017;
- PRESO ATTO che la presente proposta di convenzione non è conforme allo schema tipo approvato dal Consiglio di Amministrazione, per cui si necessita di un'ulteriore approvazione da parte degli organi centrali di Ateneo;
- CONSIDERATO che l'attività prevista è pienamente compatibile con le attività proprie del Dipartimento e non ostacola lo svolgimento delle funzioni istituzionali della struttura;
- SENTITO il Direttore Generale;

delibera

di approvare la proposta di Convenzione per attività conto terzi con la società Chiesi Farmaceutici S.P.A., finalizzata alla ricerca "Evolution of the neuroprotective effect of a soluble small molecule



## Delibera n. 127/2017 del Consiglio di Amministrazione del 26/05/2017

pag. 2/12

in an in vitro model of cerebral ischemia", nel testo sotto riportato;

### **CONTRATTO DI RICERCA Effettivo dal 19 aprile 2017**

**Chiesi Farmaceutici S.p.A.** (di seguito "CHIESI"), con sede in Via Palermo 26/A, Parma, Codice Fiscale e Partita IVA n. 01513360345, in persona del suo Legale Rappresentante Dr. Paolo Chiesi, (di seguito "CHIESI" indistintamente, come "Parte")

### **E**

**Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università degli studi di Urbino "Carlo Bo"**, con sede in Urbino, Via Saffi 2, rappresentato dal Direttore del Dipartimento di Scienze Biomolecolari Prof. Orazio Cantoni autorizzato alla stipula del presente contratto con deliberazione n. .... del Consiglio di Dipartimento del ..... e con deliberazione n. .... del ..... del Consiglio di Amministrazione dell'Università degli Studi di Urbino Carlo Bo (di seguito "UNIVERSITÀ" o, indistintamente, come "Parte"; collettivamente indicate come le "Parti").

### **PREMESSO CHE:**

- (A) CHIESI intende affidare all'UNIVERSITÀ – la quale opera *ratione materiae* ai fini dell'esecuzione del presente Contratto attraverso il Dipartimento di Scienze Biomolecolari (di seguito indicato come "Dipartimento") – l'esecuzione della Ricerca (come di seguito definita);
- (B) l'UNIVERSITÀ, attraverso il suo Dipartimento, possiede le competenze necessarie per l'esecuzione della Ricerca e si è dichiarata disponibile ad effettuare la Ricerca;

### **LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE:**

#### **Articolo 1 – Definizioni**

Ai fini del presente Contratto, i termini successivamente indicati, ove riportati con lettera iniziale maiuscola, avranno il seguente significato, con la precisazione che i termini definiti al singolare devono intendersi come riferiti anche al plurale e viceversa:

- 1.1 "Informazioni Confidenziali": qualunque informazione, dato o conoscenza di natura tecnico-scientifica, commerciale o finanziaria, in qualsiasi forma espressi e/o su qualsiasi supporto memorizzati, che siano stati comunicati da CHIESI all'UNIVERSITÀ nell'ambito del rapporto oggetto del presente Contratto e in ragione di esso, anche quando non specificamente e visibilmente qualificati come "riservati" o "segreti" nonché i risultati della Ricerca.
- 1.2 "Programma Tecnico-Scientifico" ha il significato descritto nell'Articolo 2.1;
- 1.3 "Ricerca": l'attività di ricerca descritta all'Articolo 2.1 del presente Contratto e nei documenti ivi richiamati;
- 1.4 "Responsabile della Ricerca": il soggetto, designato da ciascuna Parte, che agisce come referente nei confronti dell'altra Parte per quanto concerne l'esecuzione del presente Contratto come riportato all'Articolo 3.

#### **Articolo 2 - Oggetto del Contratto**

2.1 CHIESI affida all'UNIVERSITÀ, che accetta alle condizioni di seguito specificate, l'esecuzione di attività di ricerca sul seguente tema:

"Evaluation of the neuroprotective effect of a soluble small molecule in an *in vitro* model of cerebral ischemia (hippocampal organotypic slice cultures)" articolata in una serie di attività concordate tra le Parti e descritte nel programma tecnico-scientifico come dettagliato nell'Allegato A alle-



## Delibera n. **127/2017** del Consiglio di Amministrazione del **26/05/2017**

pag. 3/12

gato al presente Contratto ("Programma Tecnico-Scientifico"). Il Programma Tecnico-Scientifico forma parte integrante ed essenziale del presente Contratto.

2.2 L'UNIVERSITÀ si impegna a svolgere la Ricerca entro la durata del presente Contratto con la massima diligenza e con personale e collaboratori in possesso delle necessarie competenze tecnico-scientifiche nel rispetto (i) della normativa vigente; (ii) delle disposizioni contenute nel presente Contratto; (iii) delle disposizioni del Programma Tecnico-Scientifico, nonché (iv) delle rilevanti disposizioni normative e/o regolamentari e (iii) delle applicabili disposizioni del Codice Etico e di Condotta di CHIESI Farmaceutici S.p.A. (consultabile al sito internet: <http://www.chiesi.com/etica>).

2.3 L'UNIVERSITÀ terrà debitamente informato il Responsabile della Ricerca di CHIESI dello stato di progresso della Ricerca e, su richiesta di CHIESI, provvederà a dare tali informazioni mediante rapporti scritti. A tal fine l'UNIVERSITÀ attraverso il suo Responsabile della Ricerca si impegna ad informare prontamente il Responsabile della Ricerca di CHIESI di ogni problema che dovesse insorgere per l'esecuzione della Ricerca, onde permettere a CHIESI di dare il proprio parere e le proprie raccomandazioni.

2.4 Le Parti potranno concordare per iscritto eventuali modifiche al Programma Tecnico-Scientifico che si rendano necessarie o comunque opportune per il miglior esito della Ricerca o che siano suggerite dai risultati conseguiti nel corso della sua esecuzione.

2.5 Al termine dello svolgimento della Ricerca, l'UNIVERSITÀ fornirà a CHIESI i risultati dettagliati della stessa per consentire a CHIESI di esaminare la congruità e la rispondenza ai contenuti del Programma Tecnico-Scientifico. Nel caso di non congruità CHIESI potrà chiedere all'UNIVERSITÀ eventuali modifiche e integrazioni, che dovranno essere prontamente effettuate, senza alcuna spesa o compenso aggiuntivo a carico di CHIESI o dare luogo ad un rinnovo del Contratto.

### **Articolo 3 - Responsabili della Ricerca**

3.1 CHIESI designa quale Responsabile della Ricerca il Dott. Fabrizio Facchinetti.

3.2 L'UNIVERSITÀ designa quale Responsabile della Ricerca il Prof. Walter Balduini al quale affida la direzione tecnico-scientifica.

3.3 Le Parti potranno in qualunque momento sostituire il Responsabile della Ricerca come sopra designato, dandone tempestivamente comunicazione per iscritto all'altra Parte. L'eventuale sostituzione del Responsabile della Ricerca da parte dell'UNIVERSITÀ dovrà essere approvata dall'UNIVERSITÀ.

### **Articolo 4 - Modalità e luogo di esecuzione della Ricerca**

4.1 Allo scopo di favorire l'attuazione del Programma Tecnico-Scientifico, qualora la Ricerca o parte di essa debba essere svolta presso i locali/laboratori di CHIESI, nonché si renda necessario l'utilizzazione dei macchinari, attrezzature o altri beni di proprietà di CHIESI ivi collocati, le parti, in ragione alle esigenze scientifiche legate allo svolgimento della Ricerca, e fermo restando quando stabilito al successivo Articolo 5, concorderanno di volta in volta le modalità operative di tale programmazione durante lo svolgimento della Ricerca.

4.2 Qualora l'UNIVERSITÀ ritenesse necessario od opportuno che parte del Ricerca venga svolto da terzi, l'UNIVERSITÀ, ottenuto il preventivo consenso scritto di CHIESI, attiverà le procedure necessarie, ai sensi della normativa di Ateneo e sarà in ogni caso responsabile dell'operato dei suddetti terzi nei confronti di CHIESI.

4.3 CHIESI avrà la facoltà di integrare, qualora necessario e in accordo con l'UNIVERSITÀ, gli apporti scientifici dell'UNIVERSITÀ mediante l'intervento presso l'UNIVERSITÀ di propri consulenti, ricercatori e collaboratori.



## Delibera n. 127/2017 del Consiglio di Amministrazione del 26/05/2017

pag. 4/12

### Articolo 5 - Personale

5.1 Ai fini dell'esecuzione del presente Contratto l'UNIVERSITÀ potrà avvalersi della collaborazione del proprio personale, anche non dipendente (ad es. assegnisti di ricerca, borsisti, collaboratori a contratto) e di personale esterno specializzato in relazione al tipo di attività da svolgere nell'ambito della Ricerca.

5.2 Ciascuna Parte provvederà alla copertura assicurativa di legge contro gli infortuni del proprio personale impiegato nello svolgimento delle attività previste dal presente Contratto, in qualsivoglia sede, nonché all'assicurazione per responsabilità civile verso terzi (persone e/o cose).

5.3 Il personale di una Parte che si rechi presso i locali/laboratori dell'altra per l'esecuzione delle attività oggetto del presente Contratto sarà tenuto a uniformarsi ai regolamenti disciplinari e di sicurezza che siano eventualmente in vigore. A tal fine le Parti si impegnano affinché al personale impegnato nelle attività oggetto del presente Contratto vengano fornite dettagliate informazioni sui rischi specifici esistenti nell'ambiente in cui si andrà ad operare incluso l'uso dei macchinari, attrezzature o altri beni di proprietà di CHIESI e sulle misure di prevenzione e di emergenza adottate in relazione alla propria attività.

### Articolo 6 - Durata

6.1 Il presente Contratto è valido ed efficace dalla Data di Efficacia fino al 30/04/2018.

6.2 La durata del presente Contratto potrà essere prorogata su accordo scritto delle Parti, ove ciò sia reso necessario od opportuno in considerazione degli sviluppi della Ricerca e dei risultati ottenuti.

### Articolo 7 - Corrispettivo e modalità di pagamento

7.1 CHIESI si impegna a versare all'UNIVERSITÀ per l'esecuzione della Ricerca un corrispettivo onnicomprensivo pari a € 38.000,00 (trentottomila/00) oltre a IVA come dovuta per legge.

7.2 Il corrispettivo di cui all'articolo precedente sarà versato da CHIESI, a fronte dell'emissione di regolare fattura, nelle seguenti *tranches* di pagamento:

- a) € 11.400,00 (undicimilaquattrocento\_/00) + IVA alla all'approvazione del Programma Tecnico-Scientifico;
- b) € 15.200,00 (quindicimiladuecento\_/00) + IVA entro 6 mesi dalla Data Effettiva a seguito della consegna da parte dell'UNIVERSITÀ e successiva approvazione da parte di CHIESI di una relazione intermedia attestante i risultati e/o il rendiconto tecnico-scientifico delle attività della Ricerca di cui al presente Contratto;
- c) € 11.400,00 (undicimilaquattrocento\_/00) + IVA al termine di tutte le attività della Ricerca previste nel presente Contratto ed a seguito della consegna da parte dell'UNIVERSITÀ e successiva approvazione da parte di CHIESI di una relazione dettagliata finale attestante i risultati della Ricerca di cui al presente Contratto.

7.3 I pagamenti di cui all'articolo precedente dovranno essere effettuati a mezzo bonifico bancario entro 45 (quarantacinque) giorni dal ricevimento della relativa fattura da emettere al verificarsi dei suddetti eventi, sulla quale saranno indicate le attività svolte e la relativa banca d'appoggio e conto corrente.

7.4 In ogni caso, qualora si verificassero ritardi nei pagamenti dei compensi sopra indicati, gli interessi di mora non potranno superare il tasso annuale del 3%.

7.5 CHIESI è a conoscenza che il suddetto corrispettivo, in toto o in parte, potrà essere utilizzato in piena liberalità dall'UNIVERSITÀ per indire specifiche borse di studio di dottorato, assegni di ricerca, o altre forme di retribuzione previste dalla legge 240/2010 del 30.12.2010.

7.6 Gli importi di cui al precedente Articolo 7.1 remunerano e compensano l'UNIVERSITÀ di ogni e qualsiasi onere, spesa, costo, utile, in relazione al completo svolgimento della Ricerca.



## Delibera n. 127/2017 del Consiglio di Amministrazione del 26/05/2017

pag. 5/12

7.7 Qualora, per esigenze di verifica o di messa a punto della Ricerca, CHIESI dovesse far partecipare personale dell'UNIVERSITÀ e/o consulenti, ricercatori o collaboratori, impegnati nello svolgimento della Ricerca ad incontri organizzati in luoghi diversi dalla sede dell'UNIVERSITÀ, CHIESI provvederà direttamente alle spese di viaggio e soggiorno del predetto personale in misura equa e commisurata all'effettiva durata degli incontri stessi.

### **Articolo - 8 Innovazioni e Diritti Brevettabili**

8.1 L'UNIVERSITÀ ai sensi dell'articolo 65 del Decreto Legislativo 10 febbraio 2005, n. 30 espressamente dichiara che l'oggetto del presente Contratto costituisce ricerca finanziata in tutto da CHIESI e di conseguenza l'UNIVERSITÀ cede a CHIESI, in qualità di committente della Ricerca, l'esclusiva proprietà, titolarità e sfruttamento economico senza limiti di spazio, tempo ed uso di tutti gli eventuali diritti di proprietà, industriale ed intellettuale, brevettabili e non brevettabili, derivanti dalla Ricerca fatto salvo il diritto morale riconosciuto agli inventori. Quanto dianzi previsto si applica anche per i risultati non attinenti l'oggetto principale della Ricerca, o inizialmente non previsti, purché essi siano stati raggiunti nell'ambito delle ricerche promosse e/o finanziate da CHIESI.

8.2 A seguito di quanto sopra l'UNIVERSITÀ si impegna a:

- a) dare completa informazione scritta a CHIESI relativamente ad ogni innovazione, brevettabile e/o non brevettabile, entro 30 (trenta) giorni dalla sua identificazione;
- b) consegnare a CHIESI ogni informazione, dato, risultato, disegno, descrizione, sviluppati e/o messi a punto dall'UNIVERSITÀ in forma di report/relazione entro 30 giorni al termine del lavoro;
- c) riconoscere che la titolarità esclusiva di CHIESI su ogni diritto di cui al precedente Articolo 8.1 si estende anche a tutte quelle innovazioni, invenzioni, know-how, miglioramenti che venissero messi a punto o perfezionati anche dopo la conclusione della Ricerca, per un tempo massimo di un anno, purché concepiti durante la durata del presente Contratto.
- d) assistere CHIESI nella stesura della descrizione della domanda di brevetto e/o di ogni altro diritto di proprietà industriale e/o intellettuale.

8.4 L'UNIVERSITÀ si impegna in proprio e garantisce con riferimento ai propri dipendenti, consulenti, ricercatori e collaboratori che verrà fatto tutto quanto necessario, inclusa la firma di ogni relativa documentazione o atto giuridico al fine di consentire a CHIESI di depositare, ottenere, mantenere e far valere in giudizio la relativa domanda di brevetto ed ogni altro diritto di proprietà industriale e/o intellettuale scaturente dall'attività svolta nell'ambito della Ricerca.

8.5 Resta inteso che CHIESI avrà piena facoltà di cedere a terzi e/o a proprie affiliate, in Italia e/o all'estero, sia le innovazioni non brevettabili e altri diritti di proprietà industriale e intellettuale di cui al precedente Articolo 8.1. Tale facoltà include anche il diritto di concedere licenze in Italia e all'estero su tutti i diritti di cui sopra.

8.6 Nel caso in cui le attività oggetto del presente Contratto portassero al deposito di una o più domande di brevetto, le Parti concordano che CHIESI riconoscerà all'UNIVERSITÀ, ancorché sia trasferito a terzi il diritto al deposito di brevetto, un ulteriore corrispettivo pari al 10% del corrispettivo indicato all'Articolo 7 corrispondente ad Euro 3.800 + IVA da erogarsi in due tranches una sola volta al verificarsi dei seguenti eventi:

- a) € 1.900 + IVA, all'atto di deposito della prima domanda di brevetto prioritaria,
- b) € 1.900+ IVA, all'atto della prima concessione di un brevetto Europeo o USA.

CHIESI comunicherà all'UNIVERSITÀ, a mezzo raccomandata A/R ed entro tre mesi dalla loro comunicazione, l'avvenuto deposito della prima domanda di brevetto prioritaria e del primo brevetto concesso, con indicazione della data e del numero della stessa. Ogni spesa di deposito, procedura di ottenimento, mantenimento in vigore e difesa giudiziale relativa alle suddette domande di brevetto sarà a carico di CHIESI.





## Delibera n. 127/2017 del Consiglio di Amministrazione del 26/05/2017

pag. 6/12

I pagamenti di cui al presente articolo dovranno essere effettuati a mezzo bonifico bancario entro 60 (sessanta) giorni dal ricevimento della relativa fattura da emettere al verificarsi dei suddetti eventi, sulla quale dovrà essere indicata la relativa causale nonché la banca d'appoggio e conto corrente.

### Articolo 9 - Pubblicazioni

9.1 Qualora l'UNIVERSITÀ intenda pubblicare e/o presentare (incluso la presentazione per attività tesistiche), in tutto o in parte, i risultati della Ricerca oggetto del presente Contratto dovrà preventivamente ricevere l'autorizzazione scritta di CHIESI.

Al fine di ottenere la suddetta autorizzazione l'UNIVERSITÀ dovrà trasmettere in via riservata a CHIESI la bozza della pubblicazione e/o della presentazione.

A seguito di tale ricezione CHIESI avrà facoltà:

- (a) di comunicare per iscritto all'UNIVERSITÀ, entro 60 (sessanta) giorni dal ricevimento della bozza, quali Informazioni Confidenziali debbano essere rese inaccessibili ai terzi; ovvero
- (b) di richiedere per iscritto all'UNIVERSITÀ, entro 60 (sessanta) giorni dal ricevimento della bozza, che per la pubblicazione e/o la presentazione venga chiesto un periodo di embargo al fine di consentire il deposito da parte di CHIESI di eventuali domande di brevetto e/o procedere con le relative estensioni dirette ad ottenere un titolo di proprietà industriale, considerando che tale periodo, per regolamento universitario, non può essere superiore a trentasei mesi.

9.2 Qualora autorizzata, l'UNIVERSITÀ si impegna a dichiarare all'interno delle eventuali pubblicazioni o presentazioni che i risultati sono stati realizzati nell'ambito del rapporto oggetto del presente Contratto.

### Articolo 10 –Anticorruzione

10.1 Il DIPARTIMENTO dichiara di conoscere e si impegna a rispettare la normativa anticorruzione e la Policy Anticorruzione di Chiesi (consultabile sul sito [http://www.chiesigroup.com/flipbook.php?url=documenti/copertina\\_antibribery\\_policy\\_ita\\_rev010\\_def-copia.pdf](http://www.chiesigroup.com/flipbook.php?url=documenti/copertina_antibribery_policy_ita_rev010_def-copia.pdf)).

10.2 Con riferimento all'esecuzione dei servizi oggetto del presente Contratto, il DIPARTIMENTO si impegna:

- a) Ad astenersi dal dare o promettere denaro, provvigioni, emolumenti o altre utilità, ivi compresi regali, intrattenimenti o qualsiasi altro tipo di beneficio, anche non patrimoniale (salvo si tratti di atti di cortesia di modesto valore), a Pubblici Ufficiali, soggetti privati e/o legali rappresentanti, amministratori o dipendenti di Chiesi (o chiunque agisca in nome, per conto e/o nell'interesse di Chiesi) in violazione della normativa anticorruzione applicabile e oltre i limiti stabiliti dalla Policy Anticorruzione di Chiesi;
- b) In ogni caso, a comunicare senza indugio alla funzione compliance di Chiesi qualsiasi richiesta o donazione o promessa di quanto indicato sub (a), indipendentemente da qualsiasi considerazione in merito alla conformità di tali condotte alle previsioni della Policy Anticorruzione di Chiesi;
- c) Ad astenersi dal concludere accordi direttamente con legali rappresentanti, amministratori e/o dipendenti Chiesi.

Chiesi si impegna a rispettare il codice etico dell'Ateneo e la normativa anticorruzione della pubblica amministrazione (Legge 190/2012, Decreto legislativo 33/2013 e successivi aggiornamenti).

Le parti sono consapevoli che qualsiasi grave violazione della presente clausola, o di parte di essa, costituisce grave inadempimento al Contratto. In presenza di notizie, anche di stampa, circa circostanze di fatto o procedimenti giudiziari da cui possa ragionevolmente desumersi una grave



## Delibera n. 127/2017 del Consiglio di Amministrazione del 26/05/2017

pag. 7/12

violazione della presente clausola, o parte di essa, Chiesi, salvo fatto ogni altro rimedio, si riserva la facoltà di sospendere l'esecuzione del Contratto o di risolverlo unilateralmente ai sensi dell'art. 1456 del Codice Civile.

### Articolo 11 – Obblighi di Segretezza

11.1 Con la sottoscrizione del presente Contratto, l'UNIVERSITÀ si impegna espressamente, per sé e per i propri dipendenti, personale, collaboratori o consulenti ("Rappresentanti") per tutta la durata del presente Contratto e per un periodo di 10 (dieci) anni successivo al termine o alla risoluzione dello stesso:

(a) a non divulgare le Informazioni Confidenziali e a non renderle in alcun modo accessibili a soggetti terzi all'infuori dei Rappresentanti che abbiano ragionevolmente bisogno di conoscerle per lo svolgimento della Ricerca e che siano vincolati da obblighi di confidenzialità almeno equivalenti ai termini imposti nel presente Contratto;

(b) ad impiegare ogni mezzo idoneo, e a porre in essere ogni e qualsiasi atto o attività ragionevolmente necessari, al fine di garantire che le Informazioni Confidenziali non siano liberamente accessibili a soggetti terzi;

(c) a non utilizzare in alcun modo le Informazioni Confidenziali per finalità diverse e ulteriori rispetto a quelle connesse con l'esecuzione del presente Contratto;

(d) a non duplicare, copiare, riprodurre, registrare o diversamente rappresentare, salve le necessità che discendano dall'esecuzione del presente Contratto, o salvo consenso espresso di CHIESI, con ogni e qualunque mezzo una o più Informazioni Confidenziali;

(e) a restituire o distruggere immediatamente, dietro richiesta scritta di CHIESI ogni e qualsiasi file, atto, documento, elenco, registro, rapporto, nota, disegno, schema, scheda, lettera ed ogni altro materiale, comprese le loro eventuali copie o riproduzioni, contenenti una o più Informazioni Riservate, sempre che non vi sia un obbligo di legge che ne prescriva la conservazione;

(f) a restituire o distruggere immediatamente (a richiesta di CHIESI), al termine o alla risoluzione del presente Contratto, ogni e qualsiasi file, atto, documento, elenco, registro, rapporto, nota, disegno, schema, scheda, lettera ed ogni altro materiale, comprese le loro eventuali copie o riproduzioni, contenenti una o più Informazioni Confidenziali, sempre che non vi sia un obbligo di legge che ne prescriva la conservazione.

11.2 Sono fatte salve, rispetto a quanto disposto nell'articolo precedente le Informazioni Confidenziali:

(a) comunicate da CHIESI all'UNIVERSITÀ che siano espressamente destinati da CHIESI alla pubblicazione o comunque alla diffusione tra il pubblico o già di pubblico dominio;

(b) comunicate dall'UNIVERSITÀ a che siano già di pubblico dominio o siano comunque già liberamente accessibili da parte di soggetti terzi;

(c) che, in qualunque momento, divengono di pubblico dominio o comunque liberamente accessibili da parte di soggetti terzi, a condizione che la loro divulgazione o la loro accessibilità non siano causati da fatto illecito dell'UNIVERSITÀ o di CHIESI e dei suoi Rappresentanti;

(d) alle quali CHIESI ne abbia diritto fornisca il consenso scritto alla loro diffusione o alla loro libera accessibilità e solo nei limiti, nei termini e alle condizioni a cui tale consenso viene effettivamente prestato;

(e) che l'UNIVERSITÀ possa dimostrare di essere state in suo legittimo possesso in un momento antecedente a quello in cui gli sono state comunicate da CHIESI in cui essa ne sia venuta comunque a conoscenza nel corso ed in virtù del rapporto di collaborazione;

(f) che l'UNIVERSITÀ possa dimostrare essere in suo legittimo possesso indipendentemente dal rapporto di collaborazione;

(g) che l'UNIVERSITÀ sia tenuta a comunicare o a rendere accessibili in adempimento di norme di legge o regolamento nonché di un ordine impartito dalla pubblica Autorità, nei limiti, nei termini,



## Delibera n. **127/2017** del Consiglio di Amministrazione del **26/05/2017**

pag. 8/12

nelle forme e in relazione ai soli destinatari cui l'UNIVERSITÀ stessa sia effettivamente tenuta a comunicarle o a renderle accessibili a condizione che l'UNIVERSITÀ informi prontamente CHIESI prima di ogni divulgazione della relativa richiesta di divulgazione fornendone i relativi dettagli.

### **Articolo 12 - Responsabilità**

12.1 L'UNIVERSITÀ assolverà l'incarico affidatogli con gestione a proprio rischio ed autonoma organizzazione, secondo le pattuizioni contenute nel presente Contratto, in conformità alle norme di legge e alle disposizioni tecnico-scientifiche contenute nel Programma Tecnico-Scientifico.

L'UNIVERSITÀ solleva CHIESI e, quindi, la tiene indenne:

- a) da ogni responsabilità per eventuale inosservanza di disposizioni del presente Contratto e/o di legge imputabile all'UNIVERSITÀ;
- b) da ogni responsabilità o onere o remunerazione di qualsiasi tipo nei confronti del proprio personale, consulenti, ricercatori e/o collaboratori che vengano chiamati dall'UNIVERSITÀ alla realizzazione della Ricerca;
- c) da ogni domanda e pretesa del proprio personale e/o consulenti, ricercatori e collaboratori in relazione alle disposizioni della vigente legge brevetti, compatibilmente a quanto espresso all'Articolo 8.

12.2 CHIESI, da parte sua, solleva l'UNIVERSITÀ da ogni responsabilità civile per ogni eventuale inosservanza di disposizioni di legge imputabili a CHIESI.

### **Articolo 13 - Forza maggiore**

13.1 Una Parte non sarà responsabile nei confronti dell'altra per i ritardi o per la mancata esecuzione delle proprie obbligazioni dovuti in via diretta o indiretta a circostanze che siano fuori dal proprio controllo (e.g.: caso fortuito, sospensione dei lavori imposta dalla pubblica autorità, ecc.), non siano ragionevolmente prevedibili alla data di sottoscrizione del presente Contratto e in relazione alle quali la Parte non abbia ragionevolmente alcuna possibilità di impedirne il verificarsi.

13.2 Nei casi di cui all'articolo precedente la Parte interessata ha l'obbligo di notificare tempestivamente l'evento o la circostanza impeditivi all'altra Parte. Nel caso l'evento si protragga per un periodo continuato di 30 giorni, entrambe le Parti potranno recedere dal presente Contratto.

### **Articolo 14 - Inadempimento**

14.1 Le Parti si riservano il diritto di risolvere il Contratto in caso di inadempimento degli obblighi dell'altra Parte salvo che all'inadempimento non venga posto rimedio in forma specifica entro 30 (trenta) giorni dalla data della sua contestazione mediante lettera raccomandata a.r. alla Parte che vi ha dato causa.

### **Articolo 15 - Recesso**

15.1 CHIESI potrà liberamente recedere dal presente Contratto, con preavviso scritto non inferiore a 30 (trenta) giorni, mediante comunicazione da inviarsi tramite lettera raccomandata con avviso di ricevimento al recapito di cui all'Articolo 19 del presente Contratto.

15.2 Nel caso in cui CHIESI eserciti il diritto di recesso (i) CHIESI corrisponderà all'UNIVERSITÀ la parte di corrispettivo dovuto per le attività di Ricerca già effettuate dall'UNIVERSITÀ, nonché l'importo delle spese documentate già sostenute e/o impegnate per la Ricerca e non cancellabili, fino al momento del ricevimento della comunicazione di recesso (ii) l'UNIVERSITÀ sarà tenuta a restituire a CHIESI la parte di corrispettivo già versata, sempre che l'UNIVERSITÀ non abbia già eseguito una parte dell'attività di Ricerca nel qual caso l'UNIVERSITÀ sarà tenuta a restituire a CHIESI la sola parte di corrispettivo già versata decurtata dalla corrispettivo relativo all'attività di Ricerca già eseguita dall'UNIVERSITÀ e le relative spese, entrambe debitamente documentate.





## Delibera n. 127/2017 del Consiglio di Amministrazione del 26/05/2017

pag. 9/12

15.3 Alla data di recesso o risoluzione per qualsiasi causa del presente Contratto, l'UNIVERSITÀ dovrà provvedere alla restituzione dei beni, documenti, anche in fotocopia, ecc. in possesso dell'UNIVERSITÀ di proprietà di CHIESI, restando comunque salvo il diritto di CHIESI di pretendere dall'UNIVERSITÀ l'invio di tutta la documentazione generata nell'ambito della Ricerca e di quant'altro di esclusiva proprietà di CHIESI.

15.4 Dopo la data di recesso o risoluzione per qualsiasi causa del presente Contratto resteranno comunque pienamente in vigore le obbligazioni delle Parti previste dagli articoli: 8, 9, 10 e 11.

### **Articolo 16 - Trattamento dei dati personali**

16.1 Le Parti, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 13, co. 2, del D. Lgs. n. 196/2003, si danno reciprocamente atto di essere a conoscenza di tutti gli elementi indicati al co. 1 della medesima disposizione di legge.

Ciascuna delle parti consente espressamente all'altra di comunicare i propri dati a terzi, qualora tale comunicazione sia necessaria in funzione degli adempimenti diretti e obblighi di legge connessi all'esecuzione della presente convenzione, ovvero renda più agevole la gestione dei rapporti dallo stesso derivanti.

### **Articolo 17 - Legge applicabile**

17.1 L'interpretazione e l'esecuzione del presente Contratto, nonché i rapporti tra le Parti derivanti dallo stesso, sono regolati dalla legge italiana, con esclusione dell'applicazione delle norme di diritto internazionale privato di tale ordinamento giuridico.

### **Articolo 18 - Controversie**

18.1 Ogni controversia nascente da o comunque connessa con quanto previsto nel presente Contratto, ivi inclusa, a titolo meramente esemplificativo e non tassativo, qualunque controversia relativa all'esistenza, la validità, l'interpretazione e l'efficacia dello stesso, sarà devoluta alla competenza esclusiva del Foro di Parma.

### **Articolo 19 - Interpretazione del Contratto**

19.1 Le rubriche delle clausole del presente Contratto sono da intendersi come puramente indicative e non potranno essere interpretate in senso contrario o contrastante al contenuto della clausola cui si riferiscono.

### **Articolo 20 - Comunicazioni**

20.1 Ogni comunicazione relativa a o comunque connessa con l'esecuzione del presente Contratto dovrà essere effettuata utilizzando i seguenti recapiti:

Per CHIESI:

Fabrizio Facchinetti, Corporate Pre-Clinical R&D, Chiesi Farmaceutici S.p.A., Largo F. Belloli 11/A, 43122 Parma, Italy. Email, [f.facchinetti@chiesi.com](mailto:f.facchinetti@chiesi.com), Tel+39-0521-279215

Per l'UNIVERSITÀ

Walter Balduini, Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Via S. chiara 27, 61029 Urbino. Email, [walter.balduini@uniurb.it](mailto:walter.balduini@uniurb.it); tel. 0722 303526

20.2 La variazione dei recapiti indicati all'articolo precedente dovrà essere tempestivamente comunicata all'altra Parte. Fino all'avvenuta comunicazione della variazione, le comunicazioni inviate ai recapiti precedentemente indicati si avranno per validamente effettuate.

### **Articolo 21 - Clausola generale**

21.1 Il presente Contratto sostituisce, ad ogni effetto, ogni precedente accordo o intesa tra le Parti con riferimento al suo oggetto, scritti o orali che siano.



Delibera n. **127/2017** del Consiglio di Amministrazione del **26/05/2017**

pag. 10/12

21.2 Qualsiasi modifica al presente Contratto sarà valida ed efficace solo ove stipulata per iscritto e a seguito della sottoscrizione delle Parti.

21.3 Il presente Contratto, così come i relativi crediti, non potranno essere ceduti né comunque trasferiti a terzi, senza preventivo consenso scritto di CHIESI.

21.4 Per quanto non eventualmente previsto nel presente Contratto le Parti si impegnano a instaurare delle trattative al fine di definire secondo buona fede gli aspetti che vengano di volta in volta in rilievo.

**Articolo 22 - Invalidità o inefficacia parziale del Contratto**

22.1 Qualora una o più clausole del presente Contratto siano dichiarate nulle, annullabili, invalide o comunque inefficaci, in nessun caso tale nullità, annullabilità, invalidità o inefficacia avrà effetto sulle restanti clausole del Contratto, dovendosi intendersi le predette clausole come modificate, in senso conforme alla presunta o presumibile comune intenzione delle Parti, nella misura e nel senso necessari affinché esse possano essere ritenute valide ed efficaci.

**Articolo 23 - Registrazione e spese**

23.1 Il presente Contratto sarà registrato in caso d'uso a cure e spese della Parte interessata.

\*\*\*

Il presente Contratto è il risultato della negoziazione intercorsa tra le Parti ed è stato da queste congiuntamente redatto in n. 2 esemplari originali che le Parti medesime, sottoscrivendo il presente documento, dichiarano di approvare in ogni sua parte e per intero.

<b>Per Chiesi Farmaceutici S.p.A.</b>	<b>Per Università degli Studi di Urbino "Carlo Bo" – Dipartimento di Scienze Biomolecolari</b>
Nome: Dr. Maurizio Civelli Carica: Corporate Preclinical, Head	Nome: Prof. Orazio Cantoni Carica: Direttore
	<b>Responsabile della Ricerca</b>
	Nome: Prof. Walter Balduini Carica: Professore Associato, Responsabile della Sezione di Farmacologia e Farmacognosia

**Allegato A**

**RESEARCH PROGRAM**

**Evaluation of the neuroprotective effects of a soluble small molecule in an *in vitro* model of cerebral ischemia (hippocampal organotypic slice cultures)**

**1. Background**

In the previous project entitled "Neuroprotective effect of melatonin in rat hippocampus organotypic slice cultures subjected to oxygen-glucose deprivation", we demonstrated that melatonin reduced in a dose-dependent manner oxygen-glucose deprivation (OGD)-induced cell death in hippocampal slice cultures of neonatal rats. We also showed that the effect of melatonin was addi-



## Delibera n. 127/2017 del Consiglio di Amministrazione del 26/05/2017

pag. 11/12

tive to hypothermia. These results were reported in our final report, and presented at the meeting held in Parma in June 2016. In this project, we will use the same model of rat organotypic hippocampal slices exposed to oxygen-glucose deprivation (OGD) to investigate the protective effects of the small molecule CHI-170166.

### 2. Aim of the study

The aim of this project is to investigate the neuroprotective effects of CHI-170166 in rat hippocampus organotypic slice cultures subjected to oxygen-glucose deprivation. CHI-170166 is a small water-soluble molecule (>15 mg/mL) with a Molecular Weight of 284. This molecule is supposed to reduce mitochondrial reactive oxygen species production and the activation of apoptotic pathways and thus it is supposed to possess neuroprotective effects.

### 3. Specific activities:

**Part 1.** The neuroprotective effects of CHI-170166 will be examined in slices exposed to OGD by assessing at least five ascending concentrations of CHI-170166 (between 1-100  $\mu$ M). Melatonin (100  $\mu$ M), that was previously demonstrated protective effects in this model, will be used as positive control. Drugs will be tested at different time points after OGD (0, 30, 60 and 90 min) in order to identify a therapeutic window for their administration. The protective effect will be tested after 24 hours; this time-point was previously used to assess the protective effect of melatonin.

**Part 2:** If CHI-170166 will result neuroprotective within the range of concentrations utilized when incubated at 37°C, it will be tested at selected concentrations in a hypothermic condition (33°C, 6 hours), as previously described for melatonin in our previous project. The aim is to assess whether the neuroprotective effects of CHI-170166 and hypothermia are additive.

### 3. Methods

#### Organotypic slice cultures

Organotypic hippocampal slice cultures will be prepared according to the method of Stoppini et al. (*J Neurosci Methods* 1991; 37:173-182) with some modifications (Frozza et al., *Neurochem Res* 2009; 34:295-303). Briefly, 400  $\mu$ m thick hippocampal slices will be prepared from 7-days-old Wistar rats (Charles River) using a McIlwain Tissue Chopper and will be separated in ice-cold Hanks balanced salt solution (HBSS) composed of (mM): glucose 36, CaCl<sub>2</sub> 1.26, KCl 5.36, NaCl 136.89, KH<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.44, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.34, MgCl<sub>2</sub> 0.49, MgSO<sub>4</sub> 0.44, HEPES 25; Fungizone 1% and gentamicin 0.1 mg/mL, pH 7.2. The slices will be placed on Millicell culture inserts and the inserts will be transferred to a 6-well culture plate. Each well containing 1 mL of culture medium consisting of 50% MEM, 25% HBSS, 25% heat inactivated horse serum supplemented with (mM, final concentration): glucose 36, HEPES 25 and NaHCO<sub>3</sub> 4; Fungizone 1% and gentamicin 0.1 mg/mL, pH 7.3. Organotypic cultures will be maintained in a humidified incubator gasified with a 5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub> atmosphere at 37°C for 2 weeks before the beginning of the experiments. Culture medium will be changed three times a week. All animal procedures will be submitted for approved to the local Animal Care Committee, in accordance with the Italian regulation for the care and use of laboratory animals (according to the EU Directive 2010/63/EU).

#### Simulation of Ischemia with in vitro Oxygen–Glucose Deprivation (OGD and Hypothermia induction)

In vitro ischemia will be simulated by anoxia combined with glucose-free media (oxygen–glucose deprivation, OGD). Before hypoxia, the slices will be washed three times with glucose-free Hank's balanced salt solution. The cultures will be then placed for 45 min into a 2 l air-tight Billups-Rothenberg Modular Incubator chamber (Del Mar, CA) through which 95% N<sub>2</sub>–5% CO<sub>2</sub> gas, preheated to 37°C, will be passed at 5–10 l/min. The temperature of the chamber will be kept at 37°C by both passing preheated gas through the chamber and by placing a heat lamp over the



## Delibera n. 127/2017 del Consiglio di Amministrazione del 26/05/2017

pag. 12/12

chamber. The temperature inside the chamber will be monitored with a thermocouple thermometer. After 10 min of gas flow, the chamber will be sealed and placed in a 37°C incubator. The partial pressure of oxygen will be less than 0.2 mmHg, measured with a Clark-type oxygen electrode. After the injury, the culture tray will be removed from the chamber, the anoxic glucose-free Hank's balanced salt solution will be aspirated from the wells, and standard (oxygenated) slice culture media will be added and slice cultures will be incubated herein until use, or, in the hypothermia experiments, were left 1 h at 37° and then transferred to 33°C for 6 hours as previously reported (Allard et al., *Hippocampus* 2014).

### Injury assessment

Cell damage will be assessed by fluorescent image analysis of propidium iodide (PI) uptake. PI is a polar compound that is impermeable to an intact cell membrane, but it penetrates damaged cells and binds to nuclear DNA to generate a bright red fluorescence. Two hours before the end of the period of incubation with CHI-170166 or vehicle, 5 µM of PI will be added and slices incubated for further 2 hours. Cultures will be then observed with a Olympus BX-51 microscope using a standard rhodamine filter set (490/590 nm). Images will be captured and analyzed using J-Image Software ([www.imagej.nih.gov](http://www.imagej.nih.gov)). After capture of images, the area where PI fluorescence (transformed in pixels) will be detectable above the background and analyzed through the division of PI fluorescence by the total area of the slice. The PI intensity, meaning cell death, will be expressed as a percentage of fluorescence:

$$\text{Cell death (\%)} = F_d/F_o \times 100$$

Where  $F_d$  is the uptake fluorescence of dead area of slices and  $F_o$  is the total area of each slice.

### Statistical analysis

One-way analysis of variance (ANOVA) will be applied to determine statistical differences between experimental groups. Analysis will be performed with PRISM GRAPH PAD (v4.0, Graph Pad Software Inc., San Diego, CA, USA). Values will be expressed as mean  $\pm$  S.E.M. Differences between mean values will be considered statistically significant when  $P < 0.05$ .

## 4. Requested Budget

A) Co-financing research grant	20.500
B) Experimental animals and consumables (animals; animal housing; modular incubator chamber; gases; buffers; probes; specific plastic and glassware).	14.500
C) Overheads	3.000
<b>Total</b>	<b>38.000+IVA</b>