

## CARACTERIZACIÓN DE LA CARPETA DE PATENTES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR Y SU ESTRATEGIA DE EXTENSIÓN PARA CUATRO DE SUS PRODUCTOS

### CHARACTERIZATION OF THE PATENT FOLDER OF THE CENTER FOR MOLECULAR IMMUNOLOGY AND ITS EXTENSION STRATEGY FOR FOUR OF ITS PRODUCTS

Lien López Matilla<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-5485-3357>

Kalet León Monzón<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-3709-7091>

<sup>1</sup> Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba, [lien@cim.sld.cu](mailto:lien@cim.sld.cu), [kalet@cim.sld.cu](mailto:kalet@cim.sld.cu)

*Recibido: 24/08/2020*

*Aceptado: 7/10/2020*

#### Resumen

Las patentes son uno de los activos más importantes de las empresas biotecnológicas. El objetivo de este trabajo es realizar una caracterización de la carpeta de patentes del Centro de Inmunología Molecular, así como la estrategia desarrollada para extender la vida de las patentes de sus productos innovadores que se encuentran en comercialización y de dos en evaluación clínica. La información se obtuvo a partir de la Base de Datos de Patentes del Centro de Inmunología Molecular y fue procesada en Excel 2016. Las invenciones se clasificaron en distintas categorías y se hizo un análisis del tiempo de desarrollo de los productos evaluados. Se comprobó que el Centro de Inmunología Molecular tiene una carpeta de patentes que responde a su misión y realiza una gestión pro-activa de la misma. Se debe reforzar la gestión de la extensión de la vida de las patentes de los productos en evaluación clínica estudiados.

**Palabras clave:** patentes, biotecnología, extensión, cáncer, invención

#### Abstract

Patents are important assets for biotech organizations. The goal of this work is to characterize the patent portfolio of Center of Molecular Immunology as well as the developed strategy in order to extend the patent life of its innovative products in commercialization and two products under clinical evaluation were evaluated. The data were obtained from the Center of Molecular Immunology Patent

database and was processed in Excel 2016. The inventions were classified in different categories and an analysis of the development time of the products under evaluation was performed. The patent portfolio of Center of Molecular Immunology is in correspondence with the mission of this Company and a proactive management of said portfolio is performed. In addition, the patent life management of the two products in development evaluated in this study must be reinforced.

**Keywords:** patents, biotechnology, extension, cancer, invention

### Introducción

Uno de los principales objetivos de una empresa biotecnológica es ser la primera en el mercado con nuevos productos o procesos, con el fin de garantizar la libertad de operación, excluir a los competidores y lograr la mayor penetración del mercado.<sup>1,2,3</sup> La industria biotecnológica es intensiva en I+D y depende de inversiones centradas en los gastos en esta área donde se producen fundamentalmente las invenciones. Estas invenciones se protegen por distintas formas de propiedad intelectual (PI) pero la modalidad de patentes, es la que más fortaleza brinda a este tipo de industria al permitir excluir a terceros de hacer, usar, vender o importar la invención que se reclama en las reivindicaciones del documento de patente.<sup>4,5</sup>

Las patentes biotecnológicas desempeñan un papel importante al permitir que las empresas desarrollen sus productos, debido a que los derechos de PI conferidos por una patente durante un período de 20 años, brindan la oportunidad de recuperar la inversión realizada en el desarrollo de la invención patentada, el lanzamiento de nuevos productos en el mercado, la concesión de licencias o la transferencia de dichos derechos a otras empresas. Por lo tanto, las patentes son uno de los activos más importantes que poseen las empresas biotecnológicas y la explotación de sus derechos, es necesaria para crear más oportunidades en el mercado, proporcionando un incentivo para la innovación y desempeñando un papel importante en las decisiones de inversión en el sector.<sup>6,7</sup>

Normalmente se requieren muchos años hasta que se obtiene una autorización de comercialización, con la consecuencia de que solo quedan unos pocos años de protección por patente para recuperar la inversión y obtener un beneficio.<sup>8,9</sup> En general, se entiende que la protección por patentes más sólida es proporcionada por aquellas que protegen la composición de materia del producto, seguido de patentes que cubren formulaciones del mismo. Desafortunadamente, debido a que las invenciones de composición de materia y formulaciones originales generalmente ocurren temprano en el largo ciclo de desarrollo de un nuevo medicamento, la vida de patente disponible después de que el producto llegue al mercado para la composición más valiosa puede ser muy corta, en comparación con el tiempo y la inversión requeridos para llevar el producto al mercado.<sup>10,11</sup> Por lo tanto, después de la presentación de una primera solicitud de patente, deberían preverse y solicitarse otras solicitudes de patente más específicas, que también abarcan el producto comercial previsto y cada solicitud de patente puede presentarse en un momento diferente.<sup>12,13</sup>

El Centro de Inmunología Molecular (CIM) es una empresa biotecnológica perteneciente a la Organización Superior de Dirección Empresarial BioCubaFarma que tiene como misión obtener y producir nuevos biofármacos para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades crónicas no transmisibles y generar aportes a la economía del país para hacer la actividad científica económicamente

sostenible. El CIM, cuenta con una sólida carpeta de patentes. El objetivo de este artículo es realizar una caracterización de la carpeta de patentes del CIM así como la estrategia desarrollada para extender la vida de las patentes de sus productos innovadores líderes que se encuentran en comercialización y de dos de los que se encuentran en evaluación clínica.

## **Materiales y Métodos**

### ***Caracterización de la carpeta de Patentes del CIM***

La información se obtuvo de la Base de Datos de Patentes del CIM y se procesó en Excel 2016. Se clasificaron las invenciones en distintas categorías, para ello se tuvo en cuenta como número de invenciones, el número de patentes presentadas en Cuba. Se analizaron las invenciones presentadas desde 1992, año que se presentó la primera, hasta el mes de junio de 2020. Se clasificaron en base a su estado de actividad en:

- Expirada
- Abandonada
- Activa

Las invenciones activas se clasificaron de acuerdo a:

- Cantidad total de registros solicitados o concedidos.
- Tipo de producto biotecnológico que protegen: anticuerpos monoclonales (AcMs), vacunas terapéuticas u otros productos.
- Indicación terapéutica: cáncer, enfermedades crónicas no transmisibles o enfermedades infecciosas.
- Tipo de patentes: producto, método manufactura, método de selección de pacientes, segundos uso médicos, formulación, combinación o método de tratamiento.

Se realizó un análisis de la cantidad de invenciones presentadas desde el 2016 hasta Mayo de 2020 y el tipo de producto que protegen.

### ***Estrategia para la extensión de la protección por patentes para productos innovadores del CIM***

Se realizó un análisis histórico del tiempo de desarrollo de los productos innovadores del CIM mediante el tiempo transcurrido desde el descubrimiento inicial, marcado por la fecha de presentación de la primera patente en Cuba, y el inicio de la investigación clínica. Además, se colectó la información de todas las invenciones relacionadas con estos productos. Adicionalmente en el caso de los productos registrados se midió el tiempo transcurrido desde el inicio de la investigación clínica y la obtención del registro sanitario ante el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), que es la Agencia Reguladora Cubana.

Se analizó la estrategia de PI y se calculó el tiempo promedio entre la presentación de cada solicitud de patente para dos de los productos innovadores registrados por el CIM y comercializados actualmente y dos en investigación clínica. Específicamente los productos registrados estudiados fueron la vacuna CIMAvax-EGF y el AcM nimotuzumab. La vacuna CIMAvax-EGF induce la producción de

anticuerpos contra el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y está registrada en Cuba desde el año 2008 para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. El nimotuzumab reconoce al receptor del EGF y está registrado en Cuba desde el año 2002 para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, gliomas, y carcinoma de páncreas. El AcM humanizado comúnmente denominado 14F7 y que reconoce al gangliósido N-glicolil GM3 el cual se encuentra sobre-expresado en tejidos tumorales fue uno de los productos en evaluación clínica estudiado. El otro producto en evaluación clínica analizado fue una Muteína de la IL-2, a la que comúnmente llamamos Muteína de IL-2 no alfa y que se caracteriza por poseer de cuatro a cinco mutaciones en la secuencia primaria de la IL-2 que le permiten mostrar una activación preferencial de las linfocitos T CD8+ y células NK en relación con los linfocitos T reguladores.

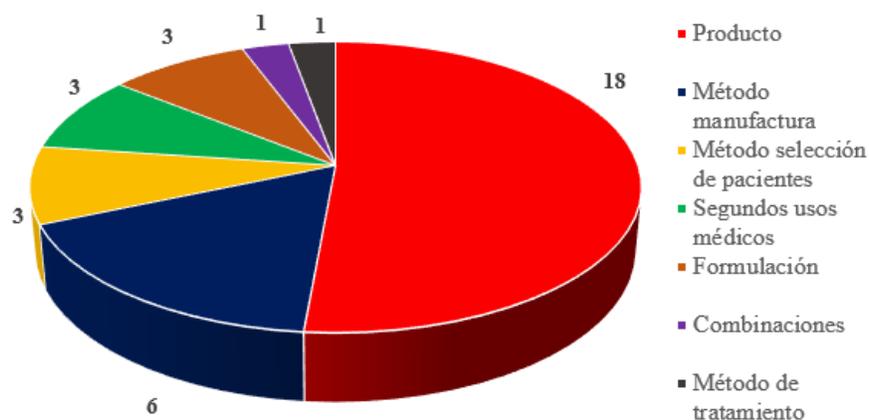
## Resultados

### *Caracterización de la carpeta de Patentes del CIM*

Como resultado de la clasificación de la carpeta de patentes se encontró que el CIM ha acumulado un total de 65 invenciones desde el año 1992, de ellas actualmente hay 34 activas, 11 han expirado y 20 se han abandonado. Esta carpeta de patentes tiene un total de 722 registros de patentes, de ellos 447 están concedidos y 275 en estado de solicitud, para 62% de concesión. Según el tipo de producto que protegen se obtuvo que la mayor cantidad de invenciones (14) corresponden a AcMs, otro grupo de 11 invenciones corresponden a vacunas terapéuticas para cáncer y 10 a otros productos.

Según la indicación terapéutica se encontró que la mayor cantidad de invenciones activas se relacionan con cáncer (27), mientras que 7 se corresponden con indicaciones terapéuticas del campo de las enfermedades crónicas no trasmisibles y 1 con enfermedades infecciosas.

La **Figura 1** muestra que la mayor cantidad de invenciones de la carpeta de patentes del CIM corresponde a patentes que cubren la composición de materia del producto además, existen otros tipos de patentes que protegen métodos de manufactura, métodos de selección de pacientes, segundos usos médicos, nuevas formulaciones, combinaciones y métodos de tratamiento.



**Figura 1.** Cantidad de invenciones activas del CIM según tipo de patentes

**Fuente:** Elaboración propia

## CARACTERIZACIÓN DE LA CARPETA DE PATENTES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR Y SU ESTRATEGIA DE EXTENSIÓN PARA CUATRO DE SUS PRODUCTOS

La **Tabla 1** muestra que en los últimos cinco años se continúan presentando nuevas invenciones con un promedio de dos por año. De estas nuevas invenciones dos se relacionan con vacunas terapéuticas, tres con AcM y ocho con otros tipos de productos.

**Tabla 1.** Cantidad de nuevas invenciones presentados por el CIM en los últimos cinco años

Año	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Cantidad de invenciones</b>	2	4	2	3	2

**Fuente:** Elaboración propia

### *Estrategia para la extensión de la protección por patentes para cuatro de los productos del CIM*

El análisis histórico del tiempo de desarrollo de los productos innovadores del CIM, se muestra en la **Tabla 2**, en la misma se computan los tiempos reales que tomó en cada producto transitar por las diferentes fases.

**Tabla 2.** Análisis histórico del tiempo de desarrollo de los productos innovadores del CIM

Producto	Año prioridad invención original	Año prioridad última invención presentada	No. de invenciones	Año inicio clínica	$\Delta T$ años	Año registro sanitario	$\Delta T$ años	Año en que expira patente	Años exclusividad
nimotuzumab	1994	2019	6	1998	4	2002	4	2039	12, 37 <sup>1</sup>
CIMAvax-EGF	1993		5	1995	2	2008	13	2040	5, 32 <sup>1</sup>
itolizumab	1995	2020	6	2002	7	2012	10	2040	3, 28 <sup>1</sup>
Vaxira	1997	2012	4	1999	2	2013	14	2031	4, 28 <sup>1</sup>
Glicovax	1993	2012	3	1997	4	NP	NP	2031	NP
VSSP adyuvante	2000	2017	2	2003	3	NP	NP	2037	NP
Vacuna HER-1	2000	2017	2	2009	9	NP	NP	2037	NP
AcM 14F7	2003	2015	2	2019	16	NP	NP	2035	NP
Mutefina de IL2 no-alfa	2010	2018	4	2020	10	NP	NP	2038	NP
AcM P3R99	2009	2009	1	NP	NP	NP	NP	2029	NP
Mutefina de IL2 no gamma	2009	2016	2	NP	NP	NP	NP	2036	NP
Mutefina TGF $\beta$	2012	2012	1	NP	NP	NP	NP	2032	NP
VSSP inmunomodulador	2017	2017	1	2019	NP	NP	NP	2037	NP

**Fuente:** Elaboración propia



## CARACTERIZACIÓN DE LA CARPETA DE PATENTES DEL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR Y SU ESTRATEGIA DE EXTENSIÓN PARA CUATRO DE SUS PRODUCTOS

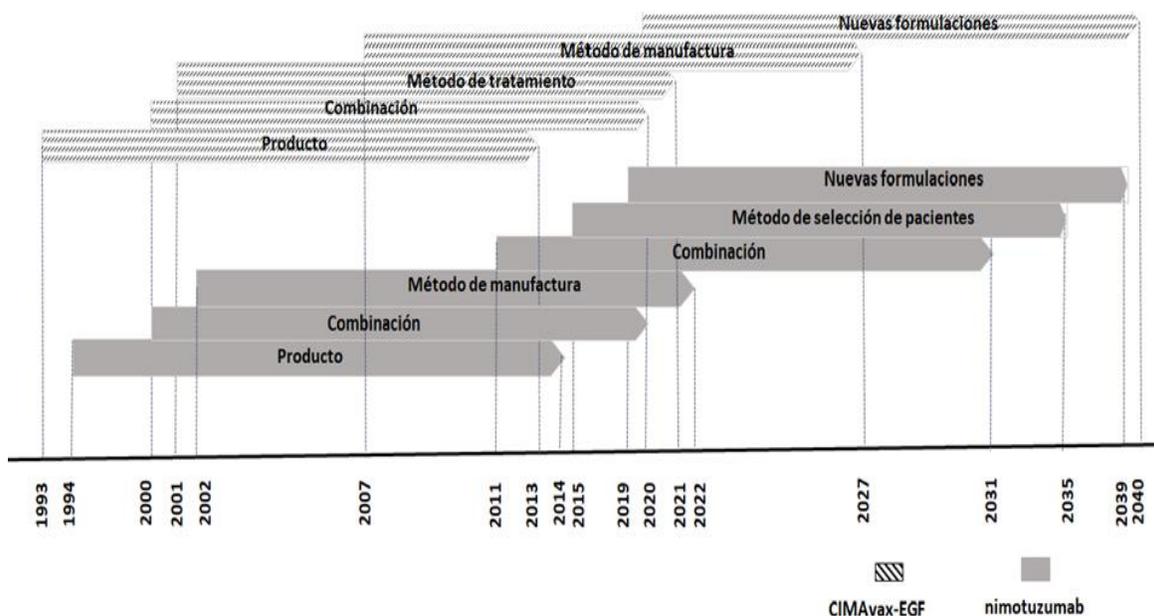
NP: No procede y <sup>1</sup> Años de extensión de la exclusividad teniendo en cuenta la fecha de expiración de la última invención presentada

A partir de la **Tabla 2** se observa que solo cuatro de los productos innovadores del CIM han completado su ciclo hasta llegar al registro sanitario. De los productos con registro, el nimotuzumab es el único que logró obtenerlo en menos de 10 años, el resto lo obtuvo cuando solo restaban cuatro años como promedio para el vencimiento de la patente original. Hay otro grupo que a pesar de haber iniciado la fase clínica hace más de 15 años aún no han obtenido el registro y otro grupo que tiene una patente presentada hace más de 10 años y todavía no han iniciado ningún ensayo clínico. De manera general, se observa una tendencia a un alargamiento en el ciclo de desarrollo de nuevos productos en el CIM.

En el caso específico de los productos en comercialización analizados, el nimotuzumab tuvo un ciclo de desarrollo de 8 años y el de CIMAvax-EGF fue de 15 años. Se puede predecir que los ciclos de desarrollo del AcM 14F7 y de la Muteína de IL2 no-alfa, resultarán más largos que los de los productos en comercialización evaluados, teniendo en cuenta que el tiempo transcurrido entre la presentación de la patente original y el inicio del ensayo clínico es superior en ambos casos a los obtenidos para los productos registrados analizados.

### *Estrategia para la extensión de la protección por patentes para los productos innovadores del CIM evaluados*

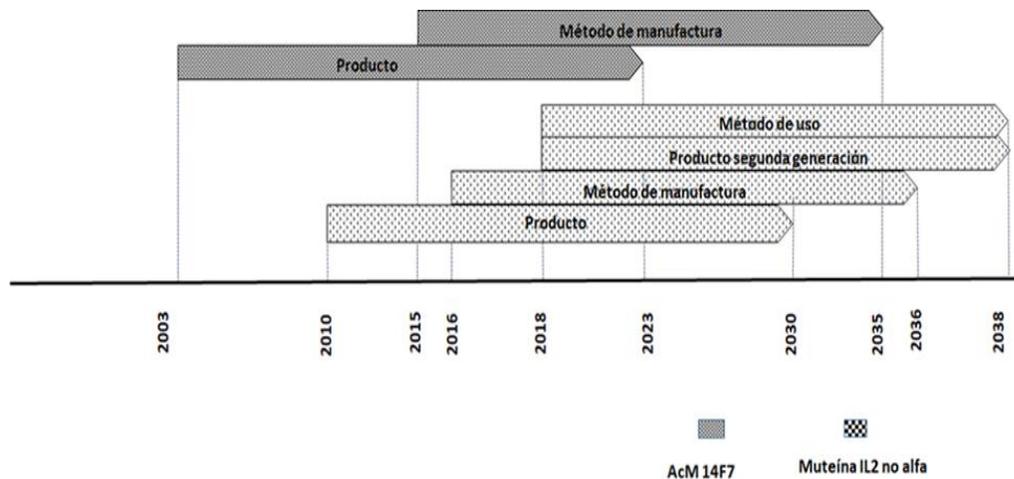
La **Figura 2** muestra cómo se ha producido en el tiempo la extensión de la PI del nimotuzumab y de CIMAvax-EGF y los diferentes tipos de patentes presentadas en relación con ambos productos.



**Figura 2.** Extensión temporal de la protección por patentes para los productos CIMAvax-EGF y nimotuzumab

**Fuente:** Elaboración propia

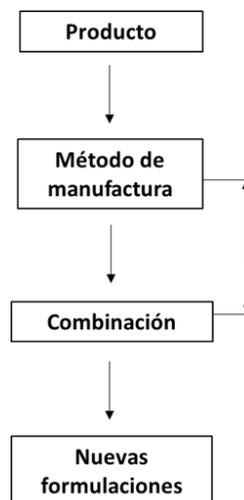
La **Figura 3** muestra cómo se ha producido el tiempo de extensión de la PI para los productos AcM 14F7 y Muteína de IL2 no alfa y los diferentes tipos de patentes presentadas en relación con los mismos.



**Figura 3.** Extensión temporal de la protección por patentes para los productos AcM 14F7 y Muteína de IL2 no alfa

**Fuente:** Elaboración propia

Basado en la información que se muestra en las **Figura 2** y **Figura 3**, se propone un esquema general que puede ser empleado como estrategia de extensión de la protección por patentes para otros productos innovadores en desarrollo del CIM y que se ilustra en la Figura 4.



**Figura 4.** Propuesta de estrategia para la extensión de la protección por patentes para los productos innovadores en desarrollo del CIM

**Fuente:** Elaboración propia

El tiempo promedio que medió entre una solicitud de patente y otra para los productos evaluados fue de 5,5 años.

## Discusión

### *Caracterización de la carpeta de Patentes del CIM*

Como parte de la caracterización de la carpeta de patentes del CIM se observó que se realiza el abandono de invenciones, lo que responde a una estrategia mediante la cual, para evitar gastos innecesarios, se abandonan aquellas invenciones que no se logran explotar comercialmente o los productos que protegen no muestran resultados alentadores. Por otro lado, el 62 % de concesión del total de registros de patentes del CIM habla a favor de la calidad de los documentos presentados y de la solidez de los resultados que apoyan los mismos.

El tipo de producto que se protege está en concordancia con la misión del CIM en lo que se refiere a la obtención y producción de fármacos para el cáncer y enfermedades crónicas no transmisibles. Dentro de este grupo, los AcMs desde su surgimiento en 1975 han probado su utilidad en el diagnóstico, pronóstico y terapia del cáncer y desde esa fecha se han desarrollado varios cientos de estos por las instituciones que trabajan en este campo.<sup>14, 15,16</sup>

Se observó además que hay otro grupo de invenciones que protegen vacunas terapéuticas para cáncer, un área en la que el CIM tiene dos vacunas registradas en Cuba y una de ellas en fase de ensayo clínico en Estados Unidos para una posterior solicitud de registro a la FDA, de demostrarse su efectividad. El CIM ha desarrollado una estrategia con 10 invenciones que protegen nuevos candidatos de productos. Lo anterior se debe a que a pesar del éxito de los AcMs en el tratamiento del cáncer, estas terapias tienen limitaciones debido a que no son eficientes en erradicar la totalidad del tumor, especialmente cuando se usan en monoterapia, y la mayoría de los pacientes que responden inicialmente al tratamiento, recaen eventualmente debido entre otras causas a las mutaciones que desarrollan las células tumorales que hacen que disminuya la afinidad de los AcMs por sus blancos y que hagan resistencia a los tratamientos.<sup>17,18</sup> Para superar los fallos de las terapias con AcMs y mejorar la efectividad de los tratamientos, en los últimos años se han desarrollado otras inmunoterapias enfocadas a fortalecer el sistema inmune de los pacientes para atacar el tumor.<sup>19,20,21</sup>

Como muestra la **Figura 1** la mayor cantidad de invenciones de la carpeta de patentes del CIM se relaciona con enfermedades crónicas no transmisibles, pues como parte de su misión, el CIM se viene desarrollando en esta área con productos que han mostrado su efectividad en ensayos clínicos fase I/II. Vale resaltar además que uno de los productos originalmente empleado en el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles mostró alentadores resultados en el tratamiento de la tormenta de citocinas producida por el virus SARS Cov-2. Este resultado fue objeto de una nueva solicitud de patente en el campo de las enfermedades infecciosas, área en la que el CIM no había profundizado hasta ese momento.

La composición de la carpeta de patentes según su tipo se corresponde con la estrategia de las compañías biotecnológicas a nivel internacional para mitigar la pérdida de ingresos cuando expiran las patentes de productos innovadores y quedan disponibles para la entrada de las empresas

biosimilares.<sup>10,11,12,13,22</sup> Vale decir que dentro de esta estrategia hay tres invenciones relacionadas con métodos de selección de pacientes, lo cual está en concordancia con las prácticas actuales de medicina personalizada para realizar una determinación precisa de los pacientes que van a responder ante un determinado tratamiento y así evitar administraciones innecesarias de un fármaco.<sup>23,24</sup>

Durante los últimos cinco años, el CIM ha presentado un promedio de dos invenciones por año, lo que reafirma que la gestión de la PI es una actividad sostenida por la empresa. Es importante destacar, en este contexto, la actividad intencionada del CIM en la extensión de la vida de la PI de sus productos. Este trabajo ha permitido palear parcialmente el impacto negativo del extremadamente largo ciclo de desarrollo de productos. Como se muestra en la **Tabla 2**, para todos los productos estudiados ha sido posible generar patentes que permiten que los mismos todavía puedan llegar al mercado con una determinada protección, es decir con un tiempo de exclusividad. Sin este proceso de renovación intencionada de las patentes estos productos habrían perdido ya esta protección y con ello sus posibilidades de ser negociados y/o comercializados con éxito.

### ***Estrategia para la extensión de la protección por patentes para productos innovadores del CIM***

Los valores obtenidos para los ciclos de desarrollo de los productos nimotuzumab y CIMAvax-EGF se encuentran en el rango de los considerados por la industria como competitivos (entre 10-15 años).<sup>25</sup> Como se muestra en la **Figura 2**, para el AcM nimotuzumab se han presentado una serie de patentes que han permitido extender la vida de la patente después de su registro. Una de estas patentes se presentó en el año 1994 y protegía la composición de materia del anticuerpo; la actividad inventiva de esta patente radicaba en la menor inmunogenicidad del anticuerpo en relación con su parental murino a la vez que mantuvo el reconocimiento y la afinidad por el antígeno. Posteriormente, en el año 2000 se presentó una patente de combinación de inmunoterapias dirigidas tanto contra el receptor con actividad quinasa en residuos de tirosina como contra sus ligandos. En esta patente se muestra una potenciación del efecto de la combinación en relación con las inmunoterapias de manera independiente. En el año 2002 se presentó una nueva patente de método de manufactura mostrando la adaptación de la línea celular productora de este anticuerpo a crecer en un medio libre de proteínas y suero. En el 2011 se presentó una nueva patente de combinación, esta vez mostrando la sinergia de la utilización del nimotuzumab con terapias contra el blanco n-glicolil GM3 en el tratamiento del cáncer. En el 2015 se presentó una patente de método de selección de pacientes donde se reclama un método para seleccionar aquellos que mejor responden al tratamiento con el nimotuzumab en el cáncer de páncreas. Finalmente, en el año 2019 se presentó una patente de una nueva formulación con mayor concentración del anticuerpo a la vez que mantiene su estabilidad. Esta nueva formulación tiene ventajas sobre la existente pues permitirá una mayor adherencia al tratamiento por el paciente a través de una frecuencia de dosificación reducida.

En el caso de CIMAvax-EGF, la **Figura 2** muestra que se presentó la patente que protegía la composición de materia del anticuerpo en el año 1993; donde su actividad inventiva radicaba en ser capaz de producir una respuesta inmune contra el EGF autólogo y los anticuerpos producidos depletan al EGF circulante y esto tiene un impacto en el tratamiento de los tumores epiteliales. La patente de combinación de inmunoterapias y referida anteriormente para el nimotuzumab del año 2000 también involucra a CIMAvax-EGF. Con posterioridad en el año 2001 se presentó una patente de método de

tratamiento, donde se establece como se debe realizar la combinación de la inmunoterapia activa específica contra el EGF con la quimioterapia para lograr una respuesta clínica objetiva. En el año 2007 se presentó una patente de método de manufactura donde su actividad inventiva radica en un cambio realizado en el proceso de purificación donde se obtiene un producto con una reducción de las especies contaminantes, lo que permite inmunizar a los pacientes con menor dosis y obtener mayores títulos de anticuerpos. Finalmente, en el año 2020 se presentó una patente de nuevas formulaciones de CIMAvax-EGF las que muestran un menor perfil de efectos adversos.

En cuanto a los ciclos de desarrollo del AcM 14F7 y de la Muteína IL2 no-alfa, estarán por encima de la media de la industria debido a que ambos acaban de entrar en fase de ensayo clínico y si demuestran su efectividad, tardarán como mínimo entre seis y siete años en obtener su registro sanitario. Vale destacar que para el caso del AcM 14F7 el ensayo clínico fase I se comenzó cuando solo restaban cuatro años de validez para la patente que protege a la composición de materia del producto. Adicionalmente, la estrategia empleada para la Muteína IL2 no-alfa es satisfactoria, teniendo en cuenta que posterior a la primera invención, relacionada con la composición de materia y presentada en el año 2010, se han presentado nuevas patentes separadas con un intervalo de tiempo no menor de tres años, excepto a dos invenciones presentadas en el año 2018. Para el AcM 14F7 la estrategia de PI no ha sido satisfactoria teniendo en cuenta que solo se ha presentado una invención de método de manufactura después de la invención original de composición de materia, a esta última solo le restan tres años de validez.

En la **Figura 3** se observa que en el año 2010 se presentó la patente que protege la composición de materia de la Muteína IL2 no-alfa. La actividad inventiva de la misma se basa en que se realizó un juego de entre cuatro y cinco mutaciones puntuales en la secuencia de la IL-2 humana nativa y las moléculas obtenidas se comportan como agonistas de la IL-2 produciendo una activación preferencial de las linfocitos T CD8 y las células NK en relación con los linfocitos T reguladores. Posteriormente en el año 2016 se presentó una solicitud de patente de método de manufactura en la que la propiedad sorprendente mostrada fue que una única mutación de tipo no-conservativa en la posición 35 de la IL-2 humana aumentó la capacidad de distintos tipos celulares para secretar dicha molécula y múltiples variantes mutadas derivadas de ella a la vez que redujo su propensión a la agregación y mantuvo sus propiedades inmunológicas. En el año 2018 se presentaron dos nuevas solicitudes relacionadas con este producto una de ellas para un producto de segunda generación y la otra relacionada con un método de uso. En la primera se obtuvo una inmunocitocina que combina un interferón tipo I con la Muteína IL2 no-alfa conectados por la región Fc de una inmunoglobulina. Esta nueva molécula mostró un efecto inmunomodulador y propiedades antitumorales *in vivo* superiores a las de cada citocina parental y a la combinación de estas, en cantidades equimolares. La segunda solicitud de patente presentada en el 2018 propone un método para su utilización en terapias de transferencia adoptiva de células que mejora los inconvenientes de los que emplean la IL2 nativa pues al utilizar la Muteína IL2 no-alfa se obtienen células con un marcado fenotipo de memoria central y una mayor capacidad anti-tumoral.

La patente que protege la composición de materia del AcM 14F7 se presentó en el año 2003, como se muestra en la **Figura 3**, y mostró como propiedad sorprendente la menor inmunogenicidad del anticuerpo humanizado en comparación con su parental murino a la vez que mantuvo el reconocimiento y la afinidad por el antígeno. La patente de método de manufactura del AcM 14F7 se presentó en el 2015 y se mostró el desarrollo de clones celulares altos productores estables para usarlos en procesos productivos de fermentación en modo perfusión. Para este anticuerpo se necesita una

estrategia de búsqueda de nueva PI más activa, pues el ensayo clínico fase I para el producto comenzó en 2019 por lo que todavía le faltan varios años de ensayos clínicos para mostrar su efectividad y lograr su registro sanitario y para ese momento la invención original va a haber expirado.

La estrategia desarrollada para los cuatro productos analizados coincide con una de las estrategias que desarrollan las empresas biotecnológicas en el mundo para evadir el envejecimiento de sus productos.<sup>26,27,28</sup> Estas patentes brindan una protección incremental, que no es tan efectiva como una patente de composición de materia, pero sirven para extender la vida de patente muchos años después de la aprobación del medicamento.<sup>29</sup>

El esquema propuesto en la **Figura 4** también puede ser de utilidad para otras empresas biotecnológicas que desarrollen productos similares a los del CIM. Esta propuesta de forma general coincide con lo reportado para este tipo de productos donde en etapas tempranas se protege al producto en sí mismo y sus métodos de obtención y en etapas más avanzadas del desarrollo la combinación con otros productos y formulaciones mejoradas.<sup>10</sup> Este esquema no es rígido sino que se puede adaptar a las características y condiciones de cada producto, pues como vemos en la **Figura 2** en el caso de los productos nimotuzumab y CIMAvax-EGF, se presentaron solicitudes de combinaciones con otros productos antes de presentar solicitudes de método de manufactura.

Adicionalmente, en este esquema general se pueden intercalar otros resultados patentables que se obtienen durante las distintas fases de ensayos clínicos, como pudieran ser métodos de selección del subgrupo de pacientes que mejor responden a un tratamiento específico basados en la expresión cuali y/o cuantitativa de un determinado biomarcador; así como las mejores vías o dosis de administración de los productos. También después de obtenerse el registro sanitario para la indicación evaluada se puede evaluar nuevas indicaciones y así tener posibilidades adicionales de protección por patentes.<sup>28</sup> El valor de 5,5 puede ser utilizado como referencia para la temporalidad de las presentaciones en el esquema propuesto.

### Conclusiones

El CIM cuenta con una carpeta de patentes que en su mayor cantidad se corresponden a invenciones relacionadas con AcMs y por otra parte con vacunas terapéuticas y otros nuevos productos destinados al tratamiento del cáncer y enfermedades crónicas no transmisibles. Estas invenciones están destinadas a proteger nuevos productos, métodos de manufactura, métodos de selección de pacientes, segundos usos médicos, formulaciones, combinaciones, y métodos de tratamiento. En los últimos cinco años la presentación de nuevas patentes ha estado relacionada en su mayoría con otros nuevos productos.

Con este trabajo se puede concluir que en el CIM existe una actividad intencionada en la extensión de la vida de la PI de sus productos, lo que ha permitido palear parcialmente el impacto negativo del extremadamente largo ciclo de desarrollo de productos. Los ciclos de desarrollo de los productos nimotuzumab y CIMAvax-EGF (8 y 15 años respectivamente), se encuentran en el rango de los reportados por la industria biofarmacéutica. Se observó además que los ciclos de desarrollo de los productos en evaluación clínica AcM 14F7 y la muteína de IL2 no alfa, estarán por encima de lo que reporta la industria. Por lo anterior, se debe brindar una especial atención a la extensión de la PI de estos dos últimos productos para que puedan llegar al mercado con una relativa protección. Se debe enfatizar este trabajo con el AcM 14F7, el cual solo tiene dos invenciones relacionadas, por lo que si no

se pueden lograr grupos de patentes secundarias, se debe valorar la posibilidad de patentes de segunda generación como formulaciones mejoradas o crear productos de segunda generación.

En este trabajo proponemos un esquema general que puede ser empleado como estrategia de extensión de la protección por patentes para otros productos en desarrollo del CIM y por otras empresas biotecnológicas que desarrollen productos similares a los del CIM.

### **Referencias bibliográficas**

1. Mateos A, López-Moya JR, Ramos P. Key Points in biotechnological patents to be exploited. *Recent Patents on Biotechnology* 2013;7:84-97.
2. Larrimore L. Who reads patents? *Nature Biotechnology* 2017;35(5): 421-424.
3. Patent development and filing in Brazil: application of value stream mapping to optimize the patent generating process of a company. *Journal of Intellectual Property Rights* 2016;21:226-237.
4. Deshpande N, Nagendra A. Patents as collateral for securitization. *Nat Biotechnol* 2017;35(6):514-516.
5. Smith JA, Arshad Z, Thomas H, Carr AJ, Brindley DA. Evidence of insufficient quality of reporting in patent landscapes in the life sciences. *Nature Biotechnology* 2017;35(3): 210-214.
6. Saha CN, Bhattacharya S. Intellectual property rights: An overview and implications in pharmaceutical industry. *J. Adv. Pharm. Tech. Res* 2011;2(2): 88-93.
7. Kordal R, Cahoy D, Minkabo S, Sherer E. Discovery Process – R&D Lead Time Needed for Innovation. *Technology Transfer and Entrepreneurship* 2016;3(1):32-39.
8. Lahrtz F. How to success fully patent therapeutic antibodies. *J Biom Screen.* 2015;20:484–491.
9. Godar M, de Haard H, Blanchetot Ch, Rasser J. Therapeutic bispecific antibody formats: a patent applications review (1994-2017). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* [Internet] 2018; [Consultado 19 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1428307>
10. Storz U. Of patents and patent disputes: The TNF $\alpha$  patent files. Part 1: Humira. *Human Antibodies* 2017; 25(1-2):1–16.
11. Smith, R. Repositioned drugs: integrating intellectual property and regulatory strategies. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2011;8(3–4):131-137.
12. Dubey R, Dubey J. Pharmaceutical product differentiation: a strategy for strengthening product pipeline and life cycle management. *J Med Mark Device Diagn Pharm Mark* 2009;9(2):104-18.
13. Gaudry, K. Evergreening: a common practice to protect new drugs. *Nat Biotechnol* 2011;29(10):876-878.
14. Kumar, A. Patent cliff mitigation strategies: giving new life to blockbusters. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2015;25(12):1353-1359.
15. Elloumi J, Jellali K, Jemel I, Aifa S. Monoclonal Antibodies as cancer therapeutics. *Recent Patents on Biotechnology* 2012;6: 45-56.
16. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs.* 2015;7:9–14.
17. Henry H. Therapeutic monoclonal antibodies approved by FDA in 2015. *MOJ Immunol.* 2016;3:15406.
18. Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang Ch. Activating smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature* 1998; 391: 90-2.



19. Alexander, PB, Chen R, Gong Ch, Yuan L, Jasper J, Ding Y, et al. Distinct receptor tyrosine kinase subsets mediate anti-HER2 drug resistance in breast cancer. *J Biol Chem* 2017; 292:748–759.
20. Jürgens B y N. Clarke. Evolution of CAR-T cell immunotherapy in terms of patenting activity. *Nat Biotechnol* 2019;37:370-375.
21. Rosenberg, S. A. Progress in the development of immunotherapy for the treatment of patients with cancer. *J. Intern. Med* 2001; 250: 462–475.
22. Prajapati V, Tripathy S, Dureja H. Product lifecycle management through patents and regulatory strategies. *Journal of Medical Marketing* 2013;13(3):171–180.
23. Summer B, Gao J. Theranostic nanomedicine in cancer. *Nanomedicine* 2008;3:137-140.
24. Glorikian H, Warburg RJ, Moore K, Malinowski J. Intellectual property considerations for molecular diagnostic development with emphasis on companion diagnostics, *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2018;28(2):123-128.
25. Unleashing pharma from the R&D value chain, 2013 [Internet] [Consultado 12 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.atkearney.com>
26. Manso PJ, Sokol AL. Life cycle management of aging pharmaceutical assets. *Pharm Law Insight* 2007;3(7):16-19.
27. Dubey R, Dubey J. Pharmaceutical product differentiation: a strategy for strengthening product pipeline and life cycle management. *J Med Mark Device Diagn Pharm Mark* 2009;9(2):104-18.
28. Wang SJ. Patent portfolios for biotech inventions. *Nature Biotechnology* 2013;31(6): 501-503.
29. Davidson CM. Product life-cycle management through patents. *Drug Development and Delivery* 2008;4(2):1-6

