

Vacunas antivirales y su desarrollo tecnológico



CIGEPI

JUNIO 2021

BOLETÍN TECNOLÓGICO

Centro de Información Tecnológica
y Apoyo a la Gestión de la Propiedad
Industrial - CIGEPi

Luis Antonio Silva Rubio, Coordinador
Andrea Bermúdez Huertas

•

Investigación y preparación:
Paola Mojica G.
Sergio Cuéllar
Claudia Medina

Edición:
Nathalie Chingaté Hernández

Diseño y diagramación:
Nathalia Rodríguez González

Fotografías y vectores:
© www.freepik.com

Colaboración de:
Juan Carlos Ulloa Rubiano

Nota Legal
Todos los contenidos, referencias,
comentarios, descripciones y
datos incluidos o mencionados
en el presente boletín se ofrecen
únicamente en calidad de información.

CONTEXTO INTE

FUTURO EN EL AHORA



PRESENTACIÓN

INTERNACIONAL



55



69

PANORAMA COMPETITIVO



77

ANEXOS

TENDENCIAS A NIVEL INTERNACIONAL Y NACIONAL

Contenido



Gráficas

Gráfica 1.	Ruta en el desarrollo y producción de vacunas	14
Gráfica 2.	Principales temáticas desarrolladas en las invenciones presentadas a nivel mundial	21
Gráfica 3.	Inversión en I+D y número de citas	22
Gráfica 4.	Dinámica en el tiempo de los desarrollos tecnológicos en vacunas clave	23
Gráfica 5.	Invenciones desarrolladas por tipo de vacuna y virus	24
Gráfica 6.	Principales enfoques patentes en vacunas contra virus atenuados	26
Gráfica 7.	Principales enfoques patentes en vacunas para vectores virales	28
Gráfica 8.	Principales enfoques patentes en vacunas para vacunas basadas en ácidos nucleicos	31
Gráfica 9.	Principales enfoques patentes en vacunas basadas en fragmentos de proteínas	33
Gráfica 10.1.	Ciclo de vida de la tecnología	56
Gráfica 10.2.	Ciclo de vida de la tecnología	57
Gráfica 11.	Países líderes según actividad inventiva	59
Gráfica 12.	Oficinas de destino líderes según la actividad de presentación	59

Gráfica 13.	Principales oficinas de presentación de los países solicitantes líderes	60
Gráfica 14.	Países líderes según el índice H	61
Gráfica 15.	Red de colaboración entre países	62
Gráfica 16.	Solicitantes líderes según actividad inventiva e impacto industrial	64
Gráfica 17.	Solicitantes líderes según actividad inventiva e índice H	65
Gráfica 18.	Solicitantes líderes según actividad inventiva y alcance tecnológico	66
Gráfica 19.	Redes de colaboración entre los solicitantes	67
Gráfica 20.	Ciclo de vida de la tecnología	70
Gráfica 21.	División del mercado mundial en el desarrollo de vacunas para virus	71
Gráfica 22.	Panorama competitivo en vacunas para virus	73
Gráfica 23.	Productos o servicios de las empresas líderes	74
Gráfica 24.	Panorama competitivo en vacunas para virus	75
Tabla 1.	Descripción de los indicadores empleados en el análisis de patentes	79

Prólogo

La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) a través del Centro de Información Tecnológica y Apoyo a la Gestión de la Propiedad Industrial (CIGEPI) realiza la publicación periódica de los BOLETINES TECNOLÓGICOS que contienen información detallada sobre las novedades y los avances que se presentan en diferentes sectores tecnológicos, permitiendo con ello tener una visión clara y amplia respecto de la evolución que se ha presentado durante los últimos años y que es el reflejo de la inclusión de la Propiedad Industrial dentro de las estrategias empresariales.

Dentro de las funciones del CIGEPI está la divulgación de la información tecnológica, con lo cual se permite visualizar las tendencias del desarrollo tecnológico mundial para la toma de decisiones de

los innovadores frente a nuevas oportunidades de desarrollo en el territorio nacional, así como para incentivar la innovación, competir con productos que poseen un valor agregado en el mercado y aumentar la competitividad y sostenibilidad de las empresas.

El objetivo del presente boletín tecnológico es facilitar información puntual y estructurada sobre los avances y las novedades relacionadas con el desarrollo de vacunas antivirales, permitiendo con ello establecer el estado de la técnica, buscar soluciones a problemas tecnológicos e identificar tendencias, posibles líneas de investigación y tecnologías de uso libre.

Si desea consultar otros boletines tecnológicos puede acceder a la página web de la SIC en el siguiente link:

<http://www.sic.gov.co/boletines-tecnologicos>



Presentación



La humanidad ha enfrentado varias epidemias que han significado un reto para los seres humanos. En su mayoría, las pandemias han sido producidas por virus que son generalmente nanopartículas compuestas por proteínas, ácidos nucleicos (DNA o RNA), carbohidratos y, en algunos casos, lípidos, los cuales necesitan entrar en células hospederas para poder multiplicarse. Llama la atención que estas partículas no están vivas, pero sí biológicamente activas y producen, en algunos casos, enfermedades que pueden ser mortales como hemos visto con los virus de viruela, ébola, influenza, polio, dengue, hepatitis B, VIH, SARS, entre otros.

Con el fin de hacer frente a las pandemias, se han venido desarrollando varias estrategias como herramientas de control principalmente desde el siglo XVIII. Uno de los ejemplos es la vacuna contra

la viruela, desarrollada por el médico inglés Edward Jenner que elaboró un producto para prevenir la viruela humana (99% letal) y a la que llamó vacuna. El médico Jenner usó el virus de la viruela de las vacas para desarrollar la vacuna porque observó que producía una enfermedad similar, pero no letal. Asimismo, desde hace varios años, se han elaborado varias vacunas que ejercen actividad antiviral y cuyos compuestos o moléculas provienen de diferentes fuentes tanto naturales como sintéticas. Es importante aclarar que las vacunas son esencialmente una estrategia preventiva que busca el desarrollo de una respuesta inmunológica protectora, previo al encuentro con el virus patógeno. En el caso de los antivirales, representan una estrategia terapéutica, pues este tipo de vacunas son administradas después de que se ha dado la infección y/o enfermedad.



Resaltamos que cada virus tiene una dinámica de dispersión y contagio diferente, al igual que el tipo de enfermedad y porcentaje de letalidad. Una comparación interesante se puede hacer entre la epidemia denominada la gripe española, caracterizada por generar una enfermedad aguda respiratoria, la cual produjo aproximadamente 50 millones de muertes en un periodo de dos años (1918 y 1920); y la epidemia por Covid-19, producida por el coronavirus tipo SARS-CoV-2, que se caracteriza por ser una enfermedad multisistémica que ha producido aproximadamente 3,39 millones de muertes desde enero de 2020 a mayo de 2021.

Sin duda, todas las epidemias han dejado diferentes experiencias. En el caso de la pandemia del Covid-19, reveló debilidades y fortalezas que tienen los países y que deben ser analizadas, con el fin de entender el rumbo que se debe tomar para evitar o mitigar los efectos de las epidemias que ponen en peligro la existencia humana. Frente a los países y sus debilidades y fortalezas, se pueden dividir en tres grandes grupos: Por un lado, están los países altamente organizados en sus procesos de manejo de situaciones de salud como las epidemias; por el otro, están los países que tienen una alta capacidad de producción y de distribución de vacunas, que son gobiernos que se caracterizan por ser eficientes en su gestión conjunta con carácter preventivo; finalmente,

están los países que tienen un sistema de salud insuficiente, gobiernos con capacidad de gestión parsimoniosa, o regiones con capacidad de producción de vacunas y antivirales limitada.

Frente al tercer grupo de países, la pandemia por Covid-19 mostró, por ejemplo, la necesidad urgente de fortalecer los sistemas de salud y generar una debida articulación con los sistemas de Ciencia y Tecnología y con las políticas y acciones de los gobiernos y de la industria. Uno de los resultados sería estructurar planes y estrategias relacionadas con Investigación, Desarrollo e innovación (I+D+i), dirigidas a la elaboración de productos farmacéuticos, como vacunas, antivirales y otros que signifiquen un mejoramiento en la prevención y control de las enfermedades. Colombia, por supuesto, no es la excepción: Si bien cuenta con un talento humano altamente capacitado y una industria con un potencial de crecimiento importante, es necesario fortalecer esa articulación entre los diferentes grupos de interés.

El presente boletín tiene como objetivo principal proponer estrategias para la articulación de recursos y tecnologías encaminadas al desarrollo y producción de vacunas antivirales en Colombia. En este sentido, es importante considerar el establecimiento de un inventario de fortalezas, incluidas las científicas, tecnológicas

y de infraestructura para poder determinar los vacíos y oportunidades y que estas ayuden a definir metas con objetivos medibles a corto, mediano y largo plazo. Con este panorama, se hace importante revisar el marco de implementación de las políticas públicas y la normatividad, con el fin de delinear estrategias en las que se cuente con el apoyo del gobierno, propendiendo por modelos de desarrollo económicamente sostenibles y soportados en recursos frescos; y que incluya, además, los diferentes actores que hacen parte de la cadena de valor, como las universidades, empresa privada, sistema de salud, gremios relacionados y, por supuesto, la sociedad.

Enfatizamos que el proceso de fabricación de vacunas antivirales es tan solo uno de los ejemplos significativos que puede generar contribuciones a un país en vías de desarrollo como Colombia. A partir de este proceso, se pueden derivar otros desarrollos como la producción de vacunas contra otro tipo de microorganismos, productos antivirales, terapia génica, productos biotecnológicos como sistemas de expresión genética, proteínas funcionales, enzimas, etc. Aspectos que contribuyen a tener un abanico de posibilidades frente al desarrollo de vacunas en el país que posibiliten, en un relativo corto plazo, contar con productos con una elevada eficacia y seguridad.

Además, dar un paso tan importante como es el desarrollo y producción de vacunas de alta calidad en Colombia podría configurarse como una apuesta hacia el desarrollo científico y tecnológico que contribuirá no solamente al sector financiero, sino también a los sectores de salud, académico y social, y que conducirá también a un mejoramiento de la percepción interna y externa que se tiene sobre los productos biotecnológicos y farmacéuticos colombianos. Enfatizamos que el mejoramiento de la percepción debe ir acompañado de campañas que generen confianza sobre la calidad de los productos que se están desarrollando en nuestro país y cómo estos vienen cumpliendo con los protocolos y lineamientos internacionales.

En resumen, se espera que el presente documento muestre los beneficios que puede traer para Colombia la implementación de tecnologías dedicadas a la producción de vacunas que pueden ser utilizadas tanto por la comunidad nacional como extranjera. Que sirva, por ejemplo, para fortalecer el Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología, la oferta de productos y servicios, la implementación de recursos y capacidades relacionados con el desarrollo, formulación, preparación, empaque, distribución y evaluación de vacunas en un ambiente de articulación entre Universidad – Empresa – Estado y Sociedad.



**Futuro en
el ahora**



Dada la situación actual de salud en el mundo, se ha generado un abanico de oportunidades que responden a la necesidad de tratar, diagnosticar y prevenir diversas enfermedades de tipo viral. Estas oportunidades son aprovechadas por aquellos actores de la sociedad que cuentan con el conocimiento y experticia en desarrollo y producción de múltiples instrumentos como es el caso de las vacunas.

Colombia es reconocida, a nivel internacional, por contar con capacidades técnicas y científicas y con opciones tecnológicas en la producción de biológicos antivirales a partir de varias fuentes como la química sintética y la biotecnología. Igualmente, la industria farmacéutica que está presente en el país tiene la capacidad de ampliar su infraestructura y dirigir sus esfuerzos en la producción de vacunas. De hecho, algunas empresas las producen desde hace varios años.

Al tener en cuenta estas potencialidades y oportunidades, proponemos el siguiente mapa de ruta para desarrollar y producir vacunas antivirales en el país. El mapa incluye no solo la instalación de laboratorios de investigación, sino también la implementación de tecnologías de producción industrial, usando métodos propios o adquiridos (Gráfica 1).

El desarrollo y producción de vacunas antivirales en Colombia deberá estar apalancado por las siguientes acciones:

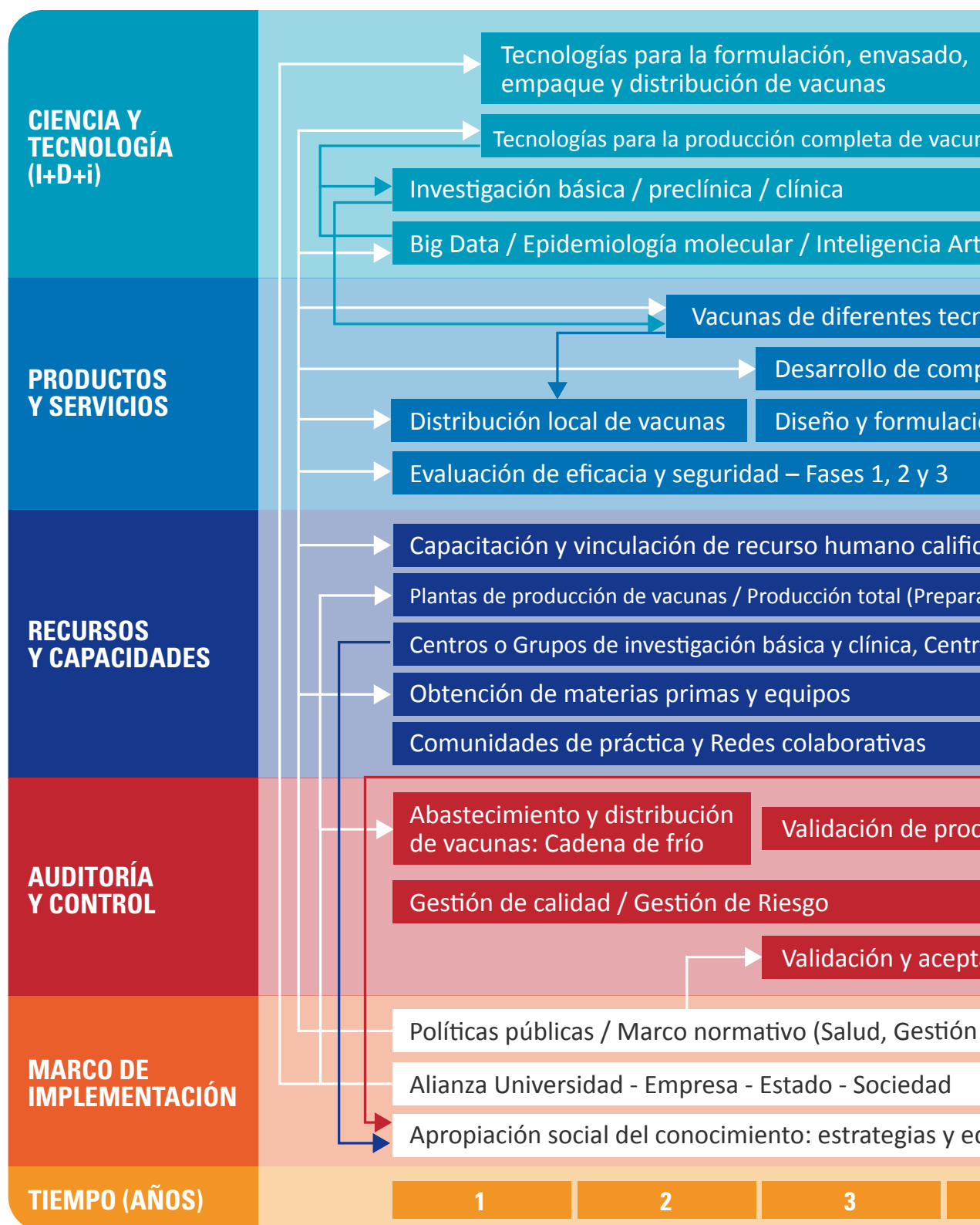
- Impulsar la implementación de un marco normativo relacionado con el desarrollo y fabricación de vacunas en Colombia que integre sectores como salud, gestión ambiental, gobernanza y gestión territorial, entre otros.
- Impulsar la implementación de políticas en el Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología para el desarrollo y fabricación de vacunas en Colombia.
- Motivar a los diferentes sectores tanto estatales como privados para que contribuyan a la estructuración de un sistema científico e industrial, dirigido principalmente a la fabricación de vacunas en Colombia.
- Consolidar la capacidad de desarrollo y producción local de vacunas, así como su efectiva distribución y suministro.
- Consolidar un sistema de vigilancia integral a partir del uso de vacunas producidas en Colombia.

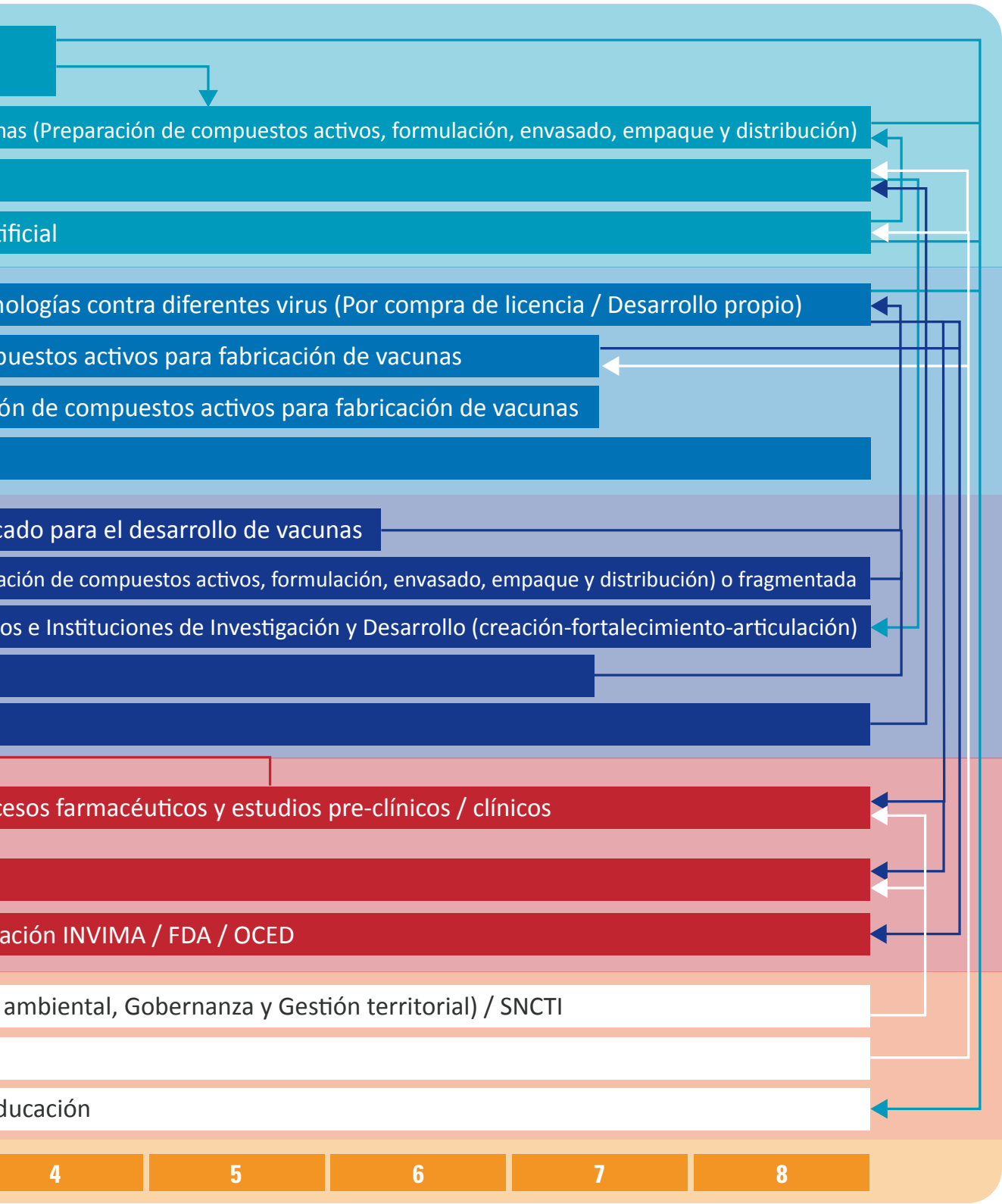


GRÁFICA 1

Ruta en el desarrollo y
producción de vacunas

Fuente: Elaboración propia, 2021.







Drivers y barreras de entrada

La implementación de una ruta dirigida hacia el desarrollo y producción de vacunas en Colombia contiene, por un lado, elementos y/o condiciones que promueven su estructuración y consolidación en el país, a los que denominaremos DRIVERS. Por otro lado, se encuentran los elementos que limitan o que hacen falta para poder ejecutar acciones relacionadas. A estos los llamaremos BARRERAS DE ENTRADA.

A continuación, presentamos los elementos más importantes de cada uno.

DRIVERS

- Existencia de diferentes grupos e instituciones de investigación básica y aplicada en salud.
- Existencia de instituciones de excelencia en investigación (e.g. CORPOGEN y CIDEIM) que pueden proveer modelos de desarrollo.
- Cuenta con una masa crítica de investigadores y jóvenes investigadores.
- Reconocimiento y clasificación de investigadores, grupos y centros de investigación de excelencia.
- Contar con virólogos e inmunólogos con capacidades para el desarrollo y evaluación de nuevas estrategias vacunales.
- Tener programas académicos acreditados con alta calidad.
- Tener capacidad de adopción y adaptación de la industria local a la fabricación de dispositivos médicos.
- Contar con Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) certificadas en Buenas Prácticas Clínicas, con capacidad para evaluar la eficacia y seguridad de vacunas.
- Disponer de un mayor número de oportunidades de gestión en ciencia, tecnología e innovación como es el Sistema General Regalías - SGR.
- Disponer de capacidades en investigación transnacional.
- Contar con oportunidades de investigación colaborativa a nivel nacional e internacional.

- Contar con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud que evalúa la evidencia en la adopción de nuevas tecnologías, contribuye a garantizar calidad y seguridad y evalúa la relación costo-efectividad.
- Contar con el INVIMA como agencia nacional de referencia regional.

BARRERAS DE ENTRADA

- Baja divulgación de las capacidades de investigación con las que cuenta Colombia.
- Limitado desarrollo en investigación preclínica.
- Necesidad de mejorar el enfoque cohesivo de la investigación dirigida a la solución de problemas de la sociedad colombiana.
- Necesidad de incrementar la adopción e implementación de programas de prevención integral.
- Ausencia de industrias que brinden servicios biotecnológicos.
- Falta de alianzas estratégicas entre Universidad-Empresa-Estado-Sociedad.
- Falta de divulgación de las capacidades de intervención que tienen los actores partícipes de las alianzas estratégicas.
- Falta de capacitación y formación del personal sobre conocimiento técnico especializado.
- Falta de capacitación sobre Propiedad Intelectual.
- Baja divulgación sobre la normatividad y regulación y sobre los alcances de la actuación de los entes públicos.
- Limitadas fuentes de financiación.
- Baja continuidad de los programas en salud pública.
- Limitada apropiación social asertiva sobre los beneficios de las vacunas.
- Ausencia de una política nacional que impulse el desarrollo biotecnológico y su posicionamiento a nivel internacional.
- Baja confianza en la capacidad científica del país.
- Falta de infraestructura científica e industrial de punta.



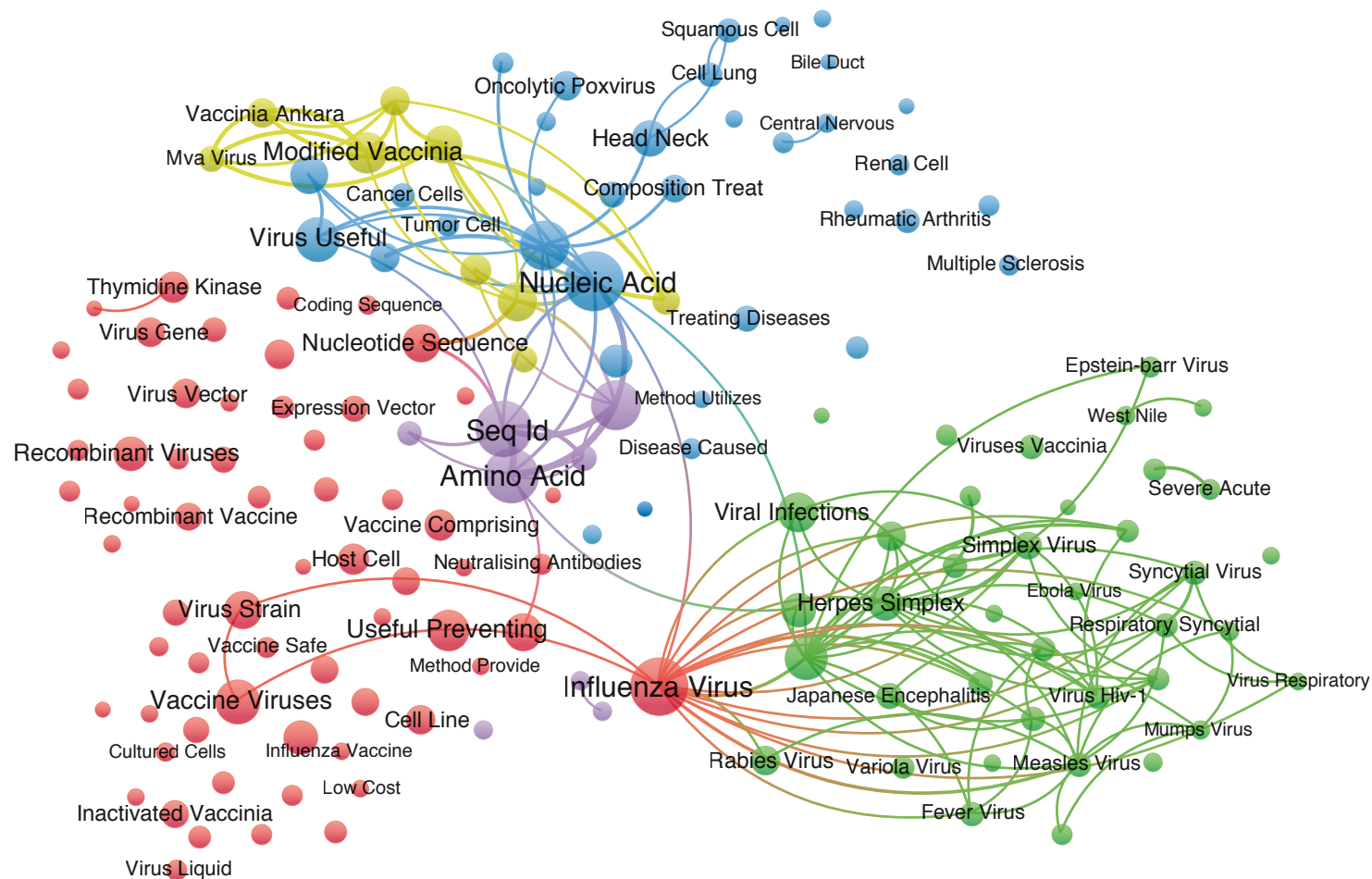
Tendencias a nivel internacional y nacional



Análisis de tendencias tecnológicas

El análisis de tendencias lo enfocamos en el desarrollo y manufactura de vacunas contra virus, con especial énfasis contra virus de alta incidencia en el país como Zika, Dengue, Covid-19 y Rotavirus. En este sentido, es necesario generar capacidades locales que permita cubrir la alta demanda de vacunas que se genera en Colombia y que ha aumentado con la crisis del Covid-19. En ese orden de ideas, quisimos evaluar los temas más relevantes que han existido en las invenciones identificadas sobre virus y vacunas. Subrayamos que excluimos del análisis las invenciones que hacían referencia a vacunas para el cancer cáncer.

En la Gráfica 1 y en color rojo, observamos el uso de vectores virales o la expresión en otros organismos de vacunas a partir de recombinación genética en la obtención de vacunas. Estas vacunas son conocidas como vacunas basadas en **vectores virales**. Así mismo, encontramos un grupo relevante en este color que hace referencia a vacunas basadas en virus inactivados o atenuados, es decir, que hacen que se disminuya la carga viral hasta que el virus dejen de ser una amenaza para las personas. Uno de los virus de referencia en este grupo de patentes es la influenza. Las vacunas que hacen parte de este grupo las conocemos como vacunas basadas en **microorganismos atenuados o inactivados** y se encuentran en color amarillo. En color verde, observamos algunos de los virus de mayor popularidad para los que se han generado tecnologías como vacunas. Entre estos encontramos: el virus de la rabia, VIH, Ébola, herpes simplex, sarampión, West Nile virus, Epstein Barr virus y el virus de la encefalitis. En color azul, amarillo y violeta, encontramos el uso de ácidos nucleicos y aminoácidos los cuales hacen referencia a las **vacunas del tipo DNA/RNA**. Así mismo, en color azul, observamos otras aplicaciones de las patentes para otros posibles usos como el cáncer, artritis o esclerosis. Un grupo de invenciones que no se observó muy fuertemente en las invenciones pero que tuvimos en cuenta en nuestro estudio son los **segmentos de proteína**.



Principales temáticas desarrolladas en las invenciones presentadas a nivel mundial

Elaboración propia, basado en datos de Derwent Innovation (2021).

GRÁFICA 2

A partir de este análisis, se definieron tres tipos de vacunas que se van a referenciar en este informe en las categorías resaltadas en negrilla en el párrafo anterior. Se añadió una cuarta categoría de vacunas que, aunque no fue notoria en este análisis, si es relevante en el estado del arte de las vacunas basadas en proteínas segmentadas.

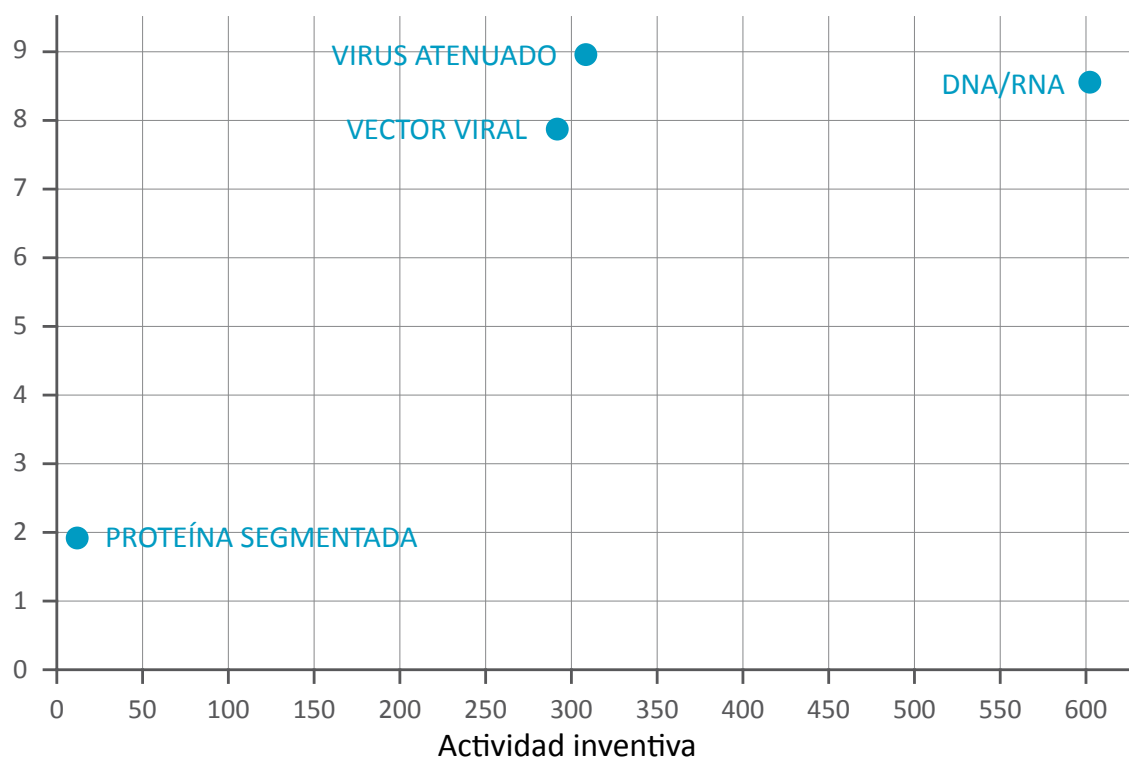
Sobre estas cuatro categorías desarrolladas, analizamos el número de invenciones generadas a nivel mundial, como indicador de inversión en investigación y desarrollo (I+D), y el promedio de citas recibidas por patente, como indicador de calidad. En este sentido, dos tipos de vacunas sobresalieron con estos indicadores: las vacunas tipo virus atenuado o inactivado y las vacunas DNA/RNA. Muy cerca a estas, se encuentran las vacunas tipo vector viral y, por último, con muy poco desarrollo, las vacunas de proteína segmentada.

GRÁFICA 3

Inversión en I+D y número de citas

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Derwent Innovation (2021).

Promedio de citas recibidas



Posteriormente, se realizó la priorización para algunos tipos de vacunas con alta incidencia o de relevancia futura en el país (Gráfica 2). Estos tipos de vacunas son:

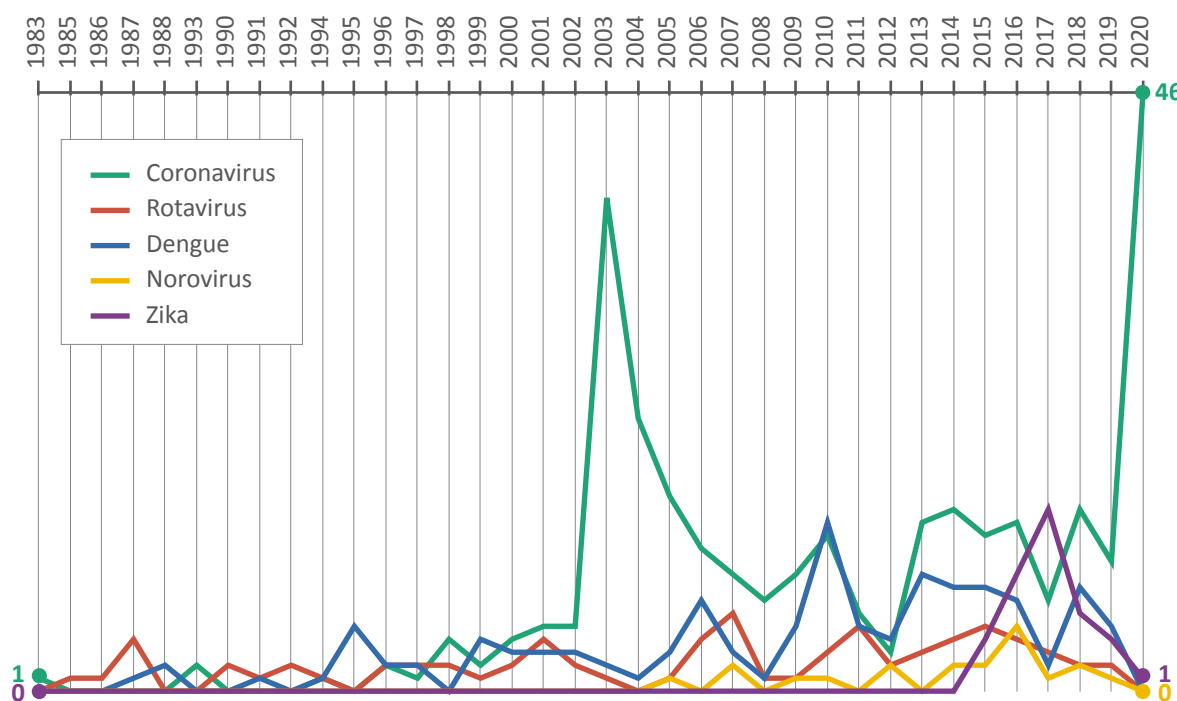
- Zika
- Coronavirus
- Dengue
- Virus causantes de diarrea (rotavirus, norovirus, astrovirus)

En este orden de ideas, se observa que uno de los virus de mayor relevancia entre 2003 y 2020 ha sido de la familia del coronavirus con dos picos fuertes de alta inversión en I+D. El dengue ha sido el segundo en importancia con una alta variabilidad en el número de patentes, seguido por el rotavirus. Por otra parte, si bien el virus de Zika tuvo un crecimiento en invenciones en 2017, ha presentado una disminución en la producción tecnológica en los últimos años. Con relación a los otros virus causantes de diarrea (norovirus, astrovirus), el número de invenciones ha sido bajo (Gráfica 4).

GRÁFICA 4

Dinámica en el tiempo de los desarrollos tecnológicos en vacunas clave

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Derwent Innovation (2021).

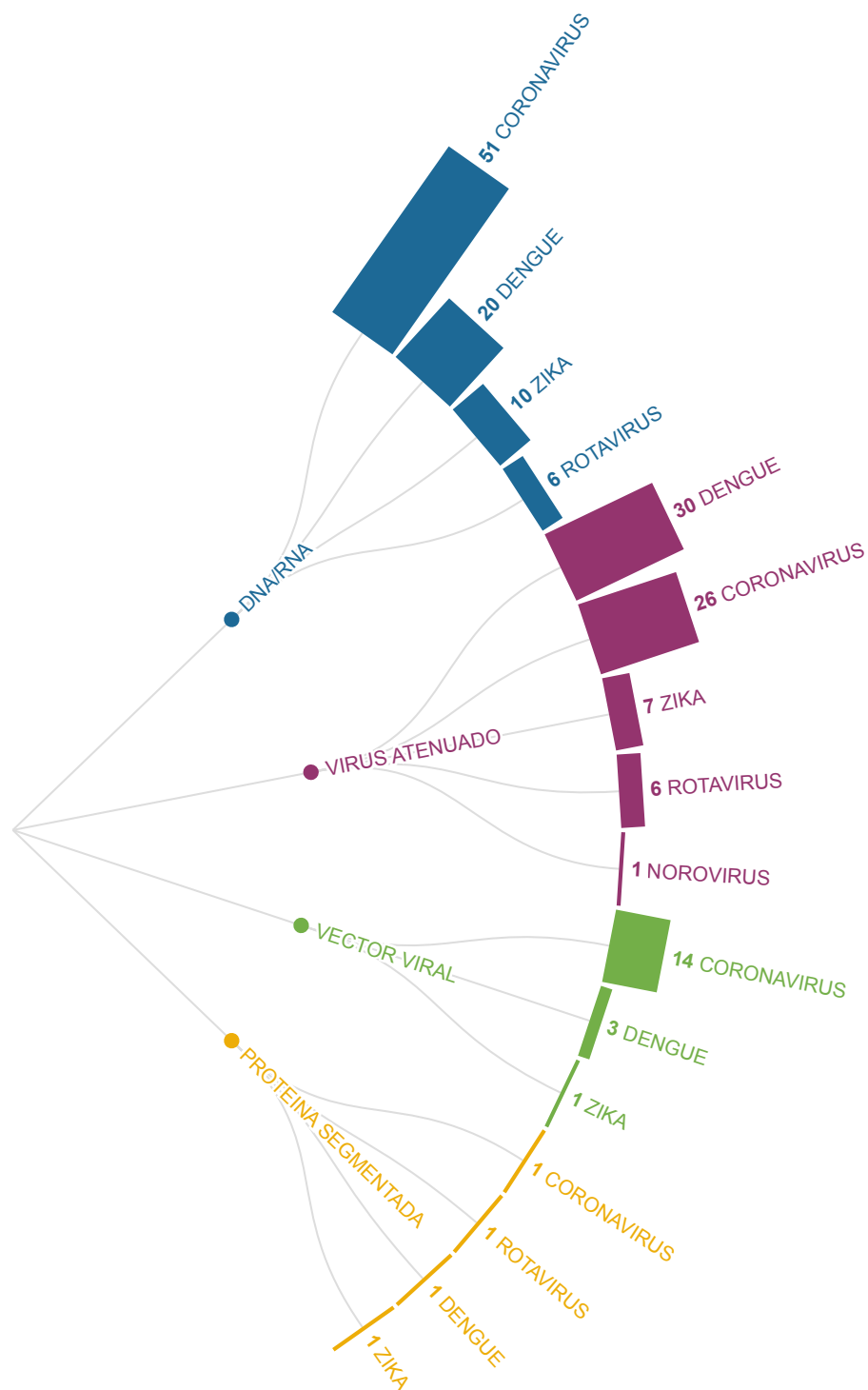


Por cada tipo de vacuna, identificamos un número determinado de invenciones que se han desarrollado en el mundo por tipo de enfermedad o de virus que busca controlar. Para vacunas DNA y RNA, los desarrollos han estado enfocados en coronavirus, seguido por dengue y zika. En virus atenuados, el mayor número de desarrollos los encontramos en dengue y coronavirus. Los desarrollos de vacunas de tipo vector viral han estado principalmente en coronavirus con la mayor cantidad de invenciones y algunas pocas en dengue y zika. Sobre las vacunas del tipo de proteína segmentada, los desarrollos para enfermedades clave están aún en etapa emergente (Gráfica 5).

GRÁFICA 5

Inventos desarrollados por tipo de vacuna y virus

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Derwent Innovation (2021).



VACUNAS BASADAS EN VIRUS ATENUADOS O INACTIVADOS

Las vacunas contra virus atenuados se basan en el uso de virus debilitados, mediante infección de diferentes hospederos como animales y líneas celulares con los virus patógenos originales. Por su lado, las vacunas de virus inactivados se basan en el uso de virus debilitados con sustancias químicas (más comúnmente formaldehído y calor). Estas dos estrategias permiten obtener virus menos virulentos.

Históricamente, las vacunas (vivas) atenuadas han demostrado una gran ventaja que radica en la estimulación continua del sistema inmunológico porque los virus vacunales son capaces de multiplicarse en el ser humano inoculado. Esto asegura, en el mejor de los casos, que se logre la respuesta inmunológica sostenida en el tiempo (memoria inmunológica), encargada de responder a la futura infección con el virus silvestre patógeno. No obstante a lo anterior, la principal desventaja de este tipo de vacunas es la reversión a la virulencia, es decir, que el virus debilitado vuelva a ser virulento principalmente por la aparición de mutaciones y pueda causar nuevamente enfermedades graves.

Por otra parte, las vacunas inactivadas son consideradas seguras en el sentido de que no contienen virus que se multipliquen en el cuerpo; sin embargo y contrario a las vacunas vivas atenuadas, estas no estimulan continuamente el sistema inmunológico por lo que en varios casos se necesita administrar varias dosis. Uno de los ejemplos históricos del uso de estos dos tipos de vacunas se dio hacia mitad del siglo XX cuando se estaban desarrollando vacunas para controlar la enfermedad de la poliomielitis que es producida por el virus del polio. Se lograron buenos resultados de protección con las vacunas inactivada de Jonas Salk (1953) y la atenuada de Albert Sabin (1956) [2]. En 2020, para el coronavirus tipo SARS-CoV-2 tan solo 4 candidatos vacunales reportaron desarrollos para virus vivo atenuado y 14 para virus inactivado [3].

En este grupo de patentes, encontramos un total de 308 invenciones. El virus en el que más se han dado desarrollos tecnológicos ha sido el dengue (Gráfica 6).

Los aspectos novedosos que se encontraron en las invenciones desarrolladas para los virus de interés fueron:

VACUNAS BASADAS EN VECTORES VIRALES

Son bien conocidas las tecnologías vacunales que utilizan vectores para administrar componentes del virus patógeno. Señalamos que los vectores son igualmente virus. Los más utilizados son adenovirus y sarampión, los cuales son genéticamente modificados. Así, estos constructos no pueden provocar enfermedades y esencialmente son de dos tipos: replicativos y no replicativos.

Los vectores virales replicativos pueden multiplicarse después de ingresar a las células del hospedero, sin embargo, no hay riesgo de que ocurra una enfermedad. La respuesta inmune inducida por la vacuna tiende a ser fuerte y tiene un excelente perfil de seguridad. El fundamento se basa en que las células del hospedero producen una proteína del virus patógeno o parte de ella (ej. Proteína S [*Spike*: espícula] del virus SARS-CoV-2) [1].

Las tecnologías de producción de vacunas basadas en vectores virales han sido ampliamente usadas. Uno de sus objetivos es la entrega de secuencias genéticas provenientes de virus patógenos en células hospederas que se expresan posteriormente en antígenos virales. En el caso de los coronavirus (CoV), han sido evaluados vectores virales a los adenovirus (AdV), virus vaccinia modificado Ankara (MVA), virus del sarampión (MV), virus de la encefalitis equina venezolana (EEV), virus de la estomatitis vesicular (VSV), virus de la enfermedad de Newcastle (NDV), virus de la rabia (RV), virus sincitial respiratorio (RSV), entre otros [3].

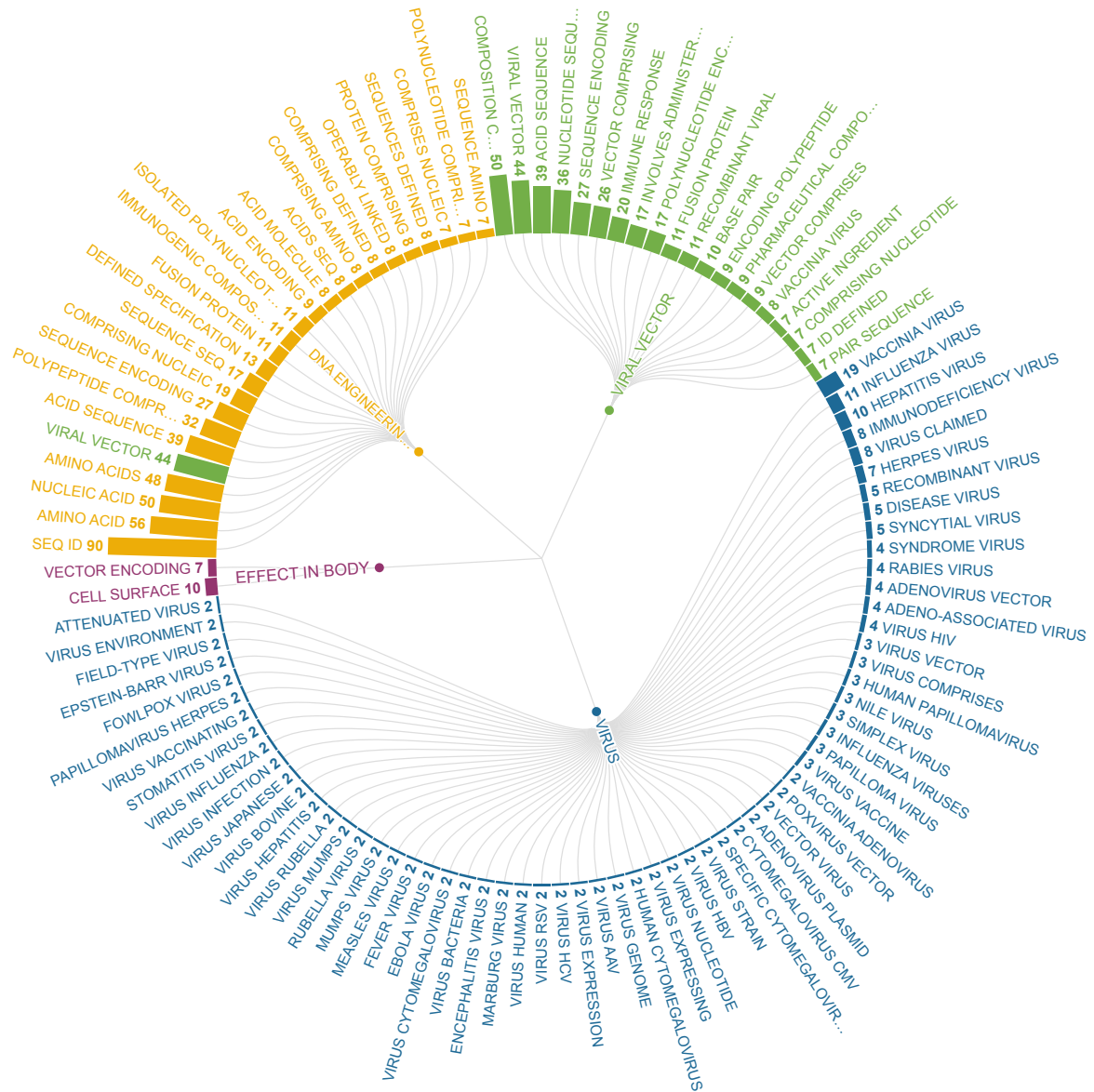
El 15 de febrero de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) avaló el uso de una vacuna para el control de la pandemia por SARS-CoV-2, basada en vector de adenovirus modificado genéticamente y cuyas condiciones de almacenamiento son manejables en países con bajos y limitados recursos [4]. Esta tecnología de vacunas tiene varias ventajas como, por ejemplo, no usar un virus completo proveniente del patógeno original. Si el vector es replicativo, puede estimular continuamente el sistema inmunitario sin producir la enfermedad del patógeno original y, en términos de fabricación industrial, puede ser producida en masa bajo buenos controles de calidad.

En este tipo de vacunas, encontramos un total de 291 invenciones, las cuales tienen las siguientes características:

- ## GRÁFICA 7

Principales enfoques patentes en vacunas para vectores virales

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Derwent Innovation (2021).



VACUNAS BASADAS EN ACIDOS NUCLEICOS

La mayoría de las plataformas de vacunas para el SARS CoV-2 que implementan ácidos nucleicos (en forma de ARN o ADN), utilizan un código para que las células del hospedero (vacunado) sintetizen la proteína S de la superficie de la espícula viral. En el caso de las vacunas basadas en ARN, éstas incluyen además nanopartículas de lípidos para permitir que el ARN entre a las células del hospedero. La ventaja de este enfoque es el desarrollo rápido y facilitado con una escala de fabricación que es más rápida en comparación con otros procesos [1].

Las vacunas de ADN o ARN consisten en material genético de un virus que generalmente codifica para una porción de proteína de superficie involucrada en la infección viral y/o respuesta inmunológica al virus. Varias estrategias han sido utilizadas para fabricar este tipo de vacunas como, por ejemplo, el uso de constructos moleculares llamados plásmidos donde el ADN o ARN viral es integrado y luego es adicionado a una formula que incluye un vehículo. La fundamentación de esta estrategia radica en que las mismas células de la persona vacunada son las que expresan la porción proteica de interés de modo que se asemejará, en gran medida, a la porción proteica del virus original para que se desencadene una respuesta inmune eficiente.

Adicionalmente, la nueva tendencia es que el constructo sea empaquetado en sistemas que mejoren su entrega a las células del hospedero. Además, se tiene el uso de moléculas lipídicas (ácidos grasos) que rodean al constructo para que entre más fácil a las células. Estas moléculas contienen moléculas de lípidos similares en su superficie. También, se ha utilizado quitosano [3]. Así, teniendo en cuenta que el constructo empaquetado no es tan complejo, ni potencialmente peligroso como la partícula viral infecciosa y completa, la seguridad de su uso tiende a ser muy buena. Contamos con dos vacunas de ARN aprobadas desde diciembre de 2020. Estas son BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine (BioNTech/Pfizer) y mRNA-1273 (Moderna/NIAID) [5].

En este grupo de tecnologías encontramos un total de 603 invenciones. De este grupo, tenemos 87 de interés específico en contra del zika, coronavirus, rotavirus, etc. (Gráfica 8).



Las patentes analizadas se centraron en cuatro temáticas principales:

1. Desarrollo de las vacunas. Metodologías y técnicas utilizadas en el desarrollo de vacunas en la aplicación celular hospedantes como vector de expresión y utilización de genoma viral en los procesos de desarrollo de vacunas basados en polinucleótidos (por ejemplo, DNA, RNA), generando principalmente anticuerpos neutralizantes para producir respuesta inmune.
2. Recombinación genética. Procesos de recombinación y producción de vacunas, así como tipos de medios de cultivo desarrollados y líneas celulares.

3. Principales virus. Usos tecnológicos en contra de virus, como influenza, hepatitis, virus que generan síndromes respiratorios severos (mers, Covid-19), herpes y VIH.
4. Usos en tipos de cáncer. Aplicación tecnológica contra el cáncer. Subrayamos que esta tecnología no solo puede acoplarse para vacunas víricas, sino también contra el cáncer.

GRÁFICA 8

**Principales
enfoques
patentes
en vacunas
basadas en
ácidos nucleicos**

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Derwent Innovation (2021).



VACUNAS BASADAS EN SEGMENTOS DE PROTEÍNAS

Las vacunas a base de proteínas se sustentan en fragmentos de proteínas virales o proteínas que imitan la capa externa del SARS-CoV-2. La mayoría de las vacunas candidatas que utilizan subunidades de proteínas se centran en la proteína de la espícula (S), particularmente en su dominio de unión al receptor. Por lo general, este tipo de vacuna requiere adyuvantes para superar algunas de las limitaciones de las vacunas y mejorar su inmunogenicidad. Además, eventualmente, necesitan múltiples dosis para establecer una respuesta inmune efectiva y duradera. Una partícula similar a un virus es un enfoque que utiliza capas de virus vacías que imitan la estructura del coronavirus. Se sabe que estas partículas pueden inducir una respuesta inmune robusta. La principal limitación es que son difíciles de fabricar [1].

En 2020, el total de vacunas fundamentadas en subunidades proteicas del virus del SARS-CoV-2 involucradas en ensayos clínicos fue de 15 y la mayoría se enfocaron igualmente en la proteína de la espícula (S) viral. Sin embargo, también se está evaluando una vacuna basada en la proteína de Matriz (M), llamada Novavax, que ha tenido resultados satisfactorios; asimismo, se ha considerado otro blanco interesante para la obtención de vacuna, esta es la proteína de nucleocápside (N) [3]. Así, el panorama de desarrollo de vacunas de tipo subunidad proteica es satisfactorio; aún así, uno de los aspectos más sensibles en el proceso es la adecuada selección de adyuvantes para que la respuesta inmunológica sea sostenida [3].

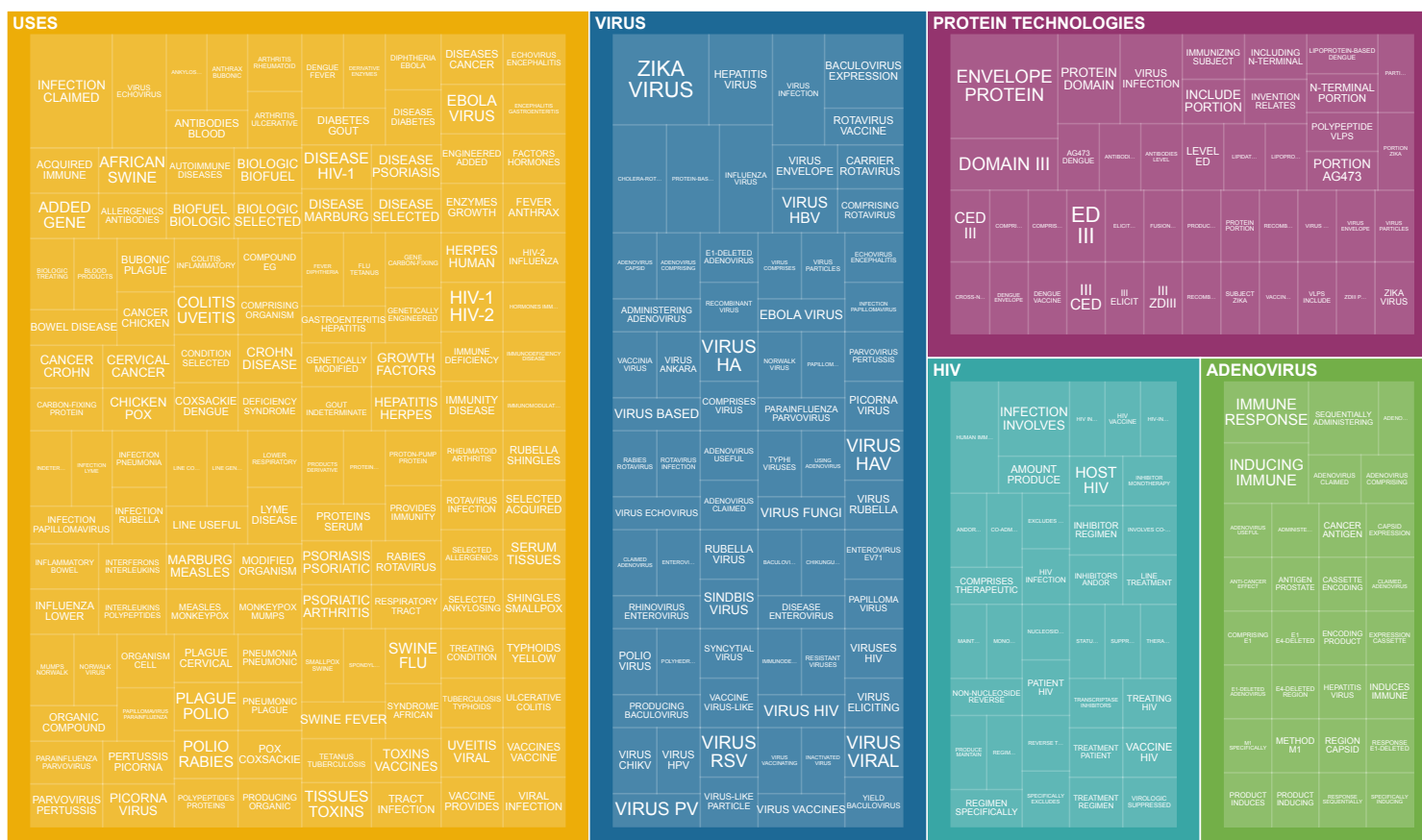
Técnicamente, se han practicado varias estrategias para obtener las subunidades proteicas de interés que van desde fragmentar los virus y purificar las moléculas blanco hasta el desarrollo de sistemas biológicos de expresión de los fragmentos proteicos específicos, utilizando bacterias y levaduras a los cuales se les introduce la información genética para que produzcan grandes cantidades de proteína. Estos procesos biotecnológicos pueden ser demorados, toda vez que se requiere una producción de proteínas a gran escala. Esta producción está determinada por la cinética de crecimiento de las bacterias y las levaduras en volúmenes de litros. Además, la producción puede durar semanas y, en algunos casos, meses. No obstante lo anterior, la obtención de subunidades proteicas ha sido bien vista por la comunidad científica porque se han desarrollado vacunas de este tipo para otros virus con alta eficacia y seguras. Los principales elementos de este desarrollo son (Gráfica 9):

- En color azul, se observan los virus en los que más se han dado este tipo de desarrollos. Se destacan el zika, hepatitis, Ébola y rubeola.
- En color violeta, se presentan las tecnologías de las proteínas.
- En color azul claro, se encuentran las tecnologías asociadas a VIH.
- En amarillo, se muestran otras aplicaciones de la tecnología, por ejemplo, polio, gripa porcina, Ébola o algunos tipos de cáncer.

Principales enfoques patentes en vacunas basadas en fragmentos de proteínas.

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Derwent Innovation, 2021.

GRÁFICA 9



Patentes Clave

Tendencia: Vacunas basadas en vectores virales

Título en inglés: *An Adenovirus Vector Vaccine for the Prevention of SARS-CoV-2 Infections*

Título en español: Vacuna basada en vectores de adenovirus para prevenir la infección con SARS-CoV-2

Oficinas de destino: China

Solicitantes: Guangzhou N Biomed Co., Ltd. (China)

Contenido técnico: La presente tecnología está compuesta por la secuencia de ácido nucleico que expresa una proteína en una célula derivada de un ser humano o cuerpo humano. La composición de vacuna comprende adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente. La composición contiene además un fármaco que tiene un efecto terapéutico sobre Covid-19. El vector es un plásmido de ADN, un plásmido de expresión de ARN o un vector viral. El vector viral es adenovirus.

Opinión del experto: Las vacunas que utilizan vectores virales como transportadores de secuencias genéticas de virus patógenos han sido ampliamente investigadas y cuentan con evidencia promisorio. Se trata de virus a los cuales se les genera deliberadamente cambios en su genoma (mutaciones) para que no causen enfermedad y porten, además, secuencias que codifican para proteínas (generalmente de superficie) de virus patogénicos. Los propósitos son infectar células de humanos u otros animales y multiplicarse para que expresen las proteínas de los virus patogénicos que son las encargadas de generar respuesta inmune. Esta tecnología tiene la ventaja de que estimula significativamente el sistema inmunológico y se espera que se requieran pocas dosis. Finalmente, el adenovirus es uno de los virus más estudiados por su papel como vector de secuencias genéticas heterólogas para el desarrollo de vacunas y terapia génica.

PATENTE 1

CN110974950

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/070081511/publication/CN110974950A?q=CN110974950A>

Tendencia: Vacunas basadas en ácidos nucleicos

Título en inglés: *Respiratory Virus Vaccines*

Título en español: Vacunas contra virus respiratorios

Oficinas de destino: Estados Unidos, EPO, OMPI y Taiwán

Solicitantes: Moderna Therapeutics Inc. (Estados Unidos)

Contenido técnico: La presente tecnología comprende 6 componentes de vacuna. La vacuna (V1) contiene el virus respiratorio MPV humano, PIV3 humano, RSV, MeV o BetaCoV. La vacuna (V2) comprende al menos un ARN que codifica al menos dos polipéptidos antigénicos de hMPV o sus fragmentos inmunogénicos que incluyen las proteínas F, G, M, P, N o SH, o al menos dos ARN que codifican para estas mismas proteínas. La vacuna (V3) contiene al menos un ARN que codifica por lo menos dos polipéptidos antigénicos de PIV3 o sus fragmentos inmunogénicos que incluyen las proteínas F, H, N, M, P o N, o al menos dos ARN que codifican para las mismas proteínas. La vacuna (V4) comprende al menos un polinucleótido de ARN que codifica por lo menos dos polipéptidos antigénicos o su fragmento inmunogénico que incluye las proteínas F, G, L, P, N, M2 o M, o al menos dos ARN, cada uno con un marco de lectura abierto que codifica al menos un polipéptido antigénico o su fragmento inmunogénico, donde el polipéptido antigénico -codificado por uno de los marcos de lectura abiertos- difiere del polipéptido antigénico codificado por otro de los marcos de lectura abiertos. La vacuna (V5) contiene al menos un ARN que tiene un marco de lectura abierto que codifica al menos dos polipéptidos antigénicos MeV o sus fragmentos inmunogénicos que incluyen las proteínas HA, F, P, V o C, o al menos dos polinucleótidos de ARN, cada uno con un marco de lectura abierto que codifica al menos un polipéptido antigénico de MeV o su inmunogénico donde el polipéptido antigénico de MeV, codificado por uno de los marcos de lectura abiertos, difiere del polipéptido antigénico de MeV, codificado por otro de los marcos de lectura abiertos. La vacuna (V6) comprende al menos un polinucleótido de ARN que tiene un marco de lectura abierto que codifica al menos dos polipéptidos antigénicos BetaCoV o sus fragmentos inmunogénicos que incluyen las proteínas S (S, S1 y / o S2), E, N o M,

PATENTE 2



WO2017070626A

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/058558175/publication/WO2017070626A2?q=WO2017070626A2>

PATENTE 2

o al menos dos polinucleótidos de ARN, cada uno con un marco de lectura abierto que codifica al menos un polipéptido antigénico BetaCoV o su fragmento inmunogénico que incluye las proteínas S (S, S1 y / o S2), E, N o M donde codifica el antígeno BetaCoV. El polinucleótido de ARN comprende al menos una modificación química. El polinucleótido de ARN codifica al menos una tapa terminal 5', donde la tapa terminal 5' es 7mG (5') ppp (5') NImpNp. En la vacuna, al menos un polipéptido antigénico o fragmento inmunogénico del mismo se fusiona con un péptido señal. El péptido señal se fusiona al extremo N de al menos un polipéptido antigénico, o al extremo C de al menos un polipéptido antigénico, también comprende una nanopartícula lipídica. La vacuna contiene además un adyuvante. Las vacunas (V2) - (V6) se formulan en una nanopartícula lipídica. El adyuvante es una proteína o péptido de flagelina. La vacuna es multivalente. En el método, al sujeto se le administra una dosis única de la vacuna, o al sujeto se le administra una dosis de refuerzo de la vacuna.

Opinión del experto: La presente tecnología está compuesta esencialmente por combinaciones diferentes de ácidos nucleicos que tienen una secuencia similar a los ácidos nucleicos virales que codifican para proteínas involucradas en respuesta inmunológica, procedentes de varios virus patógenos por lo que se considera multivalente. Adicionalmente, la fórmula contiene otras secuencias importantes que mejoran la calidad de la respuesta inmunológica en el vacunado. También incluye el empaquetamiento de las moléculas en nanopartículas lipídicas que da como ventaja la protección de los compuestos activos y una entrega eficiente a la célula que expresará los compuestos inmunogénicos para generar protección. Así, la presente tecnología presenta dos grandes ventajas: 1) la multiantigenicidad (multivalente) y 2) un sistema de entrega de moléculas innovador que mejora la eficiencia como estrategia profiláctica para reducir enfermedades virales graves. Este tipo de tecnología se encuentra actualmente en uso para mitigar la enfermedad denominada Covid-19 producida por SARS-CoV-2, mostrando resultados de eficacia significativamente altos.

Tendencia: Vacunas basadas en segmentos de proteínas, combinada con virus vivos atenuados quiméricos

Título en inglés: *Dengue, Diphtheria, Tetanus, Whooping Cough (Pertussis), Polio, and Haemophilus Influenzae Type B Vaccination*

Título en español: Vacuna combinada contra el dengue, difteria, tétano, tos ferina (pertussis), poliomielitis y haemophilus influenza tipo B

Oficinas de destino: EPO y OMPI

Solicitantes: Sanofi Pasteur (Francia)

Contenido técnico: La presente tecnología tiene como condiciones preferidas que la vacuna contra el dengue se administra de acuerdo con el calendario de vacunación contra el dengue de tres dosis. La segunda dosis de la vacuna se administra concomitantemente con la vacuna TaP-IPV/Hib, cuyos componentes son una mezcla de antígenos para la protección contra la difteria, el tétanos, la tos ferina (pertussis), la poliomielitis y las infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. La vacuna DTaP-IPV/Hib comprende toxoide diftérico, toxoide tetánico, antígeno pertussis acelular, poliovirus inactivado (IPV) y polisacárido capsular de *Haemophilus influenza* tipo b, unido covalentemente al toxoide tetánico. La vacuna combinada DTaP-IPV/Hib comprende un poliovirus inactivado (IPV) de tipo 1, tipo 2 y tipo 3. Condiciones preferidas: Los antígenos del dengue de los serotipos 1, 3 y 4 son el virus del dengue quimérico vivo atenuado. El antígeno del serotipo del dengue 2 se selecciona de un grupo formado por virus del dengue vivo atenuado y virus del dengue quimérico vivo atenuado. Los antígenos del dengue de los serotipos 1, 3 y 4 se seleccionan de un grupo formado por el virus del dengue vivo atenuado. El virus del dengue quimérico vivo atenuado y el antígeno del dengue del serotipo 2 es el virus del dengue quimérico vivo atenuado. Los antígenos del dengue de los serotipos 1-4 son virus del dengue quiméricos vivos atenuados. El virus del dengue quimérico vivo atenuado comprende la proteína de la envoltura (E) y una o más proteínas del virus de la fiebre amarilla atenuada. El virus del dengue quimérico vivo atenuado comprende el genoma del virus atenuado de la fiebre amarilla, cuya secuencia prM-E está sustituida con la secuencia prM-E de un virus del dengue. La vacuna contra el dengue comprende un poliovirus inactivado (IPV) de tipo 1, tipo 2 y tipo 3.

PATENTE 3

W02017005654

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/053539628/publication/WO2017005654A1?q=WO2017005654A1>

PATENTE 3

Opinión del experto: Las vacunas combinadas son aquellas que tienen como compuestos activos fragmentos de proteínas o proteínas completas que provienen de diferentes microorganismos como bacterias y/o virus, además de un vehículo y excipientes como conservantes y estabilizantes farmacéuticamente aceptables. La presente tecnología muestra que los compuestos activos pueden contener, además de fragmentos proteicos, virus vivos quiméricos atenuados, fórmula innovadora que puede ser eficaz contra más de 10 microorganismos patógenos tanto bacterianos como virales y sus tipos; es decir, la vacuna tiene una alcance multivalente y, por tanto, se constituye en una herramienta de protección poderosa que puede ser ampliamente usada sobre todo en países con climas tropicales como Colombia, ya que incluye protección contra los cuatro tipos del virus del dengue que es considerado endémico. Se resalta que es un paso adicional a las tecnologías ampliamente usadas que puede significar incluso la reducción del número de inyecciones y, por tanto, puede reducir el número de asistencias a centros de vacunación.



Tendencia: Vacunas basadas en virus atenuados o inactivados

Título en inglés: *Viral Vaccines*

Título en español: Vacunas virales

Oficinas de destino: Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, China, EPO, Japón, Corea del Sur, México, Rusia, Singapur, Taiwán, Estados Unidos y OMPI.

Solicitantes: Sementis Ltd. (Australia)

Contenido técnico: La presente tecnología contiene poxvirus atenuado elegido entre Vaccinia ankara modificado (MVA), virus Vaccinia de Nueva York (NYVAC), avipoxvirus, virus Canarypox y virus Fowlpox. El poxvirus atenuado es ortopoxvirus modificado, donde la modificación comprende la delección del gen que codifica un ensamblaje esencial endógeno, una proteína de maduración y/o aumenta la inmunogenicidad de la composición. Comprende vehículo con un adyuvante elegido.

Opinión del experto: El uso de virus atenuados ha sido importante a través la historia. Lo que se ha hecho, de forma clásica, para obtener este tipo de virus con patogenicidad reducida es multiplicarlos en diferentes tipos de células *in vitro* y también en diferentes hospederos vivos como chimpancés, pollos, huevos embrionados, etc., para que cambien genéticamente y se reduzca su virulencia. La presente tecnología incluye como característica innovadora un método de atenuación a través de la delección de un gen que lleva a una multiplicación defectuosa del virus. Se resalta que los virólogos expertos llevan a cabo pruebas *in vitro* e *in vivo* para probar su atenuación. Estas tecnologías de mutación en genomas virales pueden ser usadas por profesionales expertos en biología molecular que se encuentran vinculados a universidades y centros de investigación en Colombia.



PATENTE 4

WO2018032057

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/o61195904/publication/WO2018032057A1?q=WO2018032057A1>

Tendencia: Vacunas basadas en segmentos de proteínas combinadas con vector viral

Título en inglés: *Dengue Vaccines*

Título en español: Vacunas contra el dengue

Oficinas de destino: OMPI, Brasil, EPO, México, Estados Unidos y Gran Bretaña

Solicitantes: University of Oxford (Gran Bretaña)

Contenido técnico: La presente tecnología comprende al menos dos de las secuencias peptídicas conservadas de los cuatro serotipos del virus del dengue DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Es inmunogénico en un mamífero. La proteína es capaz de activar la inmunidad mediada por células T en un sujeto. Comprende la secuencia NS1, NS3, NS4 y NS5 para inducir una respuesta de anticuerpos y células T en un sujeto. El vector preferido es de tipo viral y comprende una partícula de virus y un ácido nucleico, además comprende un vehículo farmacéutico. El tratamiento o prevención de la infección viral del dengue es una vacunación primaria y se administra una vacuna de refuerzo adicional donde el refuerzo comprende la administración de la proteína, ácido nucleico, vector viral y la partícula similar a un virus o la composición de un sujeto. La secuencia de la proteína o ácido nucleico en la vacunación de refuerzo es diferente a la secuencia de la proteína o ácido nucleico de la vacunación primaria. La secuencia es diferente, pues se da un reordenamiento de las secuencias de péptidos conservadas o el ácido nucleico que codifica las secuencias de ácido nucleico conservadas. Los siguientes componentes se combinan con otro ingrediente terapéutico o profilácticamente activo, ellos son: proteína, ácido nucleico, vector viral, partícula similar a un virus, composición, método, agente, uso o kit de vacunación de refuerzo principal.

Opinión del experto: La presente tecnología muestra dos grupos de formulaciones que consisten, primero, en fragmentos o subunidades de proteínas inmunogénicas de los cuatro tipos del virus del dengue y, segundo, un vector viral portador de ácidos nucleicos que codifica igualmente para proteínas inmunogénicas.

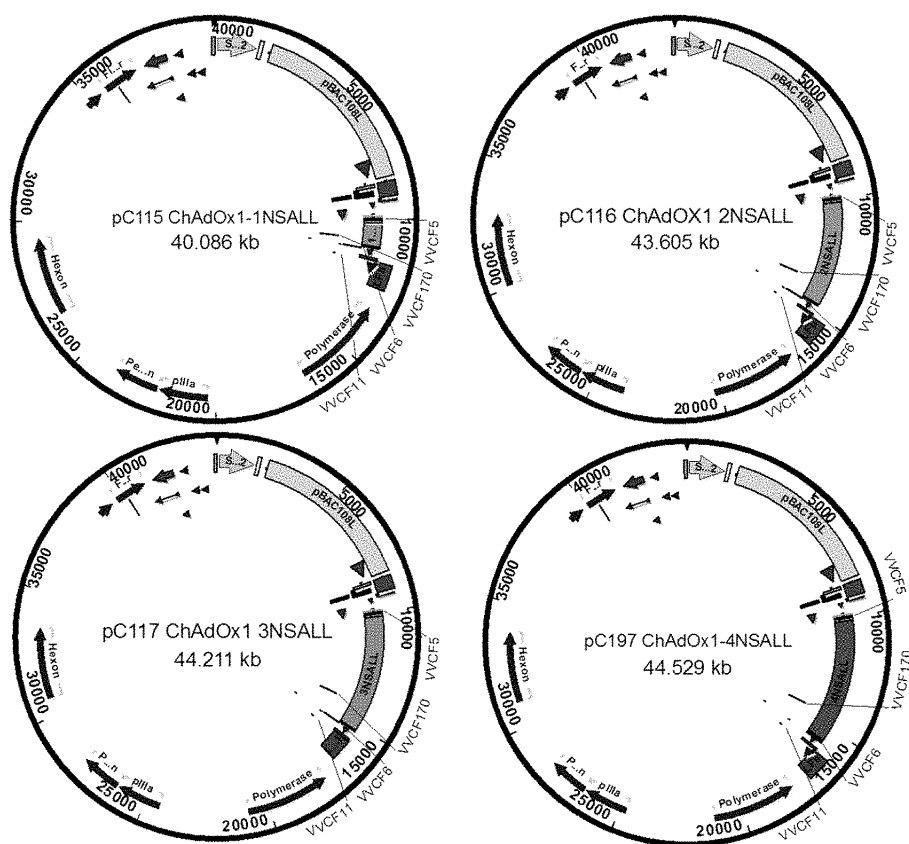
PATENTE 5

WO2016181147

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/053489497/publication/WO2016181147A1?q=WO2016181147A1>

Como estrategia recomendada para su uso en vacunación, se destaca la administración de dos dosis que tienen componentes diferentes a los dos grupos de formulaciones, lo que sugiere una protección más amplia. Se resalta igualmente el uso de las dos estrategias dentro de un mismo esquema de inmunización que busca, desde la primera dosis, obtener una respuesta inmune combinada de tipo celular y de anticuerpos, mediante la inoculación de fragmentos proteicos. La segunda dosis consiste en la administración de un vector viral que contiene secuencias genéticas para que, cuando este ingrese a las células del hospedero, exprese las proteínas y se genere subsecuentemente la respuesta inmunológica. Aunque se dispone actualmente de una vacuna multivalente que protege contra los cuatro tipos del virus del dengue, es relevante tener varias opciones vacunales porque los virus mutan constantemente debido a su evolución continua.

PATENTE 5



Tendencia: Vacunas basadas en segmentos de proteínas

Título en inglés: *Novel Influenza Hemagglutinin Protein-Based Vaccines*

Título en español: Nuevas vacunas basadas en proteínas de la hemagglutina de influenza

Oficinas de destino: Canadá, China, EPO, Estados Unidos y OMPI

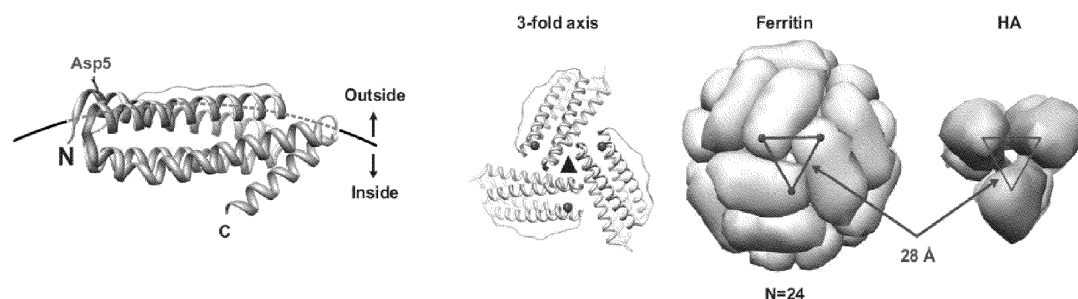
Solicitantes: The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services (Estados Unidos)

Contenido técnico: La presente tecnología contiene una nanopartícula, proteína de la subunidad de ferritina monomérica de *Helicobacter pylori*, proteína HA de al menos 25 aminoácidos contiguos de la proteína HA de un virus de la gripe seleccionado entre varias cepas. La proteína HA es capaz de provocar una respuesta inmunitaria. La proteína de fusión comprende una secuencia enlazadora. La nanopartícula provoca una respuesta inmune. La composición de vacuna contiene al menos una nanopartícula adicional donde la nanopartícula adicional incluye al menos una proteína HA, que es de una cepa de influenza diferente a la primera proteína HA, y la segunda proteína HA. Método preferido: al vacunar a un individuo contra la influenza, la nanopartícula provoca una respuesta inmune a una cepa del virus de la influenza. La inoculación comprende administrar al individuo una primera composición de vacuna. Luego, en un momento posterior, se procede a administrar una segunda composición de vacuna que contiene una nanopartícula que, a su vez, incluye proteína de fusión HA SS-ferritina.

PATENTE 6

CA2849822A1

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/o47915112/publication/CA2849822A1?q=CA2849822A1>



Opinión del experto: Las vacunas de influenza son quizás las que tienen mayor número de desarrollos, utilizando como compuestos activos fragmentos o subunidades de proteínas virales. En el caso del virus de influenza, es muy común encontrar formulaciones que contengan segmentos de la proteína de superficie hemaglutinina (HA), la cual infecta a la célula hospedera y, a su vez, genera respuesta inmune. La presente tecnología muestra que el esquema propuesto consta de la administración de dos dosis, cada una con una formulación diferente y proteínas diferentes de HA, lo que sugiere una estrategia de refuerzo para lograr una mejor estimulación del sistema inmunológico. La búsqueda de nuevas formulaciones de vacunas para el virus de influenza ha sido un reto histórico porque el genoma del virus es muy variable y, por ende, todo el tiempo se generan nuevas variantes o cuasiespecies virales.

PATENTE 6 ▲

Tendencia: Vacuna virus vivo atenuado

Título en inglés: *Vaccine Against a Plurality of Dengue Virus Serotype and Preparation Method and Use Thereof*

Título en español: Vacuna contra múltiples serotipos del virus del dengue y un método de preparación de la misma

Oficinas de destino: Taiwán, China y Estados Unidos

Solicitantes: Wu Su-Qin (China)

Contenido técnico: La presente tecnología contiene virus del dengue quimérico vivo atenuado tipo 2/tipo 4 y está presente al menos en 10^4 FFU. Este virus del dengue quimérico vivo atenuado de tipo 2/tipo 4 expresa una proteína precursora de la membrana y una proteína de la envoltura, ambas derivadas del virus del dengue tipo 2. La flagelina recombinante y las proteínas de fusión del dominio III de la envoltura son al menos dos de un tipo de flagelina recombinante-virus del dengue, una proteína de fusión del dominio III de la envoltura, una proteína de fusión del dominio III de la envoltura del tipo 2 del

PATENTE 7 ▼

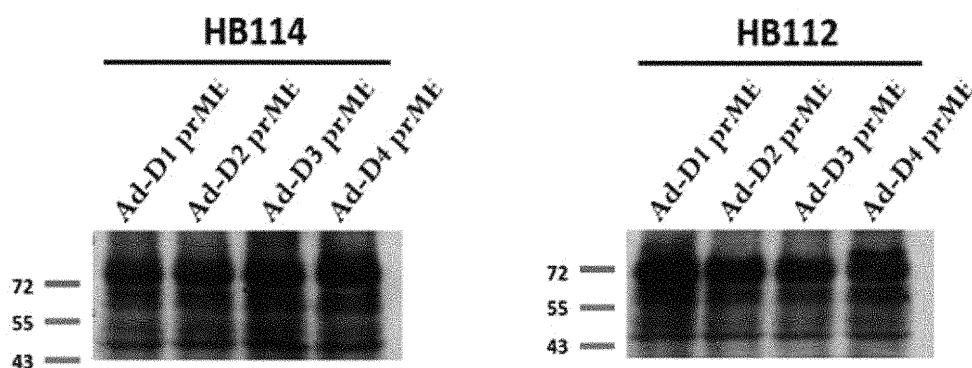
CN108066756A

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/o62106272/publication/CN108066756A?q=CN108066756A>

PATENTE 7

virus del dengue-flagelina recombinante, una proteína de fusión del dominio III de la envoltura del tipo 3 del virus del dengue-flagelina recombinante y/o una proteína de fusión del dominio III de la envoltura del tipo 4 del virus del dengue-flagelina recombinante, donde cada una de las proteínas de fusión de la flagelina recombinante y del dominio III de la envoltura está presente al menos en 20 µg. Método preferido: en el método (M1), la segunda vacuna se administra de 1 a 5 semanas después de la primera vacuna.

Opinión del experto: Las tecnologías asociadas a biología molecular y genética recombinante pueden ser usadas de varias maneras para la obtención de vacunas, una de ellas es el diseño de vacunas quiméricas. Los virus quiméricos son constructos virales vivos, cuyo genoma consta de segmentos genéticos que se codifican para proteínas importantes y para replicar el virus. También se usan segmentos genéticos que se codifican para proteínas que producen respuesta inmunológica. Así, es posible generar un virus quimérico que contenga información genética de varios virus patógenos para que cuando sea administrado a una persona u otro animal, el virus sea capaz de infectar células específicas y, posteriormente, generar procesos de inmunidad a los virus patógenos de interés sin producir enfermedad. Un ejemplo exitoso de este tipo de tecnología es la vacuna de Sanofi Pasteur, denominada *Dengvaxia*. Esta vacuna tetravalente viva atenuada consta de quimeras compuestas por genes de premembrana estructural (prM) y envoltura (E) de los cuatro tipos de DENV, combinados con genes no estructurales de la cepa de la vacuna contra la fiebre amarilla 17D (fiebre amarilla quimérica dengue - CYD). Otras tecnologías similares están siendo evaluadas en estudios clínicos fases I, II y III.



Tendencia: Vacunas basadas en vectores virales

Título en inglés: *Immunogenic Compositions*

Título en español: Composiciones inmunogénicas

Oficinas de destino: Gran Bretaña, OMPI, Australia, Canadá, China, EPO y Japón

Solicitantes: Draper Simon (Gran Bretaña), Hill Adrian (Gran Bretaña), Hill Fergal (Francia), Imaxio S.A. (Francia) e Isis Innovation (Gran Bretaña)

Contenido técnico: La presente tecnología que se relaciona con una vacuna antimalárica consta de una composición inmunogénica. El ácido nucleico que codifica el dominio C4bp está en marco con el ácido nucleico que codifica el antígeno. El dominio y el antígeno C4bp se expresa como una proteína de fusión. Además, el vector viral se selecciona de un vector de poxvirus como el virus de la vacuna ankara modificado (MVA), un vector de avipox como la viruela aviar, la viruela del canario o ALVAC, un vector de herpesvirus (*included the herpes simple* y el CMV), un vector de virus α y un vector de adenovirus. El vector viral es un vector del virus de la viruela o un vector de adenovirus y el antígeno es un antígeno de la malaria. El antígeno es ME-TRAP, CSP, MSP-1 o fragmentos, o AMA1. El antígeno también es un antígeno de la malaria en estadio sanguíneo. Además, la composición inmunogénica se mezcla con uno o más vehículos, portadores, diluyentes o adyuvantes. Método preferido: al inmunizar al individuo, se usa un régimen de estimulación y refuerzo heterólogo. La composición inmunogénica o vacuna que forma la primera dosis unitaria comprende el vector adenoviral. Por otro lado, la composición inmunogénica o vacuna que forma la segunda dosis unitaria contiene un vector poxviral. El tiempo entre la administración de la primera y la segunda dosis unitarias es de 2 a 8 semanas.

Opinión del experto: Los vectores virales como sistemas transportadores de ácidos nucleicos pueden ser utilizados no solamente para fabricar vacunas virales, sino también otras vacunas, como la que se muestra en esta tecnología contra la malaria. Así, el valor que tienen estas herramientas biotecnológicas para la fabricación de vacunas es tremendamente amplio.

PATENTE 8 ▼

WO2008122817

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/o38091118/publication/WO2008122817A2?q=WO2008122817A2>

PATENTE 8

Es importante resaltar que Colombia cuenta con el talento humano que puede dedicarse a estos propósitos. Incluso, se pueden comercializar los vectores como materia prima esencial para venta a empresas farmacéuticas. Finalmente, Colombia cuenta con bioterios o centros de experimentación con animales en los cuales se pueden evaluar los productos finales, bien sea el vector con la información genética de interés o la misma vacuna fabricada por un tercero.

Tendencia: Vacunas basadas en vectores virales

Título en inglés: *HIV Vaccine Therapy with Concomitant Antiviral Monotherapy*

Título en español: Vacuna terapéutica y monoterapia antiviral

Oficinas de destino: Estados Unidos y OMPI

Solicitantes: Lemiale Frank (Estados Unidos), Rautsola Riku (Estados Unidos), Rebello Tessio (Estados Unidos) y Virxsys Corp (Estados Unidos)

Contenido técnico: La presente tecnología incluye: Vacuna contra el VIH basada en un vector lentiviral (LV), vacuna contra el VIH basada en el virus de la leucemia murina (MLV), vacuna contra el VIH basada en adenovirus, vacuna contra el VIH basada en el virus adenoasociado (AAV), citomegalovirus (CMV), vacuna contra el VIH basada en el virus de la vacuna contra el VIH, vacuna contra el VIH basada en proteínas del VIH y/o vacuna contra el VIH basada en ADN plasmídico; además, comprende un adyuvante, inmunoestimulantes (por ejemplo, diversas interleucinas y citocinas), inmunomoduladores y antibióticos (por ejemplo, agentes antibacterianos, antifúngicos, antineumocitis). La vacuna contra el VIH comprende vacunas terapéuticas contra el VIH, comercialmente disponibles o en etapa de desarrollo. La vacuna contra el VIH comprende el vector lentiviral (v1). El vector (v1) comprende, además, una secuencia de ácido nucleico que codifica elementos de empaquetamiento de ARN lentivírico funcionalmente activos, una secuencia de ácido nucleico que codifica el tracto de polipurina central funcional (cPPT) y la secuencia de terminación

PATENTE 9

WO2012018856

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/o45560037/publication/WO2012018856A2?q=WO2012018856A2>

PATENTE 9



central (cTS) y los elementos del tracto de polipurina proximal (PPT) 3' LTR, donde la primera secuencia de ácido nucleico codifica secuencias antigénicas de interés. La expresión de las secuencias antigénicas de interés depende de la actividad REV-RRE. La primera secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia codificante de Gag/Pol o su derivado y es una secuencia sin modificar. La secuencia de codificación de Gag/Pol contiene una secuencia de codificación de Gag/ Pol modificada. Los cPPT/cTS son parte de una secuencia codificadora Pol de la secuencia codificadora Gag/Pol. Los elementos de empaquetamiento de ARN lentivírico funcionalmente activos incluyen una secuencia de empaquetamiento de Gag o su derivado. El vector lentiviral (v1) expresa genes de interés para potenciar la inmunidad, donde la respuesta inmune comprende una respuesta inmune humoral y/o una respuesta inmune mediada por células específica para una enfermedad o condición de interés que incluye: cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, enfermedades fibróticas, enfermedades del metabolismo de los lípidos, enfermedades relacionadas con la matriz extracelular y/o enfermedades crónicas degenerativas de las articulaciones.

Opinión del experto: La utilidad de las vacunas basadas en vectores virales es muy amplia. La presente tecnología, por ejemplo, muestra una diversidad de secuencias genéticas con diferentes funciones biológicas relacionadas con la estimulación del sistema inmunológico, las cuales pueden ser insertadas en vectores virales para ser parte de vacunas. En este sentido, el diseño de la información genética a utilizar debe responder al alcance que se pretenda abordar. No se trata solamente, por ejemplo, de insertar una secuencia genética que codifica para una proteína de superficie viral, sino también se pueden insertar genes que estimulan, regulan, inhiben y promueven algún tipo de respuesta biológica que lleva a la protección del inmunizado. Asimismo, la cantidad de secuencias genéticas que se inserten al vector dará como resultado respuestas que deben ser evaluadas a nivel científico para determinar si su diseño muestra buenos resultados en términos de seguridad y eficacia. La presente tecnología revela varios ejemplos de secuencias genéticas con diferente función. Esto aumenta el grado de invención del producto y, por supuesto, incrementa el valor científico y de ingresos.

Invenciones a nivel nacional

En la base de datos de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), identificamos 11 invenciones relacionadas con vacunas antivirales. A continuación, describimos una invención por tendencia.



Tendencia: Vacunas basadas en segmentos de proteínas

Título en español: Vacuna contra la fiebre aftosa que comprende un CPG y dietilaminoetil dextrano (DEAE)

Estado: Concedida

Solicitante: Zoetis Services LLC (Estados Unidos)

Número publicación internacional: WO/2016/115456

Hipervínculo: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055361946/publication/WO2016115456A1?q=WO2016115456>

Contenido técnico: Se proporcionan composiciones para la prevención de la fiebre aftosa (FMD) que comprende un componente antigénico en la cantidad equivalente a 0,5-20 µg de virus de la fiebre y un componente adyuvante que contiene aceite, un oligonucleótido inmunoestimulante y un vehículo polica-tiónico. También, se proporcionan procedimientos de uso de la composición, así como los procedimientos en la reducción de la persistencia de la fiebre aftosa.

Opinión del experto: El empleo de fragmentos proteicos o peptídicos para uso en vacunas ha sido una estrategia que se viene usando desde hace más de 50 años. Esta estrategia ha podido demostrar su alta eficacia, por ejemplo, con vacunas contra el virus de la influenza. La vacuna contiene fragmentos de la proteína de superficie hemaglutinina o vacunas contra el virus de la hepatitis B que incluyen igualmente porciones proteicas de la superficie del virus. Otra de las estrategias científicas incluye la síntesis de péptidos y la construcción de vectores de expresión genética, siendo esta última la tecnología más exitosa porque con ella se han podido obtener fragmentos más similares a los naturales que contienen los virus patógenos. En Colombia, se cuenta con el capital humano y experiencia en las dos estrategias descritas, de manera que es factible que, en conjunto con el Estado y/o la empresa privada, se puedan desarrollar estas tecnologías.

PATENTE 1

NC2017/0007057

<http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?1776808>

PATENTE 2

NC2020/0006836

<http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?2991144>

Tendencia: Vacunas basadas en virus**Título en español :** Formulaciones de composiciones de vacuna contra el virus del dengue**Estado:** Bajo examen de fondo**Solicitante:** Merck Sharp & Dohme Corp (Estados Unidos)**Número publicación internacional:** WO 2019/112921**Hipervínculo:** <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/o66750326/publication/WO2019112921A1?q=WO2019112921>

Contenido técnico: La presente invención se refiere a formulaciones de vacuna contra el virus del dengue que comprende al menos un virus del dengue vivo atenuado o flavivirus quimérico vivo atenuado, un amortiguador, un azúcar, un derivado de celulosa, un glicol o alcohol de azúcar, opcionalmente un álcali o sal alcalina y un aminoácido; también incluye formulaciones de vacuna contra el virus del dengue que comprende, al menos, un virus del dengue vivo atenuado o flavivirus quimérico vivo atenuado, un amortiguador, un azúcar de al menos 150 mg/ml, un portador y, opcionalmente, un álcali o sal alcalina y un aminoácido.

Opinión del experto: El desarrollo de virus vivos atenuados quiméricos ha sido sin duda un hecho importante en el perfeccionamiento tecnológico de virus vacunales. Esencialmente, se trata de una construcción de genomas combinados (quiméricos) procedentes de virus patogénicos y no patogénicos para el hospedero blanco. Este desarrollo puede tener ventajas relevantes respecto a otras tecnologías porque genera virus vivos que no producen enfermedad asociada (atenuados). Además, los virus son capaces de generar una significativa estimulación del sistema inmunológico y, por tanto, inmunización debido a su multiplicación en el hospedero inoculado. Quizás el mejor ejemplo es la vacuna tetravalente Dengvaxia® que consta de quimeras compuestas por genes de cuatro tipos de virus del dengue (DENV), combinados con genes de la cepa de la vacuna contra la fiebre amarilla 17D. Sin duda, Colombia tiene talento científico con capacidades para desarrollar vacunas de este tipo, incluyendo vacunas soportadas en nanotecnología.

Tendencia: Vacunas basadas en ácidos nucleicos

Título en español : Vacunas terapéuticas contra el HPV18 y/o HPV16

Estado: Concedida

Solicitante: Janssen Vaccines & Prevention B.V.

Número publicación internacional: WO/2017/029360

Hipervínculo: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/056787465/publication/WO2017029360A1?q=WO2017029360>

Contenido técnico: La invención busca generar moléculas de ácido nucleico que codifican polipéptidos y que contienen todos los posibles epitopes para célula T de las oncoproteínas de HPV16 o HPV18 E6 y E7; sin embargo, las moléculas tienen una actividad transformante fuertemente reducida (en comparación con E6 y E7 wt), incluso no detectable, al comprender fragmentos de las proteínas E6 y E7 que se han reordenado y que contienen un número minimizado de neo-epitopes fuertes no deseados. La invención se relaciona con el campo de la medicina y, en particular, con construcciones de ácidos nucleicos y polipéptidos que se pueden usar en vacunas terapéuticas contra el papilomavirus humano tipo 18 y/o tipo 16.

Opinión del experto: Se está incrementando el uso de ácidos nucleicos que codifican proteínas las cuales están involucradas en la respuesta inmune a virus. Vacunas, como Pfizer-BioNTech y Moderna, desarrolladas contra el Covid-19 (enfermedad producida por el virus del SARS-CoV-2) han mostrado una eficacia significativa para reducir los síntomas y el desenlace fatal que desencadena el virus. Esencialmente, el desarrollo y fabricación de este tipo de vacunas es más rápido comparado con el de vacunas vivas atenuadas, incluyendo las químicas, vacunas virus inactivado, vacunas con subunidades proteicas, vacunas recombinantes y vacunas VLP (*Virus Like Particles*). Por otra parte, se puede producir las proteínas que codifican los ácidos nucleicos. Estas proteínas también son importantes en la formulación de vacunas con subunidades virales, las cuales pueden ser significativamente eficaces. Subrayamos que es posible implementar en Colombia las dos tecnologías antes descritas, toda vez que existe el talento humano con experiencia en virología molecular.

PATENTE 3

NC2018/0001623

<http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?2034861>

A continuación, presentamos las invenciones adicionales que encontramos en la base de datos nacional.

PATENTE 4

Número de expediente: 11144904

Hipervínculo: <http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?701964>

Título: Composiciones inmunogénicas que comprenden una glucoproteína de superficie del virus de la gripe

Estado: Concedida

Solicitante: Academia Sinica (Taiwán)

PATENTE 5

Número de expediente: 15199862

Hipervínculo: <http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?719621>

Título: Virus de la leucemia bovina (BLV) modificado que comprende: Una sustitución de residuo de tirosina en la porción YxxL del N-terminal del dominio citoplasmático de la subunidad transmembrana (TM) y una delección de los sitios aceptores del empalme del intrón dos de R3 y del intrón uno de G4

Estado: Concedida

Solicitante: Université de Liège (BE): Instituto Nacional De Tecnología Agropecuaria (Argentina)

Número de expediente: 15245558

Hipervínculo: <http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?719539>

Título: Composiciones y métodos de construcciones quiméricas del virus del dengue en vacunas

Estado: Concedida

Solicitante: Secretary of the Department of Health and Human Services (Estados Unidos)

PATENTE 6

Número de expediente: NC2016/0002569

Hipervínculo: <http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?1436605>

Título: Virus atenuado de la bronquitis infecciosa (VBI) cepa BR-56

Estado: Concedida

Solicitante: Ceva Santé Animale (Francia)

PATENTE 7

Número de expediente: NC2017/0004838

Hipervínculo: <http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?1702600>

Título: Vacunas terapéuticas contra el VPH16

Estado: Concedida

Solicitante: Janssen Vaccines & Prevention (NL)

PATENTE 8

PATENTE 9

Número de expediente: NC2020/0011984**Hipervínculo:** <http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?3154548>**Título:** Cepa del virus de la fiebre amarilla viva atenuada adaptada para el crecimiento en células vero y composición de vacuna que la comprende**Estado:** Publicado**Solicitante:** Sanofi Pasteur (Francia)

PATENTE 10

Número de expediente: 16087360**Hipervínculo:** <http://sipi.sic.gov.co/sipi/View.ashx?719739>**Título:** Composición inmunogénica que comprende una cepa recombinante de mycobacterium tipo calmette – guerin, que codifica la proteína P de metapneumovirus (HMPV) subtipo A o subtipo B**Estado:** Concedida**Solicitante:** Pontificia Universidad Católica de Chile (Chile)



Contexto internacional



Encontramos 5470 invenciones relacionadas con la producción de vacunas contra virus en Colombia.

Ciclo de vida

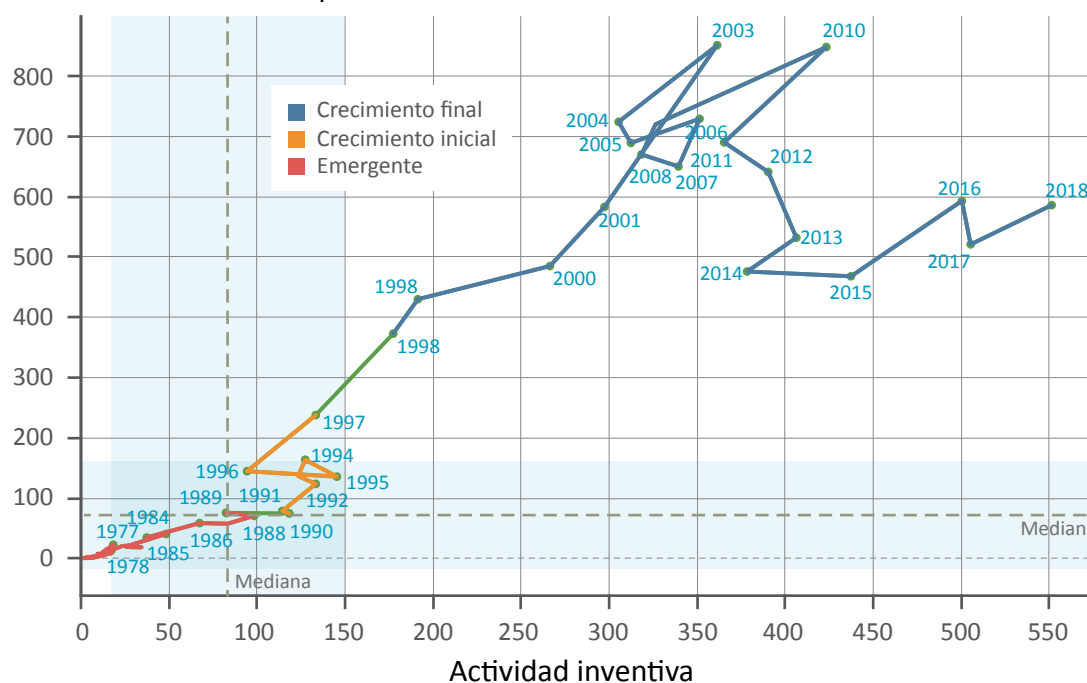
El análisis de ciclo de vida de las invenciones lo hicimos a partir de dos indicadores: la cantidad de invenciones presentadas en años sucesivos y el número de solicitantes que las han desarrollado. Estos indicadores nos permitieron evaluar el grado de madurez de difusión de la tecnología basado en patentes.

GRÁFICA 10.1

Ciclo de vida de la tecnología

Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).

Número de solicitantes por año



Los resultados que se muestran en la Gráfica superior indican que la tecnología se encontraba en fase emergente antes de pasar las rayas punteadas, es decir, la media. El cuadrante superior derecho muestra cuando las tecnologías entraron en su fase de crecimiento. El cuadrante superior izquierdo, por su parte, indica la fase de maduración, al igual que el cuadrante inferior derecho. Finalmente, la línea de color verde indica la transición entre fases.

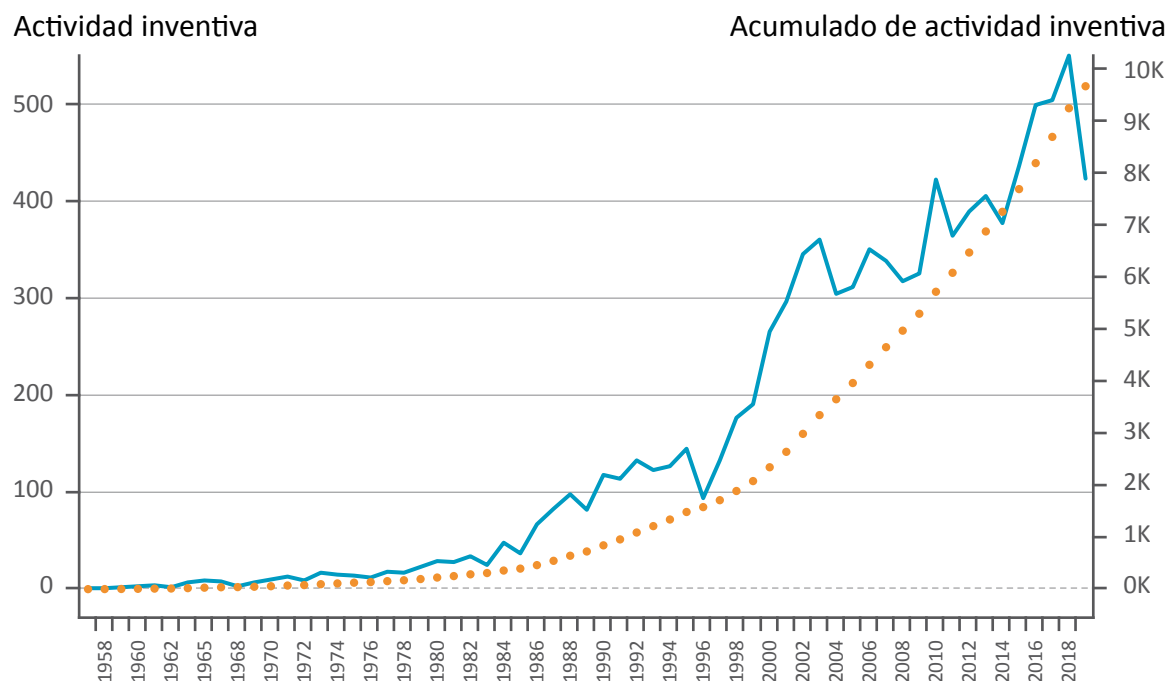
El ciclo de vida que mostramos en el Gráfica 10.1 señala que la fase emergente tuvo lugar entre 1977 y 1989 mientras que la fase de crecimiento inicial, entre 1990 hasta 1997. Desde 1998 hasta la fecha, la tecnología se ha encontrado en una fase de crecimiento final. Esta fase evidencia una alta tasa de inversión en investigación y desarrollo (I+D) y un alto número de solicitudes.

La Gráfica 10.2, por su lado, da cuenta del ciclo de vida de la tecnología basándonos únicamente en la cantidad de invenciones presentadas en años sucesivos. La gráfica presenta, además, los cambios que se han presentado entre las fases.

GRÁFICA 10.2

Ciclo de vida de la tecnología

Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).



Países líderes

Por otra parte, identificamos los países con mayor relevancia relacionados con producción de vacunas contra virus de interés en Colombia a partir del análisis de la inversión en I+D, basada en actividad inventiva¹ y el índice H o cantidad de citas en artículos científicos.

En cuanto al análisis de la inversión en I+D basada en la actividad inventiva, pudimos determinar que Estados Unidos es el país líder con 2064 solicitudes de patente, las cuales representan el 36,03% del total de invenciones. Le sigue China con 1233 solicitudes (21,53%), Japón con 385 (6,72%), Corea del Sur con 245 (4,28%) y Francia con 224 (3,91%). En Latinoamérica, se destacaron Brasil con 24 solicitudes (0,42%), Argentina con cinco (0,09%) y Perú con una (0,02%).

La Gráfica 11 también muestra en la esquina inferior derecha el impacto industrial por país, relacionado con la producción de vacunas contra virus en donde sigue liderando Estados Unidos. En este caso, observamos un alto número de solicitudes de patente, así como un alto impacto, es decir, un alto número de citaciones recibidas por dichas patentes. Le sigue China con un bajo impacto industrial y una actividad inventiva o número de solicitudes medio.

También tomamos como base la solicitud de patentes para definir los principales mercados objetivo. Encontramos que Estados Unidos se posicionó como el país con el mayor número de solicitudes con 2837 invenciones presentadas (11%), junto con China con 2290 invenciones (9%) y Japón con 1895 (7%). Asimismo, la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual OMPI y la Oficina Europea de Patentes EPO fueron representativas con 3088 (11%) y 2319 solicitudes (9%) respectivamente. Por su parte, en Latinoamérica, se posicionó Brasil con 664 solicitudes (2%) y México con 511 (2%) (Gráfica 12).

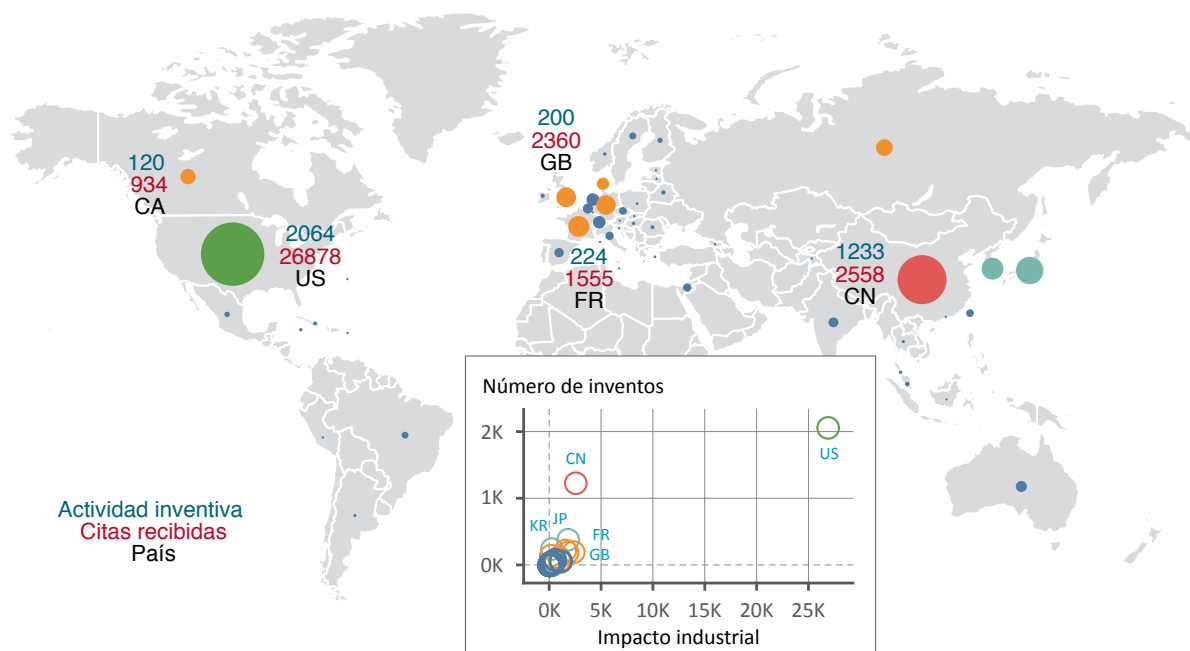
¹ Basado en el país de prioridad.

GRÁFICA 11

Países líderes según actividad inventiva

El tamaño del nodo en el mapa es proporcional al número de solicitudes.

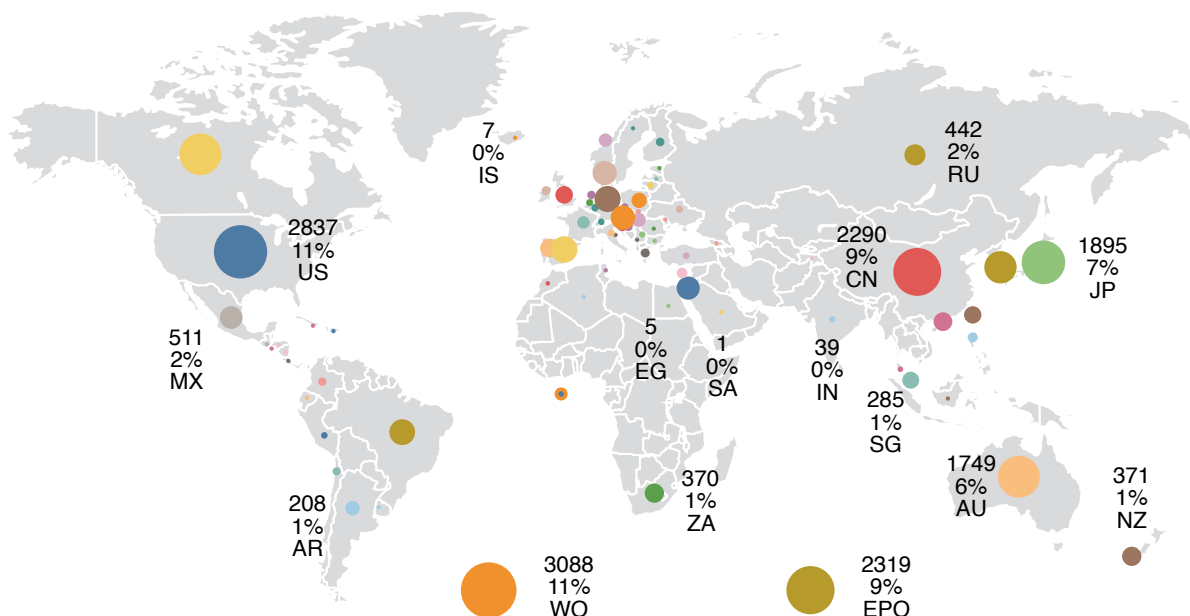
Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).



GRÁFICA 12

Oficinas de destino líderes según la actividad de presentación

Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).

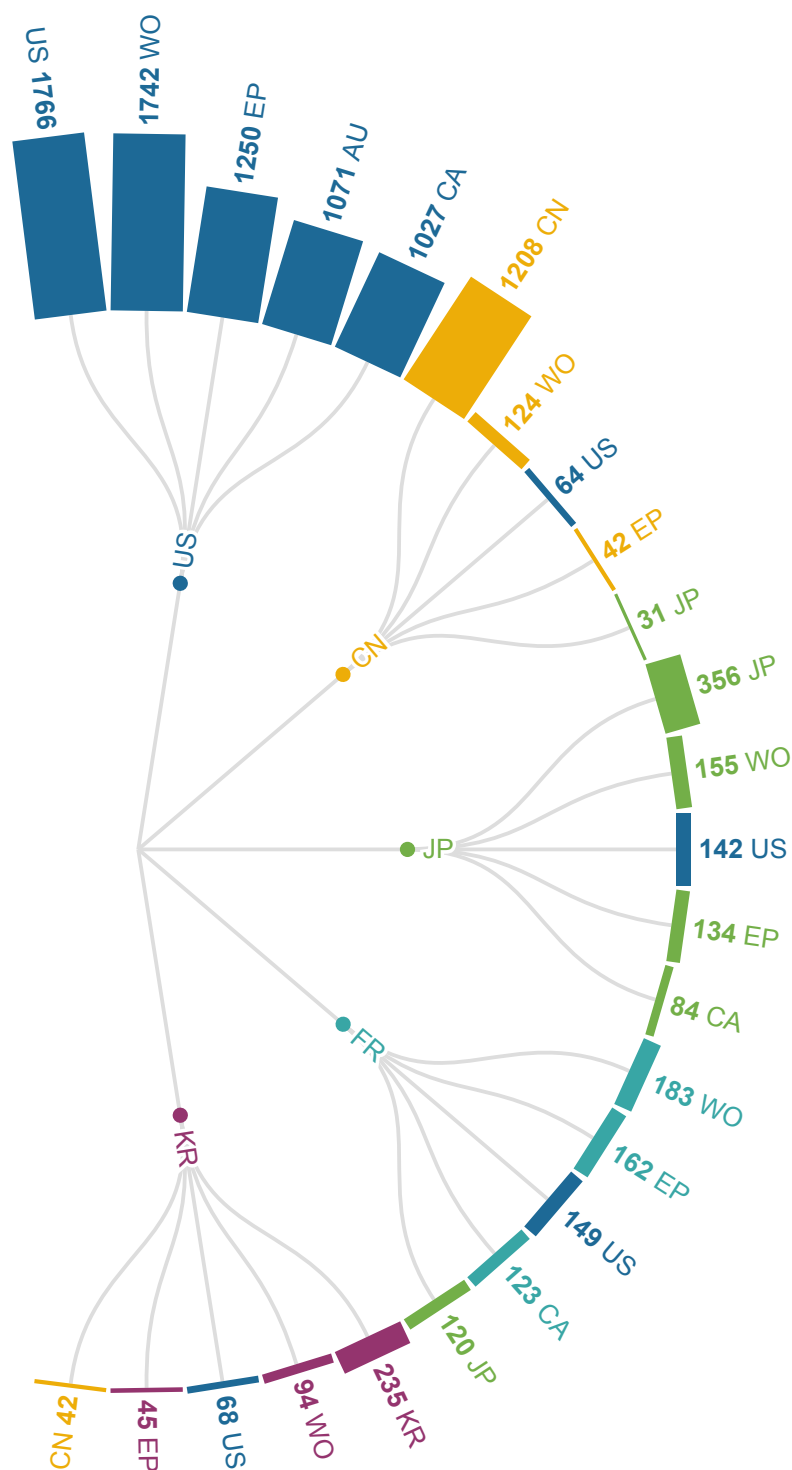


Al analizar los cinco países líderes en solicitudes de patentes, pudimos determinar que estos países han presentado solicitudes principalmente ante la OMPI: En el caso de Estados Unidos, presentó 1742 invenciones mientras que China, 124, Japón, 155, Francia, 183 y Corea del Sur presentó 94 solicitudes. La protección en el país de origen también se ve como una tendencia. En el caso de Estados Unidos, además de su propio mercado, tiene como nicho Australia y Canadá. China, por su lado, tiene como mayor tendencia proteger su propio mercado. Caso contrario a Japón que tiene como mercado objetivo Estados Unidos y Canadá. En el caso de Francia, este se puede considerar como un caso atípico porque su mercado de interés no es el francés, sino Estados Unidos, Canadá y Japón. Finalmente, Corea del Sur tiene como mercado clave Corea, Estados Unidos y China (Gráfica 13).

GRÁFICA 13

Principales oficinas de presentación de los países solicitantes líderes

Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).



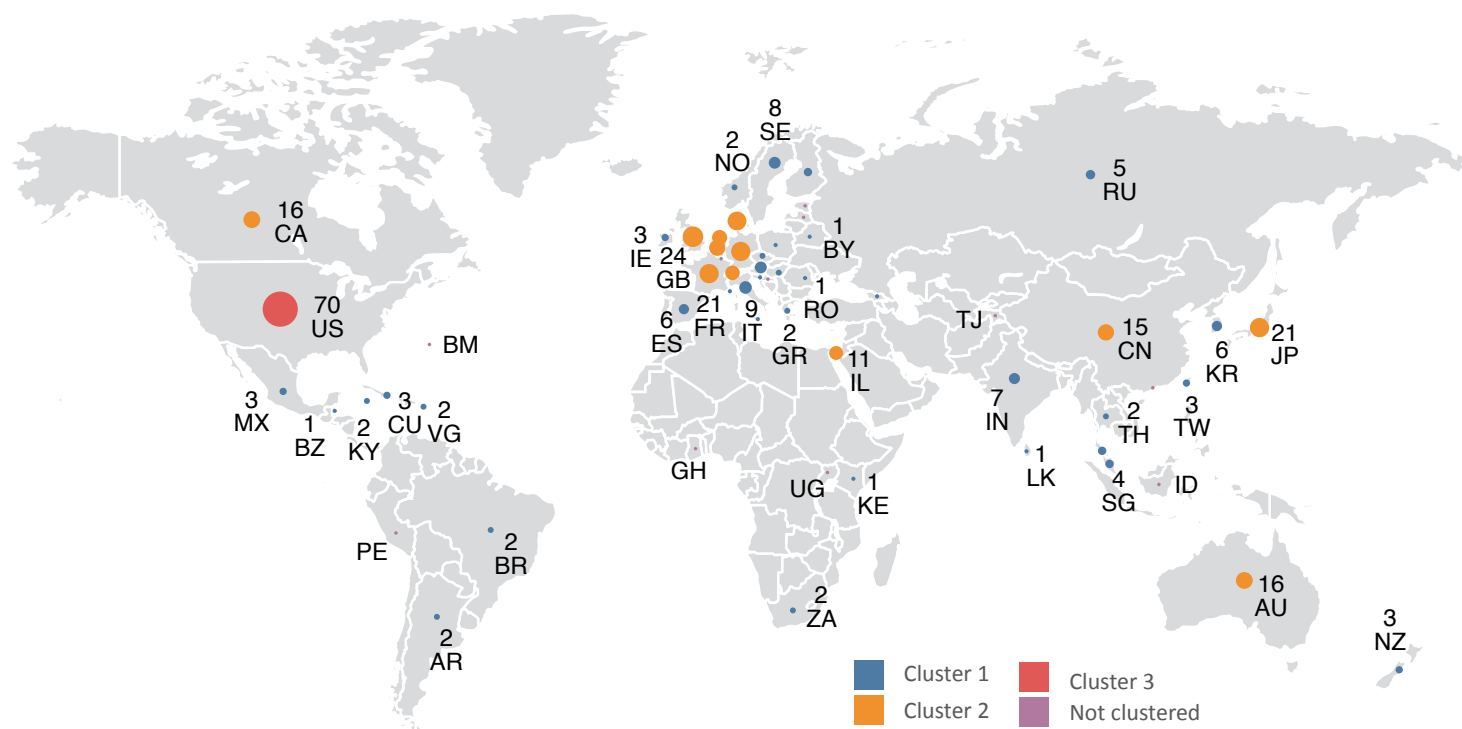
Al analizar el índice H^2 , pudimos reconocer aquellos países que, además de tener una alta inversión en I+D, también cuentan con altos niveles de citación. Estados Unidos nuevamente lidera en este indicador con un índice H de 70³, seguido por Reino Unido con 24, Francia y Japón con 21 cada uno y Canadá y Australia con 16 cada uno (Gráfica 14).

Países líderes según el índice H

El índice H relaciona la productividad (es decir, el número de invenciones) con el impacto (o la cantidad de citas recibidas). Si un país tiene un índice H de 5, quiere decir que 5 de sus invenciones han recibido cinco citaciones o más.

Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).

GRÁFICA 14



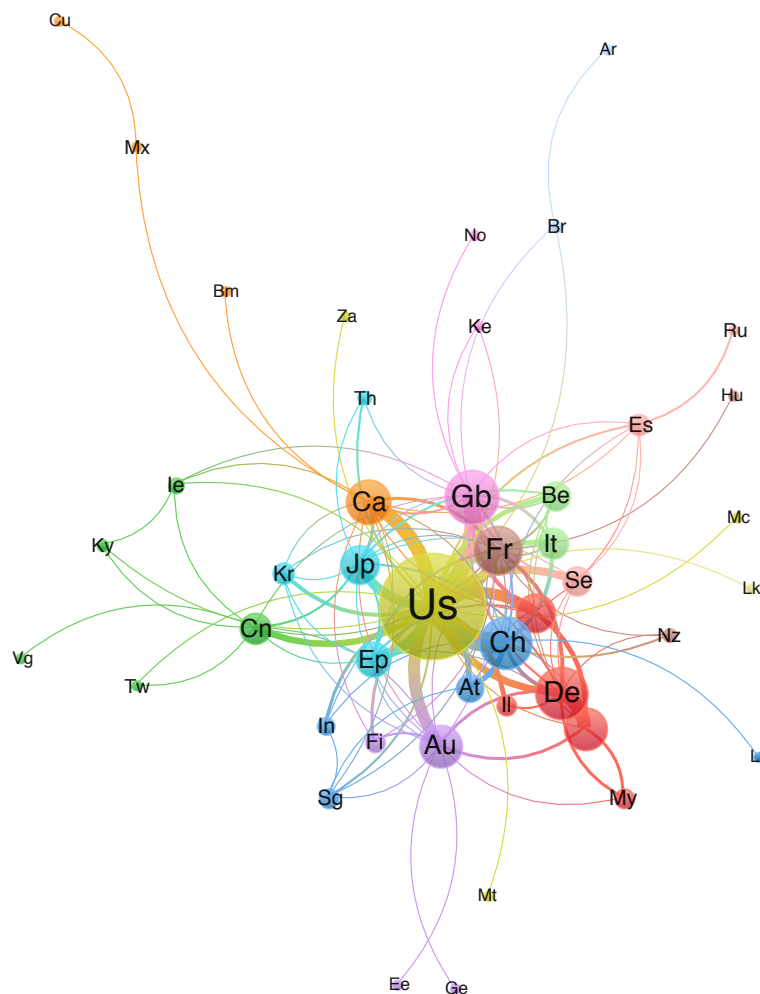
- 2 Indicador clave en los escalafones académicos internacionales que mide la productividad y el impacto de las organizaciones según las citaciones recibidas.
- 3 Esto indica que al menos 70 invenciones estadounidenses tienen 70 o más citas recibidas.

En cuanto a las redes de colaboración que hemos identificado y que consideramos como factor que se relaciona con la competitividad⁴, encontramos que Estados Unidos tiene un alto número de colaboraciones con Canadá, Australia, Holanda y Alemania. También, observamos que Estados Unidos tiene una colaboración media con Japón, China, y Austria (Gráfica 15).

GRÁFICA 15

Red de colaboración entre países

Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).



⁴ Cuéllar, S., Mejía, J., Shepard, D., y Benavides, D. (2017). Business Networks in the Colombian Pharmaceutical Industry.



Solicitantes líderes

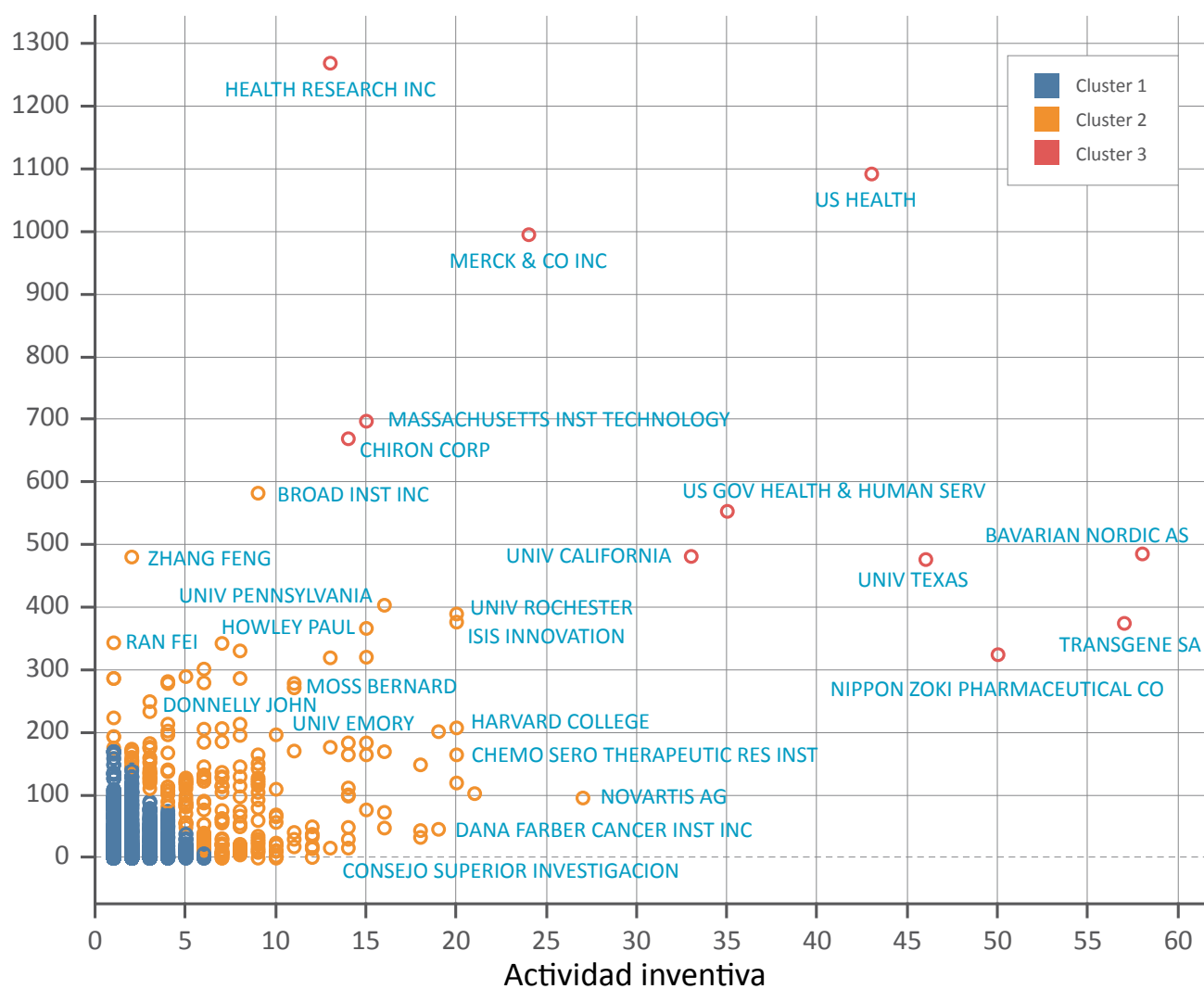
Los 5.941 solicitantes fueron analizados a partir de dos indicadores: actividad inventiva, impacto industrial basado en las citaciones recibidas por las invenciones de estos solicitantes. El solicitante líder es US Health (Estados Unidos), el cual cuenta con una actividad inventiva alta y un alto impacto industrial. Por su parte, las empresas Bavarian Nordic AS (Dinamarca), Transgene SA (Francia), Universidad de Texas (Estados Unidos), Nippon Zoki Pharmaceutical Co (Japón), sobresalen por el alto número de invenciones, pero registran un impacto industrial medio. Por su parte, los solicitantes estadounidenses Health Research Inc y Merck Co se destacan por contar con un alto número de citaciones recibidas, es decir, un alto impacto industrial, pero con una actividad inventiva baja (Gráfica 16).

GRÁFICA 16

Solicitantes líderes según actividad inventiva e impacto industrial

Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).

Impacto industrial

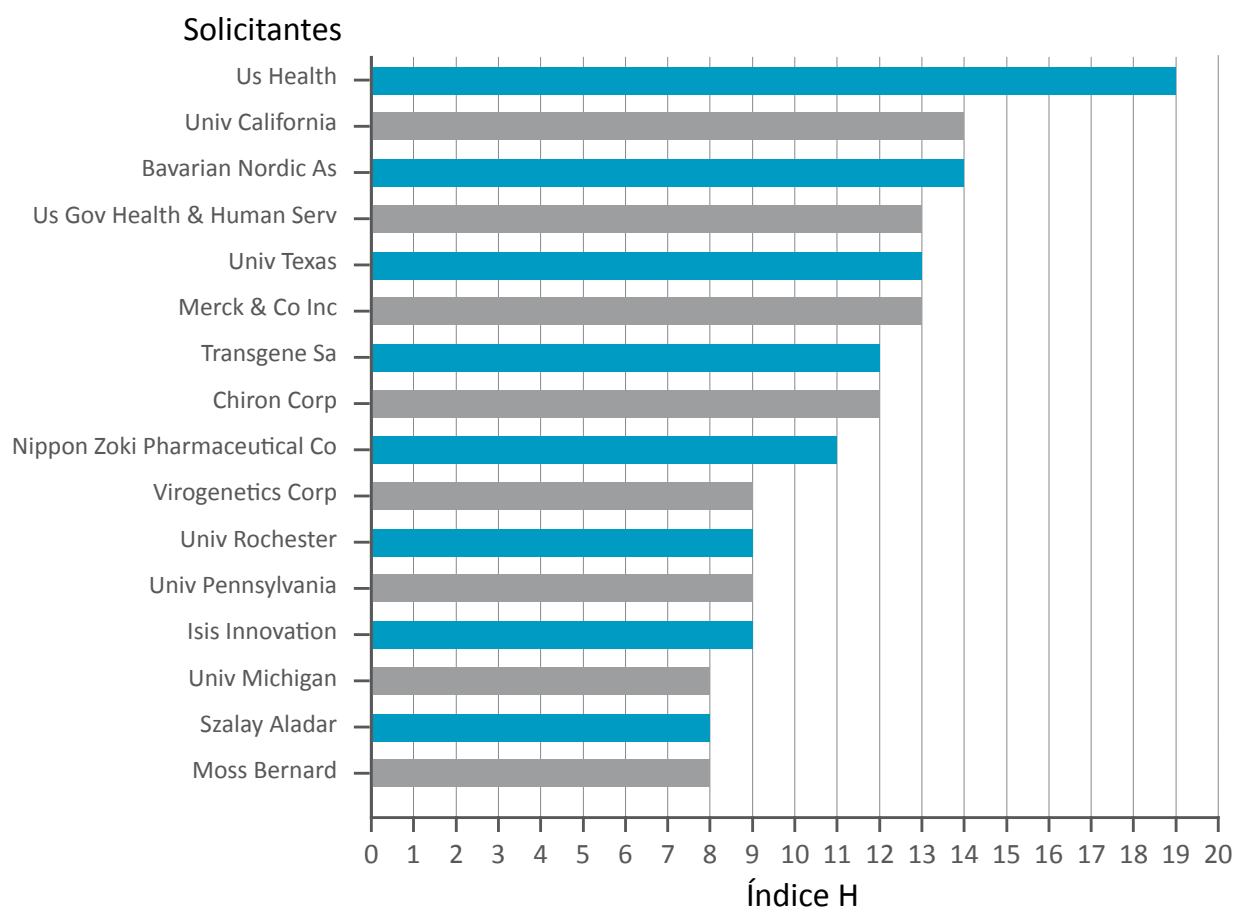


Asimismo, analizamos los solicitantes de acuerdo con el índice H⁵. Pudimos determinar que US Health (Estados Unidos) es el líder y que cuenta con un índice H de 19⁶, seguido por la Universidad de California (Estados Unidos) y Bavarian Nordic AS (Dinamarca) con índice H de 14 cada uno. Los solicitantes estadounidenses US Government Human & Health Services, Universidad de Texas y Merck Co tienen, cada uno, un índice H de 13 (Gráfica 17).

GRÁFICA 17

Solicitantes líderes según actividad inventiva e índice H

Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).



⁵ Indicador clave en los escalafones académicos internacionales, pues mide la productividad y el impacto de las organizaciones según las citaciones recibidas.

⁶ Esto indica que, al menos, 19 invenciones de US Health tienen 19 o más citas recibidas.

También, analizamos los solicitantes a partir de la actividad inventiva y el alcance tecnológico, al tomar como referencia el número de Clasificación Internacional de Patentes CPC. Pudimos determinar que los solicitantes Transgene S.A. (Francia) y Bavaria Nordic AS (Dinamarca) lideran con un alto número de invenciones y tienen además una variabilidad tecnológica alta. En el caso de la japonesa Nippon Zoki Pharmaceutical Co cuenta con un alto número de solicitudes de patente, pero un alcance tecnológico medio. Por su parte, US Health, la Universidad de Texas, US Government Human & Health Services y la Universidad de California, empresas de Estados Unidos, aunque cuentan con una actividad inventiva media alta, su alcance tecnológico es alto (Gráfica 18).

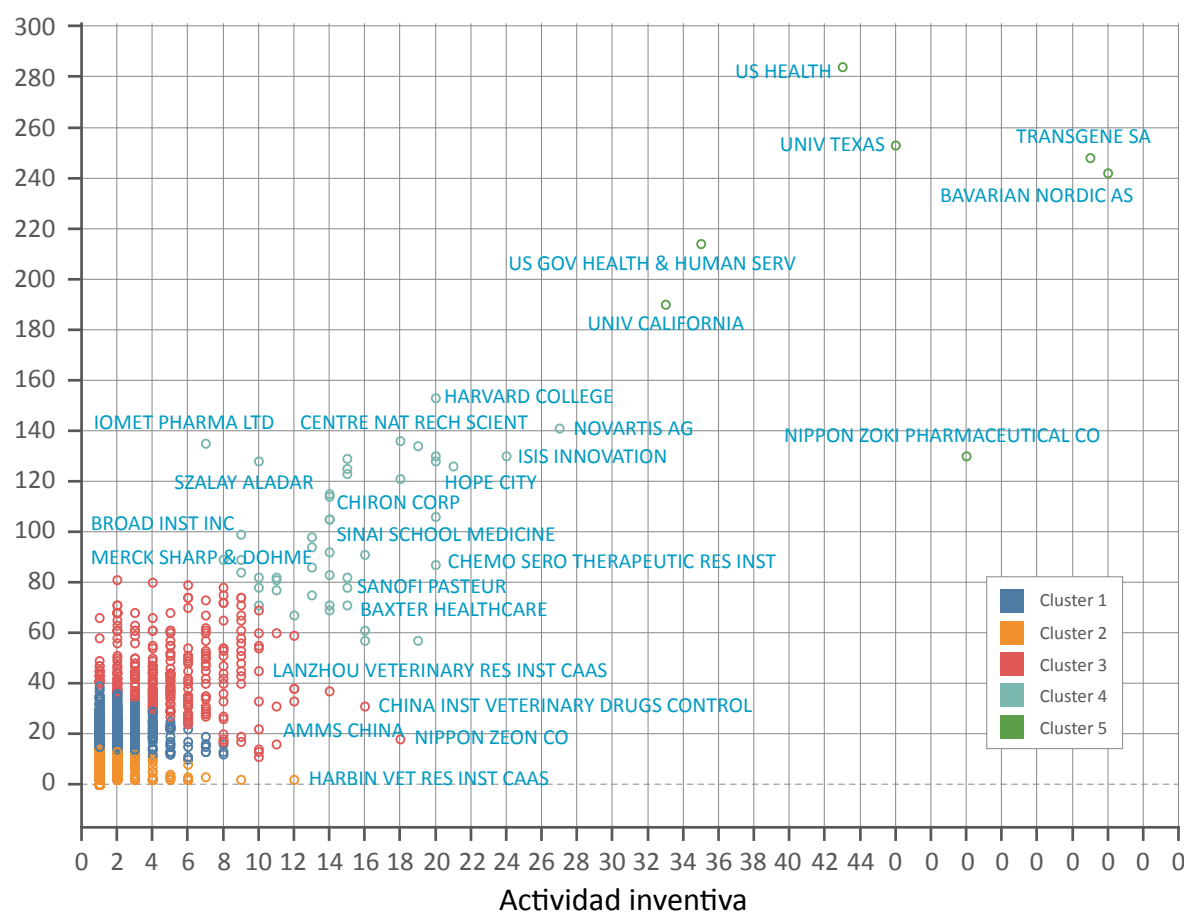
GRÁFICA 18

Solicitantes líderes según actividad inventiva y alcance tecnológico

En la gráfica, la actividad inventiva corresponde a la inversión en I+D, impacto industrial y calidad económica de las patentes.

Fuente: Derwent Innovation, Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras (2021).

Alcance tecnológico



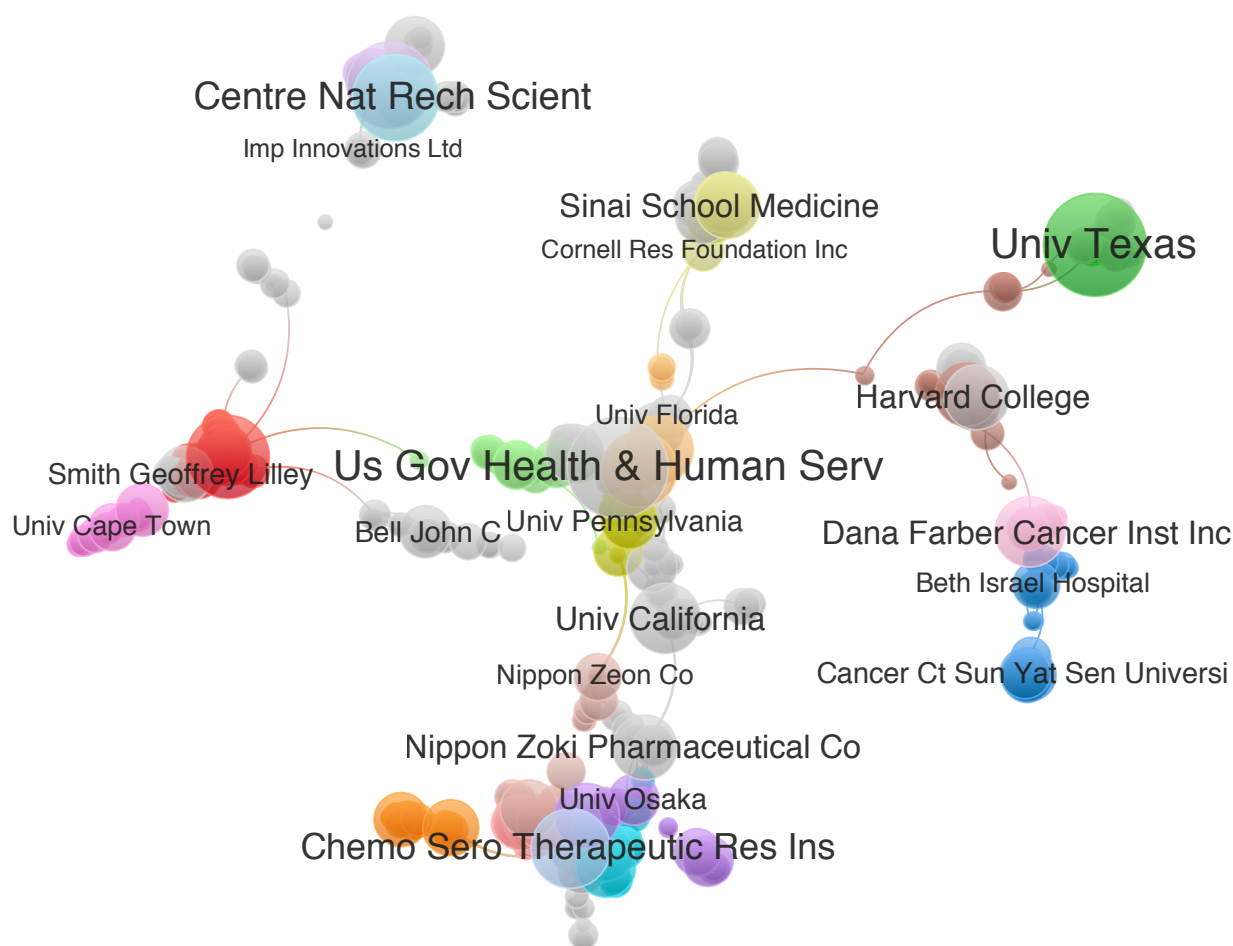
Por último, frente a las redes de colaboración entre los solicitantes, encontramos que (Gráfica 19):

- Los principales solicitantes que se encuentran en red de colaboración son empresas estadounidenses.
- US Government Human & Health Services tiene varios aliados, entre los que resaltamos, la Universidad de Pensilvania, Universidad de Harvard, Universidad de Florida y Universidad de California.
- La japonesa Nippon Zoki Pharmaceutical Co cuenta con colaboraciones con la Universidad de California (Estados Unidos), Universidad de Osaka (Japón), entre otros.

GRÁFICA 19

Redes de
colaboración
entre los
solicitantes

Fuente: Derwent
Innovation,
Espacenet, USPTO,
Latipat, entre otras
(2021).







Panorama competitivo



Se identificaron 212 compañías que compiten en la industria de desarrollo de vacunas antivirales a nivel mundial. Las empresas que analizamos dentro del ciclo de vida comercial nos permite reconocer el estado de desarrollo de la tecnología en el mundo. En ese sentido, observamos que el número de empresas que están desarrollando vacunas contra el virus ha venido aumentando exponencialmente a través del tiempo.

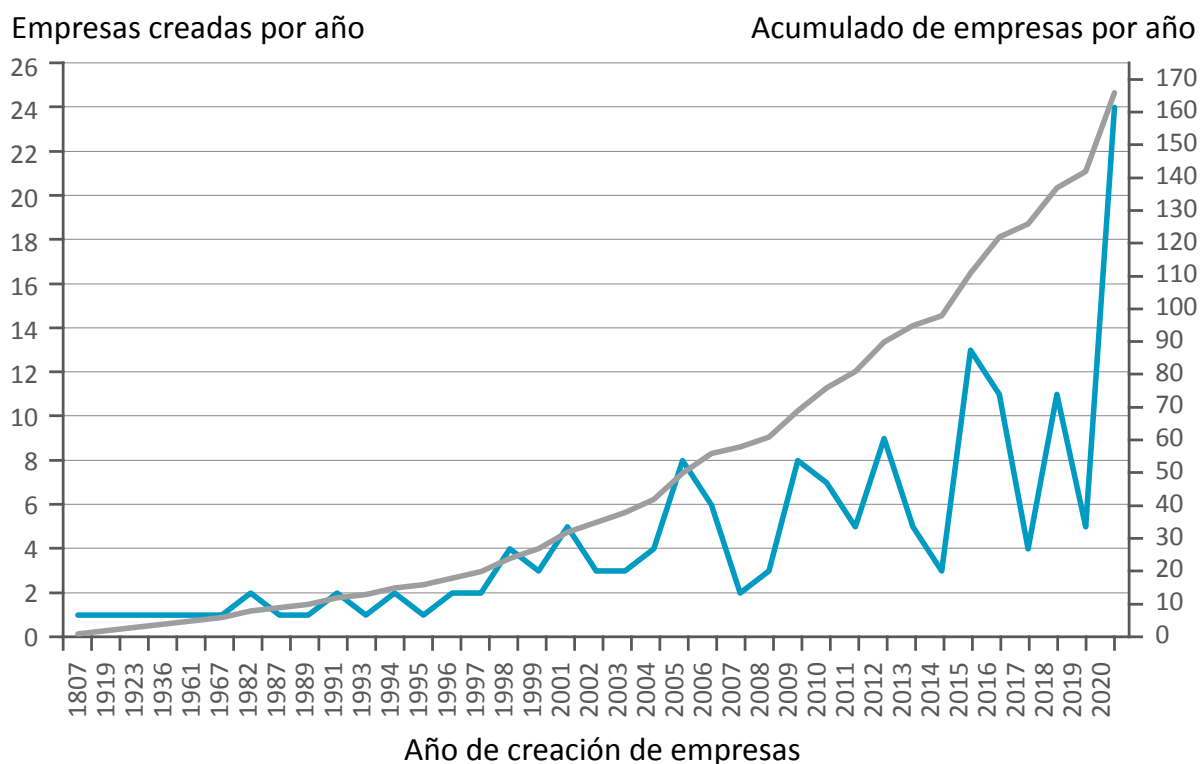
Resaltamos que la identificación del ciclo de vida comercial se caracteriza por (Gráfica 1):

- Se consolidan diseños dominantes en los productos o servicios ofrecidos (es decir, se fortalecen las formas estandarizadas del producto).
- Ingresan constantemente nuevos jugadores con productos o servicios.
- Se consolida un mercado con un total disponible superior a los 10 millones de dólares.

GRÁFICA 20

Ciclo de vida de la tecnología

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Google (2021)

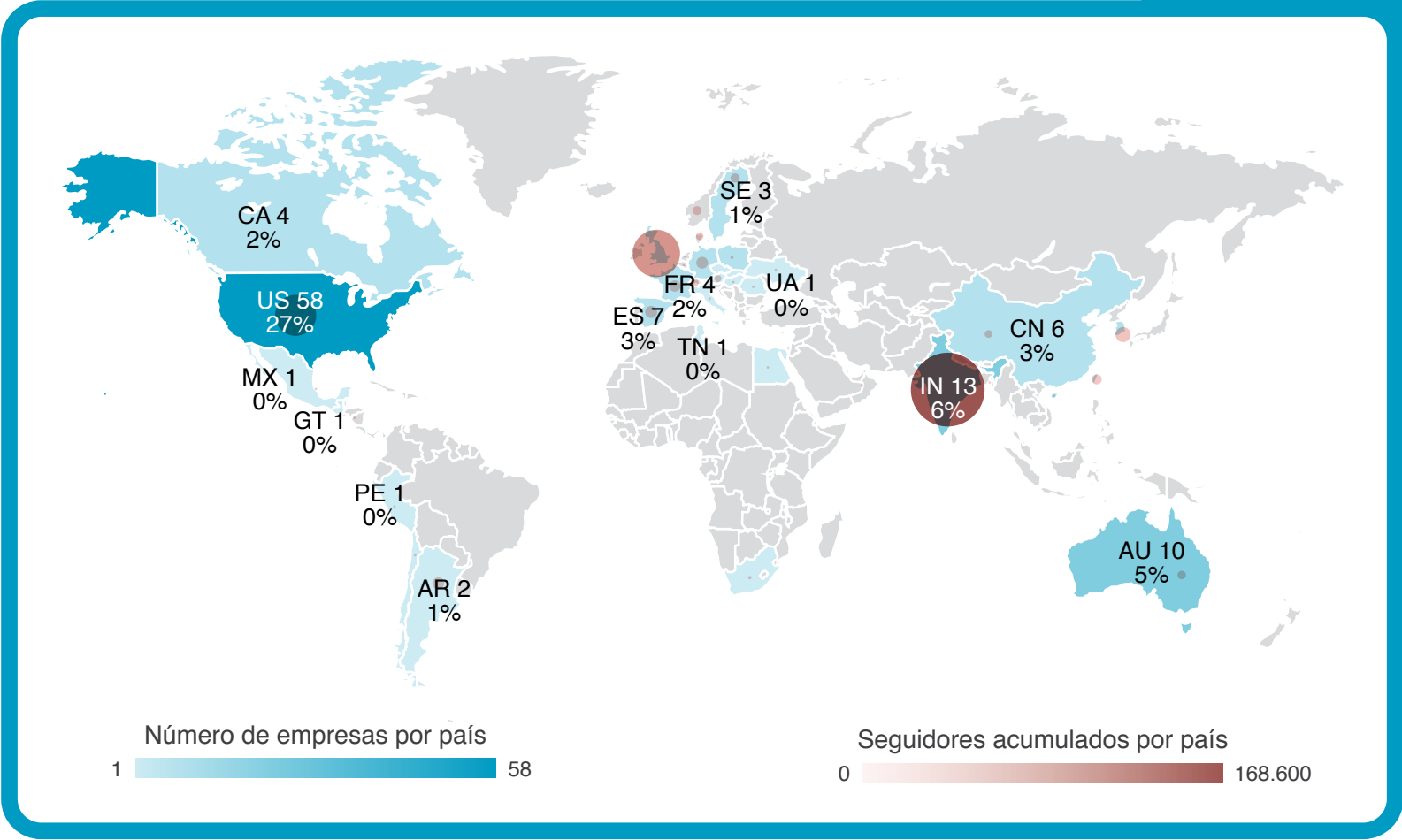


Uno de los aspectos clave al analizar el mercado es reconocer los países de mayor participación. En este boletín, analizamos la distribución del mercado basándonos en el número de empresas por país. En ese orden, encontramos que el nicho más consolidado se encuentra en Estados Unidos con un 27%, seguido por India, con 6% y China, con el 3%. Por otro lado, destacamos los países que tienen empresas más populares en internet medidas por el número de seguidores que tienen en redes sociales. En ese sentido, encontramos a India, Reino Unido y Estados Unidos como los más populares.

División del mercado mundial en el desarrollo de vacunas para virus

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Google (2021)

GRÁFICA 21

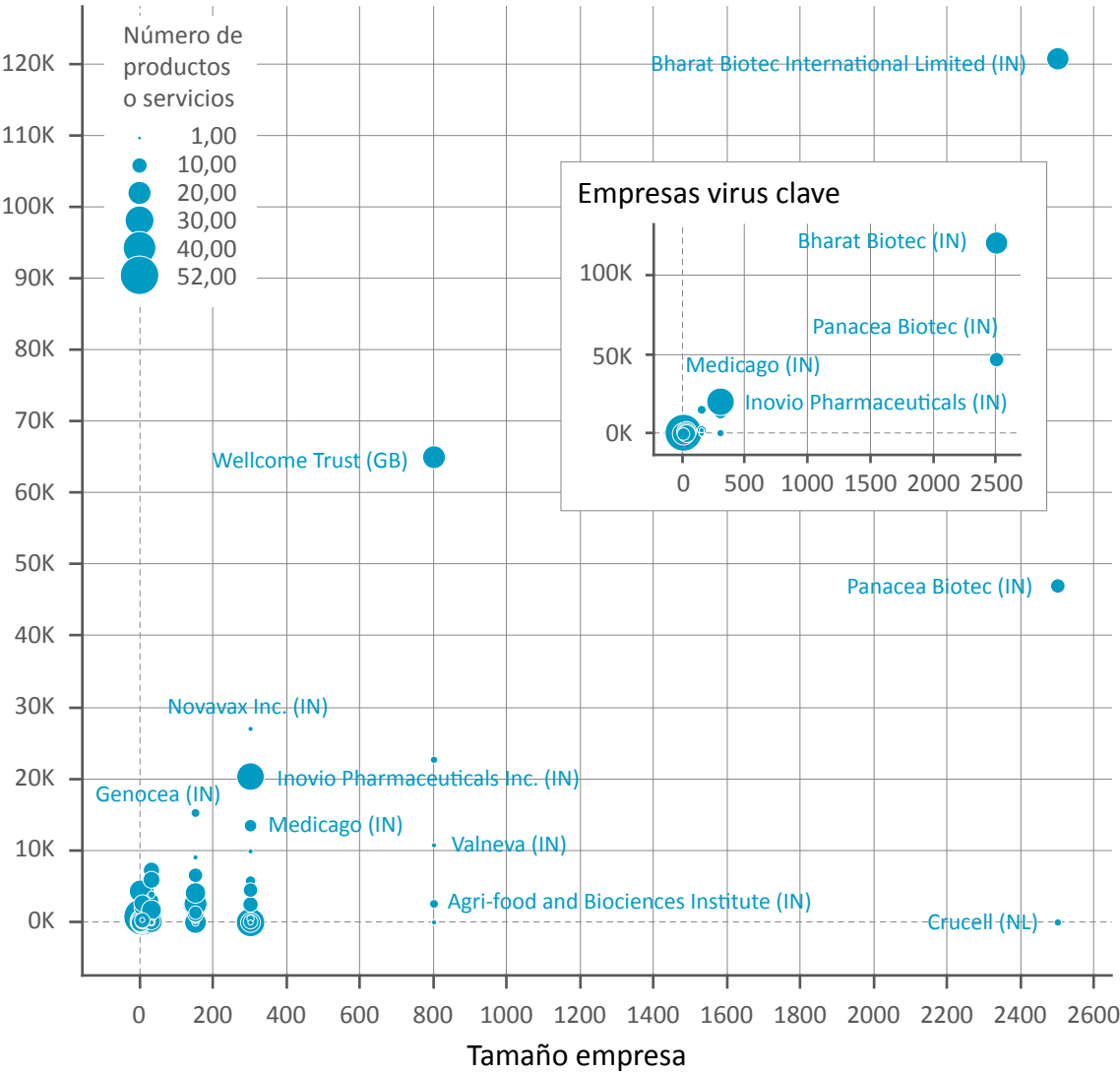




La Gráfica 2 presenta las empresas más importantes en el desarrollo de productos o servicios en contra de enfermedades virales. En la gráfica, presentamos, a nivel general, las organizaciones de mayor importancia por el número de empleados. Identificamos también aquellas empresas que se especializan en virus de interés nacional como el zika, dengue, coronavirus y rotavirus.

Algunas de las empresas mas destacadas son Bharat Biotec y Panacea Biotec de la India, Crucell de Holanda y Wellcome Trust de Inglaterra. En la esquina superior derecha, se tienen aquellas empresas que trabajan en virus de interés nacional, discriminadas por país (Gráfica 3).

Seguidores



GRÁFICA 22

Panorama competitivo en vacunas para virus

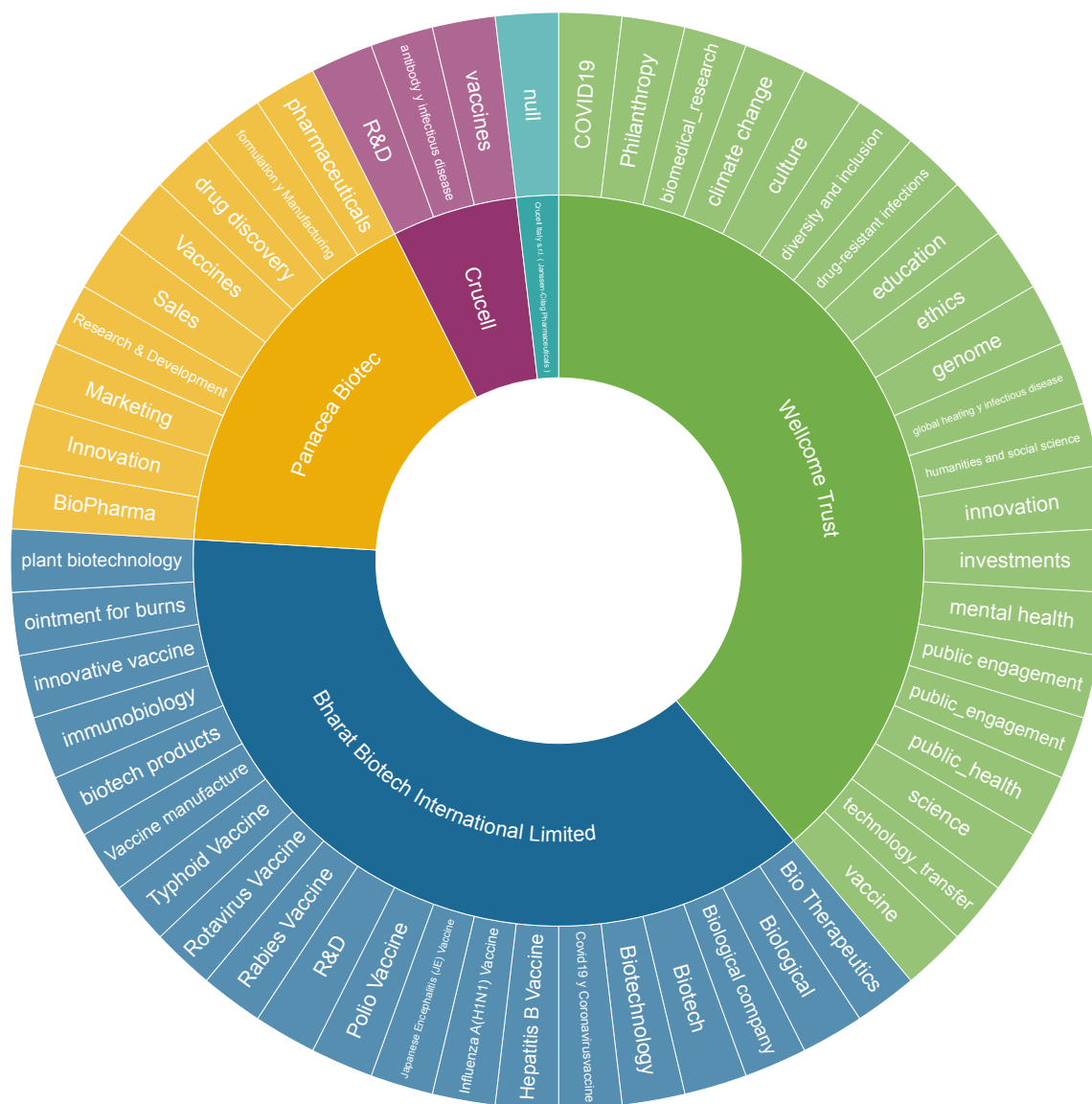
Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Google (2021)

La Gráfica 4 presenta un resumen de los productos o servicios clave desarrollados por las empresas identificadas como destacadas según los indicadores usados.

GRÁFICA 23

Productos o servicios de las empresas líderes

Fuente: Elaboración propia, basado en datos de Google (2021)



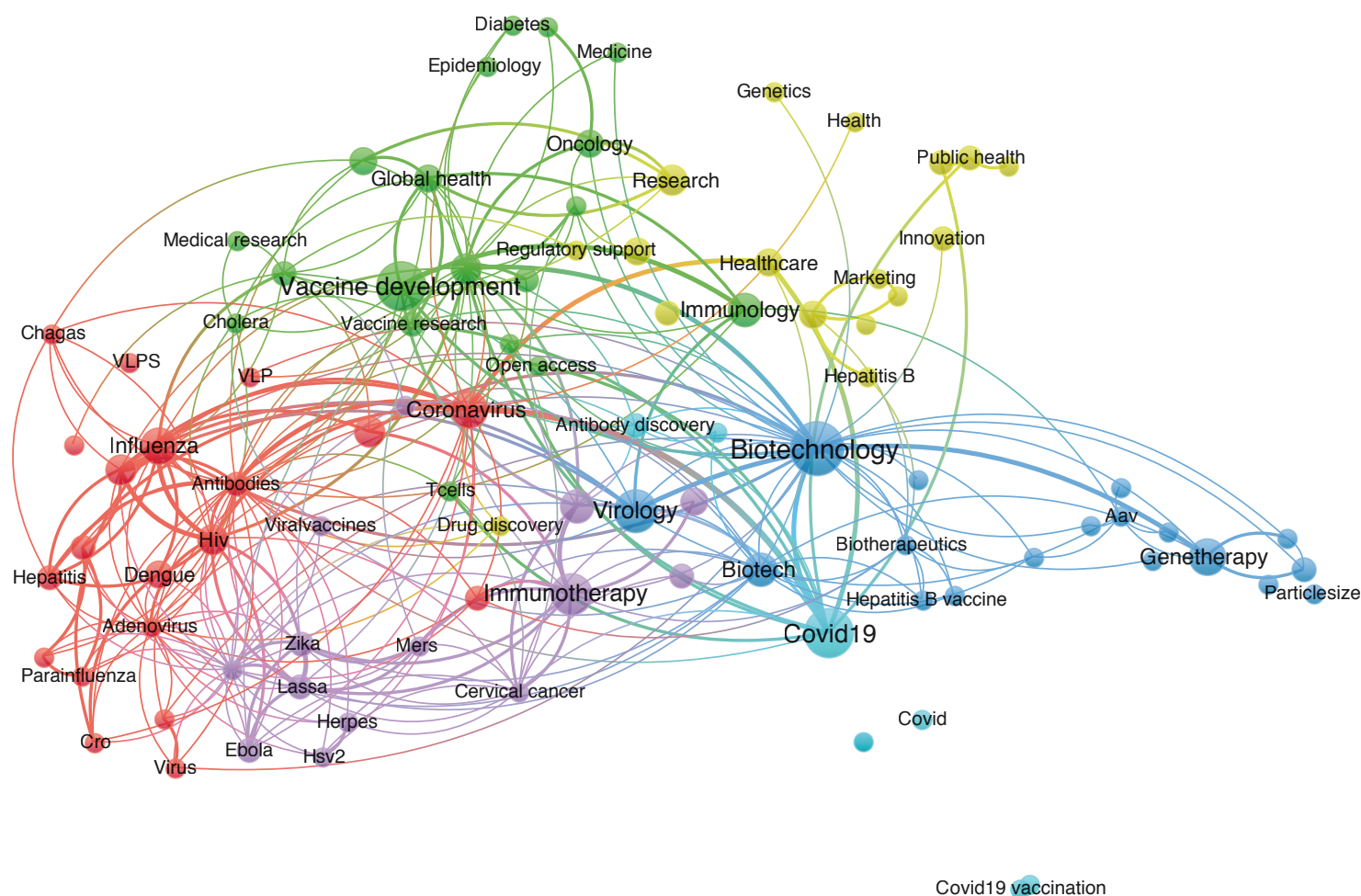
Sobre estas compañías, la Gráfica 5 presenta los productos o servicios en vacunas contra virus de interés mundial. En este análisis, encontramos que:

- Los virus en los que existe mayor desarrollo son coronavirus, específicamente Covid-19.
- Un segundo grupo lo conforman la influenza, hepatitis, VIH y dengue.
- En tercer lugar, tenemos el Zika, Ébola, herpes, Lassa.
- Se observa que algunas empresas están enfocadas principalmente en tecnologías de punta, como la terapia génica asociada con vacunas de RNA.
- Un número relevante de empresas no solo desarrollan productos o servicios relacionados con virus, sino con otras enfermedades como, por ejemplo, la chagra causada por parásitos o el cáncer asociado con inmunoterapia.

Panorama competitivo en vacunas para virus

Fuente: Elaboración propia, basado
en datos de Google (2021)

GRÁFICA 24







Anexos



Metodología

Realizamos el análisis de patentes sobre nuevas tecnologías relacionadas con *el desarrollo de vacunas antivirales en Colombia* a través de cuatro fases: coordinación, búsqueda, análisis de la información e interpretación de resultados. A lo largo de todo el proceso contamos con la colaboración del experto Juan Carlos Ulloa Rubiano

- **Fase de coordinación:** este boletín fue dirigido a las nuevas tecnologías relacionadas con *el desarrollo de vacunas antivirales en Colombia*. El boletín fue elaborado por los vigías tecnológicos Paola Mojica, Claudia Medina y Sergio Cuéllar.
- **Fase de búsqueda:** la información de las patentes la obtuvimos con la ayuda del software Thomson Innovation,¹ que cuenta con los registros de más de 30 oficinas a nivel mundial, incluidas la europea, norteamericana, china, japonesa, británica, alemana, taiwanesa, francesa, suiza y latinoamericana, así como de las patentes solicitadas por el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT).²

Para llevar a cabo la búsqueda, definimos así la ecuación que incluye las siguientes palabras clave:

ALLD=(vaccin* ADJ3 (virus OR covid OR sars OR “diarrhea virus” OR norovirus OR rotavirus OR adenovirus OR astrovirus OR dengue OR zika)) OR (CPCP=(A61K2039 OR A61K203980 OR A61K00390015 OR A61K203953) AND ABD=((virus OR covid-19 OR coronavirus OR covid OR sars OR “diarrhea virus” OR norovirus OR rotavirus OR adenovirus OR astrovirus OR dengue OR zika))));

¹ En algunos casos, para poder analizar los documentos originales, consultamos las bases de datos Espacenet, USPTO, Latipat, entre otras.

² El Tratado de Cooperación de Patentes (PCT), administrado por la OMPI, estipula que se presente una única solicitud internacional de patente con el mismo efecto que las solicitudes nacionales presentadas en los países designados. Un solicitante que desee protección puede presentar una única solicitud y pedir protección en tantos países asociados como sea necesario.

En cuanto a la recolección de información en torno a patentes a nivel nacional recurrimos a la base de datos de la Superintendencia de Industria y Comercio. La búsqueda comercial la hicimos con la misma ecuación, utilizando la base de datos Bing.

- **Fase de análisis e interpretación:** para analizar la información usamos los software Tableau prep, Tableau desktop, Knime, R y Vantage Point; así como métodos bibliométricos, indicadores de análisis de patentes, redes sociales y el apoyo del experto. A continuación, en la tabla, describimos los indicadores de patente usados en el análisis del presente boletín.³

INDICADOR	DESCRIPCIÓN
Actividad inventiva	Cantidad de invenciones que han solicitado protección de una patente. Este indicador se puede medir por país, solicitante o inventor y se determina teniendo en cuenta la primera solicitud presentada en cualquier lugar del mundo a partir de la fecha de presentación (fecha de prioridad).
Solicitudes de patente presentadas o actividad de presentación	Número total de solicitudes de patente presentadas en un país determinado o en una oficina de patentes, es decir, la cantidad de solicitudes de patente donde se presenta o se solicita la protección. Este indicador permite conocer los principales mercados para una tecnología y realizar el análisis de países destino.
Actividad de patentamiento	Suma de las publicaciones de las solicitudes de patente presentadas en diferentes países para proteger las invenciones oriundas de un mismo país.

TABLA 1

▼

Descripción de los indicadores empleados en el análisis de patentes

3 Tomados de: Porter, A. L., Cunningham, S. W., Banks, J., Roper, A. T., Mason, T. W. y Rossini, F. A. (2011). *Forecasting and Management of Technology*. Hoboken: Wiley.

TABLA 1

INDICADOR	DESCRIPCIÓN
Impacto industrial	Cantidad de solicitudes de patente que citan un documento de patente X.
Variabilidad tecnológica	Número de clasificaciones de patente usadas en un documento de patente X.
Alcance internacional	Suma de oficinas donde se presenta un documento de patente.
Índice H	Relaciona la actividad inventiva con el impacto industrial, identificando el número de invenciones X que tienen al menos el mismo número de citas recibidas o mas
Novedad	Distancia de la patente X a sus antecedentes más cercanos
Altura inventiva	Número de reivindicaciones de las patentes y número de palabras clave que resuelven el problemas técnico
Aplicación Industrial	Número de áreas tecnológicas en donde es aplicable la tecnología X
Empleados	Número de empleados que tiene una compañía X
Seguidores	Número de seguidores que tiene una empresa X en redes sociales (Bing)
Originalidad	Mide el número de CPCs diferentes que tiene una patente en comparación con las patentes citadas por esa patente.

Pefil del experto

JUAN CARLOS ULLOA RUBIANO

Microbiólogo Industrial, Magister en Microbiología y Doctor en Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá, es actual profesor de la Facultad de Ciencias y Coordinador del Laboratorio de Virología de la misma universidad, donde ha trabajado en las áreas de virología y microbiología durante 19 años continuos.

Sus trabajos de investigación han estado enfocados al aislamiento, caracterización genómica, patogénesis y control de la infección, de dos de los virus más importantes causantes de enfermedad gastrointestinal aguda en niños menores de 5 años, denominados rotavirus y astrovirus. A partir de estos ha publicado artículos científicos en revistas indexadas a nivel internacional y obtuvo una patente de invención (ver más abajo). Los trabajos y proyectos que ha realizado como investigador han servido para formar estudiantes de pre-grado y posgrado, y han sido divulgados en numerosos eventos nacionales e internacionales.



Últimos Artículos Científicos Publicados:

- Ulloa, JC, Olarte-Aponte, AM, Ospina, JC, Rincon, MA. **Experimental infection of conventional newly-weaned piglets with porcine astrovirus.** Acta Virologica. 2019. 63: 96 – 102.
- Olaya Galán NN, Ulloa Rubiano JC, Velez Reyes FA, Fernandez Duarte KP, Salas Cárdenas SP, Gutierrez Fernandez MF. ***In vitro* antiviral activity of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium adolescentis* against rotavirus infection monitored by NSP4 protein production.** J Appl Microbiol. 2016. 120(4):1041-51.
- Téllez, MA., Téllez, AN., Vélez, F., Ulloa, JC. ***In vitro* antiviral activity against rotavirus and astrovirus infection exerted by substances obtained from *Achyrocline bogotensis* (Kunth) DC. (*Compositae*).** BMC Complement Altern Med. 2015. 15(1) p. 428.

Productos de innovación

- **Patente de invención.** Fracción bioactiva de *Achyrocline bogotensis* (Kunth) DC. (*Compositae*) con actividad antiviral. 2017. Superintendencia de Industria y Comercio, Colombia.

Premios y distinciones

- 2018. **Mención de Honor Academia Nacional de Medicina.** Colombia.
- 2018. **American Society for Virology Award.** Teacher of Undergraduate Students Travel Award.
- 2016. **TWAS Award, The World Academic of Science.**

Bases de datos

Para acceder a la información de todas las invenciones internacionales por favor consultar en el siguiente enlace:

<https://1drv.ms/x/s!Ar8SBmCzFgQWg3VhH7lc7fcsjsT?e=gGIAgX>

Glosario

Actividad inventiva: Cantidad de invenciones que han solicitado protección de una patente. Este indicador se puede medir por país, solicitante o inventor y se determina teniendo en cuenta la primera solicitud presentada en cualquier lugar del mundo a partir de la fecha de presentación (fecha de prioridad).

Actividad de presentación: Número total de solicitudes de patente presentadas en un país determinado o en una oficina de patentes, es decir el número de solicitudes de patente donde se presenta o se solicita la protección. Este indicador permite conocer los principales mercados para una tecnología y así realizar el análisis de países destino.

Actividad de patentamiento: Suma de las publicaciones de las solicitudes de patente presentadas en diferentes países para proteger las invenciones oriundas de un mismo país.

Alcance internacional: Número de oficinas donde se solicita la patente.

Ciclo de vida o evolución tecnológica: Secuencia anual de la actividad inventiva o la actividad de patentamiento de una tecnología. Proporciona información relativa a la inversión potencial realizada por las compañías del presente estudio (tanto en el año de solicitud como en los inmediatamente posteriores).

CIP: Sigla de Clasificación Internacional de Patentes, sistema jerárquico que divide los sectores tecnológicos en varias secciones, clases, subclases y grupos.

Citas: Referencias al estado anterior de la técnica contenidas en los documentos de patente, que pueden ser a otras patentes, a publicaciones técnicas, libros, manuales y demás fuentes.

Concesión: Derechos exclusivos de propiedad industrial que una oficina otorga a un solicitante. Por ejemplo, las patentes se conceden a los solicitantes para que hagan uso y exploten su invención durante un plazo limitado de tiempo. El titular de los derechos puede impedir el uso no autorizado de la invención.

Dominio público: Son aquellas invenciones en que la protección que otorga la patente ha finalizado por causas establecidas por la ley. Es decir, ha terminado el tiempo de protección, no ha sido solicitada en el territorio nacional aún estando vigente en otros países o fue abandonada.

Estado de la técnica: Es todo aquello accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente. El estado de la técnica sirve para evaluar la patentabilidad de una invención.

Familia de patente: Conjunto de solicitudes de patente relacionadas entre sí que se presentan en uno o más países para proteger la misma invención.

Fecha de presentación de la solicitud: Es el día en que se presenta la solicitud de patente en una oficina determinada.

Fecha de prioridad: Primera fecha en la que se presenta la solicitud de una patente, en cualquier lugar del mundo (por lo general, en la oficina de patentes del país del solicitante), para proteger una invención. Es la más antigua y, por lo tanto, puede considerarse la más cercana a la fecha de la invención.

Fecha de publicación: Fecha en la que la oficina de propiedad industrial publica la solicitud de patente. Indica el momento en el que la información relativa a la invención se divulga públicamente. Por lo general, el público tiene acceso a la información relativa a la solicitud de patente 18 meses después de su fecha de prioridad.

Impacto industrial: Cantidad de solicitudes de patente que citan un documento de patente X.

Información tecnológica: Información que describe invenciones relacionadas con procesos y/o productos. Las fuentes de información son diversas (publicaciones, artículos, documentos especializados, tesis académicas, etc.); una fuente primordial son los documentos de patente, que, por su estructura normalizada, describen las invenciones en su totalidad incluyendo el estado de la técnica.

Inventi3n: Es un nuevo producto (aparato, máquina, material, sustancia), procedimiento o forma de hacer algo que resuelve alguna necesidad o problema técnico.

Inventor: Autor de una invención que, por lo tanto, tiene derecho a ser reconocido como tal en la patente.

País de origen: País en que reside el solicitante o el inventor de la solicitud de patente. En caso de que sea una solicitud conjunta, corresponde al país en que reside el inventor o solicitante mencionado en primer lugar. El país de origen sirve para determinar el origen de la invención o de la solicitud de patente.

País u oficina destino: País(es) donde se busca proteger una invención.

País de prioridad: País en el que se presentó la solicitud de patente por primera vez en todo el mundo, antes de solicitarla en otros países.

Patente: Derecho exclusivo concedido por ley a los solicitantes o inventores sobre sus invenciones durante un periodo limitado (generalmente de 20 años). El titular de la patente tiene el derecho a impedir la explotación comercial de su invención por parte de terceros durante dicho periodo. Como contrapartida, el solicitante está obligado a dar a conocer su invención al público, de modo que otras personas expertas en la materia puedan reconocer y reproducir la invención. El sistema de patentes tiene como objetivo equilibrar los intereses de los solicitantes (derechos exclusivos) y los intereses de la sociedad (divulgación de la invención).

Solicitante: Persona o empresa que presenta una solicitud de patente o marca. Cabe la posibilidad de que en una solicitud figure más de un solicitante. El nombre del solicitante permite determinar el titular de la patente o la marca.

Solicitud de patente: Procedimiento mediante el cual se solicita protección por patente en una oficina de propiedad industrial (PI). Para obtener los derechos derivados de una patente, el solicitante debe presentar una solicitud de patente y suministrar todos los documentos necesarios, así como abonar las tasas. La oficina de PI examina la solicitud y decide si concede o no la patente.

Solicitud prioritaria: Primera solicitud presentada en otro país para el mismo objeto.

Solicitud de patente publicada: En la mayoría de países se publica la solicitud de patente transcurridos dieciocho meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud o cuando fuese el caso desde la fecha de prioridad que se hubiese invocado. La publicación tiene por objeto permitir a las personas enterarse qué se está intentando proteger a través de la solicitud de patente.

Tecnología de uso libre: Producto o procedimiento que no tiene derecho de propiedad industrial vigente y puede ser utilizado por cualquiera sin cometer ningún tipo de infracción.

Titular de la patente: Persona natural o jurídica a la que pertenece el derecho exclusivo representado por la patente.

Transferencia de tecnología: Acto por medio del cual se produce una transmisión de conocimientos. Dicha transferencia se puede realizar a partir de publicaciones, bases de datos, compra de tecnología, asistencia técnica, documentos de patente, licencias de patente, cesiones entre otras.

Variabilidad tecnológica: Número de clasificaciones de patente usadas en un documento de patente X.



**Este boletín fue
publicado por la
Superintendencia de
Industria y Comercio,
en el mes de junio
de 2021 en Bogotá,
Colombia.**



Cualquier inquietud o
información tecnológica
adicional, por favor consultar
al Centro de Información
Tecnológica y Apoyo a la
Gestión de la Propiedad
Industrial (CIGEPI) al
teléfono (57) 1 5870000
ext. 30022 o al correo
electrónico cigepi@sic.gov.co


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Cra 13 No. 27 - 00,
pisos 3, 4, 5 y 10,
Bogotá, Colombia
Conmutador (57 1) 587 0000
Fax (57 1) 587 0284
Call Center (57 1) 592 0400