



MINISTERIO DE LA ECONOMÍA
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

OBSERVATORIO DE TECNOLOGÍAS ASOCIADAS AL COVID-19

Panorama de las solicitudes de patentes relacionadas con las vacunas basadas en vectores virales para prevención de COVID-19

Autoras: Cristina d'Urso de Souza Mendes
Priscila Rohem dos Santos
Silvia Oliveira

Colaboradora: Irene von der Weid

Nota de Copyright: Queda autorizada la reproducción a condición de que sea mencionada su fuente.

Equipo del Observatorio COVID-19

Alexandre Lopes Lourenço
Cristina d'Urso de Souza Mendes
Irene von der Weid
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid
Tatiana Carestiato



RESUMEN EJECUTIVO

La intención de este estudio es presentar la evaluación cualitativa de una selección de documentos de patente relacionados con las tecnologías que utilizan vectores virales para el desarrollo de vacunas. El recorte elegido como objeto de estudio está pautado en las vacunas en desarrollo contra el virus SARS-CoV-2, causante del COVID-19, y que actualmente se encuentran en ensayos clínicos en el mundo. Se presentan las similitudes y diferencias en cuanto a las fases de los estudios clínicos, instituciones involucradas en el desarrollo y producción de vacunas, y detalles acerca de los vectores utilizados.

La metodología para el análisis de los documentos se puede describir de acuerdo con las siguientes etapas: a) identificación de las vacunas para COVID-19 basadas en vectores virales en ensayos clínicos de fases 2, 3 o 4; b) análisis de los documentos de patentes utilizando como estrategia de búsqueda una combinación de códigos de clasificación de patentes IPC (Clasificación Internacional de Patentes) y/o CPC (Clasificación Cooperativa de Patentes), palabras clave y la información de los depositantes (al considerar los desarrolladores/productores, la sinonimia y los respectivos códigos en la base *Derwent Innovation*); y c) Evaluación de la relevancia de los documentos de patente por medio de la lectura de títulos y resúmenes con el objetivo de identificar los documentos relacionados con las tecnologías descritas para las vacunas producidas por estas instituciones.

Cabe resaltar que este estudio no se debe utilizar como análisis de libertad de operación. El estudio es una fotografía de un período limitado, o sea, solicitudes con fecha de publicación hasta el 18/06/2021. Además, teniendo en cuenta una tecnología muy reciente, muchas de las solicitudes de patentes relacionadas con las vacunas todavía pueden estar en el período de confidencialidad. Por lo tanto, la estrategia de búsqueda construida en este estudio tiene como finalidad identificar las tecnologías similares a las referidas anteriormente para las candidatas a vacunas de vectores virales en desarrollo por las instituciones responsables. Además, cabe recordar que el propio proceso de producción de vacunas es complejo y puede involucrar otras tecnologías adicionales, cuyas patentes pueden no haber sido recuperadas con la estrategia utilizada en este estudio. Se puede resaltar que las solicitudes de patentes depositadas vía acuerdo PCT (Tratado de Cooperación en Materia de Patentes) tiene un plazo de 30 meses para entrar en la fase nacional en cada uno de los países de interés que participan del acuerdo. Además, algunas estrategias utilizadas por las empresas, que pueden involucrar nombres de los depositantes además de fusiones y adquisiciones, se deben considerar en este tipo de enfoque.

1. VACUNAS DE VECTORES VIRALES

Los vectores virales se componen de virus no patógenos o atenuados que transportan en su genoma la información genética capaz de producir antígenos de otros patógenos al inocularse en individuos vacunados. Para construcción de un vector viral se modifica genéticamente un linaje del virus para que no cause enfermedad, eliminando genes esenciales a su replicación y/o patogenicidad. Además, se inserta en ese virus modificado el material genético de interés, que codifica el inmunógeno de la vacuna, lo que lleva su expresión cuando el vector viral infecta las células del individuo vacunado. Al mimetizar una infección viral, se espera que el vector sea capaz de estimular una respuesta inmune fuerte, tanto humoral como celular.

En líneas generales, las tecnologías de desarrollo de vacunas de vector viral se dividen en dos grupos: vectores virales replicantes y no replicantes. Los vectores virales replicantes, como lo demuestra su propio nombre, tienen como principal aspecto el mantenimiento de su capacidad de replicación en las células huésped, produciendo nuevas partículas virales después de la infección. Los vectores replicantes utilizados no son patógenos en los humanos, como el virus de la estomatitis vesicular (*vesicular stomatitis virus* – VSV), o transportan modificaciones genéticas que atenúan su virulencia como, por ejemplo, el adenovirus, virus del sarampión (*measles virus*) o vaccinia (poxvirus) (c [1]).

Una de las ventajas relacionadas con el uso de este tipo de vector es que, al replicarse dentro de la célula, amplifica no sólo su propio genoma sino también su gen que codifica el antígeno de interés acoplado. De esta manera, proporciona una alta producción del antígeno vacunal para estimular la respuesta inmune adaptativa, lo que permite lograr protección inmune con la administración de una dosis de protección más baja de la vacuna. Además, la infección natural proporcionada por el modelo y el propio vector viral utilizado desencadenan una respuesta inmune completa (innata y adaptativa), y la inducción de moléculas coestimuladoras con efecto adyuvante. Existen, sin embargo, algunas cuestiones con respecto al perfil de seguridad de los vectores virales replicantes, que pueden presentar efectos secundarios no deseados, sobre todo en individuos inmunosuprimidos o inmunocomprometido [2], [3].

Los vectores virales no replicantes, como su propia definición, no tiene capacidad de replicación y, cuando inoculados en el huésped, no producen nuevas partículas virales. Estos vectores se desarrollan a partir de la delección de un o más genes relacionados con la replicación, síntesis o montaje del virus. Su producción *in vitro* se realiza a través de líneas celulares que expresan, de manera complementaria, el material genético ausente en el virus y necesario para su replicación.

Los vectores virales no replicantes expresan el antígeno de interés e inducen respuesta inmune adaptativa por medio de la vía de presentación de antígeno, a través de las moléculas de superficie conectadas al complejo mayor de

histocompatibilidad (MHC, por su sigla en inglés), y también por las vías de respuesta inmune innata, que ajen como adyuvantes. Esas vacunas tienden a ser seguras y provocan una fuerte respuesta inmunitaria, sin embargo, la inmunidad preexistente al vector puede afectar la eficacia de la vacuna. La figura 1, a continuación, ilustra los vectores virales replicantes y no replicantes [2], [3].

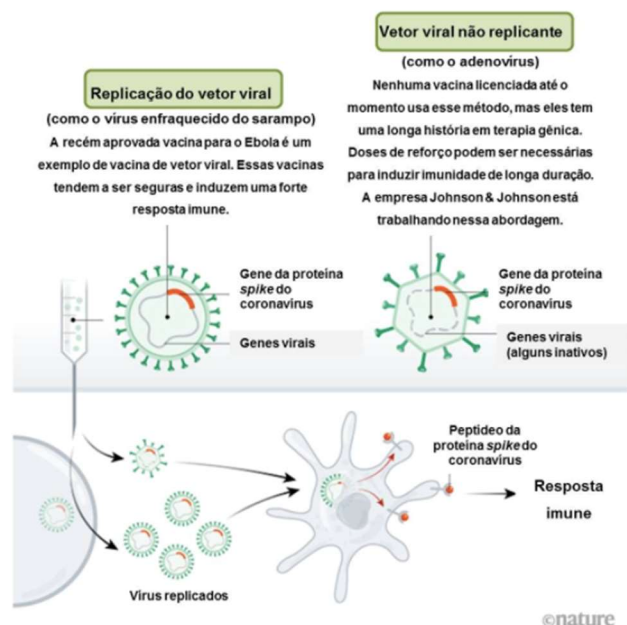


Figura 1 – adaptado y traducido de Callaway, E. (2020)¹

La urgencia por el desarrollo de vacunas para controlar la transmisión del SARS-CoV-2, el agente causante de COVID-19, ha producido algunas vacunas y una serie de vacunas candidatas que se están estudiando actualmente en ensayos clínicos. La OMS (Organización Mundial de la Salud) facilita el escenario de vacunas en desarrollo para COVID-19, compilando datos detallados con respecto a la plataforma de la vacuna, calendario de vacunación, vía de administración, desarrollador y fase de ensayos clínicos². Las vacunas candidatas en desarrollo que utilizan tecnología de vectores virales y que están en fase de desarrollo más avanzada serán objeto de este estudio y se enumeran en la Tabla 1.

¹ Figura original en inglés <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>

Figura traducida al portugués: <https://profissaobiotech.com.br/5-tecnologias-desenvolvimento-vacina-covid19/>

² <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Tabla 1. Vacunas para protección contra COVID-19 basadas en tecnología de vectores virales en fases más avanzadas de ensayos clínicos (Fases 2 a 4).

Descripción de la plataforma de vacuna	Vacuna candidata	Número de dosis	Intervalo entre dosis	Vía de administración	Desarrolladores	Fase de ensayo clínico
Vector viral no replicante	ChAdOx1-S – (AZD1222) (Covishield)	1-2	Día 0 + 28	Intramuscular	AstraZeneca; Universidad de Oxford	Fase 4
Vector viral no replicante	Ad26.COVS.S	1-2	Día 0 o Día 0 +56	Intramuscular	Janssen Pharmaceutical	Fase 4
Vector viral no replicante	Gam-COVID-Vac basada en adenovirus (rAd26-S+rAd5-S) Sputnik	2	Día 0 + 21	Intramuscular	Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya; Ministerio de Salud de la Federación Rusa	Fase 3
Vector viral no replicante	Nueva vacuna recombinante contra el coronavirus	1	Día 0	Intramuscular	CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnología de Beijing	Fase 4
Vector viral no replicante	REITHERA GRAd-COV2 (Codificación S de Adenovirus de Simio con Replicación Deficiente (Grad))	1	Día 0	Intramuscular	ReiThera; Leukocare; Univercells	Fase 2/3
Vector viral no replicante	DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 (RBD basado en influenza intranasal)	2	Día 0 + 28	Intranasal	Universidad de Hong Kong; Universidad de Xiamen; Beijing Wantai Biological Pharmacy	Fase 2

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Organización Mundial de Salud³.

2. OBJETIVO

El 30 de enero de 2020, la OMS declaró que el brote del nuevo coronavirus constituye una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) – el más alto nivel de alerta de la organización⁴. El presente estudio tiene como objetivo presentar las tecnologías involucradas en el desarrollo de las vacunas basadas en vectores virales en ensayos clínicos para inmunización contra el virus SARS-CoV-2, causante del COVID-19. A partir de la descripción de las tecnologías, se buscó vincular esas vacunas a las solicitudes de patentes que pueden estar estrechamente relacionadas con los desarrollos recientes de las instituciones involucradas, aunque las propias patentes de las vacunas aún no han sido publicadas, teniendo en cuenta el período de confidencialidad de 18 meses.

3. METODOLOGÍA

La estrategia utilizada en este estudio se construyó a partir de la lista de vacunas cuyos desarrollos están en fase avanzada de ensayos clínicos, de acuerdo con las

explicaciones del sitio de la Organización Mundial de la Salud. Se seleccionaron seis vacunas presentadas en la Tabla 1.

El estudio de patentes y/o solicitudes de patentes se llevó a cabo en la base *Derwent Innovations Index* por el nombre de la(s) institución(es) que las desarrollaron. Los esfuerzos se concentraron en el análisis de los documentos de patente depositados por la institución indicada como inventor (*originator*) por la base *Integrity/Clarivate* en aquellas referidas como por la Organización Mundial de la Salud en “Rastreador de paisaje a la Vacuna COVID-19”⁵.

Al conferir un número muy grande de solicitudes de la institución investigada se hizo un recorte en las patentes a través de los códigos de clasificación de patentes (Clasificación Internacional de Patentes, IPC y Clasificación Cooperativa de Patentes, CPC) y palabras clave de acuerdo con la tecnología de las vacunas analizadas por los desarrolladores. Después de ese recorte las solicitudes se evaluaron con respecto a la pertinencia al presente estudio mediante la lectura de los títulos, resúmenes y reivindicaciones.

Los documentos que se encuentran en la búsqueda y los considerados más importantes se mencionarán a lo largo del texto de cada vacuna, un representante por familia de patente. Cuando hay un documento equivalente brasileño en la familia, este será preferentemente mencionado.

3 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

4 <https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>

5 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

La información acerca de los datos bibliográficos de las solicitudes se obtuvo en la base *Derwent Innovation*[™], que cedió su información al INPI para divulgación. La iniciativa de la plataforma fue colaborar con el INPI en acciones que contribuyan con búsquedas de soluciones al tratamiento de COVID-19, de manera directa o indirectamente.

El resultado del trabajo también está disponible en hojas de cálculo distribuidas en formato Excel para mejorar el análisis del usuario. Las hojas de cálculo adjuntas se constituyen por la lista de las solicitudes de patentes, que tratan de las tecnologías relacionadas con cada una de las vacunas candidatas de vector viral.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como los avances tecnológicos impulsados por la pandemia de este coronavirus son bastante recientes y tienen un período de confidencialidad de 18 meses, y se entiende que, en su mayoría, las solicitudes de patentes relacionadas con el SARS-CoV-2 aún no ha hecho públicas. Sin embargo, considerando que las vacunas en desarrollo para COVID-19 descritas se basan en plataformas de vectores virales previamente existentes, este estudio tiene como objetivo identificar las patentes de esas plataformas que permitieron la llegada de esos productos por las instituciones responsables que se encuentran actualmente en fase de ensayos clínicos. Muchos de ellos ya han sido aprobados por agencias reguladoras y se utilizan en muchos países, incluso en el Brasil.

4.1 UNIVERSIDAD DE OXFORD/ASTRAZENECA (ChAdOx1-S / AZD1222 / Covishield / Vaxzevria)

La vacuna ChAdOx1-S, también nombrada AZD1222, Covishield o Vaxzevria fue desarrollada por la Universidad de Oxford en asociación con la AstraZeneca. Esa vacuna se basó en un adenovirus de chimpancé (ChAd) serotipo Y25, que ha sido modificado mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un bacteriófago λ de *Escherichia coli* para reemplazar las secuencias de la región E4, orf4, orf6 y orf6/7, por las del adenovirus humano HAdV-5, dando lugar al vector viral no replicante ChAdY25-E, renombrado como ChAdOx1 [4]. El vector viral ChAdOx1, por utilizar como plataforma un virus por lo cual los humanos no están naturalmente expuestos, reduce la posibilidad de que la inmunidad dirigida contra el vector pueda reducir el desempeño de la vacuna.

El vector ChAdOx1 se había utilizado anteriormente en candidatos a la vacuna para diversas enfermedades infecciosas (malaria, VIH (virus de inmunodeficiencia humana), tuberculosis, influenza, hepatitis C, VSR (virus sincicial respiratorio) y Ébola), incluyendo una potencial vacuna para el coronavirus del MERS (Síndrome Respiratorio de Medio Oriente), ChAdOx1-MERS-CoV-S, en fase inicial de estudios clínicos (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399578) [5]. Hay todavía algunas patentes de esos desarrolladores

que describen el uso de la tecnología de vectores virales para la terapia génica del cáncer, de algunas enfermedades autoinmunes o neurológicas.

En la vacuna para COVID-19, el vector viral ChAdOx1 se ha modificado para expresar la secuencia completa de la glicoproteína de pico (S) del virus SARS-CoV-2, modificada para optimización de codones, acoplada a una secuencia líder del activador tisular del plasminógeno (t-PA) [6]. Se considera segura e inmunogénica la ChAdOx1, capaz de generar inmunidad celular y humoral contra el virus SARS-CoV-2, requiriendo una dosis de refuerzo para incrementar los títulos de anticuerpos neutralizantes, presentando una eficacia del 70% en los ensayos clínicos de fase III [7]. Actualmente, los ensayos clínicos multicéntricos de fase III están en curso.

Incluso a finales de 2020, la vacuna se aprobó para uso de emergencia en Reino Unido, y enseguida fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En Brasil, la aprobación del uso de emergencia de la vacuna AZD1222 por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) ocurrió en enero de 2021, solicitada por Fiocruz⁶, institución que estableció un acuerdo con los desarrolladores de la vacuna para producción y transferencia de tecnología de esta vacuna. La vacuna aprobada para uso tiene aplicación intramuscular en dos dosis.

En marzo de 2021 se plantearon cuestiones relacionadas con la seguridad de la vacuna debido a la ocurrencia de trombosis en algunos individuos, lo que provocó la suspensión de su uso en algunos países europeos⁷. La Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un comunicado indicando la revisión de los datos de seguridad con respecto a las vacunas junto con las agencias reguladoras, pero afirmó su recomendación cuanto a la continuidad de la vacunación al considerar que los beneficios superan los riesgos⁸.

La búsqueda en la base de datos *Derwent* se hizo mediante una estrategia combinada de CPC y IPC relacionadas con esta tecnología de vacuna (A61K39 o C12N15 o A61K48) asociadas a los términos que identificaban las Universidades y las industrias farmacéuticas involucradas, Oxford e Isis Innovation. Posteriormente se realizó un recorte por medio de la identificación del término "ChadOx" en los campos de texto (título, resumen, reivindicaciones), en lo cual se identificaron 87 documentos (familia de patentes DWPI/ INPADOC) que han sido analizados mediante la lectura de los títulos, resúmenes y reivindicaciones, generando un total de 15 documentos considerados relevantes y relacionados con el desarrollo de la vacuna.

Entre las solicitudes de patentes de la Universidad de Oxford como depositante se identificaron documentos relacionados directamente al vector ChAdOx1-S y los que mencionan esta nomenclatura. Hay también la descripción de otros vectores basados en adenovirus seleccionados por su relación con la descripción de tecnologías similares a vacuna

⁶ <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/pafi/coronavirus>

⁷ <https://www.euronews.com/2021/04/20/how-have-different-european-countries-reacted-to-the-astrazeneca-vaccine-doubts> ⁸ "Declaración de la OMS sobre señales de seguridad de la vacuna AstraZeneca contra ICovid-19. Organización Mundial de la Salud (OMS). El 17 de marzo de 2021.

⁸ "Declaración de la OMS sobre señales de seguridad de la vacuna AstraZeneca contra ICovid-19. Organización Mundial de la Salud (OMS). El 17 de marzo de 2021.

desarrollada por la Universidad de Oxford con la farmacéutica AstraZeneca.

Una de las solicitudes de patentes más recientes, WO2018215766, está relacionada con una vacuna para proteger el Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio, MERS-CoV. Esta solicitud describe el vector basado en adenovirus ChAdOx 1 lo cual la proteína de pico (S) del coronavirus está presente como una proteína de fusión con la secuencia del activador tisular del plasminógeno (t-PA) en la orden N-terminal – t-PA – *proteína de pico* – C-terminal.

La tecnología se refiere a solicitudes de patente más antiguas, del periodo de 2008 y 2009, tales como WO2008122811 y WO2009044165, que tratan de un adyuvante molecular, un componente de la vía de señalización de TLR, una molécula coestimuladora, y un ligando NKG2D, IL-7 o IL-15. En el primer caso, el equivalente depositado en Brasil es el PI0810163. En el segundo, no se encontró equivalente depositado en Brasil.

El documento de patente BR112013030222 describe la utilización de la proteína de cápside del adenovirus de Chimpancé AdY25 para encapsular una molécula de ácido nucleico con una secuencia de nucleótidos exógena de interés. Ese casete se une a secuencias de control de expresión que direccionan la traducción, transcripción y/o expresión en las células huéspedes y una secuencia de señal de empaquetamiento para adenovirus.

Hay también otras solicitudes que describen la utilización de dos vectores diferentes, utilizados en la primera y en la segunda dosis de la vacuna en el mismo paciente. El objetivo de utilizar una *prime-boost* (inmunización-refuerzo) de la vacuna con vector diferente es inducir una mejor respuesta inmune al patógeno de interés, al evitar una respuesta inmune del paciente al vector en sí. En la mayor parte de las veces el vector de la inmunización-refuerzo es el virus modificado de Ankara MVA (vaccinia, poxvirus). Sobre esta tecnología se destacan las solicitudes de patentes BR200014138 (WO2001021201), WO2015082922, WO2015052543 y WO2019219851. Otras solicitudes de patentes han sido consideradas relevantes porque contienen el término *prime-boost* (inmunización-refuerzo). Se trata de las siguientes: WO2011128704, WO2014053861, WO2004110485, WO2011098837, WO2008122817, WO2001012829, WO2003047617.

4.2 JANSSEN EMPRESA FARMACÉUTICA (Ad.26.COVS2, recombinante/JNJ- 78436735)

La vacuna Ad26.COVS2 fue desarrollada por la empresa Janssen Vaccines, anteriormente conocida como Crucell (empresa adquirida por Johnson & Johnson), y Janssen Pharmaceuticals, ambas subsidiarias de la empresa Johnson & Johnson. La vacuna se produjo basada en el vector viral no replicante Ad26, construido a partir del adenovirus humano serotipo 26 (Ad26), un virus considerado de baja

prevalencia en la población y que provoca títulos de anticuerpos neutralizantes bajos capaces de bloquear su utilización como vector viral para aplicación clínica. Para la construcción del vector, el Ad26 se ha modificado a través de la delección en los genes E1 y E3 para hacerlo incompetente a la replicación, además de otras modificaciones genéticas para optimizar la expresión génica heteróloga y la producción del vector.

Otra modificación es la delección de la secuencia E4-orf6 del Ad26, reemplazada por la secuencia correspondiente de Ad5. El vector viral Ad26 se está utilizando en candidatos a vacuna para diversas enfermedades como las causadas por los virus ébola (Ad26.ZEBOV), VIH (Ad26.ENVA.01, Ad26.Mos.HIV, Ad26.Mos4.HIV), virus sincicial respiratorio o VSR (Ad26.RSV.FA2 y Ad26.RSV.preF) y el protozoo causante de la malaria (Ad26.CS.01) [8]. El régimen de vacunación para Ébola se constituye de dos vacunas basadas en vector viral: Zabdeno (Ad26.ZEBOV) y Mvabea (MVA-BN-Filo), recibió autorización de comercialización por la Comisión Europea en julio de 2020⁹.

En la vacuna para COVID-19 Ad26.COVS2-S, el vector viral Ad26 se modifica para expresar el gen de la proteína de pico (S) del virus SARS-CoV-2 en forma estabilizada. La proteína de pico del coronavirus altera su conformación durante la infección, y al modificar su estructura tridimensional altera la exposición de sus sitios antigénicos. La proteína expresada por el vector viral en la vacuna Ad26.COVS2-S se modifica para estabilizarla, de modo que la conformación de la proteína no altere su forma de prefusión para posfusión. De esa manera, la secuencia salvaje de la proteína se modifica con las mutaciones estabilizantes en dos residuos para prolina (K986 y V987) y también mutaciones en el sitio de clivaje por la furina (de RRAR para SRAG) [9], [10].

Actualmente en fase IV de ensayos clínicos, la vacuna Ad26.COVS2-S es efectiva al 85% en la prevención de casos severos de COVID-19 en todas las regiones del ensayo clínico multicéntrico¹⁰. La vacuna se aprobó para uso en varios países con aplicación intramuscular en dosis única. En febrero de 2021 se concedió la autorización para uso de emergencia de la vacuna por la FDA, Agencia de los EE. UU., y en marzo, su uso ha sido autorizado por la EMA, Agencia Europea. En Brasil la aprobación del uso de emergencia de la vacuna por Anvisa ocurrió en marzo de 2021, por encargo de Janssen-Cilag¹¹. En abril de 2021, la FDA junto al CDC (*Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades*), recomendó suspender la aplicación de la vacuna debido a la ocurrencia de trombosis del seno venoso cerebral (CVST) en individuos que recibieron la vacuna¹².

Considerando que la vacuna Ad26.COVS2-S fue desarrollada por la empresa Janssen (anteriormente nombrada Crucell), se realizó la búsqueda por las referidas instituciones en base *Derwent*. Después del recorte utilizando los IPCs y CPCs seleccionados (A61K39 o C12N15 o A61K48) se aplicó un filtro para la palabra clave “adenovirus” en los campos de texto (títulos, resumen, reivindicaciones) y se identificaron 388 familias de patentes DWPI, que han sido

9 Comisión Europea. Vacuna contra el Ébola: la Comisión concede nuevas autorizaciones de mercado. El 1 de julio de 2020. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1248
10 <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/janssen-investigational-covid-19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released>

11 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paff/coronavirus>

12 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>

analizadas mediante la lectura de los títulos, resúmenes y reivindicaciones, generando un total de 85 documentos considerados similares a la descripción de la tecnología de esta vacuna.

Los más importantes documentos encontrados, posiblemente relacionados con la vacuna contra COVID-19 que se están desarrollando por la empresa Janssen, se enumeran a continuación. El documento WO2007104792 describe el vector viral Ad26 deficiente en replicación, delección en E1 y E3, y sustitución de la E4-orf6 por la E4-orf6 de Ad5. En este documento, el vector de adenovirus rAd26 expresando antígenos virales se utiliza como inmunógeno para VIH. Cabe también señalar los documentos anteriores, WO2000070071 y EP1816204, que describen el adenovirus, serotipo 26, recombinante deficiente en replicación.

Todavía, específicamente relacionados con el vector rAd26, se encuentran los documentos BR112012019023 y BR112018011122, que tratan de métodos para su producción y el documento BR112016005761, sobre formulaciones conteniendo rAd26 para preservar adenovirus en vacunas.

Existen, todavía, otros documentos que describen la tecnología de manera más general, relacionados con la construcción de vectores adenovirales (BR200308783, WO1999055132, BR112018075969, WO2016166088, BR112014022323, WO2004001032, BR112018072865, BR112019015671), así como los relacionados con la producción y/o purificación de vectores, incluyendo la utilización de células complementares PER.C6 (US9228205, US7527961, PI0409895, US6974695, BR112019015671, US20080199433, EP1108787, WO2001005945, PI0015846, WO2004104190, BR200414670, WO2005080556, WO2006108707, BR112012008507, BR112012008516, WO2000032754, WO2002040665, US7344883).

Al utilizar el vector de adenovirus Ad26, sólo o en combinación o con otros vectores virales, se desarrollaron inmunizantes contra diferentes patógenos como los virus VIH (BR112017005917, US10973907, US10525123, BR112018011122, WO2018045267, WO2015128421, BR112019026126, WO2020064621, WO2019055888, WO2019018724, WO2009065800); filovirus/ébola (BR112013014712, BR112017004202, BR112017003891, WO2016187613, WO2018011768, WO2018011198, WO2018185732); VSR (BR112018070323, BR112014023196, BR112020004143, WO2018210871, BR112014023195, WO2020229579, WO2020229577); HPV (US10555996, US10071151, BR112017009177, US20200164057, US10287323, BR112018003019, WO2018011196, BR112018072372); Zika (BR112020007884, BR112021000274); VHB (US11020476, BR112020012273, BR112020011976); influenza (BR112020014343); malaria (BR112013004582, WO2017125463) y tuberculosis (WO2012038367, PI0518933).

4.3 INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN GAMALEYA (Gam-Covid-Vac / Gam-Covid-Vac basada en adenovirus (rAd26-S+rAd5-S / Sputnik V)

La vacuna Sputnik V fue desarrollada por el Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya del Ministerio de Salud de la Federación Rusa.

La vacuna producida a partir de dos vectores virales no replicantes, un vector construido a partir del adenovirus humano serotipo 26 – Ad26, y otro vector construido basado en el adenovirus humano ampliamente diseminado, serotipo 5 – Ad5. Ambos los vectores virales rAd26 y rAd5 se modifican para transportar el gen completo para la glicoproteína de pico, los denominados rAd26-S y rAd5-S [11].

La estrategia adoptada en el desarrollo de la Sputnik V es de una vacunación del tipo *prime-boost* (inmunización-refuerzo) heterólogo, en el que individuo se inmuniza dos veces, cada una de ellas con un tipo de inmunizante diferente. Como mencionado anteriormente, la utilización de un tipo de adenovirus en la dosis inicial de sensibilización (*prime*) y otro tipo distinto en la dosis de refuerzo (*boost*) tiene como objetivo minimizar el efecto negativo relacionado con la respuesta inmune causada por los componentes del propio vector, lo que podría atenuar la respuesta inducida por el antígeno de la vacuna. Esta estrategia había sido desarrollada anteriormente en el Centro Nacional de Investigación en Epidemiología y Microbiología Gamaleya para vacuna contra Ébola, registrada en el Ministerio de la Salud de Rusia¹³, conteniendo el vector VSV y el vector Ad5, ambos expresando la glicoproteína de envoltura del virus ébola [12]. Las vacunas contienen los vectores rAd26-S y rAd5-S y se administran vía intramuscular con intervalo de 21 días entre ellas.

Actualmente, la vacuna Sputnik V está en fase III de ensayos clínicos en varios países, y se considera segura y capaz de inducir respuesta inmune humoral y celular en los individuos que recibieron el inmunizante. El análisis interina de los datos de fase III reveló que la vacuna muestra una eficacia del 91,6% contra COVID-19 [13].

La autorización para uso de emergencia de la vacuna se registró en la Federación Rusa en agosto de 2020. En Brasil, la vacuna Sputnik V tuvo la solicitud de uso de emergencia protocolizada en marzo de 2021 por la Unión Química y, actualmente, está en análisis por la ANVISA¹⁴.

La solicitud de registro de la vacuna junto con la EMA, Agencia Europea, se inició en marzo de 2021 y también está bajo revisión¹⁵. Recientemente se aprobó, en mayo de 2021, la vacuna Sputnik Light para uso de emergencia por el Ministerio de Salud de la Federación Rusa. Una versión en dosis única de la vacuna que se realiza del primer componente adenovirus humano recombinante serotipo 26 (rAd26-S) de la vacuna Sputnik^{16,17}.

Considerando que la vacuna Sputnik fue desarrollada por el Centro Nacional de Investigación en Epidemiología y Microbiología Gamaleya y por el Ministerio de

13 <https://gamaleya.org/en/research/ebola/>

14 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paff/coronavirus>

15 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine/>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>

16 <https://www.bioworld.com/articles/506893>

17 <https://sputnikvaccine.com/prt/about-vaccine/>

Salud de la Federación Rusa, se hizo la búsqueda por las referidas instituciones en la base *Derwent*. Después del recorte utilizando los IPCs y CPCs seleccionados (A61K39 o C12N15 o A61K48) se identificaron 70 familias de patentes DWPI que han sido analizadas mediante la lectura de los títulos, resúmenes y reivindicaciones, generando un total de 11 documentos considerados relevantes para el desarrollo de esta vacuna.

Los más importantes documentos encontrados, posiblemente relacionados con la vacuna COVID-19 que se están desarrollando por el Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya son los documentos WO2021002776, WO2021076009 e WO2021076010. Se tratan específicamente de los inmunógenos para el SARS-CoV-2, reivindicando los vectores virales y los inmunógenos, se constituyen en dos vectores virales basados en el adenovirus humano Ad5, lo cual las regiones E1 y E3 se eliminaron y el adenovirus humano Ad26 donde las regiones E1 y E3 se eliminaron y la región ORF6-Ad26 se reemplazó por la ORF6-Ad5, y también en el adenovirus simio serotipo 25 (simAd25), y las regiones E1 y E3 se eliminaron, dichos vectores conteniendo diferentes secuencias comprendiendo la proteína S del virus SARS-CoV-2. Existe también cuatro documentos que tratan específicamente de los inmunógenos para SARS-CoV-2; los documentos RU2743963, RU2743962 que reivindican las formas liofilizada y líquida de los inmunógenos y los documentos RU2744442 y RU2744444 que reivindican el uso de los inmunógenos para personas con más de 60 años y con enfermedades crónicas y también para vacunación de refuerzo.

De entre los demás documentos seleccionados existe todavía los que describen una tecnología similar a la descrita para la vacuna, pero aplicadas a otros patógenos. Existe el documento RU2709659, que trata de inmunógenos que consiste en vectores virales producidos a partir de Ad5 y Ad26 recombinantes con diferentes secuencias comprendiendo la proteína S del virus MERS-CoV. Además de esto, también se encontraron los documentos WO2016130047, que trata de inmunógenos construidos a partir del vector viral Ad5 recombinante deficiente en replicación expresando antígenos del virus Ébola, y WO2016159823, que trata de dos inmunógenos distintos, un producido basado en vector viral del virus de la estomatitis vesicular (VSV) atenuado y otro basado en Ad5 en replicación, glicoproteína (GP) del virus ébola. El documento RU2016118518 presenta un inmunógeno para clamidia aplicado como *prime-boost* con el vector viral Ad5 expresando el antígeno como dosis inicial de sensibilización y posterior refuerzo con la proteína recombinante del antígeno.

4.4 CANSINO BIOLOGICS / INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA DE BEIJING (Ad5-nCoV / Nueva Vacuna Recombinante contra el

coronavirus (Vector de Adenovirus tipo 5) / Convidecia / Convidicea)

La vacuna Ad5-nCoV fue desarrollada por la empresa CanSino Biologics, junto con el Instituto de Biotecnología de Beijing / Academia de Ciencias Médicas Militares. La vacuna se produjo basada en el vector viral no replicante Ad5, construido a partir del adenovirus humano C serotipo 5 (HAdV-5), causante del resfriado común. En la confección de la vacuna se utilizó el vector viral Ad5, con delecciones en las regiones E1 y E3, e inserción de la secuencia optimizada de la glicoproteína de pico (S) del virus SARS-CoV-2 acoplada al péptido señal del activador tisular del plasminógeno (t-PA), una secuencia heteróloga comúnmente utilizada para ampliar los niveles de expresión de proteínas recombinantes en las células huéspedes [14].

El vector de adenovirus Ad5 había sido utilizado anteriormente en el desarrollo de otra vacuna por la CanSino Biologics, la Ad5-EBOV, que utiliza el vector de adenovirus tipo 5 deficiente para replicación, expresando la glicoproteína del virus Ébola, autorizada en la China, en 2017, para promover la protección contra el virus ébola¹⁸.

Actualmente en la fase IV de ensayos clínicos se considera la vacuna segura e indujo respuesta inmune significativa en los individuos vacunados con una única dosis del inmunizante [15]. El análisis interina de los ensayos de fase III revelaron que la vacuna tiene una eficacia del 65,7% en la prevención de casos moderados y el 90,98% en la prevención de casos graves¹⁹. En junio de 2020, la vacuna se aprobó en China para uso militar y, posteriormente, autorizada para uso general, en febrero de 2021²⁰. En Brasil, la vacuna tuvo una solicitud de uso de emergencia protocolizado en mayo de 2021 por la empresa Belcher Farmacéutica, representante del laboratorio chino CanSino Biologics en Brasil, y actualmente, se encuentra en análisis por ANVISA²¹.

Al considerar que la vacuna Ad5-nCoV fue desarrollada por la empresa CanSino Biologics en conjunción con el Instituto de Biotecnología de Beijing de la Academia de Ciencias Médicas Militares (China), se realizó la búsqueda por los documentos de patente depositados por las referidas instituciones en la base *Derwent*. Después del recorte utilizando los IPCs y CPCs seleccionados (A61K39 o C12N15 o A61K48) se aplicó un filtro para la palabra clave "adenovirus" en los campos de texto (títulos, resumen, reivindicaciones) y se identificaron 77 familias de patentes DWPI/IPADOC, cuyos documentos han sido analizados mediante la lectura de los títulos, resúmenes y reivindicaciones, generando un total de 17 documentos considerados relevantes para el desarrollo de esta vacuna.

El más importante documento encontrado, posiblemente relacionado con la vacuna para el COVID-19 que se están desarrollando por la empresa CanSino Biologics, es el documento CN111218459, que trata específicamente de inmunógenos para SARS-CoV-2. El documento presenta un inmunógeno para producción de vacuna, construido a partir

18 <https://www.nature.com/articles/d42473-018-00219-5>. ARTICULO PUBLICITARIO. Una mejor oportunidad para la respuesta de la salud publica global

19 <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-02-08/pakistan-says-cansino-s-covid-vaccine-shows-65-7-efficacy>

20 <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine-idUSKBN2AP1MW>

21 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus22> Estudio del GRA-Ad-COV2 para la Prevención del COVID-19 en Adultos – ClinicalTrials.gov / <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04791423>²³ <https://www.hku.hk/press/press-releases/detail/20788.html><https://www.hku>

de un vector de Ad5 recombinante, deficiente en replicación, con deleciones en las regiones E1 y E3, en que se insertó la secuencia optimizada de la proteína S del nuevo coronavirus. El vector viral Ad5 se construyó utilizando el sistema Admax de la empresa Microbix Biosystem. El documento CN112094814, considerado también importante, genera el método de cultivo de células huéspedes utilizadas para replicación del adenovirus, en especial el adenovirus recombinante que expresa una proteína estructural del virus SARS-CoV-2.

Entre otros documentos seleccionados existe también los que describen una tecnología similar a la descrita para la vacuna, pero aplicadas a otros patógenos, como los documentos EP3342865 y WO2018103601 que describen el inmunógeno contra el virus ébola construido por la glicoproteína (GP) de la envoltura optimizada del virus ébola, insertada en un vector de adenovirus deficiente en su replicación. En este documento el vector viral Ad5 se construyó también utilizando el sistema Admax. Los documentos WO2019214110 y CN108018298 utilizan el mismo sistema para producir un inmunógeno contra *Mycobacterium tuberculosis* y el virus Marburg, respectivamente. Existen todavía los documentos CN103045630, CN103045545, CN103014063, CN103014044, CN102964433, CN101967186 y CN101967185 que tratan de inmunógenos para encefalitis viral o virus de la rabia, producidos con vector de virus Ad5 recombinante en replicación, utilizando otros sistemas de producción de vector adenoviral (Ad5), como el AdEasy.

Cabe señalar también el documento WO2019042307 que describe un línea celular (HEK293.CS) para reducción de la producción de adenovirus con capacidad de replicación (RCA: adenovirus de replicación competente) durante el cultivo en larga escala de Ad5 recombinante para producción de vacuna.

El documento CN109295096 tiene menor importancia cuanto al desarrollo de la vacuna Ad5-nCoV, que trata de un nuevo sistema de vectores de adenovirus (Ad5) comprendiendo dos plásmidos (pKAd5f11p-EF1aP y pKAd5f11pES-Pmel) para preparación de vacunas recombinantes, y el documento CN103160538, que describe un método para preparación de adenovirus utilizando cloruro de calcio y fosfato disódico, para proteger las partículas de adenovirus del sistema inmunitario y de los anticuerpos. Por fin, el documento CN111217917 trata de una proteína de fusión comprendiendo el dominio de unión al receptor (*receptor-binding domain* – RBD) del virus SARS-CoV-2, un transportador y CTB o CRM197, que se pueden utilizar en vacuna de vector de adenovirus.

4.5 REITHERA (Grad-Cov2 (Codificación S de Adenovirus de Simio con Replicación Deficiente (Grad)

La GRAd-COV2 es una candidata a vacuna desarrollada por la empresa Reithera basada en un adenovirus nuevo aislado de un gorila de especie C, a partir

de la cual se construyó el vector de adenovirus de replicación deficiente, denominado GRAd32. Los adenovirus provenientes de simios son conocidos por no infectar o causar enfermedad en humanos y, por lo tanto, poseen baja o ninguna seroprevalencia en la población humana.

El vector viral GRAd-COV2 se construyó con la deleción de las regiones E1 y E3, para hacer con que el virus sea deficiente en su replicación y para ampliar su capacidad de clonación. Además, la región E4 también fue eliminada y reemplazada por la E4-orf6 del Ad5 humano, a fin de optimizar la producción viral, dando origen al vector GRAd32c.

En la vacuna candidata GRAd-COV2 (GRAd32c-S-2P) se insertó una versión modificada de la proteína de pico (S) del virus SARS-CoV-2 en el vector viral, estabilizada en su forma de prefusión (S-2P) a través de la sustitución para prolina en dos residuos (K986P V987P), acrecida de una *tag* de hemaglutinina (HA) de influenza en el C-terminal [16]. La formulación desarrollada prevé aplicación intramuscular en dosis única.

Actualmente la vacuna GRAd-COV-2 está en la fase II/III de ensayos clínicos para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad en adultos, tanto en el régimen de dosis única como en régimen de dos dosis²².

Esta candidata a vacuna que se están desarrollando por la empresa Reithera, anteriormente nombrada Okairos, fue adquirida por la farmacéutica GlaxoSmithKline. Teniendo en cuenta esa información se realizó la búsqueda por el nombre de las tres empresas en la base *Derwent*. Después del recorte utilizando los IPCs y CPCs seleccionados (A61K39 o C12N15 o A61K48) se aplicó un filtro para la palabra clave “adenovirus” en los campos de texto (títulos, resumen, reivindicaciones) y se identificaron 115 familias de patentes DWPI, que han sido analizadas mediante la lectura de los títulos, resúmenes y reivindicaciones. No se recuperaron documentos que indicasen la empresa Reithera como depositante. Tampoco se encontró un documento que hacía referencia al vector viral de gorila o un documento con referencia al virus SARS-CoV-2. Es probable que, si existe una solicitud de patente de titularidad de la Reithera para esta vacuna, aún se encuentre en fase de confidencialidad (18 meses después del depósito).

Sin embargo, se identificaron 43 documentos relacionados con la tecnología de vectores de adenovirus simios resultantes de chimpancé desarrollados por las empresas GlaxoSmithKline y/o Okairos. Se verificó también documentos de titularidad de esas empresas que describen la utilización de esos vectores adenovirales en la inmunización para varios patógenos, sus procesos de producción y formulaciones inmunogénicas formular basadas en esos vectores de adenovirus.

De entre esos documentos se puede señalar los documentos PI1008018, BR112018001683, BR112017026523, BR112019003462, BR112019010906, BR112017026639, y BR112020024285 que generan vectores virales con replicación deficiente, derivados de adenovirus de chimpancé (ChAd3, ChAd155, Chad157, entre otros), presentando deleción en las regiones E1 y E3, y también en

²²Estudio del GRAd-COV2 para la Prevención del COVID-19 en Adultos – ClinicalTrials.gov / <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04791423> ²³ <https://www.hku.hk/press/press-releases/detail/20788.html> <https://www.hku.hk>.

la región E4, esta última reemplazada por la E4-orf6 del virus Ad5. Dichos vectores se utilizan como inmunógenos contra, por ejemplo, el virus sincicial respiratorio (RSV), tuberculosis y hepatitis.

4.6 BEIJING WANTAI BIOLOGICAL PHARMACY/ UNIVERSIDAD XIAMEN/ UNIVERSIDAD DE HONG KONG (DELNS1-2019-NCOV-RBD-OPT1) (RDB BASADO EN INFLUENZA INTRANASAL)

La DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 es una vacuna candidata desarrollada por la Universidad de Hong Kong, Universidad de Xiamen y también por la empresa Beijing Wantai Biological Pharmacy. La vacuna se basa en un vector viral replicante y utiliza la plataforma basada en virus vivos atenuados contra la influenza (*live attenuated influenza virus* – LAIV), una delección en la proteína no estructural 1 (NS1), elemento central para virulencia viral y antagonista inmune. Nombrada también como DelNS1-SARS-CoV-2-RBD, en esta candidata a vacuna el vector viral se modifica para expresar el dominio de unión al receptor (*receptor binding domain* – RBD) de la proteína de pico (S) del virus SARS-CoV-2. Además de utilizar un vector viral replicante, un otro diferencial de esta vacuna es su aplicación por vía intranasal.

Este modelo de vector viral basado en virus vivo atenuada contra la influenza se utilizó por la Universidad de Hong Kong para construcción de un inmunógeno contra el virus MERS-CoV, causante de la síndrome respiratoria del Oriente Medio (MERS), el DelNS1-MERS-RBD LAIV, que ha demostrado eficacia en la vacuna en modelo animal²³. La vacuna DelNS1-MERS-RBD LAIV comprende un virus vivo atenuada de la influenza H1N1 A (California(CA)/04/09) adaptado al frío, con capacidad de replicación, expresando el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S do virus MERS-CoV, e presentando delección en las posiciones 56-529 en la región de la proteína NS1, mutación en la nucleoproteína (NP) en la posición D101N y mutación en la proteína no estructural de exportación nuclear (*nuclear export protein* – NEP), de la región NS, en las posiciones L79V e E95G²⁴.

Actualmente la vacuna candidata DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 está en fase II de ensayos clínicos para evaluar la inmunogenicidad y seguridad, así como el efecto de la inmunidad preexistente al virus influenza H1N1 en la inmunogenicidad de la vacuna²⁵.

Para realizar la búsqueda de los documentos relacionados con la vacuna DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1, se consideró su desarrollo por la Universidad de Hong Kong, Universidad de Xiamen y también por la empresa Beijing Wantai Biological Pharmacy. La base Integity/Clarivate presenta solamente información para la vacuna MERS-RBD-DelNS1, en el que aparece como desarrolladora la organización Emerging Viral Vaccine, incluida en el alcance de la búsqueda. De este modo, se realizó la búsqueda por las

referidas instituciones en la base Derwent. Después del recorte utilizando los IPCs y CPCs seleccionados (A61K39 o C12N15 o A61K48) se aplicó un filtro para la palabra clave “influenza” o ‘live-attenuated’ en los campos de texto (títulos, resumen, reivindicaciones) y se identificaron 38 familias de patentes DWPI, cuyos documentos han sido analizados mediante la lectura de los títulos, resúmenes y reivindicaciones, generando un total de 4 documentos considerados relevantes para el desarrollo de esta vacuna.

El más importante documento encontrado, posiblemente relacionado con la vacuna COVID-19 que se están desarrollando por la empresa Beijing Wantai Biological Pharmacy, es el WO2017184626. El documento describe un virus atenuado para producción de vacunas que consiste en el virus influenza H1N1 comprendiendo una delección de los nucleótidos 57 a 528 en la proteína NS1 (DelNS 1), presenta también otras mutaciones que permiten su replicación en células MDCK en huevos embrionados en la ausencia del factor de virulencia y adaptación al frío (NP posición G346A (D101N) y NEP posición T261G (L79V) y A310G (E95G). El documento reivindica el vector viral se inserte en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del virus MERS-CoV, para utilización como vacuna contra el MERS, con previsión de aplicación vía intranasal.

Otros documentos relevantes encontrados fueron WO2016192670 y WO2016074644, que tratan de virus atenuada para influenza, incluyendo H1N1, con delección en la proteína NS1 (DelNS1) y sustituciones de bases en la secuencia de proteínas de la matriz del virus para utilización en la inmunización, y el documento WO2020097923, que describe un virus influenza B atenuada (LAIV B) comprendiendo una delección en la región que codifica la proteína NS1 y otras mutaciones, tales como PA (T210C), NA (T1424C), NP (C182T) y M (A281G), en el cual es reivindicada la composición inmunogénica, con previsión de aplicación intranasal.

CONSIDERACIONES FINALES

El presente estudio presenta una fotografía del conocimiento de las empresas desarrolladoras de vacunas basadas en vectores virales para COVID-19 hasta el momento, por lo tanto, está limitada a la fecha de publicación de los documentos hasta el 18/06/2021.

El estudio considera los documentos de patente relacionados con la tecnología de vacunas basadas en vectores virales que han sido depositadas por instituciones (universidades, industrias farmacéuticas) involucradas en su desarrollo. Este estudio se basó solo en el análisis de vacunas en fases más avanzadas de los ensayos clínicos de los inmunógenos. Los productos (las propias vacunas) actualmente disponibles en el mercado tienen necesidad de aprobación por las instituciones reguladoras de cada país o región (ANVISA en Brasil; EMA en Europa; FDA en Estados

23 <https://www.hku.hk/press/press-releases/detail/20788.html><https://www.hku.hk>.

24 Integity/Clarivate – DelNS1-MERS-RBD

25 [ChiCTR2000039715](http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=63754) <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=63754>

Unidos y etcétera). Ese hecho se realizó y algunas vacunas ya están aprobadas y se están aplicando en la población.

La lectura de títulos y resúmenes ilustra una selección de documentos de patente que no es una lista exhaustiva, pero refleja el análisis y categorización de los datos basados en la estrategia de búsqueda desarrollada por el equipo.

La producción de vacunas y productos biológicos es un proceso complejo. De esa manera, existe una alta posibilidad de que exista otros documentos de patente relevantes para realizar el proceso productivo del inicio al fin, y que no se incluyeron en este análisis. Estas solicitudes pueden tratar, por ejemplo, de adyuvantes importantes, excipientes, formas de conservación de los productos, producción de lotes semilla de células y virus, primarios y secundarios (trabajo por lotes). Así, hay que destacar que los documentos mencionados y presentados en anexo no representan, de ninguna manera, una lista exhaustiva acerca de las patentes implicadas en la producción de vacunas, y, por lo tanto, no se trata de un análisis de libertad de operación (por su sigla en inglés FTO – *freedom to operate*).

Se puede mencionar que la vacuna Oxford/AstraZeneca fue objeto de acuerdos de encomiendas tecnológicas ETEC²⁶ entre los desarrolladores de la vacuna y Bio-Manguinhos, unidad técnica de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), para que la vacuna pueda producirse en Brasil. Sin embargo, no es posible hacer una conexión directa entre las patentes que están sujetas a licencia en este acuerdo y las patentes descritas en este estudio, sobre todo debido a su contemporaneidad y también porque están en periodo de confidencialidad.

Cabe resaltar que, la muestra evaluada por INPI, incluyan las solicitudes mencionadas en Vax Pal, una página web dedicada a las vacunas asociadas al COVID-19, producida por Medicines Patent Pool²⁷.

La estrategia de búsqueda establecida y la metodología seguida en este estudio se puede aplicar periódicamente para actualización de esos datos con el transcurso del tiempo.

REFERENCIAS

- [1] Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. *Immunology*. 2018 Jan;153(1):1-9. doi: 10.1111/imm.12829. Epub 2017 Sep 26.
- [2] Vrba SM, Kirk NM, Brisse ME, Liang Y, Ly H. Development and Applications of Viral Vectors Vaccines to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats. *Vaccines (Basel)*. 2020 Nov 13;8(4):680. doi: 10.3390/vaccines8040680.
- [3] Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, Spencer AJ, Hill AV, Dorrell L. Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Curr Opin Immunol*. 2016 Aug;41:47-54. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.014. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27286566.
- [4] Dicks M. D. et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One* 7, e40385, doi: 10.1371/journal.pone.0040385 (2012)..
- [5] Schindewolf, Cand Menachery, V D. Middle East Respiratory Syndrome Vaccine Candidates: Cautious Optimism. *Viruses*. 2019 Jan; 11(1): 74..
- [6] Folegattie al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-673.
- [7] Voysey M et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi.
- [8] Custers J et al. Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine* 2020 Oct 3;S0264-410X(20)31160-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.018..
- [9] Mercado, N.B., Zahn, R., Wegmann, F. et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 586, 583–588 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>.
- [10] Dai, L., Gao, G.F. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21, 73–82 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>.
- [11] Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheplyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia [published correction appears in *Lancet*].
- [12] Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):613-620. doi:10.1080/2.
- [13] Logunov et al., Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671-681..
- [14] Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1845-1854. doi:10.1016/S0140-673.
- [15] Zhu FC et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479-488. doi: 10.1016/S014.
- [16] Capone S, Raggioli A, Gentile M, et al. Immunogenicity of a new gorilla adenovirus vaccine candidate for COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Apr 23]. *Mol Ther*. 2021;S1525-0016(21)00210-0. doi:10.1016/j.ymthe.2021.04.022.
- [17] Dicks M. D. et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector

26 Sobre la documentación: <https://portal.fiocruz.br/vacina-covid19-contratos-e-documentos> Para más información acerca de la compra de soluciones innovadoras por el gobierno brasileño ver

detalles en <https://www.youtube.com/watch?v=ba3rNNr02wM27> <https://medicinespatentpool.org/what-we-do/disease-areas/vaxpal/>

27 <https://medicinespatentpool.org/what-we-do/disease-areas/vaxpal/>

derivationandcomparativeimmunogenicity. PLoSOne 7, e40385, doi: 10.1371/journal.pone.0040385 (2012)..

- [18] Schindewolf, Cand Menachery, V D. MiddleEastRespiratorySyndromeVaccine Candidates: CautiousOptimism. Viruses. 2019 Jan; 11(1): 74..

- [19] Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, Wu X, Yan Y, Zhao W, Wu J, Chodosh J, Zhang Q. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. Front Immunol. 2020 Dec 23;11:602256. doi: 10.3389/fimmu.2020.602256. PMID: 33424848; PMCID: PMC7785583..