



MINISTERIO DE LA ECONOMÍA
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

OBSERVATORIO DE TECNOLOGÍAS ASOCIADAS AL COVID-19

Panorama de los documentos de patente relacionados con las vacunas de ARN en ensayos clínicos para la prevención de COVID-19

Autora: Irene von der Weid

Colaboradores: Cristina d'Urso de Souza Mendes
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid

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



Panorama de los documentos de patente relacionados con las vacunas de ARN en ensayos clínicos para la prevención de COVID-19

1. EL SARS-CoV-2 Y EL COVID-19

El COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2 que puede llevar al síndrome respiratorio agudo severo. Los coronavirus son un grupo de virus envueltos, de genoma de ARN monocatenario, responsables por infecciones respiratorias normalmente de intensidad leve a moderada y de corta duración. Algunos tipos, sin embargo, como el MERS-CoV, el SARS-CoV y el propio SARS-CoV-2 pueden causar infecciones más graves.

Los primeros cuadros respiratorios causados por el nuevo coronavirus y observados en el COVID-19 se han reportado a las autoridades internacionales el 31 de diciembre de 2019. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia el 11 de marzo y, hasta el día 14 de diciembre de 2020, se han registrado más de 70,8 millones de casos y más de 1,6 millón de muertes en todos los continentes (<https://covid19.who.int/>).

Aunque aproximadamente el 80% de los casos confirmados de la COVID-19 presenten síntomas leves o asintomáticos, el 15% de los infectados presentan síntomas graves y el 5% son pacientes con síntomas gravísimos, aquellos que requieren ventilación asistida que pueden evolucionar a neumonía grave y, incluso, disfunción orgánica múltiple y muerte (Iser, et al., 2020). Hasta el momento no existe un tratamiento antiviral específico para la enfermedad y hace poco que se aprobó una de las candidatas a vacuna para uso de emergencia durante la pandemia en algunos países. En vista de la gravedad de la pandemia se hace evidente la necesidad de encontrar una vacuna capaz de generar inmunidad, controlando la pandemia e impidiendo nuevas olas de COVID-19 en el mundo.

2. DESARROLLO DE VACUNAS

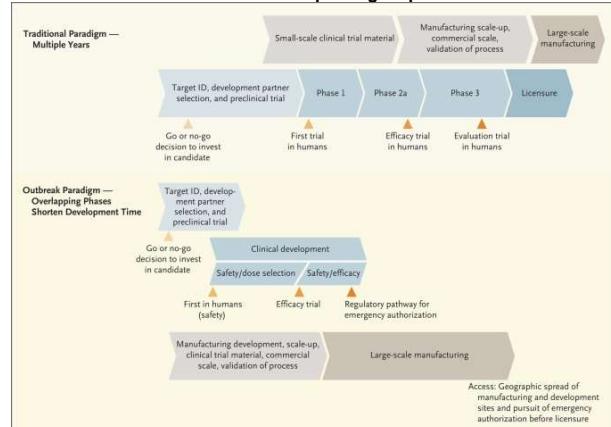
El desarrollo de vacunas es un proceso lento y costoso porque la vacuna es un producto con potencial de incurrir pérdidas a la población, dado que se aplicará a una enorme cantidad de personas y, probablemente, en diferentes grupos de edad. La inversión es alta y, casi siempre, implica varias candidatas además de llevar muchos años para producir una vacuna certificada. Debido al coste y las altas tasas de fallos, los desarrolladores, en general, suelen seguir una secuencia lineal de etapas, con múltiples pausas para análisis de datos o para comprobaciones del proceso de fabricación.

El escenario de la pandemia por COVID-19 impuso el desafío de desarrollar rápidamente una vacuna, lo que requiere un nuevo paradigma (Figura 1) con un rápido comienzo y muchas etapas ejecutadas en paralelo antes de la confirmación de un resultado exitoso de otra etapa, y que implica un alto riesgo financiero para los desarrolladores (Lurie et al., 2020).

Teniendo en cuenta la situación crítica experimentada en todo el mundo con la diseminación del COVID-19, este nuevo paradigma de desarrollo de vacunas ha sido utilizado por

varias empresas e instituciones de investigación en busca de una solución más rápida y eficiente para el control de la pandemia.

Figura 1. Diferencia entre el desarrollo de vacunas tradicionales y el desarrollo utilizando un paradigma pandémico.



Fuente: Lurie et al., 2020

Además del cambio del paradigma en las etapas del desarrollo de las vacunas, en particular a la superposición de etapas durante los ensayos clínicos, otro factor esencial que colaboró para el rápido desarrollo de vacunas candidatas a la prevención de COVID-19 fue la utilización de plataformas ya existentes probadas en otros virus, como por ejemplo, en el SARS-CoV y en el MERS-CoV.

El término "plataforma de tecnologías de vacuna" está relacionado con un sistema que utiliza los mismos componentes básicos, como una tecnología de base (*backbone*), que se puede fácilmente adaptar para el uso contra diferentes patógenos por la inserción de nuevas secuencias.

Se observa un esfuerzo notable en todo el mundo para el desarrollo de vacunas contra el COVID-19, demostrando que en la práctica, las primeras que llegaron a los ensayos clínicos se basaron en plataformas ya existentes y de adaptación rápida, a partir de investigaciones orientadas a otros virus (Mukherjee, 2020).

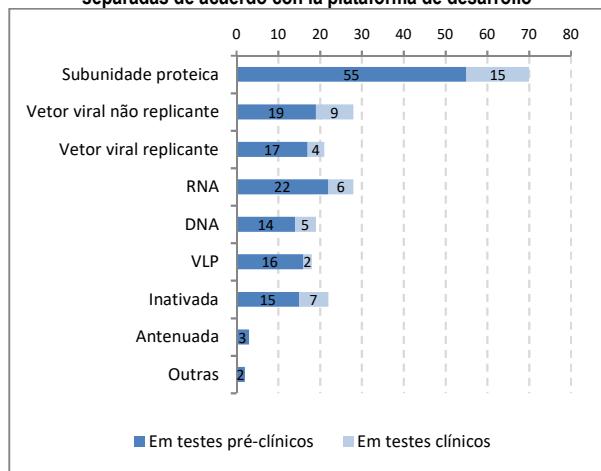
Los estudios apuntan que las vacunas basadas en ARN permiten una rápida adaptación de la investigación y producción. Como ejemplo, se puede mencionar la vacuna de la empresa americana Moderna, basada en ARN mensajero (ARNm), que surgió de una adaptación a las investigaciones orientadas al virus Nipah, que también ocasiona el Síndrome Respiratorio. En posesión del boceto del genoma para el SARS-CoV-2, con transmisión en vivo el 11 de enero de 2020, la Moderna cambió el ARN del Nipah por el SARS-CoV-2 y empezó a enviar una potencial vacuna para el NIAID/NIH (Instituto Nacional de Enfermedades Alérgicas e Infecciosas de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos) para ensayos clínicos. Dicho proceso tomó solamente seis semanas - el retorno más rápido de la historia médica desde el inicio del proyecto de la candidata a vacuna. (Dance, 2020).

A pesar del SARS-CoV-2 ser un virus nuevo, los investigadores ya tenían mucho conocimiento acerca del coronavirus, en general, y aprendieron bastante con los estudios de las vacunas durante los brotes de SARS y MERS en 2003 y 2012, respectivamente. Un candidato prometedor

al antígeno para la vacuna SARS-CoV-2 es conocido como proteína de pico (*spike*), que se destaca en la superficie del virus para crear la apariencia en forma de “corona”, lo que nombra el coronavirus (Dance, 2020).

Las principales tecnologías involucradas en el desarrollo de las vacunas candidatas para el COVID-19 son: (i) vacunas basadas en proteínas (subunidades proteicas o partículas similares al virus – VLP); (ii) vectores virales (replicantes y no replicantes); (iii) vacunas de ácidos nucleicos (ADN o ARN); y (iv) virus (atenuados o inactivos). Según el “*Landscape of COVID-19 candidate vaccines*” (*Panorama de las vacunas candidatas COVID-19*) publicado en el sitio web de la OMS y accedido el 12 de noviembre de 2020 había 163 vacunas candidatas para COVID-19 en ensayos preclínicos y 48 en ensayos clínicos¹. En la Figura 2 se presenta el número de vacunas en desarrollo con cada una de esas tecnologías.

Figura 2. Número de vacunas en ensayos clínicos y preclínicos separadas de acuerdo con la plataforma de desarrollo



Fuente: Elaboración propia basada en los datos de la OMS

Varias plataformas de vacunas están en desarrollo para el COVID-19. Entre aquellas con mayor potencial están las plataformas genéticas, basadas en ADN y ARN, seguida de las destinadas al desarrollo de vacunas de subunidades recombinantes. Las vacunas de ARN y ADN se pueden obtener rápidamente porque se derivan de procesos sintéticos, y por lo tanto, no requieren cultivo o fermentación. La experiencia de los desarrolladores y agencias reguladoras con esas plataformas para vacunas oncológicas puede facilitar los ensayos y la rápida liberación de nuevas vacunas. Cabe destacar, sin embargo, que no existen vacunas aprobadas que utilicen la plataforma de ADN o ARN para el uso comercial (hasta el momento), lo que hace del desarrollo y viabilidad de esos tipos de vacuna un reto aún mayor (Lurie et al., 2020; Krammer, 2020).

3. VACUNAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

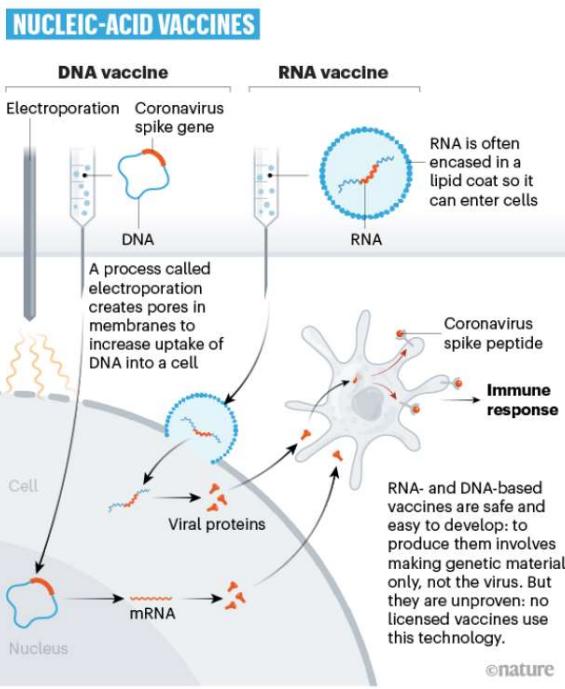
Las vacunas de ácidos nucleicos (ADN o ARN) tienen el mismo objetivo que las vacunas tradicionales, pero funcionan de manera un poco distinta. En vez de inyectar una forma enfraquecida de un virus o bacteria en el cuerpo como con una

vacuna tradicional, las vacunas de ADN y ARN insertan parte del código genético del propio virus para estimular una respuesta inmune. En otras palabras, ellos cargan las instrucciones genéticas para que las células huésped produzcan antígenos (Abbasi, 2020).

Se puede identificar las principales diferencias entre las vacunas de ADN y ARN en la Figura 3 (Callaway, 2020b), e incluyen la forma de entrada del ácido nucleico (vacuna) en la célula huésped. En la vacuna de ADN, se inserta el fragmento en las células mediante la aplicación de un pequeño pulso eléctrico. Además, el ADN necesita penetrar en el núcleo celular y realizar la etapa de transcripción del ADN en ARN, para que la célula huésped inicie la producción efectiva de las proteínas virales, los antígenos que deberán activar el sistema inmunitario del individuo. El ARN, a su vez, al penetrar en la célula huésped tiene potencial para provocar la producción de los antígenos sin las etapas iniciales necesarias, al aplicar los fragmentos de ADN.

Ambas vacunas parecen inducir una respuesta inmune favorable en el huésped. A pesar de la ventaja de la vacuna de ADN con respecto a la estabilidad de la molécula en altas temperaturas, existe la desventaja cuando el requisito de un dispositivo especial que produzca el pulso eléctrico necesario para su penetración en la célula. En lo que respecta a la vacuna de ARN, la ventaja se encuentra en la seguridad del ácido nucleico en permanecer en el citoplasma, sin entrar al núcleo de la célula, por lo tanto, no hay posibilidad de integración al genoma del huésped.

Figura 3. Mecanismo de acción de las vacunas de ácidos nucleicos



Fuente: Callaway, 2020b

3.1. Vacunas de ARN

¹ <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Como referida anteriormente, entre las grandes ventajas de las vacunas de ácidos nucleicos (ADN o ARN) está la posibilidad de producción rápida en gran escala y en menor coste, en vista de que no es necesario cultivar los microorganismos, como en el caso de las vacunas atenuadas e inactivadas, lo que permite una estructura de laboratorio más ajustada. Además, la plataforma de la vacuna de ARN es flexible, lo que permite la rápida adaptación de la vacuna para nuevas variantes del virus, muy común en las enfermedades respiratorias virales, disminuyendo el tiempo sobre la posible necesidad de desarrollo de nuevas vacunas.

Las vacunas génicas también eliminan el riesgo de que una persona se enferme al vacunarse, lo que puede ocurrir cuando se utilizan los virus atenuados.

El ARNm es la etapa intermedia entre la traducción del ADN que codifica la proteína y su producción por los ribosomas en el citoplasma. Actualmente, los dos tipos principales de ARN son estudiados como vacunas: el ARNm no replicante y el ARN autorreplicante (saRNA, de ARN Uno mismo-que amplifica) derivado del virus. Las vacunas convencionales basadas en ARNm codifican el antígeno de interés y contienen regiones no traducidas (UTRs) en los terminales 5' y 3', mientras los saRNA no codifican solamente el antígeno, sino también la maquinaria de replicación viral que permite la amplificación del ARN intracelular y la expresión abundante de proteínas (Geall *et al.* 2012; Pardi *et al.*, 2018). En la Tabla 1 podemos identificar el tipo de tecnología de ARN adoptada por cada una de las seis vacunas analizadas en este estudio.

Varias técnicas se han desarrollado para mejorar las plataformas de vacunas de ARN, como la optimización de las regiones UTRs flanqueadoras 5' cap y la cola de poli A, haciendo con que el ARNm se asemeje con las moléculas de ARNm maduras que ocurren naturalmente en el citoplasma de las células eucariotas. Además, el ARNm desnudo (no encapsulado) se degrada rápidamente por las RNAsas extracelulares y no se internaliza de manera eficiente. De esa manera, una gran variedad de reactivos de transfección *in vitro* e *in vivo* se han desarrollado para facilitar la captación celular de ARNm y protegerlo de la degradación (Pardi *et al.*, 2018).

A pesar de una velocidad sin precedentes, las vacunas de ARN no están clínicamente probadas. Ninguna vacuna disponible comercialmente utiliza esta plataforma y, hasta el periodo de pandemia de COVID-19, no se había probado en seres humanos en gran escala. Sin embargo, los expertos afirman que, caso la tecnología se difunde, la pandemia puede ayudar a introducir un nuevo enfoque *plug-and-play* para la vacunología (Abbasi, 2020).

3.2. Mecanismo de acción de las vacunas de ARN

Las vacunas de ARNm están emergiendo como una alternativa prometedora a las plataformas de vacunas tradicionales, puesto que se pueden producir rápidamente y adaptarse a una amplia gama de condiciones. En estudios clínicos, las vacunas de ARNm dirigidas a varias enfermedades infecciosas y al cáncer, en general, se presentan como seguras y bien toleradas. En los últimos

años, varias vacunas de ARNm se han optimizadas y validadas en estudios de inmunogenicidad y eficacia (Martin & Lowery 2020). Actualmente, seis de las vacunas candidatas en ensayos clínicos para prevención de COVID-19 son vacunas basadas en ARN (Tabla 1), es decir: la ARNm-1273 (Moderna/NIAID), la BNT-162b2 (BioNTech/Pfizer), la CVnCoV (CureVac), la LNP-nCoVsaRNA (*Imperial College London*), la ARCT-021 (Arcturus /Duke-NUS) y la ARCoV (*Walvax Biotechnology/Academy of Military Medical Sciences*).

Tabla 1. Vacunas de ARN para COVID-19 en fase de ensayos clínicos

Vacuna candidata	Desarrollador	País	Fase actual de evaluación clínica	Plataforma utilizada
LNP- mRNA-1273	Moderna/NIAID	EE. UU.	Fase 3	mRNA
mRNA BNT-162b2	BioNTech /Pfizer	DEU/EE. UU.	Fase 3	mRNA
CVnCoV	CureVac	DEU	Fase 2	mRNA
ARCT-021	Arcturus/Duke-NUS	EE. UU./SG	Fase ½ (combinadas)	saRNA
LNP-nCoVsaRNA	Imperial College London	UK	Fase 1	saRNA
ARCoV	Walvax Biotechnology / Academy of Military Medical Sciences	China	Fase 1	mRNA

Fuente: Elaboración propia

El candidato a vacuna de ARN clásico utiliza el método de entrega del ARNm en una célula huésped, instruyéndola a producir una proteína o antígeno específico (o sea, una sustancia ajena que induce una respuesta inmune). La respuesta inmune inducida es dirigida contra el antígeno codificado por el ARNm. Para prevenir la degradación del ARNm y mejorar la eficacia de la vacuna, el ARNm también es encapsulado por una capa protectora².

El interés reciente en vacunas de ARN mensajero (ARNm) fue alimentado por métodos que aumentan la estabilidad del ARNm y la producción de proteína antigénica, además de los métodos para el mejoramiento de sistemas de entrega en el organismo huésped. Esos métodos incluyen el uso de nucleósidos modificados, así como el desarrollo de tecnologías de nanopartículas que estabilizan el ARNm, aumentan la captación celular y mejoran la biodisponibilidad del ARNm. Se considera una ventaja comparativa del ARNm (en comparación con las vacunas de ADN) evitar el riesgo de integración en el genoma del huésped, puesto que, al contrario de las vacunas de ADN, ellas no precisan entrar en el núcleo para expresar el antígeno.

Otra tecnología de interés acerca de plataformas de vacuna de ARN se relaciona con las vacunas de ARN autorreplicante (saRNA), que presentan mayor rendimiento del antígeno expresado por el ARNm. La capacidad de vacunas de saRNA para fornecer la producción amplificada y duradera del antígeno *in vivo*, junto con propiedades inmunoestimulantes fuertes, permite la obtención de las mismas respuestas inmunológicas con menores dosis de vacuna, que probablemente serán necesarias para atender a las demandas globales en la pandemia de COVID-19 (Fuller & Berglund, 2020).

² <https://www.curevac.com/>

3.3. Vacuna mRNA-1273 (Moderna / NIAID)

La vacuna mRNA-1273 fue desarrollada por científicos de la empresa de biotecnología Moderna, con sede en Cambridge, y por sus colaboradores del NIAID (NIH), Massachusetts. El rápido desarrollo de esta candidata a la vacuna sólo fue posible porque se basó en estudios anteriores utilizando esta misma plataforma para otros virus, como el Nipah (Dance, 2020) y otros coronavirus relacionados, que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (Humphreys & Sebastian, 2018). De esa manera, la vacuna combina la plataforma de entrega de ARNm de Moderna con el inmunógeno de la proteína S del SARS-CoV-2 estabilizado (S-2P) desarrollado por los científicos del NIAID³.

La vacuna experimental se desarrolló utilizando la plataforma genética llamada ARNm que dirige las células del cuerpo para expresar una proteína viral, y con ello se espera que provoque una respuesta inmune robusta. La vacuna, mRNA-1273, se fabrica con la dispersión de nanopartículas lipídicas ionizables (SM-102) y 3 lípidos comercialmente⁴ disponibles.

La proteína S, también conocida como proteína de pico, está presente en la superficie de los coronavirus y es responsable de unir la partícula viral a las células humanas, permitiendo la entrada del virus en las células huésped. Los científicos de NIAID y de Moderna ya estaban trabajando en una vacuna para el coronavirus MERS-CoV con el enfoque en la proteína S, lo que permitió el rápido desarrollo de una vacuna candidata contra el COVID-19. Así que la información genética del SARS-CoV-2 estuvo disponible, los científicos rápidamente seleccionaron una secuencia para expresar la proteína estabilizada del nuevo virus en la plataforma de ARNm existente (NIAID/NIH, marzo 2020).

A partir de resultados positivos obtenidos en monos (Corbett *et al.*, 2020), en marzo de 2020, la empresa inició los ensayos de la primera vacuna contra el COVID-19 en humanos. De esta forma, la farmacéutica Moderna inició en ensayo clínico de su vacuna basada mRNA-1273, solamente 2 meses después de la identificación de la secuencia genética del SAR-CoV-2, en 16 de marzo 2020 (NCT04283461). El ensayo clínico de fase I demostró que la vacuna ha sido considerada segura y bien tolerada, con un perfil de seguridad consistente con otras vacunas modernas contra enfermedades infecciosas (Jackson *et al.*, 2020). El ensayo clínico de Fase II (NCT04405076) incluyó 600 participantes. Además, un estudio que ha enrolado 40 pacientes con más de 56 años sugirió la necesidad de una segunda dosis para garantizar la inmunidad en pacientes de edad avanzada (Anderson *et al.*, 2020).

En julio de 2020 se ha iniciado un estudio de Fase 3 (NCT04470427) inscribiendo 30.000 personas sanas en aproximadamente 89 centros de Estados Unidos (NIH, 27/07/2020)⁵, cuyos resultados preliminares demostraron que

la vacuna presenta eficacia del 94,1% (Callaway, 2020a). El estudio COVE de Fase 3 excedió más o menos 2 meses de seguimiento del periodo postvacunal, conforme requisito de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) de Estados Unidos para Autorización de Uso de Emergencia⁶.

También en julio, la Moderna perdió la batalla por la patente sobre parte de su tecnología de vacunas en Estados Unidos, relacionada con la formulación de nanopartículas lipídicas (NPL), utilizada para dirigir y entregar el ARNm para dentro de las células humanas (Nature Biotechnology, septiembre/2020). Sin embargo, la empresa afirmó que esto no afectaría el desarrollo de vacuna para COVID-19⁷.

3.4. La vacuna BNT162b2 – BioNTech, Pfizer y Fosun Pharma

Durante la mayor parte de su historia, la empresa de biotecnología alemana BioNTech se ha concentrado exclusivamente en medicamentos contra el cáncer. Su primera incursión importante en las enfermedades infecciosas se produjo en agosto de 2018, cuando firmó un acuerdo con Pfizer para trabajar en una vacuna contra la gripe estacional. La idea era utilizar el proceso de personalización de la BioNTech para desarrollar una vacuna más efectiva contra el patógeno de la gripe, que se transforma y sufre mutaciones a cada temporada de invierno⁸.

De acuerdo con el portal de BioNTech, el *pipeline* de las vacunas que utilizan la plataforma de ARNm de la empresa aborda diferentes áreas terapéuticas aplicables al tratamiento de muchas enfermedades, incluyendo el cáncer, las enfermedades infecciosas y raras. Al considerar que los elementos estructurales del ARNm tienen impacto en su desempeño, tales como el potencial de inmunogenicidad, la eficacia de la traducción y estabilidad de la molécula, la empresa dispone de una vasta experiencia para proyectar, sintetizar, fabricar y formular el ARNm terapéutico y adaptar su composición para adecuarse a la aplicación deseada. Entre los formatos de ARNm producidos por la BioNTech se puede mencionar: el *uRNA* (ARNm optimizado y no modificado) *modRNA* (ARN modificado), el *saRNA* (ARN Uno mismo-que amplifica) y el *taRNA* (ARNm trans-amplificador). La empresa dispone de 3 diferentes tipos de formulaciones de entrega del ARNm, a depender de la vía de aplicación y entrega de la vacuna, a saber: Lipoplex, Nanopartículas lipídicas (LNPs) y *polyplexes*. Más información sobre estas tecnologías están en sitio web de la empresa⁹.

La empresa BioNTech se asoció con Pfizer, la empresa farmacéutica multinacional con sede en Nueva York, y la farmacéutica china Fosun Pharma para desarrollar y producir una vacuna de ARNm contra el COVID-19. En mayo lanzaron un ensayo de Fase 1/2 en dos versiones de la vacuna. El análisis de resultados de esta primera fase de ensayos clínicos en humanos demostró que ambas las versiones estimularon la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (Mulligan *et al.*, 2020; Walsh *et al.*, 2020), así

³ <https://www.niaid.nih.gov/news-events/atomic-structure-novel-coronavirus-protein>

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>

⁵ <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>

⁶ <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study>

⁷ <https://www.reuters.com/article/us-moderna-patent-vaccine-idUSKCN24P2LJ>

⁸ <https://www.bloomberg.com/features/2020-moderna-biontech-covid-shot/>

⁹ <https://biontech.de/how-we-translate/mrna-therapeutics>

como las células inmunitarias llamadas células T, que responden al virus (Sahin *et al.*, 2020). Se verificó, a continuación, que una de las versiones, llamada BNT162b2, produjo considerablemente menos efectos secundarios como fiebre y cansancio y, de esa manera, ha sido seleccionada para integrar las pruebas de la fase 2/3. El 27 de julio de 2020, las empresas anunciaron el lanzamiento de un ensayo de Fase 2/3 con 44.000 voluntarios de Estados Unidos y en otros países, incluyendo Argentina, Brasil y Alemania (Coronavirus Vaccine Tracker, NYT).

El 9 de noviembre de 2020, la Pfizer y la BioNTech hicieron historia al presentar datos preliminares indicando que su vacuna contra el coronavirus presentó eficacia superior al 90%. Era la primera vez que un grupo evidenciara la producción de anticuerpos contra el COVID-19 inducida por una vacuna, con eficacia del 90%. Una semana después, la Moderna reportó resultados similares para su vacuna.

Los resultados de los ensayos clínicos de Fase 3 de la candidata a vacuna BNT162b2, implicando 43.548 participantes, demostraron que la vacuna Pfizer tiene eficacia del 95% en la prevención de COVID-19 y, no presenta efectos secundarios graves. Se observó una eficacia similar (en general del 90 al 100%) en todos los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal y presencia de condiciones coexistentes (Polack *et al.*, 2020).

El 2 de diciembre de 2020, el Reino Unido dio autorización de emergencia para la vacuna de la Pfizer/BioNTech, convirtiéndose en el primer país occidental a aprobar una vacuna contra el coronavirus SARS-CoV-2. La vacunación en el Reino Unido tuvo inicio el 08 de diciembre de 2020 y el 10 de diciembre de 2020, el panel de Comité Consultivo sobre Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. recomendó la autorización de la solicitud del uso de emergencia de la vacuna contra COVID-19 en Estados Unidos, con previsión de empezar la vacunación en la segunda quincena de diciembre.

El Canadá, el México, la Arabia Saudita y el Bahréin autorizaron también el uso de emergencia de la vacuna, de modo que dentro de poco, los 6 países vacunarán por lo menos una parcela de la población con esta vacuna.

3.5. La vacuna de CureVac

La vacuna desarrollada por la empresa alemana CureVac (CVnCoV) consiste en el ARNm optimizado, no modificado químicamente, que codifica toda la glucoproteína de pico S (*spike*) del SARS-CoV-2, encapsulado en nanopartículas lipídicas (NPL), que actúa en la inducción de la inmunidad frente al SARS-CoV-2 (*Integrity/Clarivate*). La empresa está involucrada en el área de vacunas desde 2007 por haber colaborado anteriormente con el coronavirus del síndrome MERS en 2017. El proyecto para desarrollar una vacuna de ARNm para el SARS-CoV-2 tuvo inicio en enero de 2020, una vez que se publicó la secuencia del virus. En mayo,

los resultados de estudios preclínicos con dosis bajas de la vacuna indicaron una producción de títulos altos de anticuerpos neutralizantes (Rauch *et al.*, 2020), y desde entonces, recibieron la aprobación de las autoridades reguladoras de Alemania y Bélgica para empezar la fase I de los ensayos clínicos en Europa, en julio de 2020 (NCT04449276).

En agosto, la empresa registró un ensayo clínico de Fase 2 (NCT04449276). En noviembre, la empresa comunicó los resultados positivos en ensayos clínicos de Fase 1 con fuerte inducción a la producción de anticuerpos neutralizantes, además de la activación de las células T y el inicio de la Fase 2b/3, antes de finales de 2020¹⁰.

3.6. La vacuna de la Arcturus Therapeutics/Duke-NUS Medical School

La empresa californiana Arcturus Therapeutics, creada en 2013, y la Duke-NUS Medical School de Singapur, desarrollaron una vacuna, ARCT-021, basada en ARN de auto transcripción y replicación (STARR™) para prevenir la infección por el SARS-CoV-2. La vacuna contiene un ARN autorreplicante (saRNA) que codifica un replicón basado en el alfavirus y en la glicoproteína de pico (S) de longitud total del SARS-CoV-2 y utiliza la tecnología de entrega basada en nanopartículas lipídicas (LUNAR®), diseñada para aumentar y extender la expresión del antígeno, permitiendo la vacunación en dosis más bajas¹¹.

La traducción del replicón produce un complejo replicase que amplifica y prolonga la expresión de la glicoproteína S de SARS-CoV-2. Una única dosis de la vacuna en ratones provocó una respuesta resistente de anticuerpos así como la activación de la inmunidad mediada por células que produjeron una fuerte respuesta a los linfocitos T CD8+ y CD4+ (de Alwis *et al.*, 2020).

En agosto, se lanzó el ensayo de Fase 1/2 (combinadas) implicando 106 participantes en Singapur, cuyos resultados preliminares demostraron la seroconversión en la mayor parte de los voluntarios, títulos altos de anticuerpos neutralizantes, activación de células T, además de la tolerabilidad y seguridad en grupos de jóvenes y mayores probados¹².

El saRNA encapsulado en nanopartículas de lípidos (LNP) es una plataforma relevante para la producción de vacunas en el contexto de una pandemia global, ya que se puede codificar cualquier antígeno de interés y requiere una dosis mínima en comparación con el ARN mensajero (ARNm) tradicional (Vogel *et al.*, 2018).

3.7. La vacuna del Imperial College London

La vacuna desarrollada por el Imperial College London utiliza tecnología similar a la de la empresa Arcturus Therapeutics, e igualmente una vacuna de ARN autorreplicante (saRNA) que codifica la glicoproteína S estabilizada en su conformación previa a la fusión del SARS-

¹⁰ <https://www.curevac.com/covid-19>

¹¹ <https://ir.arcturusrx.com/news-releases/news-release-details/arcturus-therapeutics-announces-positive-interim-arct-021-lunar>

¹² <https://ir.arcturusrx.com/news-releases/news-release-details/arcturus-therapeutics-announces-positive-interim-arct-021-lunar>

CoV-2 encapsulado en una nanopartícula lipídica (LNP). Llamada de LNP-nCoVsARNA o COVAC1, la vacuna demostró inducir una robusta neutralización de un pseudovirus, proporcional a la cantidad de IgG específico y en cantidades más grandes que los pacientes recuperados de COVID-19, en ensayos preclínicos (McKay et al 2020).

Se iniciaron los ensayos de Fase 1/2 el 15 de junio de 2020 y se hizo una asociación con la Morningside Ventures, creada en Hong Kong, para fabricar y distribuir la vacuna mediante una nueva empresa, llamada VacEquity Global Health. Los investigadores esperan obtener los resultados de la eficacia de la vacuna hasta el final del año (Coronavirus Vaccine Tracker, NYT).

3.8. La vacuna de la Academy of Military Medical Sciences / Walvax Biotechnology

La ARCoV, candidata a vacuna para el SARS-CoV-2, fue desarrollada en conjunto por la Academia Militar de Ciencias Médicas de China y la Walvax Biotechnology Co., Ltd, con tecnología basada en ARN mensajero (ARNm) termoestable, que codifica el dominio de unión al receptor (*receptor binding domain – RBD*, aa 319-541) del SARS-CoV-2 encapsulado en nanopartículas lipídicas (NPL)¹³ y es la primera vacuna de ARNm contra el COVID-19 aprobada para ensayos clínicos en China. Los estudios demostraron que el ARCoV induce anticuerpos neutralizantes e inmunidad de células T en ratones y en NHPs (primates no humanos). La vacuna con la ARCoV otorgó una protección total contra el desafío del SARS-CoV-2 en ratones y demostró ser una vacuna termoestable candidata para los estudios de Fase 1 (Zhang et al., 2020).

Un ensayo clínico de Fase 1 se está llevando a cabo en China para evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad preliminar de diferentes dosis de una vacuna de ARNm para SARS-CoV-2, en población por edad de 18 a 59 años y 60 años o más (ChiCTR2000034112)¹⁰.

4. OBJETIVO/METODOLOGÍA:

El objetivo de este primer estudio es facilitar una perspectiva actual de los conocimientos relacionados con las vacunas de ADN en etapa clínica más avanzada hasta la prevención del SARS-CoV-2, en base a los documentos de patentes relacionados con dichas tecnologías. Además de servir como fuente de información tecnológica, identificar las solicitudes de patentes y de sus estatus en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) y en el mundo, podrá asistir a la toma de decisión en el caso de que esas vacunas resulten efectivas para prevenir la infección por SARS-CoV-2. Se seleccionó 6 candidatas a vacunas basadas en ARN que todavía están en fase de ensayos clínicos (consulte la Tabla 1).

Cabe destacar que, por tratarse de tecnologías muy recientes, una gran cantidad de solicitudes de patentes específicas de las vacunas estudiadas aún no han sido publicadas y la información sobre vacunas es proveniente, especialmente, de las instituciones que las desarrollaron. Por

lo tanto, el presente estudio tiene la finalidad de demostrar el estado de la técnica o *Know-how* proveniente de esas instituciones desarrolladoras. Al mencionar más de una institución como desarrolladora de una vacuna, los esfuerzos se concentran en el análisis de los documentos de patente depositados por la institución indicada como “originador”, por la base *Integrity/Clarivate* y por los sitios webs de las propias empresas.

El estudio de patentes y/o solicitudes de patente se llevó a cabo en la base *Derwent Innovations Index* por el nombre de la(s) institución(es) que las desarrollaron. Al conferir un número muy grande de solicitudes de la institución investigada se hizo un recorte en las patentes a través de la Clasificación de Patentes (*International Patent Classification*, IPC y *Cooperative Patent Classification*, CPC) y los Códigos Manuales (*Manual-Codes*) de Derwent de acuerdo con la tecnología de las vacunas analizadas.

Después de ese recorte las solicitudes se evaluaron con respecto a la pertinencia al presente estudio a través de la lectura de los títulos, resúmenes y reivindicaciones.

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 las acciones que contribuyan con búsquedas de soluciones al tratamiento de COVID-19, de manera directa o indirectamente.

El estudio culminó en 07 hojas de cálculo distribuidas en formato Excel para mejorar el análisis del usuario. Las hojas de cálculo se constituyen en una lista de solicitudes de patente que abordan las tecnologías relacionadas con cada una de las 6 candidatas a vacuna de ARN, además de una hoja de cálculo describiendo la estrategia de búsqueda utilizada. Las solicitudes de patente para las que se han identificado como correspondientes brasileños (solicitudes de la misma familia depositadas en el INPI) están destacadas en azul en las hojas de cálculo. Se puede acceder el seguimiento de esas solicitudes en el portal del INPI a través de la herramienta de *BuscaWeb*¹⁴.

5. RESULTADOS

Considerando que el objetivo del estudio era identificar las solicitudes de patente que abordan las vacunas de ARN que vienen desarrollando para la prevención de COVID-19, se generaron 6 hojas de cálculo individuales (véase anexo) presentando el panorama de las solicitudes de patentes que contienen tecnologías identificadas como más relevantes a las candidatas a vacunas descritas por las empresas. El enfoque fue basado en las solicitudes de patentes que reivindican las vacunas de ARN para infecciones virales, sobre todo para los virus respiratorios y otros virus de ARN.

Si bien es cierto que las plataformas de desarrollo que utilizan ARN para terapia génica de las enfermedades autoinmunes, inflamatorias, trastornos metabólicos y genéticos, el cáncer y otras patologías también se pueden aplicar en el desarrollo de vacunas antivirales, las solicitudes de patente que no habían mencionado una tecnología

¹³ <https://integrity.clarivate.com/>

¹⁴ <https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>

específica para vacunas contra infecciones virales se han descartado ante el gran número de documentos encontrados.

Se aprobaron en las hojas de cálculo las solicitudes de patente que reivindican procesos generales de producción de ARNm para terapia génica o métodos para modificación del ARN, cuando de naturaleza genérica. Si procede, se aprobaron también las solicitudes de patente para los nanoliposomas (NLP), utilizados en la formulación de las vacunas para encapsular el ARN.

5.1 Moderna/NIAID (mRNA-1273)

Considerando que el NIAID (NIH) fue responsable del estudio que reveló la estructura y conformación previa a la fusión de la proteína de pico del SARS-CoV-2, además de los ensayos de antigenicidad del RBD de la proteína de pico (Wrapp *et al.*, 2020) y que la Moderna fue responsable del desarrollo de la plataforma de la vacuna de ARN, se realizó la búsqueda de acuerdo con las solicitudes de patentes depositadas por la empresa Moderna.

La búsqueda por la empresa en la base Derwent recuperó 544 Familias DWPI (*Derwent World Patents Index – colección de documentos de patentes anotadas y abstracts más exhaustiva del mundo*)¹⁵. Despues de este corte utilizando las IPCs (Clasificación Internacional de Patentes), los CPCs (Código de Cesonario Citado) y los Códigos Manuales de Derwent destacados (véase los detalles de la búsqueda adjunto) y, a continuación, se analizaron 180 documentos a través de la lectura de títulos, informes y reivindicaciones, generando un total de 74 documentos relevantes (hoja de cálculo adjunta). Se excluyeron documentos de patente de ARN para producción de anticuerpos o terapia génica (como tratamiento de enfermedades autoinmunes y cáncer) y vacunas de ARN para bacterias u otros microorganismos diferente de los virus. Los documentos más pertinentes encontrados con respecto a la vacuna de COVID-19, que ha sido desarrollada por Moderna en asociación con NIAID, fueron el US10702600 (reivindica la vacuna de ARNm para el betacoronavirus codificando la proteína S); el US20200030432 (vacunas de ARNm para los virus Lassa, Nipah y betacoronavirus), ambos documentos se refieren a la encapsulación del ARNm en nanoliposomas (NLP).

A parte de los dos documentos relacionados específicamente con el coronavirus, 26 de ellos describen las vacunas de ARNm encapsuladas en nanopartículas lipídicas para infecciones virales, tales como: el WO2017070624 (Chikungunya); el WO2018151816, el US10273269 y el WO2019055807 (Zika); los documentos WO2018089851, WO2018170245, BR112018008078, BR112018008078 (influenza), el WO2017070626 (virus respiratorios, como el betacoronavirus), el US20180243225A1 y el WO2017015457 (ébola), entre otros.

Se identificaron otras 15 solicitudes de patente para formulaciones de nanopartículas lipídicas utilizadas en las vacunas de ARN para encapsular el ácido nucleico permitiendo llegar hasta la célula huésped, como por ejemplo, los documentos WO2017099823 y WO2019152557.

Treinta y cuatro documentos de patente están relacionados, en general, con métodos de producción de vacunas de ARN, sobre todo en modificaciones que se pueden hacer en el ARN como, por ejemplo, las modificaciones que tienen como finalidad aumentar la estabilidad de la molécula. Todos estos 74 documentos se pueden acceder en la hoja de cálculo anexa.

5.2 Pfizer/ BioNTech (BNT-162b2)

Según los datos de la base *Integrity/Clarivate*, la empresa alemana BioNTech es la organización creadora de la vacuna ARNm BNT-162b2 contra el SARS-CoV-2. En marzo de 2020, la BioNTech firmó un acuerdo con la multinacional Pfizer para desarrollar y comercializar en conjunto el programa de vacuna de ARNm BNT-162 (PF-07302048) globalmente, con excepción de China, donde los derechos fueron otorgados por *Shanghai Fosun Pharmaceutical*¹⁶.

Teniendo en cuenta la información suministrada por la base *Integrity*, que identifica la BioNTech como una empresa desarrolladora de tecnología, la búsqueda por las solicitudes de patente relacionadas con las vacunas de ARNm para prevención de infección viral se llevó a cabo solamente en base al nombre y código Derwent para esta empresa.

Se identificaron 378 familias DWPI que presentan la BioNTech como titular (o cotitular). Se realizó, más adelante, una selección en base a las IPC, CPC y Códigos Manuales de Derwent seleccionados (consulte el detalle en anexo) y 245 se evaluaron documentos a través de las lecturas de títulos, resúmenes y reivindicaciones, si disponibles. La gran mayoría de los documentos identificados se refiere a las vacunas de ARN, especialmente para tratamiento de cáncer y/o inmunoterapias relacionadas con enfermedades inflamatorias o metabólicas. No se incluyeron estos documentos en la hoja de cálculo, a menos que determinen alguna referencia a la posibilidad de aplicación del proceso descrito para enfermedades infecciosas. Se excluyeron de la muestra los documentos relacionados con la utilización de ARN en tecnologías relacionadas con el diagnóstico o la producción de anticuerpos, así como los medicamentos no relacionados con ácidos nucleicos para tratar o prevenir infecciones virales.

Entre los 43 documentos identificados como más relevantes (consulte la hoja de cálculo en adjunto), se destacan cuatro que mencionan el coronavirus, tres de ellos con componentes para tratamiento o prevención de varias infecciones virales como el VIH, la Hepatitis, la influenza y el SARS (WO2019137999, WO2018010815 y WO2015176737).

Se identificaron también documentos relacionados con las vacunas de plataforma de ARN para prevención de infecciones virales, además de documentos que revelan técnicas de producción y/o modificaciones en el ARN (como, por ejemplo, las modificaciones en el 5'cap), a fin de mejorar las plataformas de vacuna: WO2019053003, WO2019175356, WO2019053056, WO2018172426, US10729785, WO2017068013, WO2017162460, WO2017162461, WO2017162265, WO2017162266, WO2011015347, WO2007036366. También se identificaron

¹⁵ https://support.clarivate.com/Patents/s/article/Derwent-Innovation-Patent-Family-Collapse-FAQ?language=en_US

¹⁶ <https://integrity.clarivate.com/>

documentos relacionados con diferentes formulaciones y sistemas de entrega del ARN (por ejemplo, los liposomas) como los documentos WO2020070040, WO2019077053, WO2016155809, WO2016155809, WO2011015347. Otros documentos que presentan tecnologías relacionadas se encuentran igualmente en la hoja de cálculo adjunta.

5.3 CureVac (CVnCoV)

La búsqueda por el nombre de la empresa asociadas a las IPCs A61K y/o C12N ha generado 262 familias DWPI. Los resúmenes de los documentos se aprobaron al consideraren 32 solicitudes de patentes relacionados con la tecnología de la vacuna presentada por la CureVac (hoja de cálculo adjunta).

El documento más relevante es el US20190351048, una vacuna basada en ARNm desarrollada para el coronavirus del MERS. En este documento el ARNm utilizado puede codificar la glicoproteína de pico (S), la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) o la proteína de nucleocápside (N), o de fragmentos o variantes de estas cargadas de nanopartículas lipídicas (NPL).

Otros documentos importantes describen las vacunas basadas en ARNm encapsulados en NPL desarrolladas para otros virus: WO2017191258 y BR112019008481 (desarrollada contra el virus de la influenza); US20190351044 y WO2020002525 (desarrollada contra el virus Lassa); WO2019193183A3 (desarrollada contra el virus de la fiebre amarilla).

Aún se seleccionaron los documentos que hacen referencia a métodos hacia el desarrollo de vacunas de ARNm que mencionan la posibilidad del agente patogénico ser un coronavirus. Entre ellos están los documentos: WO2010037539; BR112017018368; WO2017109134; WO2012116811; WO2012116715; BR112014016361.

Algunas solicitudes abordan específicamente las nanopartículas lipídicas (NPL), como por ejemplo, WO2016203025 y BR112019008481.

5.4 Arcturus/ Duke-Nus (ARCT-021)

Según la base *Integrity* de la *Clarivate* la vacuna desarrollada por Arcturus Therapeutics (ARCT-021 o LUNAR-COV19) se constituye de ARNm del SARS-CoV-2 al componer un ARN autorreplicante (saRNA) basado en la plataforma de tecnología STARR y que utiliza el sistema de delivery lipídico nombrado LUNAR®. La vacuna está siendo desarrollada en colaboración con la Duke-Nus Medical School de Singapur.

Puesto que la empresa Arcturus aparece como desarrolladora de la vacuna, la búsqueda de patentes se realizó solamente para esta empresa. Se identificaron 45 documentos de patente de titularidad de la empresa, y después de la lectura de los títulos, informes y reivindicaciones se seleccionaron 26 documentos identificados como posiblemente relacionados con la vacuna para el COVID-19 (consulte hoja de cálculo adjunta).

Entre los 26 documentos seleccionados, 16 hacen referencia a métodos de delivery de ARN, especialmente aquellos basados en estructuras lipídicas como los nanoliposomas. Teniendo en cuenta la cantidad baja de

documentos relacionados con las vacunas de ARN para prevención de infecciones virales, se incluyeron en la hoja de cálculo las vacunas de ARNm para otras enfermedades no virales, además de métodos de modificación del ARN (WO2018075827, WO2008147824) y tecnologías de vacunas con ácidos nucleicos en general, que puedan ser aplicadas para prevención de virosis, como los documentos WO2020118239, que tratan de construcciones de ARNm que generan alta eficiencia de expresión de la proteína de interés y el WO2019191780, que trata de composición farmacéutica para el tratamiento o inmunización de humanos contra varias enfermedades al constituir ácido nucleico en nanopartículas lipídicas. Se excluyeron los documentos relacionados con el tratamiento de enfermedades a través de terapia genética con ARN de interferencia.

No se ha encontrado documentos que mencionen la técnica de saRNA descrita por la empresa como base de la plataforma de su vacuna contra el COVID-19, lo que indica que se trata de una tecnología nueva que aún no cuenta con un documento de patente depositado/presentado por esta empresa que ya haya sido publicado.

5.5 Imperial College London (LNP-nCoVsRNA)

La búsqueda basada en el nombre y código de la institución en la base Derwent retornó 2.780 familias DWPI. Luego, se utilizaron los códigos de clasificación IPC, CPC y Manuales de Códigos de Derwent seleccionados como los más relevantes para la tecnología de vacunas de ARN (consulte detalles en la metodología adjunta, hoja de cálculo 7). Después de este corte se analizó manualmente 295 documentos mediante la lectura de títulos, resúmenes y reivindicaciones, y basado en ello, seleccionaron los 30 más similares que se presentan en la hoja de cálculo adjunta.

A pesar de la gran cantidad de solicitudes relacionadas con las terapias génicas, la mayor parte se refiere a técnicas como el ARN de interferencia (siRNA), técnicas de edición genética CRISPR y la utilización de vectores virales codificando el gen de interés, sobre todo utilizando los vectores virales adenoasociados (VAA) y no las plataformas de ARNm o saRNA.

No se ha considerado, en este estudio, los documentos de patente referentes a las terapias génicas para cáncer, trastornos metabólicos o infecciones no virales.

El documento más importante es el WO2017098281, que reivindica una composición de vacuna que contiene un ARN saRNA (ARN Uno mismo-que amplifica). Adicionalmente, la vacuna reivindicada contiene un sistema de entrega basado en nanopartículas lipídicas sintéticas. Las reivindicaciones son amplias y establecen la posibilidad de utilizarse la vacuna para infecciones, sin mencionar los posibles patógenos.

Cuatro documentos hicieron referencia a la vacuna y protección frente a las infecciones virales, citando entre otros, el coronavirus. Sin embargo, ninguno de ellos se refería a las vacunas de ARN. Podemos citar como ejemplos: el EP2997151 (vectores lentivirales expresando la glicoproteína del virus); el EP1684796 (antígenos tratados con formaldehído); el GB201816873 (proteínas de fusión expresadas en partículas similares a virus - VLP); y el KR2020008288 (anticuerpos para diferentes virus).

Otros cuatro documentos están relacionados con las vacunas de ARN para otros virus como el EP1254657 (para Hepatitis B, Influenza y VIH encapsulados en liposomas); el GB201007531 (Flavivirus); el EP2215221 (Reoviridae); y el EP700441 (diagnóstico y posible vacuna para VHS).

Cuatro documentos hacen referencia a la producción de liposomas que se pueden utilizar en las formulaciones de vacunas de ARN (WO2019092437, EP2731591, EP1506019 y EP1506019). Los otros documentos en la hoja de cálculo están relacionados con otras vacunas para infecciones virales producidas por la institución, y mencionan la posibilidad del uso de polinucleótidos utilizando técnicas diferentes de saRNA en la composición de las vacunas.

5.6 Academy of Military Medical Sciences / Walvax Biotechnology (ARCoV)

A través de la búsqueda por el nombre del depositante, se identificaron 30 familias DWPI de titularidad de la compañía china de biotecnología Walvax Biotechnology. Una gran cantidad de documentos están asociados a las vacunas, pero ninguno de ellos se refiere a la vacuna de plataforma de ARN. Un documento (CN104706596) hace referencia a la producción de liposomas para utilizarse en la encapsulación de la vacuna contra Influenza.

De conformidad con la base *Integrity/Clarivate* la Academia Militar de Ciencias Médicas de China sería la desarrolladora de la vacuna de ARNm codificando el dominio de unión al receptor (RBD, aa 319-541) del SARS-CoV-2 encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP). En base al nombre del depositante y al código DWPI de Assignee, con corte en las clasificaciones IPC A61K y/o C12N se identificaron 2.258 familias DWPI de titularidad de la Academia Militar de Ciencias Médicas de China. Utilizando un nuevo filtro a las IPC y para el Código de Manual de Derwent (véase detalles de la descripción en adjunto) se analizaron los títulos, los resúmenes y las reivindicaciones de 475 documentos. Se seleccionaron 41 documentos de patente considerados más relevantes. Entre estos, se identificaron 36 documentos que hacen referencia al tratamiento, detección o prevención de infecciones causadas por el coronavirus, y 7 de estos documentos mencionan específicamente el nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Se trata de los siguientes: CN111265528, CN111297882, CN111265527 y CN111265532 (medicamentos para COVID-19), CN111303280 (anticuerpo monoclonal para el SARS-CoV-2), CN111218459 (reivindica la secuencia de la proteína S del SARS-CoV-2 y la vacuna del sector viral) y el documento CN111333704, que reivindica una vacuna para COVID-19, antígeno, secuencia de la proteína antigénica, secuencia de nucleótido, proteína de fusión, anticuerpo y vector de expresión de la proteína viral. Aunque ninguno de esos documentos se refiera específicamente a una vacuna de ARNm, todos ellos están enumerados en la hoja de cálculo adjunta, dada la relevancia al tema.

Las demás solicitudes que están relacionadas con los coronavirus anteriores al SARS-CoV-2 se destacan las que se refieren a las vacunas genéticas, tales como: CN1566144, CN103316337 y CN101948516 (describen la vacuna para el

coronavirus basadas en ARN o ADNc, o el coronavirus recombinante); CN1566144 (presenta 3 proteínas estructurales del SARS-CoV (N, S y M) y reivindica la aplicación de los genes que codifican dichas proteínas para preparar reactivos de diagnóstico y/o vacunas); CN102021145 (vacuna de vector de ADN) y CN1194003C (tratamiento y prevención de SARS utilizando siRNA).

Acerca de otras solicitudes de este depositante, se ha seleccionado solamente las que se refieren a las vacunas de ARN para prevenir infecciones virales, y se excluyeron, por lo tanto, todos los demás documentos, aunque que hiciera mención a las vacunas virales utilizando otras tecnologías como: vacunas basadas en vectores virales, plásmidos, vacunas de ADN, ADNc, partículas similares a virus (VLP) y otras terapias génicas como aquellas que implican siRNA (ARN de interferencia), CRISPR y las demás enfermedades autoinmunes, cáncer y trastornos metabólicos.

6. Consideraciones finales

Las vacunas genéticas son aquellas que fornecen uno o más genes del propio coronavirus para las células de los individuos inmunizados, con el fin de una respuesta inmune. Se pueden basar en ADN o ARN que codifican una proteína o fragmento de proteína del patógeno de interés. En este caso de estudio, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

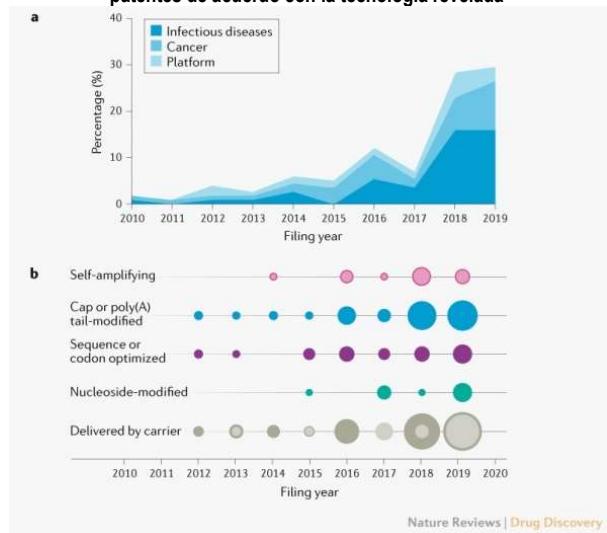
Un estudio reciente identificó que la actividad de registro de patentes en vacunas de ARNm ha crecido drásticamente en los últimos 5 años, y el número de solicitudes de patentes de vacuna de ARNm para enfermedades infecciosas ha superado al de cáncer en los últimos 3 años, y este hecho se reflejó en el aumento del interés en vacunas después de los brotes epidémicos como los del MERS-CoV, del virus Ébola y del virus Zika (Figura 4a). Las empresas Moderna, CureVac, BioNTech y GSK poseen, en conjunto, casi la mitad de las solicitudes de patente de vacuna de ARNm. (Martin & Lowery, 2020).

Sin duda alguna, la inversión previa en investigaciones de vacunas de ARN permitió el desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en tiempo muy reducido en relación con la llegada al mercado, aunque con autorización de emergencia, en tiempo récord. Se señala también que las empresas que lograron éxito son aquellas que ya habían investigado intensamente este ámbito, evidenciado por los depósitos de solicitudes de patentes de las empresas de biotecnología Moderna y BioNTech.

Diversos documentos de patente se relacionan con la protección de modificaciones farmacológicas para reducir la instabilidad y/o aumentar la inmunogenicidad del ARNm, además de documentos que buscan proteger mediante patentes los métodos para mejorar la eficiencia de entrega de ARNm, como las composiciones de nanopartículas lipídicas (LNP). (Figura 4b). Existe la previsión de crecimiento exponencial del depósito de solicitudes de patentes relacionados con tecnologías de vacunas de ARN, como resultado del aumento de la inversión en plataformas de desarrollo y de los ensayos clínicos acelerados en curso, que son potencialmente una prueba de concepto para las vacunas ARNm, hasta el momento, sin aprobación para la comercialización y uso a gran escala.

En efecto, los resultados positivos en esos ensayos no solamente resolverían una necesidad urgente e inmediata de una vacuna contra el SARS-CoV-2, sino también ofrecería una herramienta terapéutica potente y versátil para el desarrollo de vacunas contra futuros brotes de enfermedades infecciosas (Martin & Lowery, 2020).

Figura 4. (a) Porcentaje de vacunas de ARN para enfermedades infecciosas, cáncer y plataformas de vacuna, y (b) cuantitativo de patentes de acuerdo con la tecnología revelada



Fuente: Martin & Lowery, 2020

Varios ensayos clínicos están siendo realizados en todo el mundo para los diferentes tipos de tratamiento, profilaxis y vacunas planteadas para controlar la infección por SARS-CoV-2 (Lythgoe & Middleton, 2020). Los diferentes productos y el nivel de desarrollo de cada uno, incluyendo la fase de pruebas, las dosis y los protocolos específicos se pueden acceder en los sitios web de las empresas desarrolladoras o en los sitios web de organizaciones dedicadas a la salud, gobiernos e instituciones de investigación¹⁷¹⁸.

A pesar de las plataformas de vacuna de ARN presentan un avance tecnológico importante en el área reduciendo el tiempo de respuesta y el coste para el desarrollo nuevas vacunas, la tecnología presenta también nuevos desafíos para los desarrolladores, como por ejemplo, el *scaling up* de la producción utilizando las buenas prácticas de manufactura (GMP), los establecimientos de reglamentos y la documentación acerca de la seguridad y el aumento de la eficacia (Pardi et al., 2018). Otras consideraciones incluyen producir grandes cantidades de ARN de potencial médico y desarrollo de métodos que aumenten la estabilidad de las composiciones. El ARN es naturalmente instable y necesita ser almacenado congelado aproximadamente a unos -20°C, lo que dificulta la logística de transporte y el uso clínico de las vacunas de ARN. Sin embargo, la CureVac y otras empresas están trabajando para estabilizar la molécula en temperaturas más altas, por ejemplo, por liofilización (por Dance, 2020).

La farmacéutica alemana CureVac afirma que su vacuna candidata para COVID-19, la CVnCoV, puede permanecer estable por al menos tres meses a 5°C. Esta

temperatura de almacenamiento presentaría mayor facilidad de distribución que la vacuna de Pfizer/BioNTech, al cual se debe mantener la temperatura en un congelador para la congelación a 70°C. (FDA News)

Las candidatas a vacuna de Pfizer/BioNTech y de Moderna, ambas vacunas de plataforma de ARNm presentadas en este estudio probablemente serán no sólo las primeras vacunas contra el COVID-19, sino también las primeras vacunas de base genética al llegar al mercado. Se cree que esta tecnología pueda revolucionar la historia de las inmunizaciones.

El 02 de diciembre de 2020, en el Reino Unido, la vacuna de Pfizer/BioNTech fue la primera vacuna de ARN aprobada en el mundo, aunque su aprobación fuera sólo para uso de emergencia (restricto a algunos grupos y por periodo determinado). La vacuna de la farmacéutica Moderna ha presentado la solicitud de autorización para uso de emergencia en Estados Unidos, pero aún no se ha aprobado.

Entre las más de 200 vacunas en desarrollo contra el COVID-19, trece están en fase final de ensayos clínicos (Fase 3) antes de la aprobación y distribución, y dos de ellas son vacunas con tecnología de entrega de ARN (Coronavirus Vaccine Tracker, NYT).

Al tratarse de vacunas que utilizan una plataforma nueva, todavía sin aprobación para el uso comercial en el mundo, varias dudas y temores se ciernen sobre la comunidad no científica, especialmente teniendo en cuenta el proceso de aprobación acelerado, forzado por la pandemia.

Con respecto a la seguridad, como el proceso de fabricación de ARNm no requiere productos químicos tóxicos o cultivos celulares contaminados con el virus, su producción evita los riesgos comunes asociados a otras plataformas de vacunas, incluyendo los virus vivos, los vectores virales, los virus inactivados y las vacunas de proteína de subunidad. Además, el periodo corto de fabricación del ARNm presenta pocas oportunidades para la introducción de microorganismos contaminantes. En personas vacunadas, los riesgos teóricos de infección o integración del vector en el ADN de la célula huésped no son una preocupación para el ARNm. El ARNm se degrada rápidamente después de la transcripción, por lo tanto, no se genera residuos tóxicos para la célula. No hay también la posibilidad de integración al genoma, teniendo en vista que el ARNm nunca va a alcanzar el núcleo de la célula donde se queda el ADN del huésped, de modo que, considerando las razones explicitadas anteriormente, las vacunas de ARNm se consideran un formato de vacuna relativamente segura (Pardi et al., 2018).

El presente estudio forma parte de una serie de publicaciones en desarrollo en el INPI con el objetivo de identificar las tecnologías involucradas en las vacunas para COVID-19 que se encuentran en las fases de desarrollo más avanzadas. De esa manera, el Anexo del estudio presenta el listado de documentos de patente relacionados con las vacunas de plataforma de ARN para la prevención de COVID-19, en fase de ensayos clínicos en el momento. Recordando que, una vez que la pandemia tiene menos de un año y que los documentos de patente suelen tener confidencialidad por 18 meses (salvo en situaciones particulares que prevén la publicación previa), los documentos específicos para las

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/>

¹⁸ <https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/>

vacunas contra el SARS-CoV-2 pueden no haber sido recuperados en la búsqueda. Adicionalmente, teniendo en cuenta las vías de depósito internacional CUP (Convenio de la Unión de París) y PCT (Tratado de Cooperación en Materia de Patentes) también no es posible determinar si los documentos depositados recientes tendrán solicitud equivalente en Brasil.

El presente estudio se puede utilizar como fuente de información técnica tanto por investigadores como por responsables de la toma de decisiones en los ámbitos público y privado.

El listado de documentos de patente relacionados con las vacunas analizadas en este estudio se puede encontrar en la hoja de cálculo adjunta en formato Excel con los principales datos de los documentos, así como sus correspondientes internacionales y nacionales, si procede.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbasi, J. (2020) "COVID-19 and mRNA Vaccines—First Large Test for a New Approach". *JAMA*: 324(12):1125-1127. doi:[10.1001/jama.2020.16866](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16866)

Anderson, E.J et al. (2020) "Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults". *N Engl. J. Med.* doi:[10.1056/NEJMoa2028436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436)

Callaway, E. (2020a) "COVID vaccine excitement builds as Moderna reports third positive result." *Nature*: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03248-7>

Callaway, E (2020b) "The race for coronavirus vaccines: a graphical guide". *Nature* 580: 576-577 doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

Corbett., K. S. et al. (2020) "Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates". *N Engl J Med*: 383:1544-1555 DOI: [10.1056/NEJMoa2024671](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671)

Coronavirus vaccine tracker NYT (Acessado em dezembro 2020)
<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html#finlay>

Dance, A. (2020) "Coronavirus vaccines get a biotech boost"
<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02154-2>

De Alwis et al. (2020) "A single dose of self-transcribing and replicating RNA based SARS-cov-2 vaccine produces protective adaptive immunity in mice". *bioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.03.280446>

FDA News (13/11/2020) "CureVac Says Its COVID-19 Vaccine Can Be Stored Under Normal Refrigeration".
<https://www.fdanews.com/articles/200004-curevac-says-its-covid-19-vaccine-can-be-stored-under-normal-refrigeration>

Fuller, D.H. & Berglung, P. (2020) "Amplifying RNA Vaccine Development". *N Engl J Med*: 382:2469-2471
DOI: [10.1056/NEJMcb2009737](https://doi.org/10.1056/NEJMcb2009737)

Geall A.J. et al. (2012) "Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines". *Proc. Natl. Acad. Sci*: 109: 14604–14609
<https://doi.org/10.1073/pnas.1209367109>

Humphreys I.R. & Sebastian S. (2018) "Novel viral vectors in infectious diseases". *Immunology*: 153 1–9 DOI: [10.1111/imm.12829](https://doi.org/10.1111/imm.12829)

Iser, B.P.M et al. (2020) "Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados" *Epidemiol. Serv. Saúde* vol.29 (3) doi: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-4974202000300018>

Jackson, L.A. et al. (2020) "An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report". *N Engl J Med*: 383:1920-1931 DOI: [10.1056/NEJMoa2022483](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483)

Krammer, F. (2020) "Review: SARS-CoV-2 vaccines in development". *Nature* 586: 516–527
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

Lurie et al. (2020) "Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed". *N Engl J Med*: 382:1969-1973 DOI: [10.1056/NEJMmp2005630](https://doi.org/10.1056/NEJMmp2005630)

Lythgoe M.P. & Middleton, P (2020) "Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic". *Trends Pharm. Sci.*: Vol. 41 (6): 363-382
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.03.006>

Martin, C & Lowery, D (2020) "mRNA vaccines: intellectual property landscape". *Nature Rev Drug Discov.* doi: [10.1038/d41573-020-00119-8](https://doi.org/10.1038/d41573-020-00119-8)

McKay et al. (2020) "Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine induces equivalent preclinical antibody titers and viral neutralization to recovered COVID-19 patients"
<https://doi.org/10.1101/2020.04.22.055608>.

Mukherjee R. (2020) "Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus". *J Biosci.* 45(1):68. doi:[10.1007/s12038-020-00040-7](https://doi.org/10.1007/s12038-020-00040-7)

Mulligan, M. J. et al. (2020) "Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report" medRxiv: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>

Nature Biotechnology (Setembro, 2020) "Moderna loses key patent challenge" <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0674-1>

NIAID/NIH (Março/2020) "Clinical Trial of Investigational Vaccine for COVID-19 Begins"
<https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>

Pardi, N. et al. (2018) "mRNA vaccines - a new era in vaccinology". *Nat. Rev. Drug Discov.* 17: 261–279
<https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

Polack et al. (2020) "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine" *New Eng J. Med* DOI: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577)

Rauch, S. et al. (2020) "mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents". *bioRxiv*: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.23.351775>

Sahin, U. et al. (2020) "Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine" *medRxiv*: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533>

Vogel, A.B et al. (2018) "Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses". *Mol Ther.* 26: 446-455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275847/>

Walsh, E.E. et al. (2020) "Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates". *N Engl J. Med* DOI: [10.1056/NEJMoa2027906](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906)

Wrapp, D. et al. (2020) "Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation". *Science* DOI: [10.1126/science.abb2507](https://doi.org/10.1126/science.abb2507)

Zhang, N-N et al. (2020) "A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19". *Cell*: Vol. 182 (5): 1271-1283 DOI: doi: [10.1016/j.cell.2020.07.024](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.024)