

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

## **ANÁLISIS DE TENDENCIA DE 3 CITOSTÁTICOS A TRAVÉS DE LA INFORMACIÓN DE PATENTES**

*Ing. Margarita Ramírez Gotario,<sup>1</sup> Ing. Isel Hernández López,<sup>1</sup> Lic. Miguel E. Martínez Pozo,<sup>2</sup> Lic. Eva Romeu Lameiras<sup>3</sup> e Ing. Irma Ramos Pousa<sup>4</sup>*

### **RESUMEN**

En esta parte del trabajo se presentan los resultados obtenidos al analizar los países que más patentes de ciclofosfamida, mitomicina C y 5-fluorouracilo generaron en el período de análisis, al tener en cuenta que las patentes tienen entre 15 y 20 años de vigencia y que los criterios de publicación para cada base son diferentes. Los resultados permitieron definir aspectos muy importantes entre los que se pueden citar, hacia donde orientar el mercado nacional, en caso de exportar, para evitar la colisión con patentes vigentes, conocer cuales fueron los territorios donde resultó más atractivo el registro de los documentos recuperados en la búsqueda, lo que infiere intereses comerciales, independencia tecnológica, etcétera.

*Descriptor DeCS:* CICLOFOSFAMIDA; MITOMICINA C; FLUOROURACILO; PATENTES; BASES DE DATOS/tendencias.

Los medicamentos citostáticos se emplean en la terapia del cáncer, dolencia que constituye la segunda causa de muerte en el país. Por esta razón se está realizando una inversión para el desarrollo de una instalación productiva que permita obtener medicamentos citostáticos inyectables para satisfacer fundamentalmente la demanda nacional sin descartar, en una segunda etapa, la posibilidad de destinar un renglón de la producción a la exportación. El surtido de esta instalación está compuesto por

14 principios activos entre los que se encuentran la ciclofosfamida, la mitomicina C y el 5-fluorouracilo, medicamentos escogidos para realizar el análisis de tendencia que constituyó el objetivo fundamental de este trabajo.

### **MÉTODOS**

El trabajo consistió en utilizar algunos de los indicadores de patentes para

---

<sup>1</sup> Ingeniera Química.

<sup>2</sup> Licenciado en Química.

<sup>3</sup> Licenciada en Química.

<sup>4</sup> Ingeniera Industrial. Investigadora Agregada.

orientar las líneas de investigación, desarrollo y comercialización de la futura Planta de citostáticos, evaluando el comportamiento de la tendencia a nivel mundial.

Para realizar la selección de los principios activos a escoger para el análisis se consideraron los siguientes aspectos: las vías de obtención de cada producto, la forma de presentación de la formulación, el volumen de producción y el lugar que ocupa el medicamento en los esquemas para el tratamiento del cáncer, seleccionándose para realizar la investigación: ciclofosfamida, mitomicina C y 5 - fluorouracilo como productos representativos del surtido.

Para la realización de este trabajo se hizo una revisión de las bases de datos que dispone la OCPI y los fondos existentes en otros portadores (microfichas y papel) consultando incluso el texto completo de la patente. Las bases automatizadas que se revisaron y los períodos correspondientes se muestran en la tabla 1.

La búsqueda se realizó básicamente en países de Europa y Estados Unidos ya que la base de América Latina no ofrece resultados confiables pues no todos los países no registran con igual fidelidad los datos de las patentes concedidas a la confección de estas bases.

## RESULTADOS

Del trabajo realizado se recuperaron un total de 310 patentes de 5-fluorouracilo, 148 de mitomicina C y 83 de ciclofosfamida. En esta primera parte se presentarán los resultados obtenidos en cuanto a país de origen y país de registro (tabla 1).

TABLA 1. Bases de datos automatizadas

Base	Periodo
ACCESS (EPO y PCT)	1978-agosto 1997
APS (Estados Unidos)	1975-julio 1997
CIBEPAT (España)	1981-1996
MIMOSA (Japón)	1976-sept. 1997
BREF (Francia)	1979-1996

## PATENTES POR PAÍS DE ORIGEN

Para los casos analizados se comportó como aparece representado en la fig 1. Del análisis de los gráficos que se muestran en ésta se deduce que el país del mundo que cuenta con más patentes de ciclofosfamida, en el período que se analiza, es Estados Unidos de América con un total de 44 documentos lo cual equivale a un 53 %, para mitomicina C y 5-fluorouracilo fue Japón con un total de 92 y 257 documentos respectivamente para un 71 y un 87 %.

Si se hace un estudio de tendencia para evaluar el comportamiento de las patentes de cada producto en los países líderes que resultaron ser: Japón y Estados Unidos, se obtiene como resultado el que aparece en la fig 2.

Para la ciclofosfamida la tendencia en EE.UU. manifestó que en algunos períodos no existió variación digna de destacar, manteniéndose prácticamente constante la generación de patentes de un año a otro como sucedió, de 1987 a 1988. El período de mayor aumento en la tendencia fue de 1990 a 1993, esto de debe a que apareció mayor cantidad de patentes con relación a años anteriores para un total de 8 documentos.

El comportamiento de la mitomicina C en cuanto a la creación de patentes en el período de 1970 a 1975 se mantiene prácticamente constante. Del año 1977 a 1978 aparece un aumento en la creación de las mismas (en total 9), mientras que 1984 a 1986 es el período donde se puede apreciar un aumento significativo en cuanto a las invenciones con respecto a este tipo de medicamento (24 patentes en total). Posteriormente del año 1991 a 1996, la tendencia de este producto también se mantiene prácticamente constante, lo cual da la medida de que se entró nuevamente en un período de poca actividad.

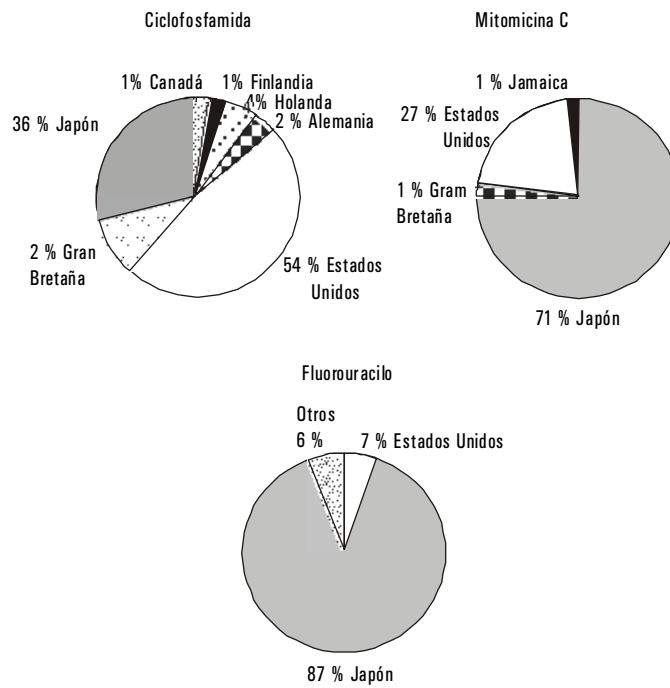


Fig. 1. Patentes de cada país de origen en los productos analizados.

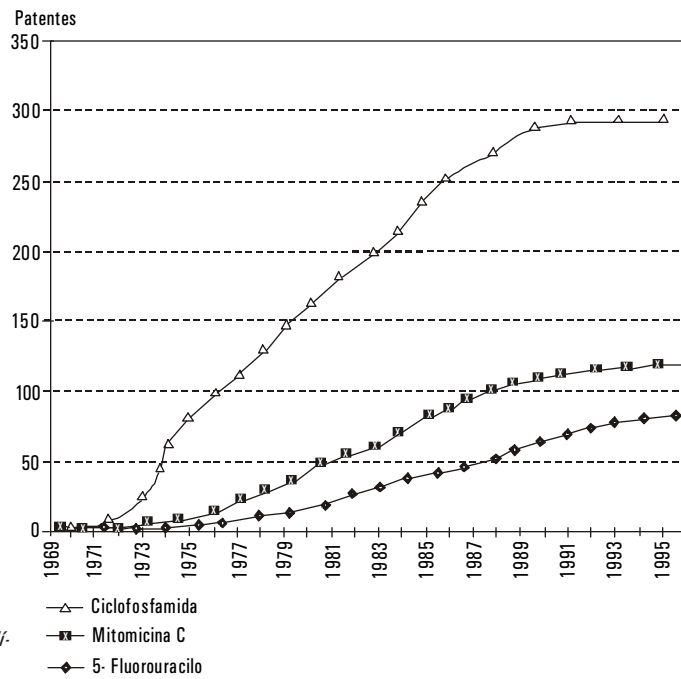


Fig. 2. Tendencia en países líderes.

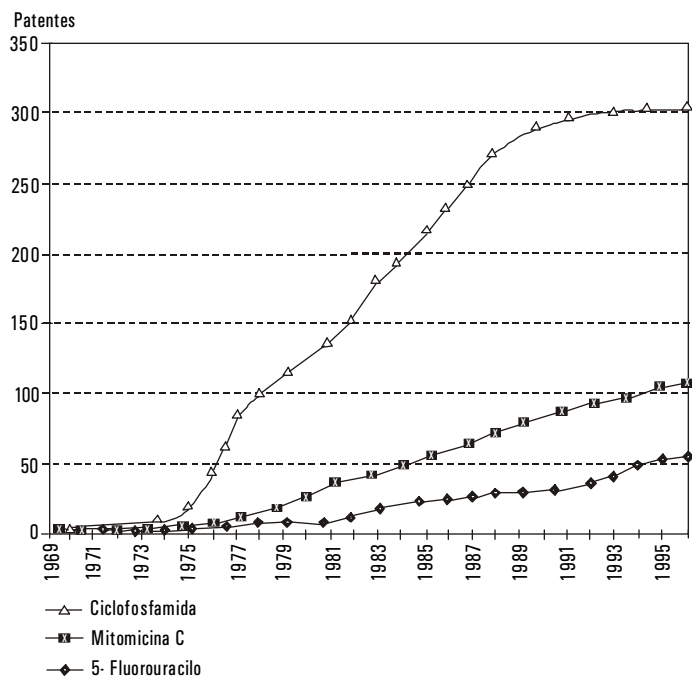


Fig. 3. *Tendencia general de las patentes*

Las patentes de 5-fluorouracilo de origen japonés, mantuvieron un comportamiento bastante estable. La etapa de mayor crecimiento es a partir de 1975 y llega hasta mediados de la década de los 80.

Si se realiza el análisis de tendencia para todos los documentos recuperados se obtiene como resultado la tendencia de patentes de cada medicamento analizado en el mundo. Esto se muestra en la fig. 3 donde sólo se analizaron las patentes vinculadas a estos principios activos y su aplicación en el tratamiento del cáncer descartándose las patentes de otros usos terapéuticos.

Es evidente que Estados Unidos y Japón marcan la tendencia mundial en la generación de patentes basándose en estos productos. Esto influye significativamente en la similitud de las figs. 2 y 3. Es importante destacar la marcada actividad en cuan-

to a generación de patentes de 5-fluorouracilo lo que hace que se diferencien, significativamente, de los otros 2 productos analizados en cuanto al comportamiento del gráfico, éste pudiera ser tomado como un indicador de la potencial actividad de este producto en el mercado que genera tantos trabajos de innovación tecnológica.

De forma general la tendencia en las figs. 2 y 3, es que en el período analizado aumentó el número de patentes vinculadas a estos productos aunque en algunos casos hay mayor aumento de la actividad de generación que en otros.

#### ANÁLISIS DE PATENTES POR PAÍS DE REGISTRO

Bajo este indicador se incluyen los países donde están registradas las patentes, es decir donde se mantiene vigente el

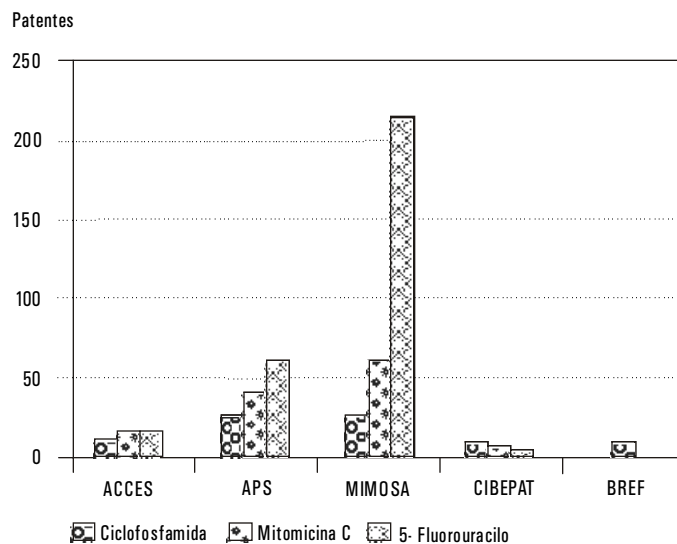


Fig. 4. Patentes por base de datos.

derecho exclusivo, tomando en consideración que las patentes tienen entre 15 y 20 años de vigencia. Esto indica hacia dónde no se debe orientar este mercado, para evitar la colisión con los derechos exclusivos de éstas.

Como puede observarse en la fig. 4, para los 3 casos, el país donde más patentes se registraron fue Japón (MIMOSA) seguido por Estados Unidos (APS), podemos interpretarlo como que en estos lugares es dónde hay mayor interés de las firmas productoras en registrar las invenciones, ya que la patente es también un documento de carácter comercial que garantiza la exclusividad a su titular. Por ello es allí dónde más fuerte puede resultar la comercialización de nuevos productos.

Para la evaluación del desarrollo científico-tecnológico, se utilizan además otros indicadores de patentes que permiten in-

corporar más elementos al estudio en cuestión y entre los que se encuentran:

- Patentes solicitadas por inventores extranjeros.
- Patente más citada en la referencia de otras patentes.
- Documentos científicos publicados por los inventores de una patente.

Teniendo en cuenta que la ciclofosfamida es el citostático de mayor utilización en los esquemas que se emplean en el tratamiento de los tumores malignos, aspecto este que le da gran importancia en el espectro de medicamentos anticancerígenos y hace que sea mundialmente conocida como "la aspirina del cáncer"; se decide extender el análisis al comportamiento de estos indicadores en el país que

resultó ser el líder en la generación de patentes vinculadas a ciclofosfamida: Estados Unidos.

Es importante considerar que el criterio de publicación que se sigue, para la base correspondiente a Estados Unidos (APS), es solamente las patentes concedidas. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

#### **Patentes solicitadas por inventores extranjeros**

Este indicador da una medida de la dependencia tecnológica en la región analizada, en este caso de 25 patentes recuperadas 18 eran de origen nacional y sólo 7 de origen extranjero. Otro elemento a incorporar es la capacidad de este país por generar tecnología propia demostrando además que no tiene necesidad de introducir tecnología foránea.

#### **Patente más citada en la referencia de otras patentes**

El impacto de una invención para una comunidad científica se mide a través de las citas hechas a otras patentes a través de las referencias bibliográficas que aparecen en estos documentos.<sup>1-5</sup> Para la ciclofosfamida la patente más citada resultó ser:

PN 4537883 con los siguientes datos:  
*Title: Lyophilized cyclophosphamide*  
*Assignee: Mead Johnson & Company.*  
*Evansville, Ind.*

#### **Documentos científicos publicados por los inventores de una patente**

Este indicador permite analizar el período de publicación entre un artículo científico y una patente a través de las referencias bibliográficas citadas en las patentes. La tabla 2 permitirá analizar los resultados.

Resultó ser muy interesante el caso del titular *David Berd* el cual publicó 5 artículos sobre el tema y finalmente una patente, mostrando el proceso lógico que tiene lugar cuando se genera una invención apareciendo en primer lugar artículos científicos y por último como resultado una patente predominando a partir de este momento este tipo de trabajos.

Los resultados obtenidos de forma general reafirman que existe una estrecha relación entre el sistema científico y el aparato productivo de Estados Unidos ya que las investigaciones que se realizaron en este período concuerdan con las necesidades del país al generar patentes. Además el período que media entre el artículo y la patente es corto siendo como máximo de 9 años.

El análisis de los 3 productos seleccionados en cuanto a titulares y temas predominantes continúa en la segunda parte de este trabajo.

TABLA 2. *Relación entre las publicaciones de documentos científicos*

Inventor y autor del artículo	Año de publicación	
	Artículo	Patente
Meischen, Sandra J.	1976	1980
Faulk, Ward P.	1980	1989
Borch, Richard F.	1993	1993
Brandes, Lorne J.	1991	1993
Berd, David	1982, 1986, 1987, 1988, 1989	1992

## **CONCLUSIONES**

Los países de origen y de registro tienen un comportamiento diferente para cada uno de los citostáticos analizados. En el caso de mitomicina C y 5-fluorouracilo Japón es el líder en cuanto a generación de patentes sin embargo en ciclofosfamida es Estados Unidos; en los 3 casos la investigación está muy centralizada en Japón y Estados Unidos teniendo los otros países

como máximo 3 patentes; la tendencia actual es que el número de patentes tiende a aumentar lo que permite inferir que existirá en el mercado demanda de estos productos y en caso de valorar la exportación de estos 3 medicamentos, debe evitarse la introducción en los países líderes Japón y Estados Unidos, para evitar colisión con las patentes vigentes, ya que han demostrado tener un gran dominio en materia de invenciones relacionadas con estos productos.

## **SUMMARY**

This paper presents the results achieved after analyzing the countries that issued more patents for cyclophosphamide, mitomycin C and 5-fluorouracil in the analyzed period, taking into account that patents are in effect from 15 to 20 years and that the publication criteria for each database are different. The results allowed to define very important aspects such as where domestic markets should be oriented for export in order to avoid any conflicts with patents already in effect, finding out those countries more interested in the register of the documents retrieved in the search, which reveals commercial interests, technological independence, etc.

*Subject headings:* CYCLOPHOSPHAMIDE; MITOMYCIN C; FLUOROURACIL; PATENTS; DATABASES/trends.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Base de datos ACCESS. Países EPO y PCT. Período 1978-Agosto 1997.
2. Base de datos APS. País Estados Unidos. Período 1975-Junio 1997.
3. Base de datos CIBEPAT. País España, Período 1981-1996.
4. Base de datos MIMOSA. País Japón. Período 1976-Septiembre 1997.
5. Base de datos BREF. País Francia. Período 1979-1996.

Recibido: 28 de marzo del 2000. Aprobado: 6 de junio del 2000.

Ing. *Margarita Ramírez Gotario*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Ave 26 No. 1605 entre Boyeros y Puentes Grandes, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.