Revista Internacional de Investigación e Innovación Tecnológica

Página principal: www.riiit.com.mx

Patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica. Una revisión bibliométrica del año 2001-2021

Innovative oncology patents in the pharmaceutical industry. A bibliometric review from 2001-2021

Villafaña-Díaz, L.G,[1*]. Alvarez-Aros, E.L.[2], Barrón-Villaverde, D.[1]

[1] Universidad Popular Autónoma de Puebla, CP.72410, Puebla Pue., México.
[2] Profesor investigador de la Universidad Politécnica Metropolitana de Hidalgo. Blvd. acceso a Tolcayuca 1009, Ex Hacienda San Javier. C.P. 43860. Tolcayuca, Hidalgo.
luisgerardo.villafana@upaep.edu.mx*; ealvarez@upmh.edu.mx; diana.barron@upaep.mx

Innovación tecnológica: Bibliometría en patentes de la industria farmacéutica.

Aplicación industrial: Inteligencia estratégica y competitiva de patentes farmacéuticas.

Recibido: 16 febrero 2022
Aceptado: 13 febrero 2023

Abstract

In recent years, cancer has become one of the leading causes of death in the world, which is why research centers, universities and companies have become increasingly interested in developing effective solutions against this disease. The aim of this work was to identify the most outstanding contributions in innovative oncology patents within the pharmaceutical industry from 2001 to 2021, based on a systematic literature review of 319 documents indexed in Web of Science, analyzed by means of the bibliometric process and the use of the R Bibliometrix software. The results describe the behavior of the pharmaceutical industry in the development of new molecules, treatment vehicles, detection and diagnosis with a focus on exploitation in oncological patents, information represented by the main bibliometric segments. Likewise, this research concludes in the systematic structuring by technological segments of R+D+i in the pharmaceutical industry of oncological patents, which is in a trend of scientific production with accelerated growth between clinical analysis, scientific applications, interaction between applications of clinical studies, anticancer pharmaceuticals and other clinical areas.

Keywords: bibliometric analysis, oncology patents, pharmaceutical industry, R bibliometrix.

Resumen

En los últimos años, el cáncer se ha convertido en una de las principales causas de muerte en el mundo, por tal motivo creció el interés continuo en centros de investigación, universidades y empresas para desarrollar soluciones efectivas contra esta enfermedad. El objetivo de este trabajo fue identificar las contribuciones más sobresalientes en patentes oncológicas innovadoras dentro de la industria farmacéutica del año 2001 al año 2021, a partir de una revisión sistemática de la literatura de 319 documentos indexados en Web of Science, analizados por medio del proceso bibliométrico y el uso del software R Bibliometrix. Los resultados describen el comportamiento de la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevas moléculas, vehículos de tratamiento, detección y diagnóstico con un enfoque de explotación de patentes oncológicas, información representada por los principales segmentos bibliométricos. Así mismo, esta investigación concluye en la estructuración sistemática por segmentos tecnológicos de I+D+i en la industria farmacéutica de patentes oncológicas, la cual se encuentra en una tendencia de producción científica con crecimiento acelerado entre análisis clínicos, aplicaciones científicas, interacción entre las aplicaciones de estudios clínicos, farmacéuticos anticancerígenos y otras áreas clínicas.

Palabras clave: análisis bibliométrico, industria farmacéutica, patentes oncológicas, R bibliometrix.

1. Introducción

Desde hace varios años el interés internacional de la investigación y desarrollo tecnológico para la generación de soluciones efectivas contra el cáncer ha cobrado interés exponencial entre investigadores y empresarios. El cáncer es una de las principales causas de muerte mundial, y en el año 2020 fallecieron más de 10 millones de personas con afecciones tumorales (Ferlay et al., 2021) principalmente por cáncer de prostata, mama, cervicouterino, pulmón, colorectal y tiroides (World Health Organization, 2023).

En México el cáncer representa la tercera causa de muerte con más de 60,421 defunciones registradas por tumores malignos (World Haelth Organization, 2023). Aunado a lo anterior, el diagnóstico tardío, la falta de tratamientos, así como la deficiencia de los programas de prevención son factores que han empeorado la situación (Santisteban, 2006). Por consecuencia, existe una alta demanda de tratamientos oncológicos, atendida por la academia a través de la generación de nueva investigación y la industria en productos para ofertar soluciones efectivas. El blindaje al nuevo conocimiento desarrollado se protege a través de la publicación de artículos científicos y mediante las solicitudes de patente, las cuales buscan el correcto uso de los resultados de investigación y explotación tecnológica contra el cáncer, los segundos se conforman por un documento técnico que otorga el derecho exclusivo para la explotación comercial por 20 años de un desarrollo tecnológico con novedad, actividad inventiva y aplicación industrial (Diessler, 2010).

Las patentes representan uno de los vehículos necesarios para la comercialización y licenciamiento de tecnologías, así mismo, son consideradas como uno de los indicadores más importantes de la innovación, ya que dentro de éstas se encuentra información técnica actualizada y mediante el estudio de datos pertenecientes a la clasificación de patentes, se pueden detectar nuevos

comportamientos en la aplicación y usos tecnológicos de las grandes empresas, facilitando la proyección de tendencias futuras entre tecnologías (Elvers et al., 2016), es importante mencionar que este modelo es responsable de sostener los emporios comerciales en la industria farmacéutica, asegurando la recuperación de la inversión realizada en validar la eficiencia por medio de ensayos clínicos que brindan seguridad en los nuevos tratamientos para los pacientes.

La investigación y el desarrollo tecnológico en la industria farmacéutica conforman una de las áreas económicas más importantes en la economía moderna, con un valor aproximado en el mercado de 270,000 millones de dólares. De esta manera, la oncología destacó como uno de los segmentos con mayor crecimiento en investigación y estudios clínicos de la industria farmacéutica (Farmaindustria, 2018).

En este sentido, la función de las compañías farmacéuticas en la producción de fármacos para el tratamiento de enfermedades ha hecho de la innovación un referente de bienestar. La investigación, innovación y desarrollo tecnológico en la asociación de pequeñas y grandes farmacéuticas han aportado soluciones de valor en el mercado, por medio de la comercialización de nuevos métodos y productos, en el uso de diseños de ensayos clínicos más novedosos (Smietana et al., 2019). El aumento significativo de más de 50,000 proyectos de innovación, desarrollo e investigación (I+D+i) en la última década (Pammolli et al., 2020) ha dejado al área terapéutica oncológica como una de las primeras industrias farmacéuticas con mayor número de ensayos clínicos realizados y 1,800 solicitudes de patente respectivamente en el año 2017 (Klingebiel, 2020).

Las diversas actualizaciones de los agentes y moléculas desarrolladas proporcionan más opciones para terapias anticancerígenas (Dockerill, Gregson & Donovan, 2021) por medio de la vigilancia y monitoreo de patentes, publicaciones y ensayos clínicos. Los estudios clínicos proporcionan un panorama probado y validado de la respuesta inmunitaria, mejora en la seguridad en la suministración, así como la detección de posibles efectos secundarios de la terapia anticancerígena (Kieffer et al., 2020).

Dentro de estos avances, destaca la aplicación de la nanomedicina con un tamaño (phi < 100 nm) que representa una plataforma revolucionaria para el tratamiento contra el cáncer, ya que tiene la capacidad de encapsular fármacos lipofílicos como el paclitaxel, docetaxel, etopósido, hidroxitamoxifeno y la doxorrubicina para la administración intravenosa hacia las células cancerígenas (Huynh et. al., 2009) obteniendo resultados prometedores por medio de los estudios preclínicos en modelos celulares y animales. El hallazgo sobre los nanotransportadores coloidales dentro del área de patentes nanotecnológicas, ofrecen una ventaja en la administración selectiva de agentes terapéuticos y de diagnóstico en el área oncológica (Mishra, Patel & Tiwari, 2010).

En este sentido, el rituximab fue el primer terapéutico aprobado para pacientes con cáncer y el más vendido por más de 10 años con ventas de más de 8,580 millones de dólares en 2016, este fármaco se volverá más accesible a la comunidad en general, en los próximos años. Sin embargo, la resistencia y la baja efectividad clínica de fármacos en pacientes con cáncer ha representado uno de los retos más importantes en la industria de patentes oncológicas (Bannerji at. al., 2003). Por consecuencia el camino de anticuerpos se encuentra en desventaja, debido a que estos aún no garantizan agentes terapéuticos que mejoren la efectividad en pacientes.

La primera generación de terapias con anticuerpos monoclonales fue utilizada en procesos humanizados con actividad biológica (Pierpont at. al., 2018). Posteriormente, la segunda generación de agonistas por inmunoterapia del cáncer para pacientes con tumores avanzados, ha demostrado por medio de pruebas preclínicas una actividad antitumoral con alto factor de efectividad y un perfil de toxicidad manejable (Beatty, Li & Long, 2017). Los resultados de la presente investigación sugieren que el éxito para los fármacos inmuno-oncológicos potencializa la inmunovigilancia tanto innata como adaptativa, siempre y cuando se identifiquen los biomarcadores sobre los mecanismos de resistencia al tratamiento.

En esta perspectiva los anticuerpos recientemente aprobados en terapias dirigidas contra proteínas mostraron un avance significativo en el control inmunitario contra la actividad tumoral y reflejaron menos efectos secundarios en los pacientes (Shaabani et al., 2018). Los resultados fueron obtenidos a partir de una revisión de patentes en moléculas pequeñas, péptidos y macrociclos del 2015 al 2018. De esta manera se identificó un nuevo segmento de estudio en agentes y moléculas, la cual se encuentra en ensayos clínicos fase 1 en pacientes con tumores sólidos y linfomas avanzados.

Existen terapias complementarias las cuales mejoran la seguridad y la eficiencia del tratamiento contra el cáncer (Pastorelli et al., 2018), tal es el caso de los fitosomas de la curcumina como terapia complementaria para tumores avanzados de páncreas en fase II. Los resultados mostraron una tasa de control del cáncer del 61,4% con una supervivencia global de 8,4 y 10,2 meses, por lo que este tratamiento es eficaz para el cáncer de páncreas avanzado.

Uno de los componentes más importantes en la industria farmacéutica es el tema de estrategias comerciales, el reposicionamiento de fármacos, representa más del 30% de la producción de nuevos fármacos y vacunas certificadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (Jin & Wong, 2014). Esta gestión derivada de la inteligencia artificial, así como métodos computacionales se desarrolla a partir de la identificación de oportunidades del conocimiento biológico, métodos disponibles, mecanismo de acción de las moléculas de todas aquellas patentes vencidas y archivadas.

El desarrollo de estrategias alternativas que faciliten el escalamiento y madurez de la tecnología oncológica se encuentra en tendencia (Antoszczak et al., 2020), las ventajas estratégicas de la reutilización de las moléculas y agentes de patentes vencidas llamada (repurposing) como el artesunato, aspirina, cimetidina, doxiciclina, ivermectina, metformina, apamicina y talidomida. Estos son candidatos para el desarrollo de fármacos contra el cáncer, por medio de nuevas formulaciones e indicaciones terapéuticas anticancerígenas. En este sentido estratégico y comercial, existe el desarrollo de patentes farmacéuticas biosimilares representadas por productos biológicos autorizados, estos no son considerados equivalentes al producto original por lo que podrían ser sujetos a aprobación de una nueva patente (Declerck et al., 2017).

En la presente revisión se utilizó el análisis bibliométrico y minería de datos, el cual identificó la literatura científica relevante y la evolución en el comportamiento de la tecnología y la investigación aplicada contra el cáncer. El método cuantitativo se realizó a partir de la evaluación de los principales autores, revistas, países, organizaciones, palabras clave en relación con la industria farmacéutica de patentes oncológicas. La base de datos se obtuvo de Web of Science, a

través del análisis factorial de los datos con el software de R Bibliometrix.

El objetivo de la investigación fue identificar las contribuciones de patentes oncológicas innovadoras más sobresalientes en la industria farmacéutica del año 2001 al año 2021, a partir del análisis bibliométrico de artículos científicos con factor de impacto indexadas en web of science. Los datos permitieron la construcción agrupada de aportaciones científicas relacionadas con el desarrollo de segmentos tecnológicos en la industria de patentes oncológicas.

2. Metodología

Para el presente trabajo se realizó un análisis bibliométrico de 319 documentos del año 2001 al 2021 en la industria farmacéutica de patentes oncológicas en la base de datos Web of Science (WoS), plataforma que indexa investigaciones de calidad con factor de impacto registradas en Journal Citation Report (JCR) Tabla 1. Con la finalidad de analizar el comportamiento y sus vertientes en mayor producción científica por país, citación por autor, principales artículos, revistas, afiliaciones, palabras clave, intensidad por clúster y colaboración en investigación internacional.

El análisis de los datos se desarrolló en cuatro etapas. En la primera fase se realizó la búsqueda de datos en formato .bib y .txt, descargados de la plataforma WoS, con las palabras clave pharmaceutical industry–oncology patents con los truncadores AND, OR, *, ADJ, “” para mejorar la proximidad de resultados (Aria & Cuccurullo, 2017). En la segunda etapa se seleccionaron los 319 trabajos del total de 709 resultados, deribadas de las principales investigaciones en las que destacan la mayor concentración de citas, estos fueron trasladados al sistema R Bibliometrix, herramienta para analizar y filtrar los metadatos científicos (BIBLIOMETRIX, 2021). Para aproximar la búsqueda se empleó la siguiente estrategia: título/resumen/reivindicaciones del documento de patente: (patents*) AND [(oncology) OR (cancer$) OR (cancerous tumor $); donde$ = cualquier carácter* = dos o más caracteres. Ver Figura 1. Estrategia de búsqueda.

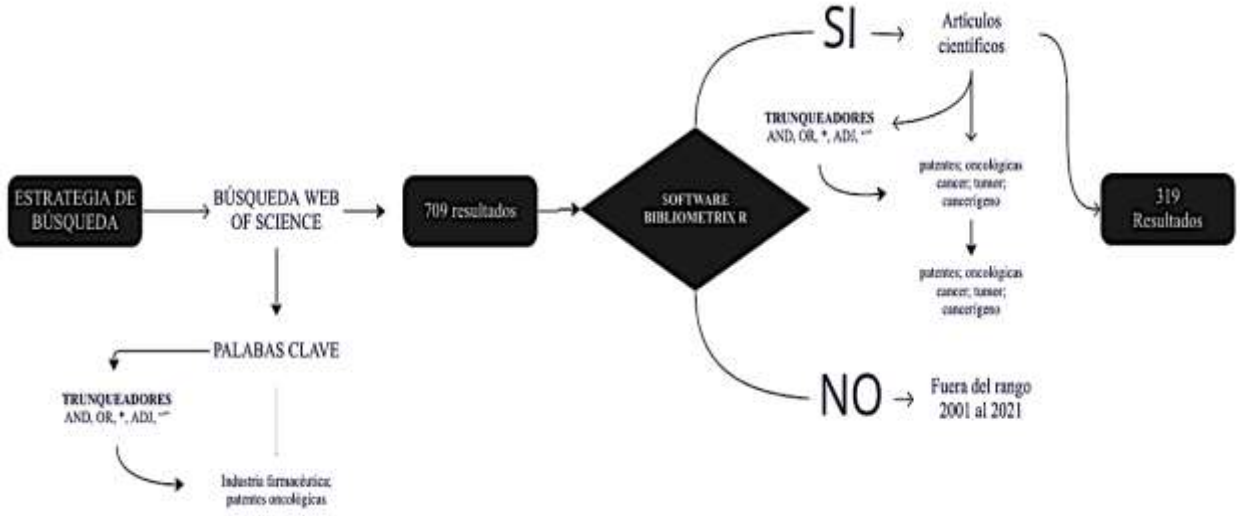


Figura 1. Estrategia de búsqueda.

Tabla 1. Información principal sobre los datos analizados del año 2001 – 2021 en patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica.

DESCRIPCIÓN	RESULTADOS
Periodo de tiempo	2001:2021
Fuentes (revistas, libros, etc.)	192
Documentos	319
Promedio de años desde la publicación	6.61
Promedio de citas por documentos	21.33
Promedio de citas por año por documento	2.46
Referencias	16,866
TIPOS DE DOCUMENTOS	
Artículo	179
Artículo; documento de trabajo	6
Revisión	118
CONTENIDO DEL DOCUMENTO	
Palabras clave plus	1,346
Palabras clave del autor	1,088

Fuente elaboración propia, datos obtenidos de Wos y analizados con Bibliometrix.

En la tercera etapa se construyeron los gráficos en excel y biblioshiny para segmentar y describir los datos más representativos en las figuras como el comportamiento de la producción científica, países con mayor producción científica por autor, top de revistas por número de citas, afiliaciones más importantes, mapa de palabras con más iteraciones, mapa estructural por sistema de manejo de alta intensidad por grupos y mapa de colaboración entre países en investigación, así mismo las tablas de países más citados por autor, top de los trabajos más citados y el top de revistas ley de Bradford. Por último, se analizaron e interpretaron los resultados obtenidos de la industria farmacéutica de patentes oncológicas.

3. Resultados

Los resultados obtenidos describen el comportamiento de la producción científica en el transcurso del tiempo, principales países con mayor producción científica y citados por autor, trabajos y revistas con mayor citación, listado de la Ley de Bradford, afiliaciones clave, palabras con mayor interacción en trabajos de investigación, mapa estructural por sistema de manejo de alta intensidad por grupos y colaboración de investigación entre países.

Así mismo, se identificaron tres segmentos en los que se concentra la mayor producción científica. El primer segmento es la generación de nuevas moléculas selectivas contra el cáncer. El segundo segmento, identifica nuevos vehículos para la administración del tratamiento. El tercer segmento, nuevos métodos para la detección y diagnóstico. Por último, el cuarto segmento describe las nuevas estrategias comerciales de la industria oncológica, como el reposicionamiento de fármacos biosimilares, bioequivalentes y la incorporación de las moléculas de patentes caducas.

En la Figura 2, se puede observar el comportamiento en la producción de artículos científicos del año 2001 al 2021, este análisis refleja una tasa de crecimiento anual del 9.37% siendo 2015 el año con el pico más representativo en producción científica con 28 publicaciones, considerando que en el año

2001 se publicó un documento científico. Con esta información se infiere que la industria farmacéutica de patentes oncológicas como un conjunto de invención es relativamente nueva, los resultados revelan que esta área surge en el año 2001, con el paso del tiempo ha madurado en conjunto con el desarrollo tecnológico, la innovación y la participación de nuevas empresas.

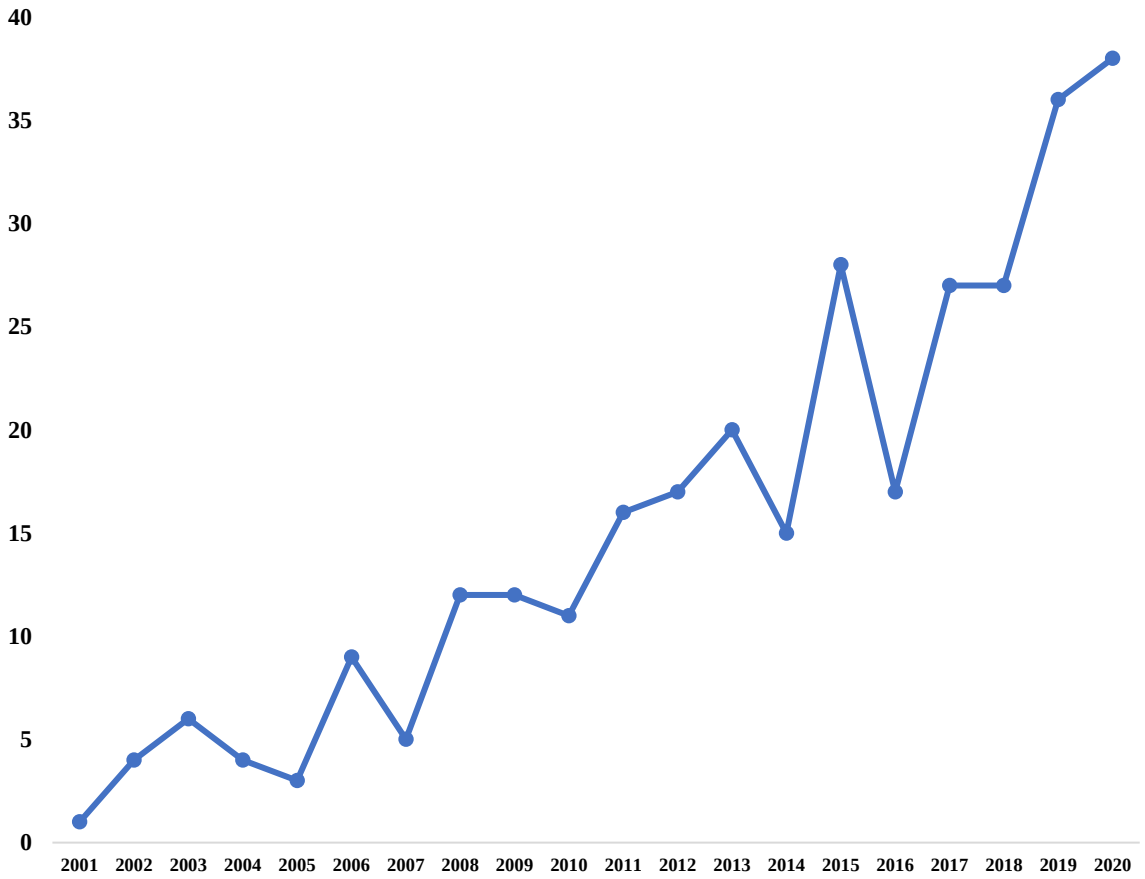


Figura 2. Comportamiento de la producción científica del año 2001-2021, en patentes oncológicas como innovación en la industria farmacéutica con base de datos de WoS analizados en bibliometix R-package.

En el transcurso de los años se observa un aumento exponencial del interés no sólo de investigación, sino también en política pública, gestión empresarial y cultura de patentamiento, por consecuencia de la alta mortalidad internacional como una de las principales causas de muerte, con más de 10 millones de personas fallecidas por cáncer de mama, pulmón y colorrectal entre otros (Ferlay et al., 2021).

Cabe considerar, por otra parte, el top 10 de los países con mayor producción científica por autor dentro del periodo establecido fue Estados Unidos con 295 publicaciones, seguido por Francia con una frecuencia de 93 solicitudes, Italia con una frecuencia de 90 solicitudes, Reino Unido con una frecuencia de 79 solicitudes, Alemania con una frecuencia de 67 solicitudes, China con una frecuencia de 60 solicitudes, Canadá con una frecuencia de 35 solicitudes, España con una frecuencia de 31 solicitudes, Polonia con una frecuencia de 30 solicitudes y por último Australia con una frecuencia de 25 solicitudes.

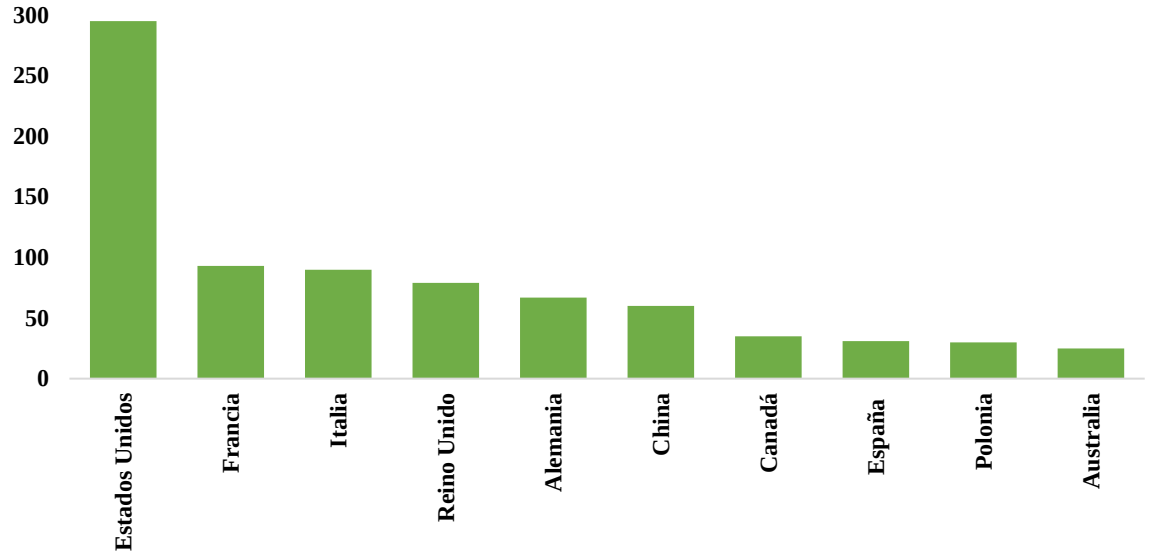


Figura 3. Top 10 de países con mayor producción científica por autor en patentes oncológicas como innovación en la industria farmacéutica con base de datos de WoS analizados en bibliometix R-package.

En la Tabla 2 se muestran el top 10 de los países más citados por autor, relacionadas con la industria farmacéutica de patentes oncológicas, en la que de igual forma Estados Unidos lidera con un total de 2,604 citas con un promedio del 27.7, seguido por Francia con 810 citas con un promedio de 35.2, posteriormente India en el tercer lugar mostró 503 citas con el mayor promedio de citas con 62.8, seguido por Italia con 445 citas con un promedio de 16.4, seguido por canadá con 334 con un promedio de 27.8, seguido por Reino Unido con 315 citas con un promedio de 10.5, seguido por Alemania con 306 citas con un promedio de 14.5, seguido por China con 226 citas con un promedio de 18.8, seguido por Holanda con 197 citas, con un promedio de 28.1, por último, Australia con 125 citas con un promedio de 17.8.

Tabla 2. Países más citados por autor, relacionadas en patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica del año 2001 – 2021 con base de datos de WOS analizados en bibliometix R-package.

PAÍS	TOTAL DE CITAS	CITAS DE ARTÍCULOS PROMEDIO
Estados Unidos	2,604	27.70
Francia	810	35.22
India	503	62.88
Italia	445	16.48
Canadá	334	27.83
Reino Unido	315	10.50
Alemania	306	14.57
China	226	18.83
Holanda	197	28.14
Australia	125	17.86

En la Tabla 3, se describe el top 10 de los trabajos más citados relacionados con patentes oncológicas como innovación en la industria farmacéutica, desde la identificación de trabajos en el desarrollo de nuevas moléculas, nuevos vehículos para el suministro del tratamiento, nuevos métodos de detección y diagnóstico, y la generación de

nuevos modelos de negocios como estrategias comerciales en la industria oncológica basada en análisis de patentes.

La investigación con mayor citación fue realizada por Shields Ja en el año 2004, publicada en la revista Ophthalmology con 521 citas, trabajo dirigido a la detección de tumores malignos por medio de un proceso digital y análisis histopatológico. El trabajo por Mishra B en el año 2010, publicada en Nanomed-Nanotechnol Biol Med, con 401 citas, desarrolló nanotransportadores coloides en patentes nanotecnológicas con el principal hallazgo en una administración selectiva de agentes terapéuticos contra el cáncer. La investigación realizada por Huynh Nt en el año 2009, publicada en la revista Int J Pharm con 33 citas, detonó la nanomedicina como una nueva plataforma para encapsular fármacos que mejoraran la administración intravenosa en el tratamiento anticancerígeno. El trabajo realizado por Lecuru F en el año 2011, publicado en la revista J Clin Oncol con 214 citas, desarrolló un método para la predicción de ausencia de falsos negativos por medio del uso de la patente azul, con una efectividad del 90%.

Tabla 3. Top 10 de trabajos más citados del año 2001 – 2021 en patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica con base de datos de WoS analizados en bibliometix R-package.

REFERENCIA	DOI	TOTAL DE CITAS	TC POR AÑO	TC NORMALIZADO
Shields Ja, 2004, Ophthalmology	10.1016/j.ophtha.2003.01.002	521	28.94	3.48
Mishra B, 2010, Nanomed - Nanotechnol Biol Med	10.1016/j.nano.2009.04.008	401	33.41	6.33
Huynh Nt, 2009, Int J Pharm	10.1016/j.ijpharm.2009.04.026	333	25.61	8.04
Lecuru F, 2011, J Clin Oncol	10.1200/JCO.2010.32.0432	214	19.45	5.99
Jin G, 2014, Drug Discov Today	10.1016/j.drudis.2013.11.005	186	23.25	5.18
Arndt V, 2002, Br J Cancer	10.1038/sj.bjc.6600209	163	8.15	1.90
Bannerji R, 2003, J Clin Oncol	10.1200/JCO.2003.06.012	147	7.73	2.64
Li Q, 2002, Expert Opin Ther Patents	10.1517/13543776.12.11.1663	137	6.85	1.60
Marshall Jc, 2005, Crit Care Med	10.1097/01.CCM.0000174478.70338.03	102	6.00	1.92
Roseman M, 2011, Jama-J Am Med Assoc	10.1001/jama.2011.257	97	8.81	2.71

Las fuentes con mayor número de citas están directamente relacionadas con la validación tecnológica de nuevas moléculas y procedimientos anticancerígenos, así como experimentos en fases clínicas avanzadas de los nuevos tratamientos en relación con los beneficios y efectos secundarios a largo plazo de los anticancerígenos. Estas revistas con factor de impacto en cuartil 1 (Q1), en relación con la industria farmacéutica de patentes oncológicas son: Expert Opinion on Therapeutic Patents con 995 citas, Journal of Clinical Oncology con 599 citas, seguido por Ophthalmology con 521 citas, Nanomedicine, Nanotechnology Biology and Medicine con 401 citas, International Journal of Pharmaceutics 334 citas, Drug Discovery Today con 267 citas, Brithish Journal of Cancer con 163 citas, International Journal of Radiation Oncology Biology Physucs con 139 citas, Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery con 134 citas y por último Journal of the National Compreshensive Cancer Network con 120 citas.

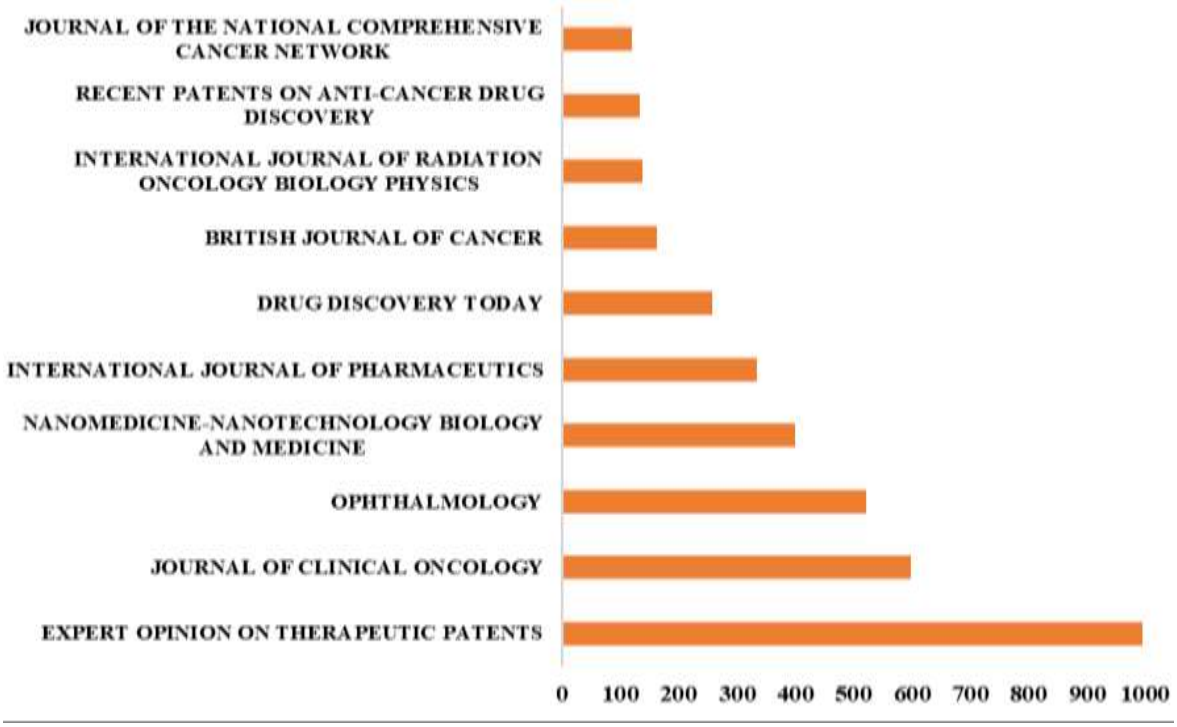


Figura 4. Top 10 de revistas por número de citas en relación con la industria farmacéutica de patentes oncológicas del año 2001 – 2021 con base de datos de WoS analizados en bibliometix R-package.

No obstante, continuando con el análisis de las principales revistas y atendiendo las demandas legales en relación con el estudio bibliométrico, ley de Ley de Bradford la cual permite ordenar por relevancia las publicaciones por periodicidad, encargada de ranquear las revistas científicas con mayor productividad en un área estratégica, como lo es en el tema de las patentes oncológicas como innovación en la industria farmacéutica. En la Tabla 4 se enumeran las principales revistas con mayor frecuencia en las que destacan nuevamente Expert Opinion on Therapeutic Patents, Journal of Clinical Oncology, Drug Discovery Today y Ophthalmology.

Tabla 4. Top 10 de revistas Ley de Bradford del año 2001 – 2021 en patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica con base de datos de WoS analizados en bibliometix R-package.

REVISTA	POSICIÓN	FRECUENCIA	CUMFREC
Expert Opinion on Therapeutic Patents	1	42	42
Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery	2	14	56
Journal of Clinical Oncology	3	7	63
Cardiovascular And Interventional Radiology	4	5	68
Ejso	5	5	73
Oncologie	6	5	78
Drug Discovery Today	7	4	82
Future Oncology	8	4	86
Gynecologic Oncology	9	4	90
Organic Process Research \& Development	10	4	94

Con respecto a las afiliaciones más importantes referentes al desarrollo de investigación en patentes oncológicas como innovación en la industria farmacéutica, la Figura 5 muestra las principales instituciones con mayor representatividad en publicaciones científicas. En cuanto a México, la institución única en el top y con mayor número de publicaciones alineadas a patentes oncológicas en la industria farmacéutica es la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) de México, cuenta con 12 publicaciones, cabe señalar que la BUAP cuenta con 29 solicitudes de patente farmacéuticas, de las cuales seis son patentes anticancerígenas (OMPI, 2021). Así mismo, es destacable mencionar la participación de una universidad latinoamericana BUAP como principal institución en el conjunto de investigación en patentes oncológicas como innovación en la industria farmacéutica.

En este sentido la institución Memorial Sloan Kettering Cancer de Estados Unidos cuenta con 11 publicaciones, seguido por Oregon Health and University of Southern California de Estados Unidos con nueve publicaciones, continuo por University Toronto de Canadá con nueve publicaciones, consecutivo por Emory University Hospital de Estados Unidos con ocho publicaciones, seguido por Harvard University de Estados Unidos con ocho publicaciones, continuo por Barcelona University de España con ocho publicaciones, seguido por University Napoles Federico II de Italia con ocho publicaciones, continuo por University Texas Mid Anderson Cancer CRT de Estados Unidos con ocho publicaciones y por último University Wisconsin en Estados Unidos con ocho publicaciones.

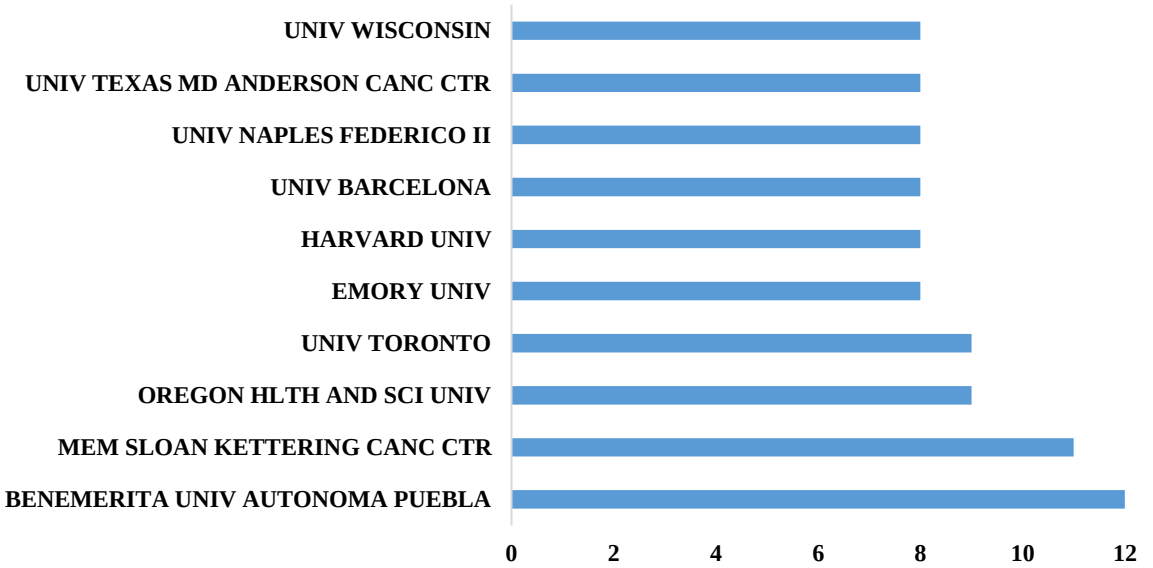


Figura 5. Afiliaciones más importantes del año 2001-2021 en patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica con base de datos de WoS analizados en bibliometix R-package.

El análisis procedente, desde una perspectiva más general de cómo se estructuran sistemáticamente las investigaciones en patentes oncológicas como innovación en la industria farmacéutica, la Figura 6 muestra los ocho grupos en relación con la dependencia entre conceptos derivados de procesos, medicamentos, moléculas o

terapias en patentes oncológicas a nivel internacional. El grupo del primer cuadrante superior izquierdo se caracteriza por el análisis clínico, mostrando la interacción entre las aplicaciones científicas en cáncer colorectal relacionadas con trastuzumab, rituximab, complicaciones, seguridad, atención, impacto, eficiencia y calidad de vida.

El segundo grupo, entre el cuadrante superior e inferior izquierdo debajo del primer grupo, se caracteriza por la interacción entre las aplicaciones de estudios clínicos en cáncer de mama, pulmón con radioterapia, diagnóstico, riesgo, evaluación biológica y ensayo fase 2. El tercer grupo, en el tercer cuadrante inferior izquierdo se caracteriza igual que el segundo grupo, pero en otros segmentos clínicos, describiendo la interacción entre cáncer de próstata, cáncer de pulmón, ensayos fase 1, *in vivo*, anticuerpos, tumores sólidos, niños, células cancerígenas, farmacéuticos.

Dentro de este orden, se encuentran dos grupos más dispersos en forma de triángulos, se caracterizan por aplicaciones en identificación, biopsia, carcinoma, ginecología, endometrial con mayor incidencia de casos en mujeres de más de 55 años. Por último se encuentran tres grupos menos representativos en relación con los anteriores, en los que destacan seguridad, terapia de radiación e histerectomía.

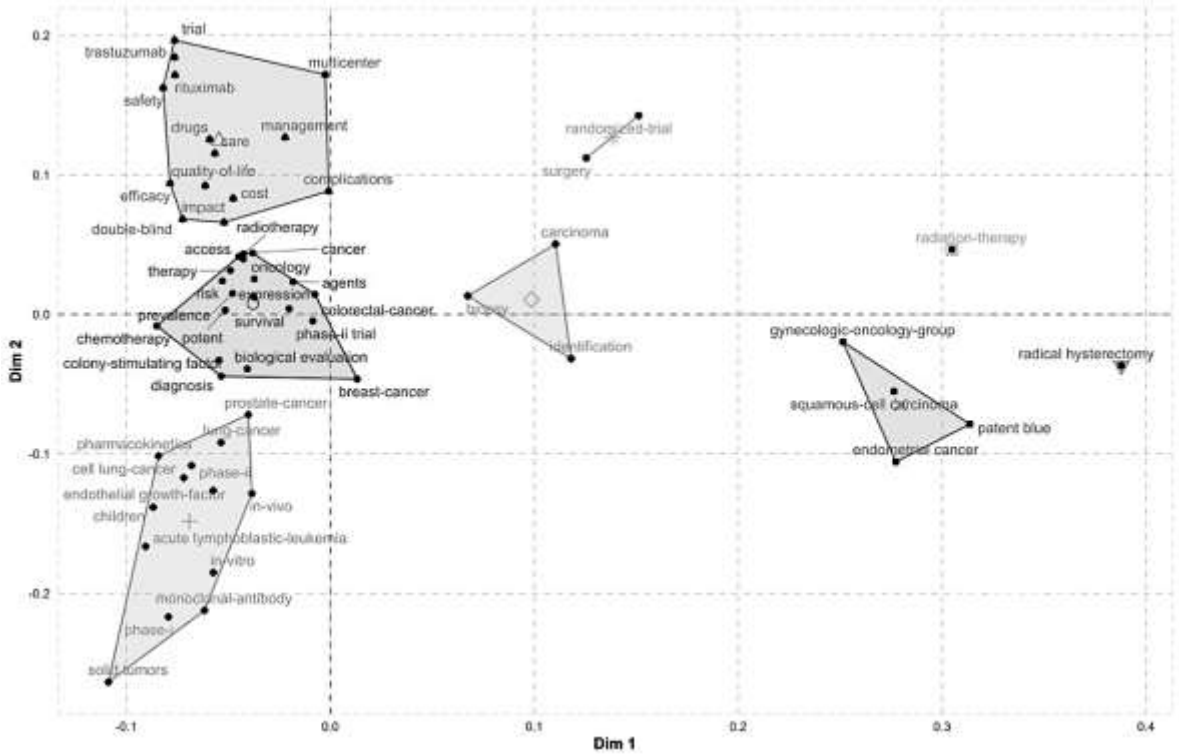


Figura 6. Mapa estructural por sistema de manejo de alta intensidad por grupos del año 2001-2021 en patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica, con base de datos de WoS analizados en bibliometix R-package.

En la Tabla 5, se observa el mapa de colaboración de investigación en patentes oncológicas como innovación en la industria farmacéutica dentro del periodo establecido a nivel internacional. Los países con mayor concentración en intensidad de colaboración son Reino Unido con una intermediación de 81.6, Italia con una intermediación de 71.5, Estados Unidos 51.8, Australia con una intermediación de 40.9, Alemania con una

intermediación de 8.9, Países Bajos con una intermediación de 8.10, Bélgica con una intermediación de 7.7, Francia con una intermediación de 4.2, España con una intermediación de 2.5, Suecia con una intermediación de 2.4. En relación con la descripción anterior, es destacable mencionar la participación colaborativa entre los países en donde se encuentran las empresas más importantes de productos farmacéuticos, específicamente tratamiento contra el cáncer como PiSA Farmacéutica, Novartis, Roche y AstraZeneca.

Tabla 5. Mapa de colaboración entre países en investigación del año 2001-2021 en patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica, con base de datos de WoS analizados en bibliometix R-package.

País	Grupos	Intermediación	Cercanía	Rango
Reino Unido	1	81,62	0,02	0,06
Italia	1	71,55	0,02	0,06
EE.UU	1	51,80	0,02	0,04
Australia	1	40,99	0,02	0,05
Alemania	1	8,91	0,02	0,04
Países Bajos	2	8,10	0,02	0,04
Bélgica	2	7,72	0,02	0,04
Francia	1	4,26	0,01	0,02
España	2	2,57	0,02	0,03
Suecia	2	2,42	0,02	0,03

Por último las palabras con mayor ocurrencia en los títulos, resumen y palabras clave fueron cáncer con 107 iteraciones, oncología con 77 iteraciones, patente con 46 iteraciones, revisión con 42 iteraciones, tratamiento con 38, biosimilar con 35, pacientes con 34 iteraciones, inhibidores con 27 iteraciones, clínica con 25 iteraciones, terapia con 19 iteraciones, entre otras.

4. Discusión

En el transcurso del año 2001 al año 2021 con el análisis de la revisión de literatura se observa un incremento exponencial en la producción científica, mientras que las líneas teóricas se concentran en el desarrollo de nuevas moléculas selectivas, estudios de seguridad y efectividad, análisis en fases clínicas en distintos segmentos del área oncológica y vehículos de aplicación. El análisis sobre el comportamiento de patentes internacional en la industria farmacéutica, se conformó por 475,306 inventos patentados (no se contemplaron patentes vencidas o revocadas) de las cuales el estatus legal está representado por 61.6% otorgadas con 292,971 títulos de patente, 38.4% en trámite con 182,335 solicitudes de patente (OMPI, 2022).

En este mismo sentido los países con mayor producción científica por autor estuvieron representado por Estados Unidos, Francia, India, Italia y Canadá mientras que en relación con las solicitudes de patente estuvo representado por Estados Unidos, China, Australia, Canadá y Corea del Sur (OMPI, 2021). La relación entre la ciencia básica y aplicada entre artículos científicos y patentes oncológicas tiene una correlación directa, debido a que dentro del top 10 entre artículos y patentes se encuentran Estados Unidos, China, Alemania, Australia y Canadá. Los autores más citados en artículos científicos fueron Shields Ja, en la revista Ophthalmology, Mishra B, en la revista Nanomed-Nanotechnol Biology and Medicine y Huynh Nt, 2009, en la revista Int

J Pharm. Mientras que en el segmento de investigadores con mayor número de solicitudes de patente no se encontraron correlaciones entre artículo y patente (OMPI, 2021).

La relación entre palabras clave y los segmentos tecnológicos por clasificación internacional de patente (IPC) muestran una correlación muy significante los cuales son IPC/A61K referente a preparados para fines médicos con 248,693 patentes, IPC/A61P referente a la actividad terapéutica específica de compuestos químicos o preparados medicinales con 150,380 patentes, IPC/C07K referente a péptidos con 83,265 patentes, IPC/C07D referentes a compuestos heterocíclicos con 74,906 patentes, IPC/C12N referente a microorganismos o enzimas; composiciones de los mismos; propagar, preservar o mantener los microorganismos; ingeniería de mutación o genética con 63,663 patentes (OMPI, 2021).

En el trabajo desarrollado por (Cascajares, Alcayde, Garrido-Cardenas, & Manzano-Agugliaro, 2020) sobre la contrubución de España en patentes para la ciencia médica, establecen la importancia de la bibliometría como estrategia para dirigir inversiones al futuro, siendo las universidades el principal productor de éstas. Los hallazgos de esta investigación refieren resultados similares en áreas terapéuticas como neoplasias, carcinoma y la oncología siendo el tema principal y central. Sin embargo, el alcance de la investigación es limitada debido a que analiza la producción científica en universidades españolas y contempla otros otros países siempre y cuando existe un proyecto en colaboración.

Así mismo (Ajay & Abhay, 2014) estudiaron el panorama de tecnología contra el cáncer generada por más de 150 instituciones publicas de la India, el principal hallazgo fueron las 191 familias de patentes analizadas contra el cáncer y la categorización por desarrollo de fármacos tratamiento y diagnóstico, en los cuales destacaron las aplicaciones en química sintética y los extractos naturales, con líneas de investigación en células madre del cáncer, vacunas, terapia génica y nanoformulaciones. Sin embargo, el estudio fue aplicado por clasificación internacional de patentes (CIP) en instituciones de la India. Además (Dara & Sangamwar, 2014) mostraron como una búsqueda eficaz de patentes anticancerígenas permiten identificar posibles patrones en áreas tecnológicas desarrolladas por principales universidades de la India y las farmacéuticas como aplicación en tejido embríon, terapia celular, terapia con ARN, ácido nucleico sintetizado, moduladores interleucina, linfocito T citotóxico y receptores de factor de crecimiento epidérmico.

Por otro lado, en el trabajo de (Jian & Xiaoli, 2014) realizaron un estudio bibliométrico en publicaciones, proyectos de investgiación, patentes y fármacos para productos naturales contra el cáncer, debido a que no se encontraban estudios que analicen la evolución de la producción científica salvo los descubrimientos de fármacos. Los resultados demostraron un decremento considerable en patentes y aprobación de fármacos ante la FDA, los principales tópicos fueron nódulo pulmonar solitario NP o derivados de NP, línea celular en modelo animal, tecnologías de laboratorio y mecanismos de activación.

Por último se observa la necesidad de adoptar modelos con nuevas prácticas de innovación abierta entre agentes externos enfocados en el potencial humano, que permitan compartir riesgos y acortar tiempos de proyectos para el desarrollo eficaz de nuevas patentes, tal es el caso de la vinculación entre empresa, gobierno y académia (Álvarez & Bernal, 2021).

5. Conclusiones

El presente trabajo tuvo como objetivo identificar las contribuciones de patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica del año 2001 al 2021, a partir del análisis bibliométrico de artículos científicos. Con base en el análisis, se infiere que la línea de investigación aplicada representa un conjunto en patentes oncológicas innovadoras en la industria farmacéutica, es relativamente nueva, considerando que en el año 2001 se publicó un artículo con un comportamiento de producción científica baja en los primeros diez años, en comparación con la producción científica de los últimos cinco años, los cuales reflejaron un crecimiento acelerado con tendencia positiva. Otro hallazgo predominante está conformado por la participación de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla como la principal afiliación con más publicaciones a nivel internacional en el área de patentes oncológicas en la industria farmacéutica durante el año 2001 al año 2021 en artículos cuartil 1 indexados en WoS.

En este sentido, por medio del análisis de los artículos con mayor citación se identificaron tres segmentos en los que se concentra la mayor producción científica. El primer grupo se conformó por aplicaciones científicas en cáncer colorectal relacionadas con trastuzumab, rituximab, alineados a la generación de moléculas selectivas. El segundo grupo, se concentran la interacción entre las aplicaciones de estudios clínicos en cáncer de mama, pulmón con radioterapia, diagnóstico, evaluación biológica y ensayo clínico fase 2. El tercer grupo, se conformó la interacción entre cáncer de próstata, cáncer de pulmón, ensayos fase 1, *in vivo*, anticuerpos, tumores sólidos, niños, células cancerígenas, farmacéuticos. En futuras investigaciones, se sugiere construir un escenario competitivo a partir del estudio bibliométrico y patentométrico relacionadas con la construcción de radares de oportunidad comercial en la industria de patentes oncológicas, la cual permita detectar vacíos técnicos en la cadena de valor basada en inteligencia de patentes.

6. Agradecimientos

Finalmente agradezco a la dirección de investigación de la Universidad Autónoma Popular del Estado de Puebla (UPAEP), así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por proporcionarme los recursos económicos y formativos para el desarrollo de la investigación en el Doctorado de Planeación Estratégica y Dirección de Tecnología (PEyDT).

7. Referencias

Ajay, D., & Abhay, T. S. (2014). Anticancer patent landscape and technology assessment of Indian public-funded research institutes and organizations. *Expert Opinion*, 24 (8). 10.1517/13543776.2014.926329.

Álvarez-Aros, E. L., & Bernal-Torres, C. A. (2017). Modelo de innovación abierta: énfasis en el potencial humano. Información tecnológica, 28(1), 65-76. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642017000100007

Aria, M. & Cuccurullo, C. (2017) bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis, *Journal of Informetrics*, 11(4), pp 959-975. https://doi.org/10.1016/j.joi.2017.08.007

Antoszczak M, Markowska A, Markowska J, Huczyński A. Old wine in new bottles: Drug repurposing in oncology. *Eur J Pharmacol*. 2020 Jan 5; 866:172784.

https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172784

Bannerji, R., Kitada, S., Flinn, I., Pearson, M., Young, D., Reed, J.C., & Byrd, J. (2003). Apoptotic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia: relationship to in vivo rituximab resistance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21 8, 1466- 71.

Beatty, G. L., Li, Y., & Long, K. B. (2017). Cancer immunotherapy: activating innate and adaptive immunity through CD40 agonists. *Expert review of anticancer therapy*, 17(2), 175–186. https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1270208

Bibliometrix. (10 de Julio de 2021). *Bibliometrix*. Obtenido de https://www.bibliometrix.org/

Cascajares, M., Alcayde, A., Garrido-Cardenas, J. A., & Manzano-Agugliaro, F. (2020). The contribution of spanish science to patents: medicine as case of study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 3638; 1–24. doi:10.3390/ijerph17103638.

Dara, A., & Sangamwar, A. T. (2014). Clearing the fog of anticancer patents from 1993–2013: through an in-depth technology landscape & target analysis from pioneer research institutes and universities worldwide. *PLoS ONE*, PLoS ONE 9(8): e103847. doi:10.1371/journal.pone.0103847.

Declerck, P., Danesi, R., Petersel, D., & Jacobs, I. (2017). The Language of Biosimilars: *Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. Drugs*, 77, 671–677. https://doi.org/10.1007/s40265-017-0717-1

Diessler, G. (2010). Las patentes como fuente de información para la innovación en entornos competitivos. *Información, Cultura y Sociedad*, (22) 43-77. http://hdl.handle.net/10760/17201

Dockerill, M., Gregson, C., & O' Donovan, D. H. (2021). Targeting PRC2 for the treatment of cancer: an updated patent review (2016 - 2020). *Expert opinion on therapeutic patents*, 31(2), 119–135. https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1841167

Farmaindustria. (12 de Julio de 2018). *Farmaindustria*. Obtenido de https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/la-id-farmaceutica-mundial asciende-a-mas-de-171-000-millones-de-dolares-al-ano-un-94-de-la-id-global/

Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., & Piñeros, M. (4 de Julio de 2021). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Obtenido de Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer: https://gco.iarc.fr/today/home

Finotti, A., Allegretti, M., Gasparello, J., Giacomini, P., Spandidos, D. A., Spoto, G., & Gambari, R. (2018). Liquid biopsy and PCR-free ultrasensitive detection systems in oncology (Review). *International journal of oncology*, 53(4), 1395–1434. https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4516

Huynh, N. T., Passirani, C., Saulnier, P., & Benoit, J. P. (2009). Lipid nanocapsules: a new platform for nanomedicine.

International journal of pharmaceutics, 379(2), 201–209. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.04.026

INEGI. (11 de Julio de 2021). *Instituto Nacional de Estadística y Geografía*. Obtenido de Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf

Jian, D., & Xiaoli, L. (2014). Natural products against cancer: A comprehensive bibliometric study of the research projects, publications, patents and drugs. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10 (1) C27–C37. 0.4103/0973-1482.139750.

Jin, G., & Wong, S. T. (2014). Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug discovery today*, 19(5), 637–644. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.005

Kieffer, M. E., Patel, A. M., Hollingsworth, S. A., & Seganish, W. M. (2020). Small molecule agonists of toll-like receptors 7 and 8: a patent review 2014 - 2020. *Expert opinion on therapeutic patents*, 30(11), 825–845. https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1825687

Klingebiel, T., Jürgens, H., Glauche, I., Gnekow, A., Kandels, D., Woessmann, W., Schneider, D. T., & Suttorp, M. (2020). Register und Studien in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) – Welchen Beitrag leisten sie zum Fortschritt*? [Registries and studies in the Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) - What contribution do they make to progress?]*. *Klinische Padiatrie*, 232(3), 124–135. https://doi.org/10.1055/a-1081-1832

Lécuru, F., Mathevet, P., Querleu, D., Leblanc, E., Morice, P., Daraï, E., Marret, H., Magaud, L., Gillaizeau, F., Chatellier, G., & Dargent, D. (2011). Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(13), 1686–1691. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0432

Mishra, B., Patel, B. B., & Tiwari, S. (2010). Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*, 6(1), 9–24. https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.04.008

Pammolli, F., Righetto, L., Abrignani, S., Pani, L., Pelicci, P. G., & Rabosio, E. (2020). The endless frontier? The recent increase of R&D productivity in pharmaceuticals. *Journal of translational medicine*, 18(1), 162. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02313-z

Pastorelli, D., Fabricio, A., Giovanis, P., D'Ippolito, S., Fiduccia, P., Soldà, C., Buda, A., Sperti, C., Bardini, R., Da Dalt, G., Rainato, G., Gion, M., & Ursini, F. (2018). Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. *Pharmacological*

research, 132, 72–79. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.013

Pierpont, T. M., Limper, C. B., & Richards, K. L. (2018). Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Frontiers in oncology*, 8, 163. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00163

Santisteban, A. S. (2006). Cáncer en el siglo XXI. *Acta Médica Peruana*, 23 (2) 112 118.

Shaabani, S., Huizinga, H., Butera, R., Kouchi, A., Guzik, K., Magiera-Mularz, K., Holak, T. A., & Dömling, A. (2018). A patent review on PD-1/PD-L1 antagonists: small molecules, peptides, and macrocycles (2015-2018). *Expert opinion on therapeutic patents*, 28(9), 665–678. https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1512706

Shields, J. A., Shields, C. L., & Scartozzi, R. (2004). Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology*, 111(5), 997–1008. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.01.002

Smietana, K., Quigley, D., Van de Vyver, B., & Møller, M. (2019). The fragmentation of biopharmaceutical innovation. *Nature*, (22) 433–439. https://doi.org/10.1038/d41573-019-00046-3

Organización Mundial de la Propiedad Industrial. (10 de noviembre de 2022). *OMPI*. Obtenido de Patentscope Clasificación internacional de patentes: https://patentscope.wipo.int/search/en/structuredSearch.jsf

World Haelth Organization. (13 de Enero de 2023). *International Agencyn for Research on Cancer*. Obtenido de Globocan: https://gco.iarc.fr/today/home

Zarganes-Tzitzikas, T., Konstantinidou, M., Gao, Y., Krzemien, D., Zak, K., Dubin, G., Holak, T. A., & Dömling, A. (2016). Inhibitors of programmed cell death 1 (PD-1): a patent review (2010-2015). *Expert opinion on therapeutic patents*, 26(9), 973–977. https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1206527