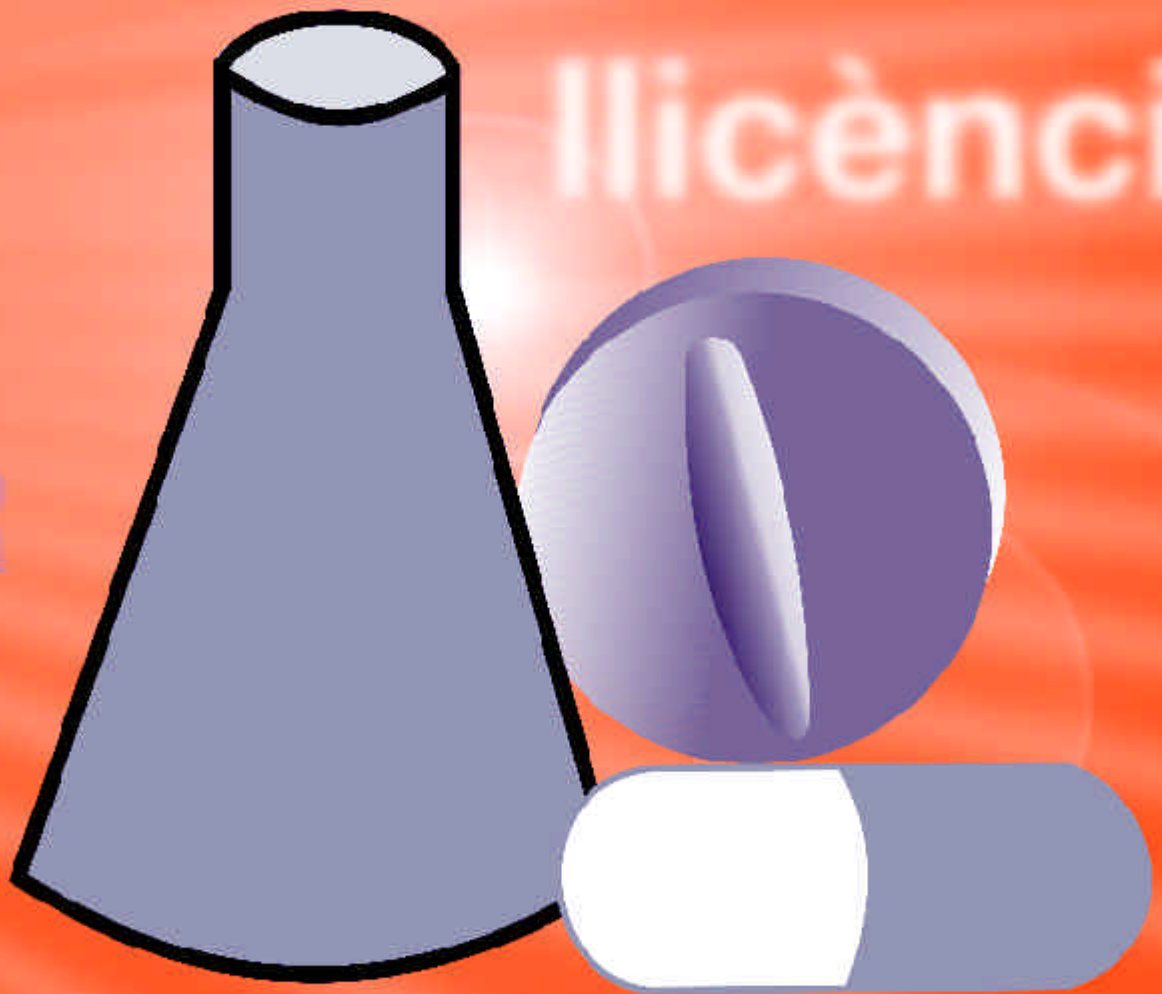


Guies de l'emprenedor

Valoració i llicència de patents
de nous productes farmacèutics



IPR

Ilicència

fase preclínica

patent



tt

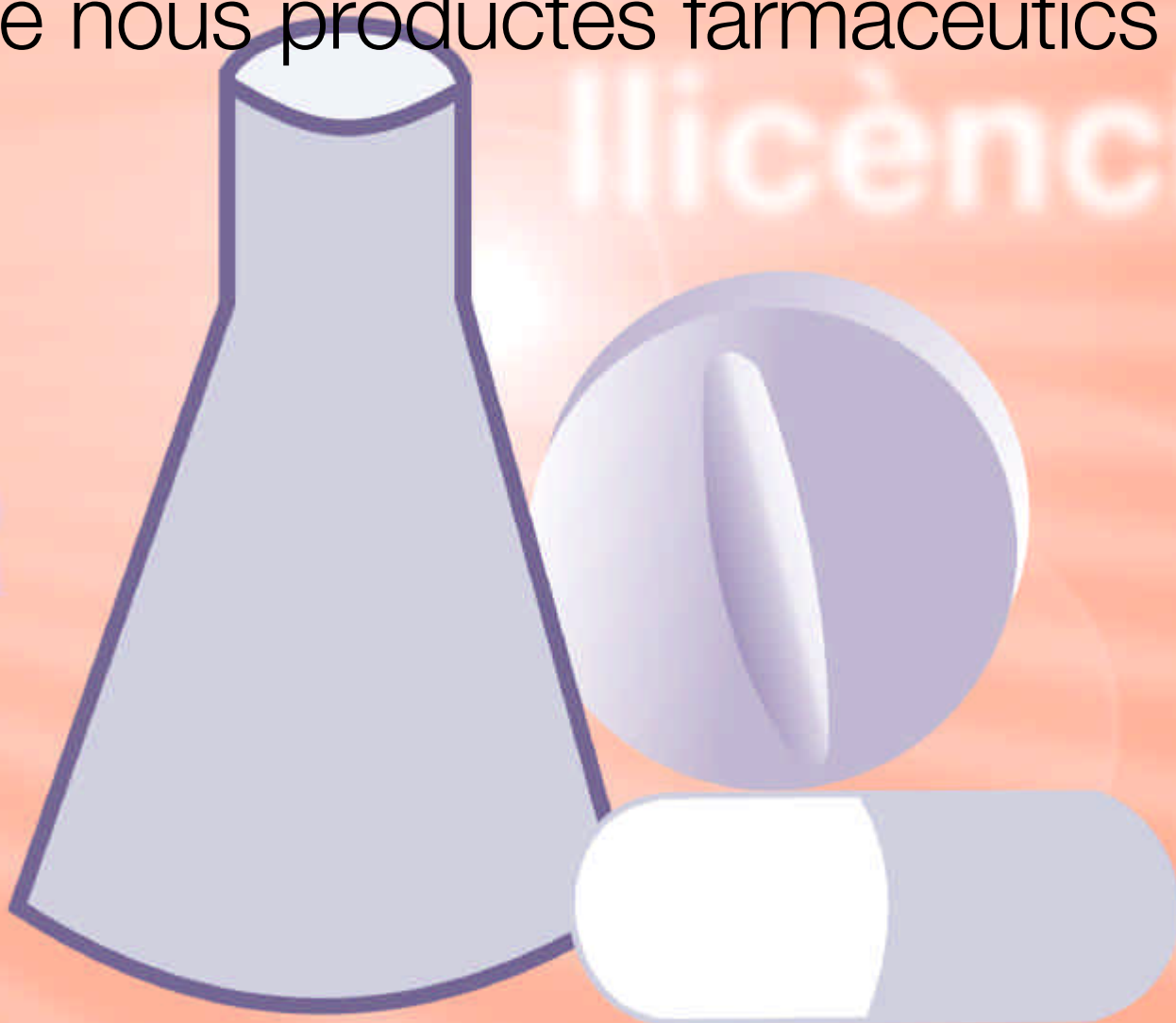
XARXA DE
TRAMPOLINS
TECNOLÒGICS



Generalitat de Catalunya
CIDEM

Guies de l'emprenedor

Valoració i llicència de patents
de nous productes farmacèutics



fase preclínica

patent



El text pot ser reproduït total o parcialment prèvia autorització del Centre d'Innovació i Desenvolupament Empresarial (CIDEM). Pel que fa al disseny gràfic i artístic, es reserven tots els drets.

© Generalitat de Catalunya
Departament de Treball i Indústria
Centre d'Innovació i Desenvolupament Empresarial(CIDEM)
Passeig de Gràcia, 129. 08008 Barcelona
Tel. 93 476 72 00
A/e: publicacions@cidem.gencat.net
www.cidem.com

*Autors: M. Berges, M.C. Verdaguer, F. Devesa de la Fundació Bosch i Gimpera
Coordinat pel CIDEM*

AGRAIMENTS

Volem agrair la col·laboració de totes les persones que han fet possible la redacció final d'aquesta guia:

Xavier Testar, Joan Roca i Maria Segú del Centre d'Innovació de la Fundació Bosch i Gimpera - Universitat de Barcelona, Pascual Segura, Lídia Casas i Montserrat Jané del Centre de Patents de la Universitat de Barcelona, Ignasi Faus de Grupo Uriach, José Luís Díaz de Almirall Prodesfarma, Hajo Peters de Laboratorios del Dr. Esteve, Fernando Gallego de Erba-Garo, Xavier Bultó de Finaktor

INDEX

1	INTRODUCCIÓ	
2	IMPORTÀNCIA DE LA L·LICÈNCIA DE PATENTS	
	2.1 Algunes dades significatives sobre acords de l·licència de patents	6
	2.2 Causes de l'increment d'acords de l·licència	7
3	CONCEPTES BÀSICS SOBRE PROTECCIÓ DE DRETS DE PROPIETAT INDUSTRIAL I INTEL·LECTUAL	
	3.1 Què és una patent?	9
	3.2 Sol·licitud, concessió i durada d'una patent	9
	3.3 Els inventors i el titular de la patent	13
	3.4 Què cal fer per protegir una invenció?	13
	3.5 Quan s'ha de patentar?	14
	3.6 Per què s'ha de patentar?	15
4	ESENVOLUPAMENT DE NOUS PRODUCTES FARMACÈUTICS	
	4.1 Etapes del desenvolupament	16
	4.2 Cost del desenvolupament	21
	4.3 Models de negoci a la indústria farmacèutica	22
5	MÈTODES DE VALORACIÓ ECONÒMICA DE PATENTS	
	5.1 Mètodes basats en el cost	26
	5.2 Mètodes basats en el mercat	27
	5.3 Mètodes basats en els ingressos	28
	5.4 Conclusió	37
6	EL PROCÉS DE NEGOCIACIÓ I ESTRUCTURACIÓ DE L'ACORD DE L·LICÈNCIA DE PATENT	
	6.1 Buscar l·licenciataris	38
	6.2 Fer els deures: estudi de mercat	40
	6.3 El calendari de negociació	42
	6.4 L'auditoria científica	44
	6.5 El contracte	44
7	BIBLIOGRAFIA	

Durant els darrers trenta anys s'ha vist profundament modificada la missió que la societat demana a les nostres universitats. Mentre que tradicionalment es considerava que l'objectiu de la universitat era essencialment formar bons titulats superiors, amb predomini de la funció docent sobre cap altra, a la dècada dels anys vuitanta s'incorpora a aquesta missió l'objectiu de desenvolupar una activitat investigadora més gran que ha de tendir cada dia més cap a una recerca de l'excel·lència. Finalment, a partir dels anys noranta, la societat demana de la universitat que sigui agent i motor de desenvolupament econòmic, és a dir, que faciliti que els coneixements i els resultats de R+D es traslladin a la societat a curt termini. Aquest objectiu general, sens dubte, inclou els dos anteriors, però implica atorgar més rellevància a les activitats que la universitat duu a terme amb relació al seu entorn socioeconòmic.

En aquest context, assistim a un procés de ràpida evolució de la universitat espanyola pel que fa al seu paper de transferència de tecnologia. Cada dia és més necessari un enfocament proactiu cap a la transferència dels resultats de recerca obtinguts en els departaments de recerca de les universitats i, per tant, adquireix importància la gestió, la valoració i la comercialització de la propietat industrial i intel·lectual generada pels científics universitaris. D'altra banda, i dins d'aquest mateix procés, també sorgeix progressivament al nostre país un teixit de noves empreses de base tecnològica, el principal actiu de les quals és la recerca i la base de coneixements.

Per a totes aquestes universitats i noves empreses de base tecnològica, la gestió adequada de l'activitat de valoració i llicència de patents és un factor clau per al seu desenvolupament social i econòmic. Per aquest motiu, des de l'Àrea Centre d'Empreses del Centre d'Innovació de la Fundació Bosch i Gimpera - Universitat de Barcelona hem cregut necessari recopilar els conceptes generals essencials per a aquesta activitat en la Guia de valoració i llicència de patents de nous productes farmacèutics, que ara us presentem.

L'objectiu d'aquesta guia és donar una visió general sobre les tècniques de valoració de patents més importants i sobre la negociació i l'estructuració d'acords de llicència. Tot i que sobre aquests temes hi ha abundant bibliografia publicada (bàsicament en anglès), hem cregut interessant aportar una visió ràpida sobre tots aquests punts i destacar-ne els més rellevants. En tot cas, hem adjuntat diverses referències bibliogràfiques, que es poden consultar en cas que es requereixi informació a fons sobre qualsevol dels temes tractats en aquesta guia.

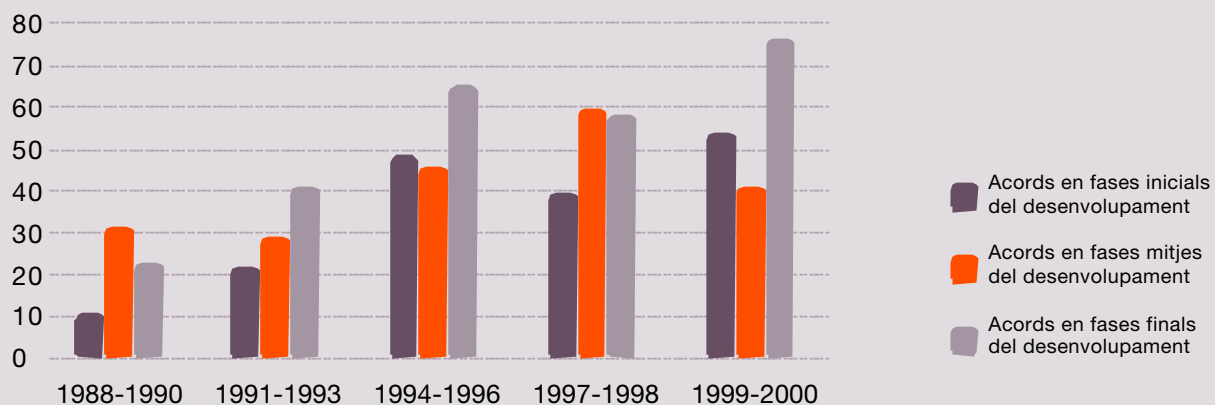
La guia s'adreça a tots els professionals implicats en la llicència de patents, des dels mateixos investigadors fins als responsables de desenvolupament de negoci de les noves empreses de base tecnològica, com també els tècnics de transferència de tecnologia de l'àmbit universitari. A tots ells, els desitgem molts èxits en la seva feina.

2 IMPORTÀNCIA DE LA LLICÈNCIA DE PATENTS

2.1 Algunes dades significatives sobre acords de llicència de patents

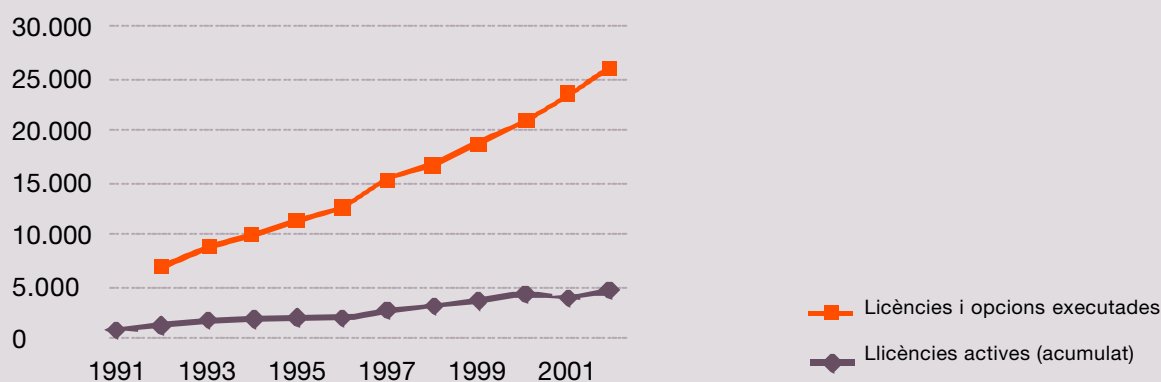
Els darrers anys ha augmentat considerablement el nombre d'acords de llicència de patent signats entre empreses del sector farmacèutic i, també, l'import total que representen aquests contractes, tal com es pot observar en el gràfic següent¹:

Pagaments per llicències fets per les vint companyies farmacèutiques més grans (milions de dòlars americans)



Igualment, en l'àmbit universitari també s'ha incrementat significativament el nombre de llicències de patents cap a la indústria farmacèutica i els beneficis econòmics que reben les universitats per aquest concepte²:

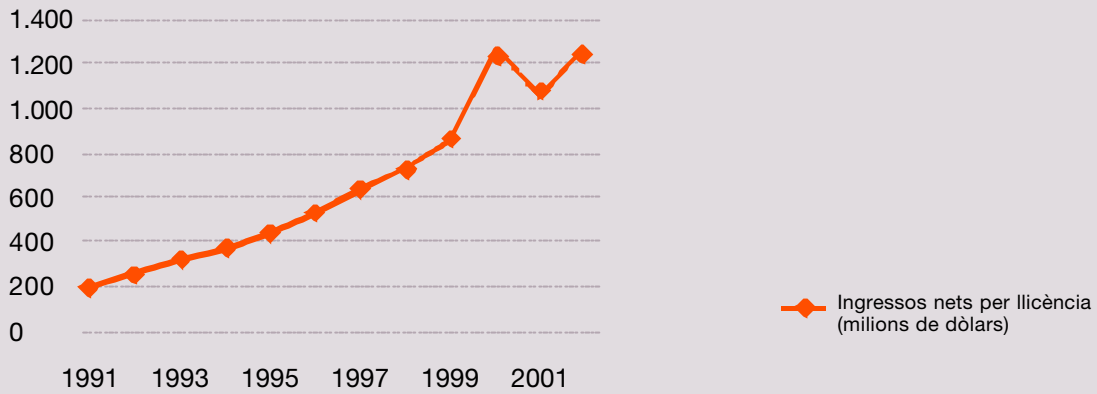
Nombre de llicències per any segons l'enquesta de l'AUTM



1. Seget, S. (2002), The Pharmaceutical Licensing Outlook: a strategic guide to effective deal-making and profitable partnerships, Reuters Business Insight, Healthcare.

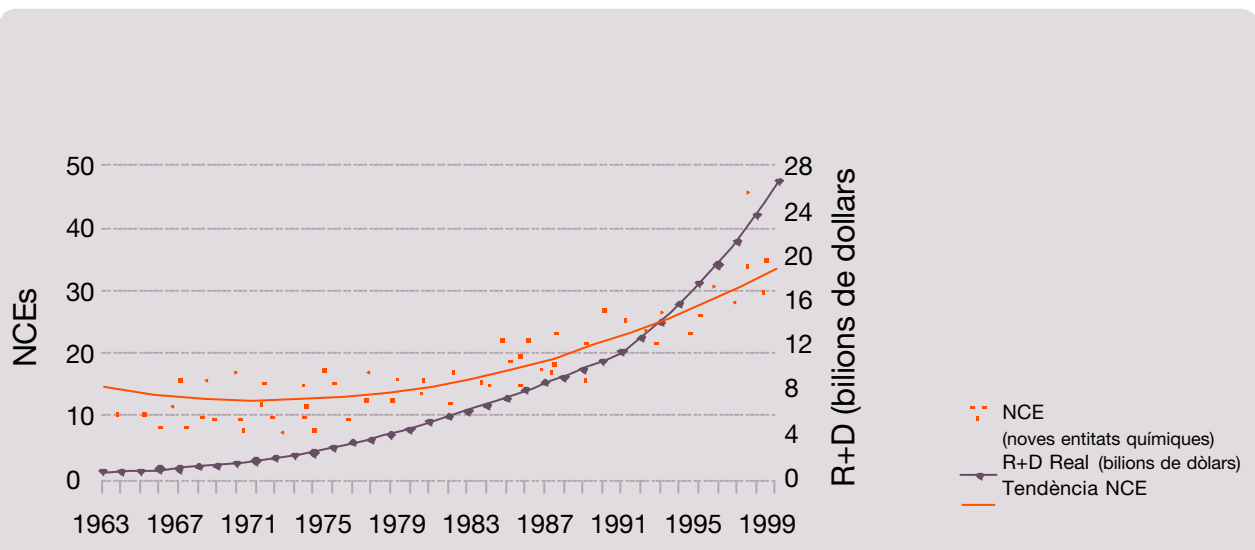
2. AUTM licensing Survey: FY 2002
http://www.autm.net/header/frames/surveys_frame.html

Ingressos nets per llicències (milions de dòlars americans)



2.2 Causes de l'increment d'acords de llicència

Una de les primeres causes d'aquest increment és la disminució de la productivitat de la inversió en R+D que s'ha registrat a la indústria farmacèutica els darrers anys. Tal com veiem en el gràfic següent, mentre que les quantitats invertides en R+D han augmentat exponencialment els darrers quinze anys, no augmenta en la mateixa proporció el nombre de noves molècules que surten al mercat³:



3. DiMasi, J.A.; Hansen, R.W.; Grabowski, H.G. (2003) *The price of innovation: new estimates of drug development costs*, Journal of Health Economics 22, 151-185

Això fa que les grans empreses farmacèutiques hagin de buscar altres alternatives a la seva pròpia R+D per trobar molècules que tinguin expectatives de poder arribar al mercat.

A més a més, les grans empreses farmacèutiques volen tenir accés a les noves tecnologies que evolucionen contínuament en el sector biotecnològic. La manera més senzilla de fer-ho és adquirir llicències que assegurin serveis relacionats amb aquestes tecnologies o productes desenvolupats amb la intervenció d'aquestes tecnologies.

Per tant, els grans objectius que volen complir les grans empreses farmacèutiques quan entren en un contracte de llicència de patents són:

- Mantenir el ritme de desenvolupament de nous productes, que es veu afectat per la disminució de la productivitat de la seva pròpia R+D.
- Accedir a noves tecnologies i coneixements a través d'acords de risc compartit.
- Optimitzar les capacitats internes tant en desenvolupament com en màrqueting i vendes, introduint nous productes a la seva cartera.

D'altra banda, els acords de llicència també beneficien les empreses més petites, que busquen complir altres objectius amb aquests acords:

- Generar el finançament necessari per mantenir les seves activitats de recerca prèvies a la comercialització dels nous productes que descobreixen i patenten.
- Accedir a l'experiència en desenvolupament de productes, màrqueting i vendes de les empreses consolidades al mercat farmacèutic.
- L'associació amb una gran companyia permet obtenir la massa crítica necessària per consolidar les pròpies activitats de R+D.

La importància d'aquests objectius estratègics i els riscos implícits en el procés de desenvolupament de fàrmacs fan que els contractes de llicència siguin complexos per tal de tenir en compte els interessos de totes dues parts. Actualment, tant les grans companyies com les petites empreses biotecnològiques presten una gran atenció a aquesta àrea d'activitat i, en molts casos, tenen personal especialitzat per dur-la a terme.

3

CONCEPTES BÀSICS SOBRE LA PROTECCIÓ DE LA PROPIETAT INDUSTRIAL I INTEL·LECTUAL

3.1 Què és una patent?

La patent és un títol de propietat industrial atorgat per un estat a l'autor d'una invenció, mitjançant el qual se li concedeix el dret a l'explotació exclusiva de la invenció en aquest territori nacional durant un temps determinat, a canvi de donar la invenció a coneixement públic. Per tal que sigui patentable, la invenció ha de complir certs requisits:

- La invenció ha de ser nova, no ha d'estar compresa a l'estat de la tècnica (els coneixements tècnics coneguts fins al moment).⁴
- Ha d'implicar activitat inventiva, no ha de ser òbvia a partir de l'estat de la tècnica.
- La invenció ha de ser susceptible d'aplicació i no purament teòrica.
- La descripció tècnica de la invenció ha de ser suficient per tal que una persona amb els coneixements adequats la pugui reproduir.

La patent és una modalitat de propietat industrial i intel·lectual. Altres modalitats són els drets d'autor, les marques, els dissenys industrials o el secret industrial.

Cal tenir en compte que el dret de patent no garanteix per si mateix que el seu propietari pugui comercialitzar una invenció. El dret a comercialitzar la invenció es pot veure limitat per altres patents anteriors o per altres regulacions o legislació alienes a la propietat industrial i intel·lectual. Per exemple, tenir la patent d'un nou medicament no permet comercialitzar-lo si no s'ha fet el procés corresponent de registre. El que permet realment la patent és impedir que ningú més no fabriqui la invenció o en faci un ús comercial. Tot i així, per exercir realment aquest dret el titular de la patent ha de mantenir una actitud activa per controlar qui la pot estar infringint i actuar-hi legalment en contra.

3.2 Sol·licitud, concessió i durada d'una patent

Tal com hem dit més amunt, una patent concedeix un dret exclusiu sobre una invenció, garantit per un estat durant un temps determinat. Això vol dir que, si hom vol tenir aquest dret en més d'un estat, haurà de sol·licitar una patent a cada un dels països on es vulgui protegir la invenció, cosa que és complexa i costosa, tot i que hi ha maneres, com veurem a continuació, de simplificar tràmits i reduir les despeses.

4. El requeriment de novetat de la invenció inclou que no hagi estat publicada pels inventors abans de la sol·licitud de patent.

Per concedir la patent, l'oficina de patents nacional duu a terme un procés d'avaluació per garantir que la invenció compleix els requeriments de novetat, activitat inventiva, aplicabilitat i descripció suficient. Les oficines de cada país on es vol protegir la invenció duen a terme el seu propi procediment d'avaluació, independentment de les altres⁵, malgrat que en general hi ha tres tipus de processos que coincideixen en moltes oficines de patents: l'examen de forma, l'informe de cerca i l'examen de fons. Per dur a terme tot el procés, l'oficina de patents designa un examinador, que està en diàleg permanent amb qui sol·licita la patent.

L'examen de forma: normalment es fa immediatament després de la presentació de la sol·licitud i verifica en tots els punts l'emplenament correcte del formulari de sol·licitud, és a dir, els inventors, les descripcions i els dibuixos de la invenció, les reivindicacions, el resum, etc. També es verifica la unitat d'invenció i l'exclusió de patentabilitat. Els defectes que es puguin trobar en aquest examen es comuniquen al sol·licitant per tal que els corregeixi en un termini prefixat; si no ho fa, l'oficina de patents rebutjarà la sol·licitud.

L'informe de cerca: té per objectiu determinar quin és l'estat de la tècnica fins al moment de la sol·licitud de la patent al camp de coneixement de la invenció. Els documents examinats inclouen tan documents de patents com articles científics relacionats amb l'àrea tecnològica de la invenció. El resultat de la cerca és un informe lliurat al sol·licitant de la patent, en el qual se citen els documents que es poden tenir en compte per valorar la novetat i l'activitat inventiva de la invenció.

L'examen de fons: es fa quan la patent ja ha estat publicada i inclou la revisió dels possibles comentaris de tercers a l'examinador. L'objectiu d'aquest examen és verificar que es compleixen certes condicions de patentabilitat: que la invenció sigui nova, que contingui activitat inventiva, que sigui aplicable i que estigui convenientment, clarament i completament descrita.

Igual que a l'examen de forma, les possibles objeccions que sorgeixen en aquesta etapa de l'avaluació, tant per part de l'examinador com de tercers, es comuniquen al sol·licitant per tal que hi respongui en un temps determinat i, si no ho fa, l'oficina denegarà la patent.

En cap sistema no es garanteix la validesa de la patent, ja que podrà ser invalidada posteriorment per la via judicial. Especialment greu és aquesta incertesa en els casos en què no hi ha jurisprudència sobre patents similars.

El temps requerit per dur a terme l'avaluació completa de la patent i, per tant, perquè

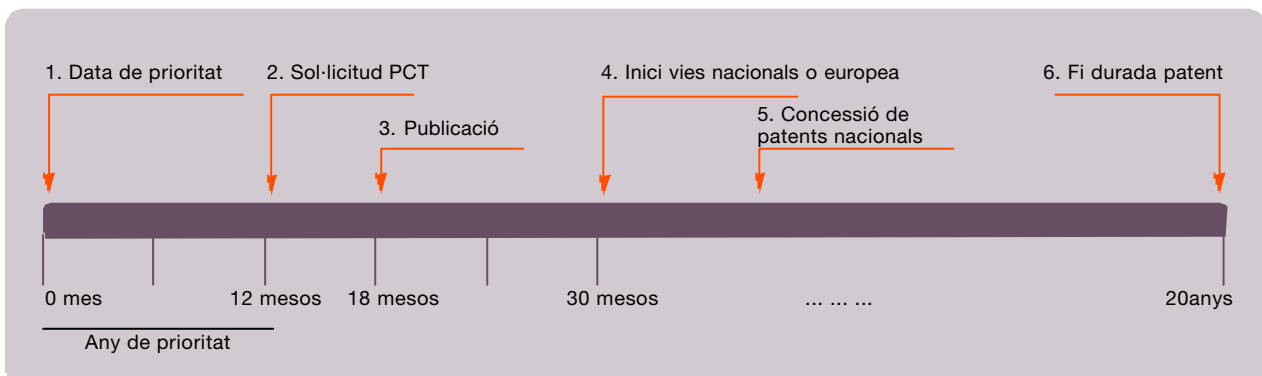
5. A excepció de la Oficina Europea de Patents, que duu a terme un procés d'avaluació centralitzat per a tots els països adscrits. Un cop l'oficina ha concedit la patent, només cal validar-la (traduir-la i pagar les taxes corresponents en un temps determinat) a cada país concret on es vol protegir la invenció, en cas de no fer-ho, es perdria la protecció.

pugui ser concedida definitivament al sol·licitant sol ser com a mínim de dos o tres anys, però es pot allargar molt si surten punts conflictius durant alguna de les parts de l'examen.

La patent té una durada de vint anys comptats a partir de la data de sol·licitud nacional (vegeu la figura 1).

Si la sol·licitud es presenta simultàniament a molts països, els tràmits poden ser molt complexos i, sobretot, costosos. Per simplificar aquests tràmits i reduir les despeses inicials derivades de la sol·licitud a un grup nombrós de països, es pot presentar una sol·licitud per la via PCT (Patent Cooperation Treaty), que engloba la majoria dels països industrialitzats i que permet retardar l'entrada a les vies nacionals fins a trenta mesos després de la primera sol·licitud. Durant aquest període es poden valorar millor les expectatives de la invenció i afinar la decisió sobre a quins països cal estendre realment la protecció. Cal remarcar que l'estratègia per sol·licitar una patent a diferents països depèn molt dels objectius de la patent, del pressupost disponible i de les expectatives comercials de la invenció. Abans de sol·licitar la patent és important establir clarament els objectius i consultar un expert en la matèria.

L'esquema temporal de la presentació de la sol·licitud nacional seguida de la PCT es presenta a continuació (figura 1):



En aquest esquema hi ha diferents moments rellevants:

1. Data de prioritat: és la data de la primera sol·licitud relacionada amb una invenció. La data de prioritat determina l'**any de prioritat**⁶, durant el qual el titular de la patent disposa de la reserva dels seus drets per demanar patents en altres països. En molts aspectes, aquestes patents constaran com a sol·licitades en el mateix moment que la primera (com, per exemple, per a l'avaluació de l'estat de la tècnica aplicable).⁷

6. L'any de prioritat es va establir en el Conveni de la Unió de París l'any 1883. La reserva dels drets de patent té efecte en els països contractants del tractat.

7. Un cas particular és la legislació dels Estats Units, on el dret de patent no es determina per la data de sol·licitud sinó per la data de la invenció (first to invent vs first to file).

2. Sol·licitud PCT: permet ajornar l'entrada a les oficines nacionals de tots els països subscrits al Tractat PCT fins a trenta mesos després de la data de prioritats. La sol·licitud PCT s'ha de fer en un termini màxim i improrrogable de dotze mesos a partir de la data de prioritats.

3. Publicació: a partir de divuit mesos després de la data de prioritats es publica la primera sol·licitud de patent.

4. Inici dels tràmits a les oficines nacionals: trenta mesos després de la data de prioritats (divuit mesos després de la sol·licitud PCT) cal haver iniciat els tràmits a cada un dels estats on es vol mantenir la patent (o a l'Oficina Europea de Patents en el cas que hi hagi diversos països d'Europa). A tots els països on no s'hagi tramitat la sol·licitud nacional de la patent dins d'aquest termini, la invenció deixarà d'estar protegida i passarà immediatament a ser de domini públic, ja que la primera sol·licitud ja ha estat publicada i, per tant, la invenció deixa de complir el requeriment de novetat.

5. Concessió de les patents nacionals: es fa després dels exàmens de cada una de les oficines on s'ha presentat la sol·licitud. Se solen concedir les patents com a mínim dos o tres anys després d'aquestes sol·licituds. A partir d'aquest moment, per mantenir la patent cal pagar les taxes anuals fixades per les oficines nacionals de patents.

6. Fi de la durada de la patent: vint anys després de la data de sol·licitud (sigui PCT o sol·licitud nacional).

Una estratègia possible per allargar aquest termini és abandonar la patent durant l'any de prioritats (quan encara no és pública) i tornar-la a sol·licitar. Això retarda la data de prioritats i fins i tot pot permetre fer una redacció més bona de la patent, amb els avenços incorporats a la invenció durant aquest període. Aquesta estratègia, però, no està exempta de risc, ja que de la mateixa manera que la patent d'interès és encara secreta n'hi pot haver altres, amb data de prioritats posterior, que encara no estan publicades. Quan s'abandona la patent inicial i es retarda la data de prioritats, podria ser que aquestes altres patents, de les quals no es té notícia, adquireixin una posició avantatjosa. En tot cas, abans de prendre la decisió d'abandonar la patent i tornar-la a presentar, cal informar-se de si hi ha altres equips de recerca que treballen sobre el mateix tema i actualitzar la cerca de documents relacionats, per intentar controlar el risc que es puguin avançar.

3.3 Els inventors i el titular de la patent

Els inventors són els autors del desenvolupament tecnològic que condueix a la invenció. En el moment de declarar qui són els inventors per sol·licitar la patent, és important incloure exclusivament totes les persones que han intervingut directament en la invenció. Aquest punt és especialment important a les patents dels Estats Units, ja que qualsevol error o omisió en la relació d'inventors pot fer que la patent sigui invalidada.

Molt sovint, els inventors han desenvolupat el projecte que ha conduït a la sol·licitud de patent en el marc d'un contracte laboral amb una empresa, una universitat o una institució pública de recerca. En aquests casos, l'empresa o la universitat solen tenir el dret sobre la propietat de la invenció i, per tant, són els titulars de la patent. El titular de la patent cobreix els costos de tramitació de les sol·licituds nacionals i internacionals i té el dret d'establir acords de llicència o cessió amb tercers per a l'explotació comercial de la invenció. En alguns casos, els inventors poden rebre alguna compensació econòmica per part de l'empresa o la universitat, depenent sempre, però, de les seves normatives internes.

3.4 Què cal fer per protegir una invenció?

Quan es desenvolupa un projecte tecnològic orientat a obtenir invencions patentables, hi ha diferents punts que cal tenir en compte per intentar protegir els resultats de la recerca:

Cerca bibliogràfica inicial: com a pas previ a l'inici del projecte és molt convenient fer una cerca bibliogràfica tan àmplia com sigui possible per tal d'esbrinar quin és l'estat de la tècnica en una àrea determinada. Això permetrà estalviar esforços en línies de recerca que ja han estat publicades o patentades i orientar el projecte per intentar que compleixi el requeriment de novetat. Cal tenir en compte, però, que en aquesta cerca no es trobaran totes les sol·licituds de patents que estan en tràmit a les oficines nacionals de patents i que encara no han arribat al divuitè mes des de la seva data de prioritat.

Confidencialitat dels resultats: un cop iniciada la recerca, cal evitar fer cap tipus de comunicació pública dels resultats obtinguts: articles, conferències, informes per a tercers sense acord de confidencialitat, etc. Si ja s'ha fet una publicació de la invenció s'ha perdut la possibilitat de patentar a la gran majoria de països, amb una única excepció: als Estats Units es pot sol·licitar una patent fins a dotze mesos després de la data de publicació.

Manteniment dels registres del laboratori: si es vol demanar una patent als Estats Units és molt important mantenir correctament els registres o els diaris del laboratori, ja que si hi ha conflicte entre dos equips de recerca l'oficina de patents es basarà en la data en què es va fer la invenció per atorgar la prioritat. El manteniment correcte dels registres de laboratori implica tant la qualitat del suport com la claredat i l'objectivitat de les explicacions i el fet que els diaris siguin visats periòdicament per una persona aliena a l'equip d'inventors.

Assessorament per part d'experts en patents: és molt important posar la redacció de la patent i tots els tràmits de gestió a les mans de professionals del sector (oficines de patents). En cas que la recerca s'hagi fet dins de l'àmbit universitari, l'organisme encarregat de les patents de la universitat, l'OTRI o l'Oficina de Transferència de Tecnologia poden assessorar els investigadors inventors sobre la millor estratègia per obtenir la patent i per comercialitzar la invenció.

3.5 Quan s'ha de patentar?

Una altra qüestió que es planteja en un projecte de recerca és quin és el moment més adequat per patentar els resultats obtinguts. Si es retarda la sol·licitud de la patent hi ha el risc que altres competidors presentin una patent sobre el mateix tema amb una data de prioritat anterior. Això complicaria la presentació posterior de la patent i fins i tot pot invalidar-la completament, cosa que provocaria la pèrdua de tota la inversió realitzada fins al moment en el projecte de recerca.

D'altra banda, una sol·licitud prematura, feta abans de poder descriure realitzacions i resultats concrets de la recerca, també pot ser molt perjudicial, ja que no s'obté un dret fort i es dificulta el fet d'obtenir-lo posteriorment. A més a més, el temps que cal per fer tots els desenvolupaments posteriors consumirà part dels vint anys de durada de la patent i, per tant, es reduirà la seva expectativa d'explotació comercial.

En definitiva, en cada cas cal estudiar l'estratègia adequada valorant l'estat del projecte de recerca i l'activitat de possibles competidors.

3.6 Per què s'ha de patentar?

És evident que, després del que hem exposat fins al moment, la sol·licitud d'una patent requereix una inversió econòmica i de temps considerable, no tan sols en tràmits i despeses oficials amb les oficines de patents, sinó també en redacció, traduccions, honoraris dels agents de patents, honoraris dels advocats, etc. Així doncs, per què cal patentar? La patent permet gaudir del monopoli d'un producte en un estat o negociar amb aquest monopoli mitjançant la venda o la llicència de la patent. Quan la inversió necessària per portar un producte o un servei tecnològic al mercat és gran (per exemple, a la indústria farmacèutica, com veurem en el proper capítol) és imprescindible evitar que els competidors puguin copiar el producte i aprofitar-se dels rendiments comercials de la invenció sense invertir-hi en el desenvolupament. La qüestió de fons és la protecció davant de la imitació d'una informació associada a una inversió econòmica. Les patents fomenten el desenvolupament tecnològic mitjançant la divulgació de nova tecnologia i l'estimulació de la R+D a les empreses.

En noves empreses de base tecnològica, les patents són un actiu essencial per a la seva viabilitat. Atès que aquestes empreses rarament tenen els recursos necessaris per portar elles soles els nous productes al mercat, serà vital aconseguir inversors i socis de desenvolupament que aportin aquests recursos. La valoració d'aquestes empreses per part dels inversors es basa, entre altres coses, en les seves patents o llicències, que determinen el seu potencial de mercat. Fins i tot en molts casos, quan els desenvolupaments són tan llargs, el model de negoci de les empreses d'alt contingut tecnològic no es basa a vendre els seus productes directament als consumidors, sinó a vendre o llicenciar les patents a altres empreses més grans que desenvoluparan els productes i els comercialitzaran.

En el cas d'invencions que resulten de projectes de recerca universitaris (o d'altres centres públics), cal destacar que patentar els resultats té un cost mínim -en els primers trenta mesos- i que el fet de llicenciar aquestes patents pot contribuir a incrementar significativament els recursos econòmics destinats a la recerca. A més a més, el fet de sol·licitar una patent no impedeix mai publicar els resultats obtinguts, sempre que es tingui molta cura de fer-ho després de la data de prioritat.

Tanmateix, però, cal advertir que només un petit percentatge de les invencions patentades arriba realment al mercat i permet recuperar les inversions. Cal valorar tan acuradament com sigui possible les expectatives del producte al mercat i estar disposat a abandonar a temps una patent que no serà rendible. El fet de poder presentar la patent nacional i, seguidament, la PCT permet tenir trenta mesos d'exclusivitat sobre la invenció a un cost relativament baix. Durant aquest període, cal estudiar a fons el possible mercat del producte i fer aquesta valoració, per tal de decidir amb el màxim d'informació possible si se seguiran les vies nacionals i en quins països.

4.1 Etapes del desenvolupament

En aquest capítol presentem un resum de les etapes que habitualment es duen a terme durant el desenvolupament de nous productes farmacèutics, ja que, com veurem, aquest procés determina la valoració i l'estructura dels acords de llicències de patents.

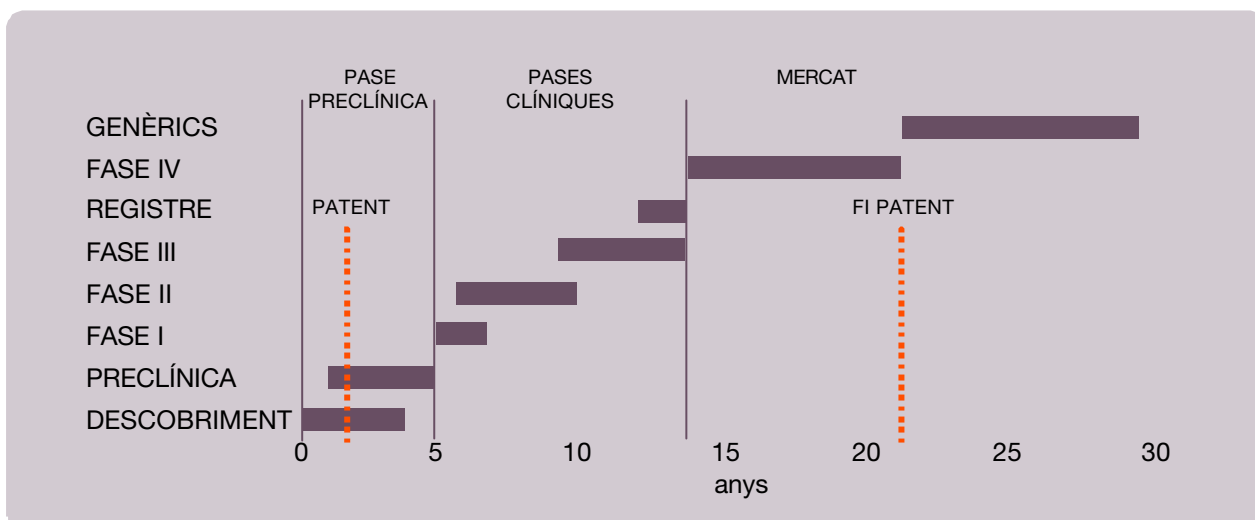
El procés de desenvolupament de nous productes farmacèutics té per objectiu garantir l'efectivitat i la seguretat dels nous medicaments que surten al mercat. Durant aquest procés es fan nombrosos estudis i proves que permeten verificar l'efectivitat del producte, mesurar-ne la possible toxicitat, establir la dosi òptima per al tractament i conèixer els efectes secundaris d'aquest tractament.

El procés de desenvolupament ha anat evolucionant durant el darrer segle, a mesura que els requeriments de seguretat i efectivitat dels productes farmacèutics s'han anat incrementant. Avui dia, el desenvolupament d'un nou producte farmacèutic pot durar generalment de deu a quinze anys i el seu cost estimat està a l'entorn dels 645 milions d'euros⁸ (aproximadament, 270 milions abans d'entrar a fase clínica i uns 375⁹ per a les fases clíniques per molècula aprovada). Es calcula que, de cada 10.000 noves molècules descobertes, només una superarà tots els tests necessaris fins a arribar al mercat.

Dins del procés d'innovació que porta al llançament de nous fàrmacs al mercat, podem distingir tres grans etapes. La primera és la **fase preclínica**, que es divideix en una etapa de recerca bàsica i una altra etapa de desenvolupament, que permetrà seleccionar quins productes són els més adequats per passar als estudis en humans. La segona gran etapa es compon de les **fases clíniques**, on es fan tots els estudis de seguretat i efectivitat del producte en humans. Finalment, la tercera etapa, **post market** o fase clínica IV, són els estudis realitzats amb el producte quan ja és comercial i, per tant, s'administra a un gran nombre de persones:

8. Les xifres de cost de desenvolupament de nous productes farmacèutics varien molt depenent dels productes, de les companyies que els desenvolupen i fins i tot dels mètodes de càlcul i valoració d'aquests costos. Les dades que es donen en aquesta guia només pretenen donar un ordre de magnitud del que poden ser aquests costos, però en cap cas no poden substituir una estimació més acurada per a la valoració de la patent d'un nou producte en concret.

9. DiMasi, J.A.; Hansen, R.W.; Grabowski, H.G. (2003), The price of innovation: new estimates of drug development costs, Journal of Health Economics 22, 151-185.



A continuació es descriuen més detalladament aquestes etapes:

1. Fase preclínica: és la primera etapa de recerca que servirà per seleccionar un producte actiu davant d'una diana terapèutica determinada. Aquest candidat haurà de passar una sèrie d'estudis posteriors abans d'arribar a ser assajat en humans. Durant aquesta etapa, es presenta la patent del producte i, per tant, queda fixada la data de prioritat a partir de la qual la vida de la patent és de vint anys.

Dins d'aquesta etapa, els passos més importants són:

- **Recerca de nous productes amb activitat determinada:** el primer que cal fer és establir una diana terapèutica o el mecanisme d'acció d'una patologia determinada. Seguidament es poden utilitzar diferents mètodes de disseny de fàrmacs per obtenir un conjunt de molècules actives. Habitualment es fan servir tècniques de química combinatòria que poden arribar a produir més de 100.000 molècules per a una aplicació determinada.
- **Estudis preliminars:** es fan alguns tests biològics per determinar l'activitat dels candidats, basada en el mecanisme d'acció de la patologia escollida, i també tests dissenyats per establir algunes dades toxicològiques preliminars. Aquests estudis permeten decidir quins dels productes obtinguts a la fase anterior passaran a l'etapa següent de desenvolupament.
- **Estudis preclínics:** són estudis in vitro i in vivo (amb sistemes aïllats o amb animals de laboratori) per tenir unes primeres dades d'activitat biològica, d'activitat terapèutica i de seguretat d'un producte. Aquesta etapa pot durar de tres a quatre anys, i finalment només s'iniciaran les fases clíniques per a un nombre de molècules entre dotze i divuit de cada 10.000 assajades.

- **Desenvolupament de síntesi:** es desenvolupa un mètode industrial per a l'obtenció del principi actiu seleccionat, d'acord amb la normativa ICH i en un entorn de BPL o BPF (bones pràctiques de laboratori o de fabricació). És important que el mètode sigui repetible i que garanteixi una qualitat constant del producte obtingut, ja que qualsevol canvi en la qualitat del producte pot afectar el seu perfil de toxicitat. Aquesta etapa es pot allargar fins més enllà de l'inici de la fase clínica I.
- **Desenvolupament galènic:** cal determinar la formulació del principi actiu amb els excipients i els additius necessaris i la forma d'administració als pacients (comprimat, injectables, pegats, etc.). També en aquest cas es desenvolupa un mètode industrial per a l'obtenció del fàrmac, d'acord amb la normativa ICH i en un entorn de BPL o BPF (bones pràctiques de laboratori o de fabricació). Igual que en el cas anterior, cal garantir que s'obtindrà un producte farmacèutic amb una qualitat constant i cal garantir també que el producte té l'estabilitat necessària perquè es pugui manipular i emmagatzemar en el futur. Aquesta etapa també es pot allargar fins més enllà de l'inici de la fase clínica I, tot i que convé fixar la formulació en etapes inicials del desenvolupament.

2. Fases clíniques: les fases clíniques són el conjunt d'estudis que es fan amb el producte en voluntaris humans. Aquests estudis s'han de realitzar en un entorn de BPC (bones pràctiques clíniques) i d'acord amb els estàndards de les agències dels països que han d'autoritzar el registre del medicament, com, per exemple, la Food and Drug Administration (FDA), als Estats Units, i l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), a la Unió Europea. Malgrat que les normatives tenen molts punts en comú, cal complir la legislació de tots els països on es vol comercialitzar finalment el fàrmac. Les fases clíniques poden durar entre cinc i vuit anys i són l'etapa més costosa del desenvolupament.

- **Fase clínica I: aquest és el primer estudi amb humans.**

En aquesta etapa es fa una determinació inicial del rang de dosi d'un producte que es pot administrar per tenir algun efecte biològic sense causar perjudici a la salut. També s'estudia el nivell del producte i dels seus metabòlits potencials en sang i sistema excretor, com també el perfil de metabolisme i excreció.

Hi participen generalment entre deu i vint voluntaris, normalment sans.

Durada: d'uns mesos a un any.

De mitjana, dues de cada tres noves molècules superen aquesta fase.

· Fase clínica II

En aquesta etapa es fa el que hom anomena la "prova de concepte": es compara l'efectivitat del nou producte amb un placebo i amb el tractament estàndard de la malaltia. La prova de concepte és clau en la valoració del nou producte, ja que determina fins a quin punt aquest fàrmac és efectiu contra la patologia estudiada i, per tant, si representa una millora sobre altres productes existents al mercat.

Es busca la dosi òptima del tractament i es documenten els efectes secundaris.

Les proves se solen fer amb el sistema "cegament doble", és a dir, ni els metges que administren el tractament ni els malalts no saben fins al final de l'estudi qui pren un producte o l'altre, per tal d'evitar valoracions subjectives dels efectes produïts pel fàrmac.

Hi participen generalment entre 100 i 500 malalts voluntaris. Els estudis solen ser multicèntrics (en més d'un centre sanitari) i sovint es fan també en diversos països.

Durada: de dos a tres anys.

Una de cada tres noves molècules supera aquesta fase.

· Fase clínica III

Es verifica l'efectivitat i els efectes secundaris amb més individus i a un termini més llarg.

Es determina definitivament la dosi òptima de tractament.

Es valora la compatibilitat del medicament amb altres tractaments.

Hi participen generalment entre 1.000 i 3.000 voluntaris afectats per la malaltia objectiu. Alguns dels individus poden seguir simultàniament algun altre tractament no relacionat. Els estudis són multicèntrics i sovint es fan en diversos països.

Durada: de tres a quatre anys.

Quatre de cada cinc noves molècules superen aquesta fase.

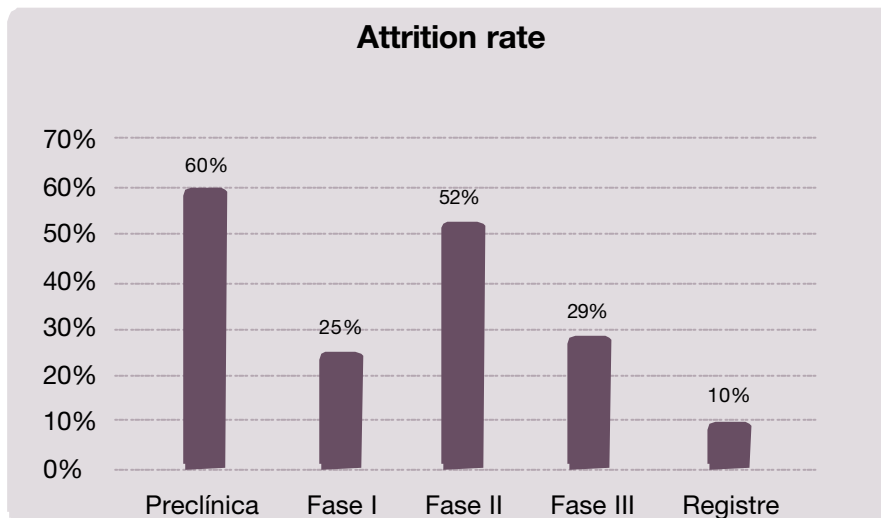
Un cop realitzada la fase clínica III cal presentar la sol·licitud de registre a les diferents agències estatals que han d'aprovar la comercialització del nou fàrmac. En el cas dels Estats Units (el mercat farmacèutic més gran), l'agència de registre és la Food and Drug

Administration (FDA) i la sol·licitud que cal presentar és la New Drug Application (NDA). El tràmit de revisió dura entre un i dos anys.

3. Fase clínica IV: aquests estudis es realitzen quan el producte ja ha sortit al mercat i permeten verificar l'eficàcia i la seguretat a llarg termini, com també la interacció amb altres medicaments, els possibles nous efectes indesitjables o les noves indicacions per al mateix fàrmac.

Tal com hem vist, donada la durada dels assaigs, el temps de comercialització d'un producte patentat pot ser com a màxim de vuit anys, en cas que no hi hagi hagut cap inconvenient que n'hagi allargat els estudis. Això significa que qualsevol retard en el desenvolupament del producte redueix el període de comercialització i, per tant, afecta greument la valoració econòmica de la patent d'un nou producte farmacèutic.

Un factor molt important a l'hora de valorar econòmicament una patent és la proporció de productes que es desestimaran abans d'arribar al mercat (en anglès, drug attrition rate). Tot i que aquesta ràtio és difícil de precisar, ja que depèn de molts factors com ara l'àrea terapèutica objectiu i l'empresa que fa els estudis, podem considerar les xifres aproximades següents:¹⁰



En conseqüència, de totes les molècules que se sintetitzen als laboratoris de recerca, molt poques arriben realment al mercat:

Noves molècules sintetitzades	8.000 - 10.000
Molècules que entren a tests preclínic	40
Molècules que entren a fase clínica I	16
Molècules que entren a fase clínica II	6,4
Molècules que entren a fase clínica III	2,6
Molècules arriben al mercat	1

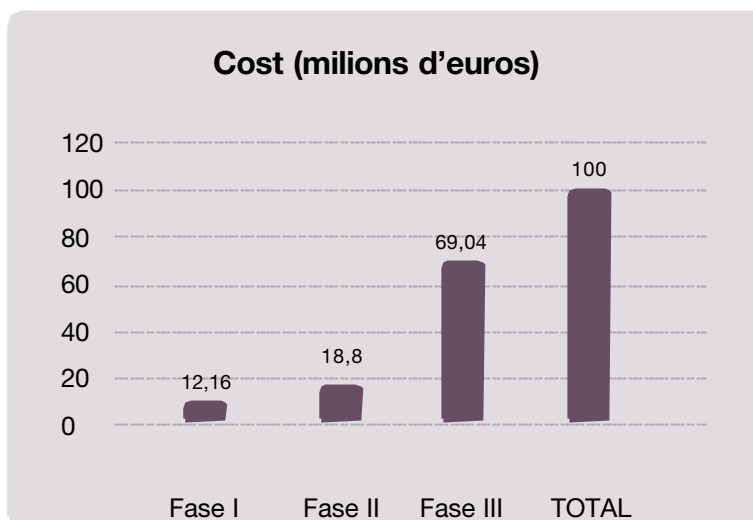
Hi ha diverses conseqüències que es deriven d'aquesta proporció. D'una banda, el risc del projecte és molt alt en les etapes inicials (tests preclínic, fase I), cosa que fa que les inversions en aquestes etapes siguin molt incertes. D'altra banda, la fase clínica II, quan es realitza la prova de concepte del medicament, és la que marca significativament la reducció del risc i, per tant, l'increment de valor del projecte. Finalment, la fase clínica III, malgrat que té un cost molt elevat, té un risc menor. Com veurem en capítols posteriors, aquests aspectes condicionen l'estructura dels acords de llicència, a més de la valoració dels projectes segons el seu estat de desenvolupament.

4.2 Cost del desenvolupament

Resulta molt complex donar dades precises sobre el cost del desenvolupament d'un nou producte, ja que, un altre cop, aquest cost varia depenent de l'àrea terapèutica objectiu, dels estudis que es facin a les fases preclíniques, de les dificultats que puguin sorgir en un projecte determinat, etc. Tot i així, es poden donar algunes mitjanes de la indústria, naturalment subjectes a una gran variabilitat per a un cas concret.

Les despeses preclíniques es valoren en general d'una manera agregada, ja que no es poden assignar específicament a una molècula sinó a un projecte, i després es distribueixen entre totes les molècules que surten al mercat. De mitjana es considera que, per cada nou producte que surt al mercat, calen uns 270 milions d'euros en despeses preclíniques (aproximadament, 340 milions de dòlars).

Quant a les despeses de les fases clíniques, es poden trobar algunes dades de cost de cada estudi, encara que també són dades aproximades:



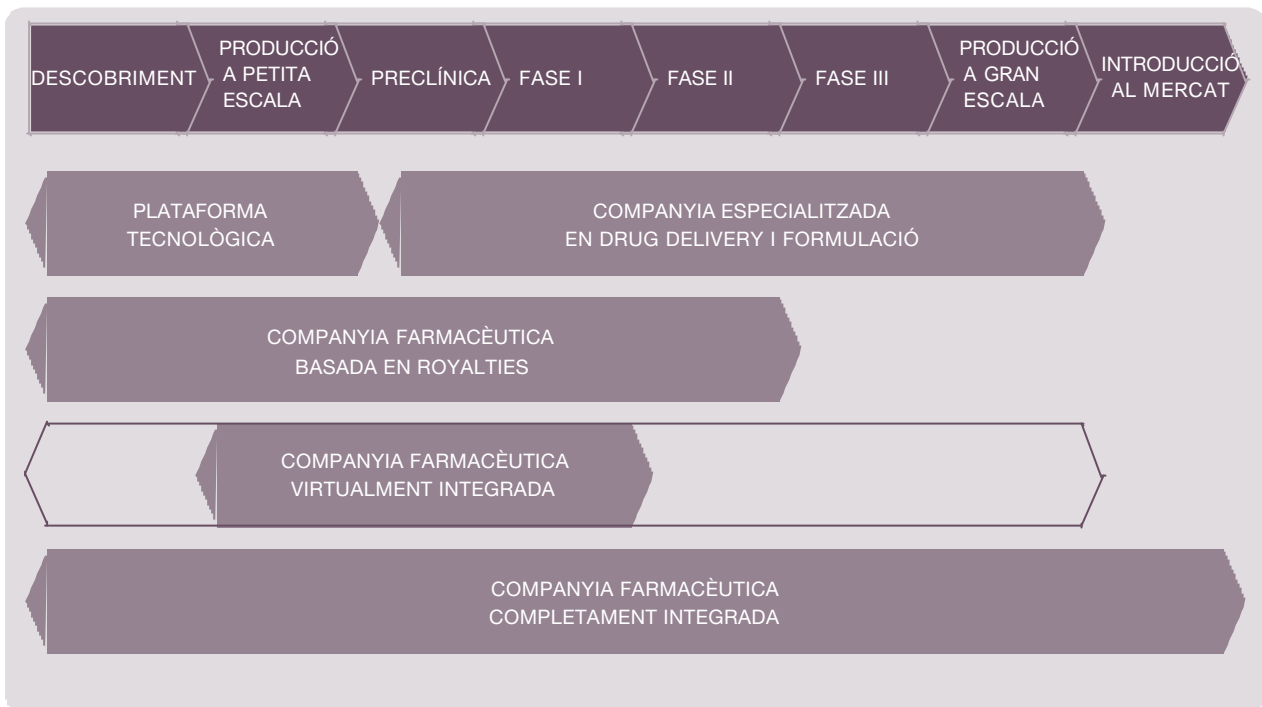
També en aquest cas cal considerar que aquest cost correspon a cada estudi realitzat per a cada nou producte, però, tenint en compte l'estadística de caiguda de productes, el cost total per molècula aprovada és molt més alt (uns 375 milions d'euros o 470 milions de dòlars).

4.3 Models de negoci a la indústria farmacèutica

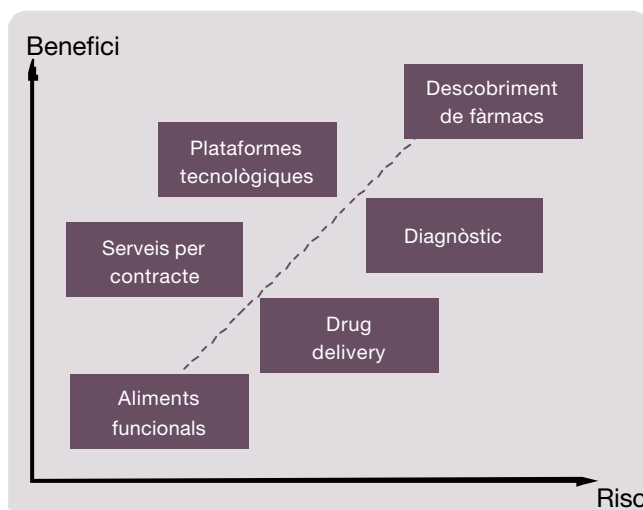
Donada la dimensió econòmica, financera i fins i tot humana dels projectes de desenvolupament de fàrmacs hi ha només unes poques companyies farmacèutiques (no més de vint a tot el món) que tenen els recursos necessaris per portar a terme aquests projectes de principi a fi. D'altra banda, el fet que els processos que es realitzen per desenvolupar nous medicaments estan clarament tipificats i descrits permet a altres companyies més petites especialitzar-se en temes concrets dins del sector farmacèutic.

Una primera gran classificació dels models de negoci distingeix entre empreses de serveis i empreses "de productes". Les primeres s'especialitzen en algun dels serveis requerits per al desenvolupament: desenvolupament de vies de síntesi de productes, externalització de fabricacions de principi actiu o fórmules farmacèutiques, realització d'assaigs clínics, etc. Les segones es dediquen pròpiament al descobriment i el desenvolupament de nous fàrmacs, tenint en compte que no totes abasten tot el cicle de desenvolupament, sinó que moltes arriben només a un cert nivell i busquen un llicenciatari que acabi el procés i llanci el producte al mercat.

En el gràfic següent veiem una classificació dels diferents models d'empreses segons la part del cicle de desenvolupament en la qual s'especialitzen:



Una altra manera de classificar els models d'empreses del sector biotecnològic o farmacèutic és d'acord amb el seu risc i l'expectativa de retorn (des del punt de vista financer).¹¹



11. En tot cas, la valoració de cada tecnologia i cada companyia s'ha de fer de manera individualitzada, considerant el seu potencial de mercat.

Les empreses d'aliments funcionals dissenyen additius per a alimentació amb propietats beneficioses per a la salut. En l'entorn legal actual no està del tot definit quins requeriments d'efectivitat i de seguretat ha de tenir un producte per ser comercialitzat com a aliment funcional. Tot i que probablement aquesta situació evolucionarà els propers anys, actualment es requereix molta menys inversió per desenvolupar un d'aquests productes que no pas un producte farmacèutic.

Les empreses especialitzades en drug delivery treballen en el desenvolupament de nous sistemes per a l'administració dels principis actius. La innovació en aquestes tecnologies és molt menys costosa que el desenvolupament d'un nou producte farmacèutic, i la seva aplicació és relativament ràpida. Això redueix el risc i l'expectativa de benefici del producte.

Els serveis per contracte, com s'ha indicat més amunt, agrupen totes aquelles companyies que externalitzen alguna part del procés de desenvolupament, típicament el disseny o l'escalat de síntesi, el desenvolupament galènic o la realització total o parcial d'estudis toxicològics o clínics.

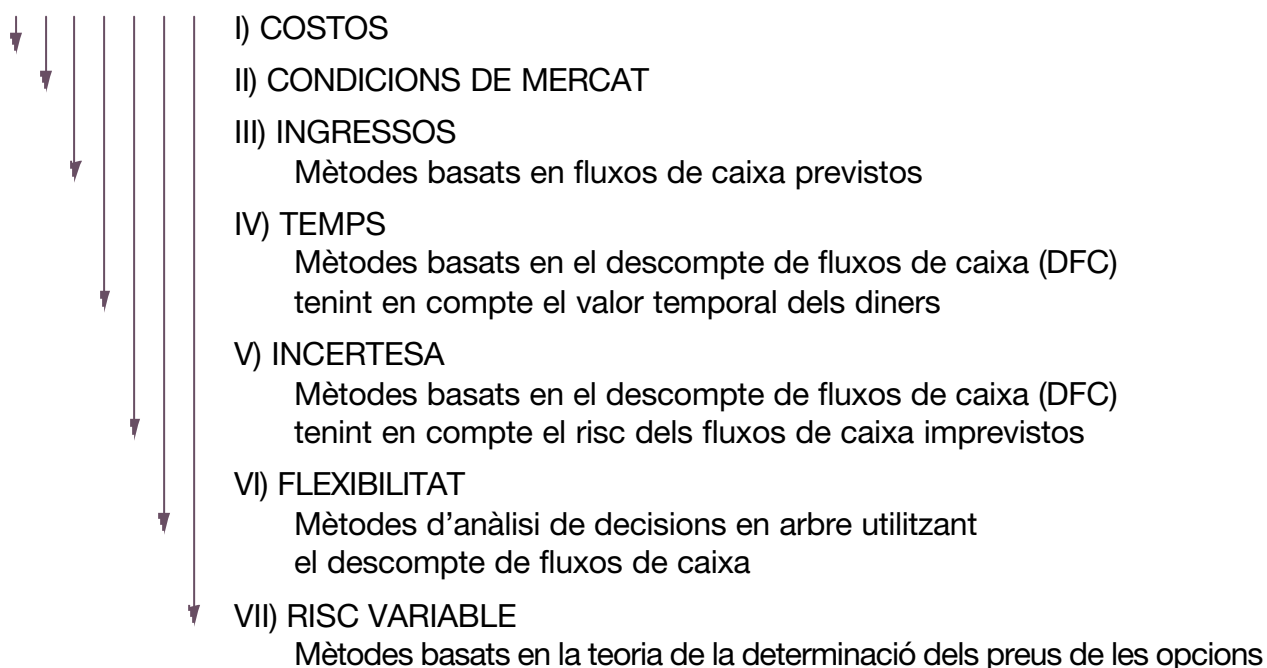
Les plataformes tecnològiques són empreses que tenen tecnologies pròpies (normalment protegides per patent o com a secret industrial) que contribueixen al descobriment de nous fàrmacs i solen especialitzar-se només en aquesta part del cicle de desenvolupament, tal com s'ha vist en el gràfic anterior. En alguns casos, aquestes empreses també poden vendre serveis basats en la seva tecnologia que incideixen en el desenvolupament total d'altres productes, ja sigui reduint-ne el cost o bé el temps.

Les companyies de diagnòstic apliquen noves tecnologies al desenvolupament de mètodes per detectar una malaltia. En aquest cas, malgrat que l'expectativa de vendes pot ser molt alta, el risc es determina pel cost de la recerca requerida, que pot arribar a ser molt elevat.

Finalment, les companyies amb més potencial però també amb més risc són les que es dediquen al descobriment de nous fàrmacs. Com es pot veure en el gràfic anterior, no totes aquestes companyies assumeixen tot el cicle del desenvolupament, sinó que la seva estratègia habitual és desenvolupar els productes fins a un cert moment (que pot ser la fase preclínica o alguna de les fases clíniques) i, aleshores, buscar un llicenciatari que finalitzi el desenvolupament i comercialitzi el producte. D'aquesta manera, l'empresa pot distribuir els seus recursos financers entre diversos projectes de recerca i intentar controlar el risc.

En aquest capítol presentem els mètodes de valoració econòmica de patents. Es tracta de mètodes generals que habitualment s'apliquen a la valoració financera de tot tipus de projectes d'inversió. El fet de tenir una patent sobre una invenció permet desenvolupar un projecte en el qual s'invertiran una sèrie de fluxos econòmics per portar un producte al mercat i, posteriorment, s'obtindran uns certs retorns. Es tracta, per tant, d'un projecte d'inversió a llarg termini que requereix mètodes financers per ser valorat.

Cada un dels mètodes de valoració descrits a continuació implica una consideració de factors afegits sobre l'anterior. D'aquesta manera, els mètodes de valoració basats en el cost només tenen en compte els diners invertits fins al moment de llicenciar la patent. A continuació, els mètodes basats en el mercat incorporen la consideració d'altres transaccions comparables que s'hagin portat a terme. Els mètodes basats en els ingressos incorporen una estimació més realista de les possibilitats del projecte de generar beneficis en el futur i la valoració temporal dels ingressos futurs. Dins d'aquests mètodes, el mètode d'anàlisi de decisions en arbre i la simulació de Montecarlo permeten una valoració més sofisticada dels diferents escenaris que es poden produir en el futur i el seu risc. Finalment, el mètode basat en opcions reals considera, a més a més, la flexibilitat del gestor per prendre decisions sobre el desenvolupament futur del projecte.



Un factor clau per a la valoració acurada d'una patent és la qualitat de les dades que utilitzem per calcular-la. El millor mètode donarà un resultat poc fiable (o clarament incorrecte) si s'utilitzen dades poc acurades o mal estimades. Obtenir, doncs, unes expectatives acurades de costos o unes previsions de vendes raonables tindrà molta importància per a un bon càlcul del valor de la patent. Evidentment, obtenir aquesta informació de qualitat pot ser difícil i pot tenir un cost relativament alt -en el capítol 5, a l'apartat sobre l'estudi de mercat, es comenta més a fons quines poden ser les fonts per trobar aquesta informació. En tot cas, és molt important poder accedir al consell de persones expertes en un determinat mercat o en una tecnologia en concret que puguin donar una opinió sobre si les xifres amb les quals es treballa i els resultats obtinguts són relativament versemblants.

Finalment, atès que cap dels mètodes no pot donar una valoració completament certa del projecte (ja que el que hom intenta és, en definitiva, predir el futur), és recomanable utilitzar més d'un mètode per tal de fixar un espai de negociació raonable; és a dir, arribar a definir un valor mínim acceptable per a la patent i un valor màxim que seria desitjable aconseguir.

5.1 Mètodes basats en el cost

Els mètodes basats en el cost són els mètodes de valoració de patents més bàsics. Es basen en la idea que el valor de la patent correspon a les despeses que s'han fet per accedir a la invenció i als drets de protecció corresponents.

L'aproximació més bàsica té en compte només el cost de tenir i mantenir els drets de propietat industrial i intel·lectual. Aquest mètode no té en compte els futurs ingressos per l'explotació de la invenció ni els costos de recerca i desenvolupament que han precedit la invenció. Tampoc no dóna una idea clara del valor d'una patent, perquè intuïtivament no hi ha una correlació entre les despeses per mantenir una patent i el valor global de la invenció.

Una altra aproximació descrita d'aquest mètode consisteix a comptabilitzar els costos de manteniment de la patent i els costos de recerca i desenvolupament. És clar que els costos de recerca i desenvolupament contribueixen al valor global d'una invenció, però és més important tenir en compte els ingressos que pot generar la comercialització de la invenció.

En aquests mètodes basats en el cost no es tenen en compte els futurs ingressos derivats de l'explotació de la patent i, per tant, la fiabilitat i la utilització d'aquests mètodes són molt limitades. Només s'utilitzen en determinats sistemes de comptabilitat (basats en

costos històrics) o quan alguns sistemes tributaris ho requereixen. En general, aquests serien mètodes de valoració massa senzills i que no permeten per si sols prendre decisions. Tot i així, és recomanable fer un càlcul de tots els costos invertits en el desenvolupament del projecte (incloent una visió global i completa dels recursos emprats) per tal d'establir el mínim absolut de valoració, per sota del qual no es pot llicenciar, ja que es perden diners.

5.2 Mètodes basats en el mercat

L'objectiu dels mètodes basats en el mercat és valorar un bé, estudiant el preu d'altres actius comparables que hagin estat comercialitzats entre diferents parts en un mercat prou líquid. Per exemple, aquest mètode s'utilitza habitualment per taxar un pis o un cotxe: atès que el mercat d'aquests productes és prou actiu, es poden trobar transaccions on s'han venut pisos o cotxes comparables i es pot utilitzar el preu d'aquestes transaccions per extrapolar el valor d'altres béns similars.

És important remarcar que per poder utilitzar aquest mètode és una condició necessària la liquiditat del mercat. Si en un sector determinat hi ha poques transaccions, no és possible saber si aquestes transaccions reflecteixen acords equilibrats entre les parts o cada una és una situació singular que no permet extrapolar el valor dels actius.

Per tal d'aplicar aquest mètode per valorar una patent, caldria trobar transaccions comercials comparables i recents, cosa que normalment resulta molt difícil. Un dels problemes habituals és que no es coneix públicament el valor de les llicències de patents que es produeixen entre dues empreses. D'altra banda, hi ha relativament poques transaccions en aquesta àrea per considerar que els seus preus són representatius, i finalment hi ha el risc que la comparació no estigui prou justificada, perquè les tecnologies no siguin realment comparables (o per qualsevol altre factor).

Més concretament, és difícil aplicar aquests mètodes al sector de la biomedicina, ja que no hi ha un mercat ben establert per a cada tipus de fàrmac o de tecnologia. D'altra banda, és difícil accedir a les dades de transaccions de molècules comparables. És encara més difícil trobar una transacció comparable: com decidim que una molècula és comparable a una altra? Com podem saber que el comportament en el mercat d'aquests dos fàrmacs serà realment similar?

En resum, els mètodes de valoració basats en el mercat, igual que els basats en el cost, encara que poden ser relativament senzills d'utilitzar, no proporcionen respostes prou pre-

cises i, per tant, deixen molt a desitjar com a mètodes rigorosos i objectius per calcular el valor d'una patent. Igual que en el cas anterior, però, cal intentar aplicar aquest mètode en la mesura que sigui possible, ja que conèixer la realitat del mercat permet valorar si les pròpies expectatives pel que fa al preu de la llicència són raonables o no.

5.3 Mètodes basats en els ingressos

Intuïtivament, es pot veure que el valor d'una patent no depèn només dels diners invertits per obtenir-la, sinó també del potencial que té de produir beneficis en el futur (a través de la comercialització de la invenció). És a dir, els mètodes de valoració basats en el cost poden millorar incloent almenys alguna predicció dels futurs ingressos derivats de la comercialització de la patent i, per tant, una apreciació del valor de la patent, i no tan sols del seu preu de mercat o del seu cost. Aquesta millora implicarà inevitablement fer algunes prediccions sobre futurs fluxos de caixa, és a dir, sobre els diners que cal invertir per portar la invenció al mercat i els diners que l'empresa espera ingressar gràcies a la venda del producte, distribuïts en el temps.

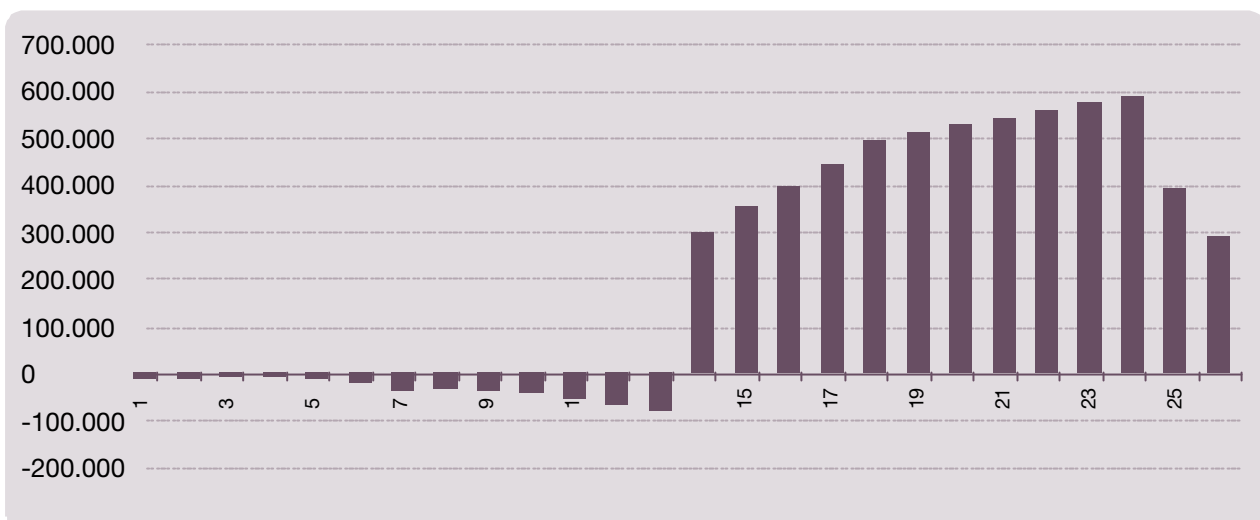
Per exemple, suposem que volem calcular el valor de la patent d'un nou fàrmac. El primer que cal fer és una previsió dels costos de desenvolupament de la fase preclínica i les fases clíniques i, seguidament, una previsió dels ingressos de vendes a partir de l'entrada al mercat del producte.

Les prediccions dels futurs ingressos es fan tenint en compte la mida de mercat, l'evolució del mercat, la taxa de penetració i el preu per unitat. Si es coneixen aquests paràmetres, els fluxos de caixa futurs poden ser relativament fiables. Quan aquests paràmetres són difícils de saber, les vendes es poden estimar per extrapolació. Els ingressos futurs un cop el fàrmac es comercialitzi són generalment una estimació generada extrapolant dades de fàrmacs que ja s'estan comercialitzant i un estudi de mercat complet.

En definitiva, el projecte es pot representar com un conjunt de fluxos de caixa distribuïts al llarg del temps:

Fases de la vida del producte	Any	Euros
Preclínica	0	4.500
	1	4.500
	2	4.500
Sol·licitud patent	3	4.500
Fase I	4	8.000
	5	10.000
Fase II	6	17.000
	7	19.000
	8	22.000
Fase III	9	55.000
	10	63.000
	11	77.000
	12	87.000
Sortida al mercat	13	300.000
	14	351.000
	15	403.000
	16	452.088
	17	497.297
	18	532.108
	19	542.750
	20	553.605
	21	564.677
	22	575.970
Final patent	23	587.490
	24	411.243
	25	287.870

Durant els primers anys del projecte (fins al dotzè any), els fluxos negatius corresponen a les despeses realitzades per al desenvolupament del fàrmac. A partir de la sortida al mercat i mentre el producte està protegit per la patent, les vendes creixen exponencialment. Finalment, quan la patent expira el producte esdevé un genèric i, per tant, les vendes baixen ràpidament. Aquest cicle de vida d'un projecte se sol representar gràficament (fluxos de caixa d'acord amb el temps):



Com ja s'ha esmentat més amunt, la qualitat de les dades que es fan servir per valorar els projectes afecta decisivament la fiabilitat dels resultats obtinguts. Evidentment, elaborar les prediccions dels fluxos de caixa d'un projecte no sol ser una tasca senzilla i sovint caldrà recórrer a fonts ben documentades i al consell d'experts per intentar millorar-les (vegeu el capítol 5).

No obstant això, encara que hom intenti obtenir la millor previsió de despeses i ingressos possible, aquestes dades sempre tenen un cert marge d'incertesa, que augmenta com més llunyana és la dada de la previsió respecte al moment actual: és més difícil fer una previsió acurada d'ingressos d'aquí a vint anys que una previsió de despeses de l'any que ve. Per tant, només quan tenim en compte els elements del temps i la incertesa en els futurs fluxos de caixa, com passa en els mètodes convencionals de descompte de fluxos de caixa, comencem a treballar amb mètodes de valoració amb fonaments teòrics sòlids.

Els mètodes basats en els ingressos són els mètodes més utilitzats per valorar patents. Aquests mètodes ens permeten incloure simultàniament els paràmetres temps, cost i risc. Els tres mètodes que s'exposen a continuació són els més utilitzats per valorar patents.

5.3.1. Mètodes basats en el descompte de fluxos de caixa

Els mètodes de valoració basats en el descompte de fluxos de caixa tenen en compte dos factors clau: el valor dels diners al llarg del temps i, fins a un cert punt, el risc en la predicció dels fluxos de caixa futurs. Aquests dos factors corresponen a dos principis financers fonamentals: d'una banda, un euro avui val més que un euro demà i, d'altra banda, un euro segur val més que un euro amb risc.

La pèrdua de valor dels diners al llarg del temps es justifica perquè un euro avui es pot invertir per començar a obtenir rendiments immediatament. Intuitivament, si una persona inverteix avui un euro en un projecte, al cap d'un any espera obtenir una quantitat superior, és a dir:

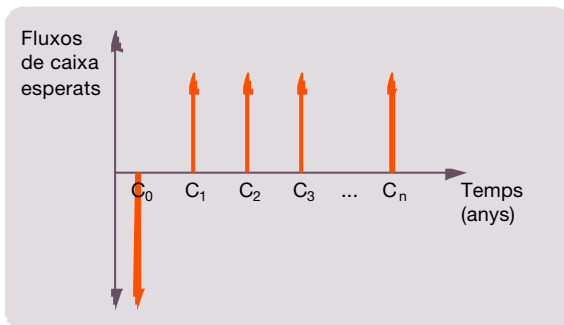
$$1 \times (1+r) \text{ euro}$$

A la inversa, si la quantitat que espera obtenir d'aquí a un any és un euro, el màxim que algú estaria disposat a invertir avui és:

$$1 / (1+r) \text{ euro}$$

Aquesta quantitat és el valor actual d'un euro a una taxa de rendibilitat r . La taxa de rendibilitat és la recompensa que l'inversor exigeix per l'acceptació d'un pagament ajornat. Aquesta taxa de rendibilitat s'anomena taxa de descompte o cost d'oportunitat del capital.

Suposem ara un projecte que requereix la inversió inicial d'un capital C_0 i que genera uns fluxos de caixa anuals en el futur de $C_1, C_2, C_3 \dots C_n$:



Per calcular el valor actual d'aquesta sèrie de fluxos de caixa futurs, descomptem els cobraments futurs esperats a una taxa de descompte determinada:

$$VA = C_1/(1+r)^1 + C_2/(1+r)^2 + C_3/(1+r)^3 + \dots C_n/(1+r)^n$$

En general:

$$VA = \sum C_t / (1+r)^t$$

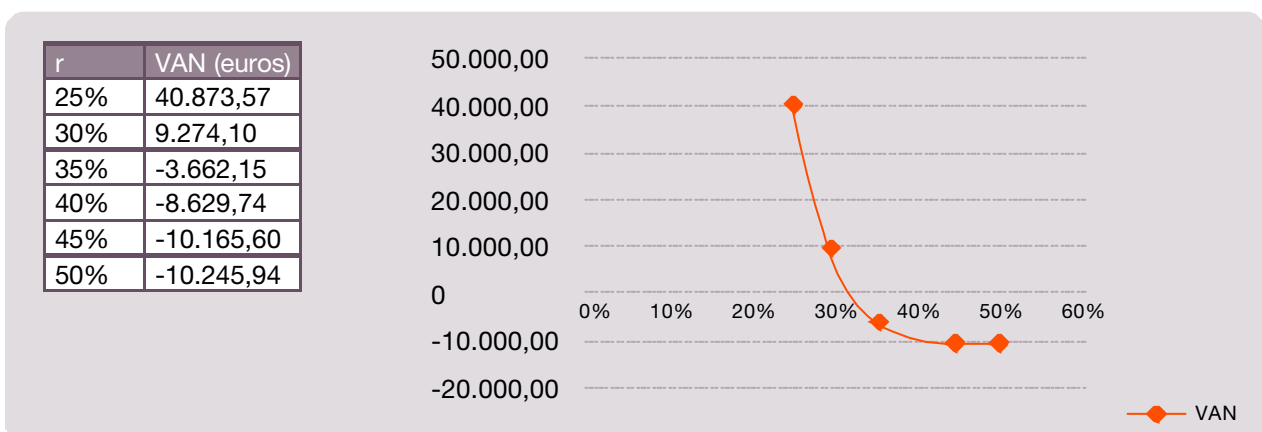
El valor actual net es calcula sumant al valor actual el flux de tresoreria del període 0 (que normalment és negatiu):

$$VAN = C_0 + VA = C_0 + \sum C_t / (1+r)^t$$

Un altre aspecte important de la valoració utilitzant el mètode de descompte de fluxos de caixa és l'elecció de la taxa de descompte (o de taxa de rendibilitat), r . Com s'ha dit anteriorment, la taxa de rendibilitat és la recompensa que l'inversor exigeix per l'acceptació d'un pagament ajornat, però com es calcula aquest valor? Ara cal recordar el segon principi financer fonamental esmentat inicialment: un euro segur val més que un euro amb risc. És a dir, com més risc té una inversió, més alta és la rendibilitat esperada pels inversors i, per tant, més alta és la taxa de descompte. En general, els fluxos de caixa es descompten a la taxa de rendibilitat que ofereix una inversió de risc comparable (per exemple, una inversió en un projecte dins del mateix sector, en el mateix grau de desenvolupament, etc.).

Per a una empresa establerta està ben acceptat que la taxa de descompte que s'utilitzarà és la mitjana ponderada del cost del capital (anomenat en anglès Weighted Average Cost of Capital, WACC) de l'empresa que desenvolupa el projecte. La mitjana ponderada del cost del capital correspon a la suma dels rendiments requerits per cada una de les fonts de finançament de l'empresa: capital i passiu. Per a empreses farmacèutiques, aquest valor està al voltant del 13 % (+/- 5 %). Cal considerar, però, que invertir en el desenvolupament d'un nou fàrmac concret (o d'una nova invenció de qualsevol altre sector) té més risc que invertir en una empresa que té més productes en diferents graus de desenvolupament i maduresa al mercat. Per tant, per valorar una patent en concret es fan servir valors de r més alts que els valors mitjans del sector farmacèutic. Un exercici molt recomanable és calcular diversos valors actuals nets per a un projecte depenent de diverses taxes de descompte. D'aquesta manera, es pot observar en quina mesura el projecte és sensible a la variació de r i plantejar-se amb quins escenaris de càlcul treballa l'altra part.

Si tornem a l'exemple de desenvolupament d'un fàrmac proposat anteriorment, podem veure el resultat de descomptar els fluxos de caixa del projecte utilitzant diferents valors de r :



Com més allunyats en el temps estan els valors de capital per descomptar, menys pes tenen, ja que el factor de multiplicació $1/(1+rt)^t$ fa que els valors siguin menors quan t és més gran. A la pràctica, això implica que els costos de desenvolupament elevats penalitzen molt els projectes, mentre que el volum de vendes previstes ha d'augmentar significativament per tal d'incrementar el VAN del projecte.

Els mètodes basats en el descompte de fluxos de caixa (DCF) s'utilitzen sovint per valorar patents, tant pel fet que recullen tota la informació disponible sobre la vida del projecte com per la seva senzillesa (com hem vist, només cal un full de càlcul per descomptar els fluxos de caixa previstos).

Tot i així, al sector de la biotecnologia, aquests mètodes no tenen en compte un factor important: el risc de fracàs a cada etapa de desenvolupament d'un nou producte farmacèutic. Com hem explicat anteriorment, el risc en el càlcul del descompte de fluxos de caixa s'inclou a través de la taxa de descompte (r), però aquest risc no es pot ajustar a cada etapa del procés de desenvolupament d'un nou fàrmac, mentre que, com s'ha explicat en el capítol 3, un fàrmac que es trobi a la fase III té més probabilitat d'arribar al mercat que un altre que estigui a la fase I.

5.3.2. Mètodes d'anàlisi de decisions en arbre (DTA)

A més dels problemes de seleccionar les taxes de descompte apropiades pel risc associat amb cada etapa de la vida d'una patent i els de calcular els possibles fluxos de caixa que poden tenir lloc en el futur, hi ha un tercer problema amb els mètodes de descompte de fluxos de caixa simples. Aquests mètodes no tenen en compte les diferents alternatives que tenen els directors d'un projecte o, en el cas que ens ocupa, una patent. Per exemple, en diferents etapes de la vida de la patent o la sol·licitud es pot decidir deixar-la caducar o abandonar-la. Després de l'aplicació inicial, hi ha l'opció d'estendre la patent per la via de PCT i, posteriorment, fer les sol·licituds nacionals corresponents, com s'ha explicat en el capítol 2.

Quan el nombre d'alternatives és limitat i aquestes alternatives per a les decisions de direcció només es presenten en moments determinats, es poden utilitzar mètodes d'anàlisi de decisions en arbre (DTA). Aquests mètodes s'han de basar en l'anàlisi del descompte de fluxos de caixa dels diferents escenaris possibles en el transcurs de la vida del projecte. A cada escenari (branca) se li assigna una probabilitat. El valor actual net total és la suma dels productes del valor actual net de cada escenari multiplicat per la proba-

bilitat que es produeixi aquest escenari. Aquest valor és el resultat final de l'anàlisi de decisions en arbre:

$$VAN = S [VAN(\text{escenari}) \times \text{probabilitat}(\text{escenari})]$$

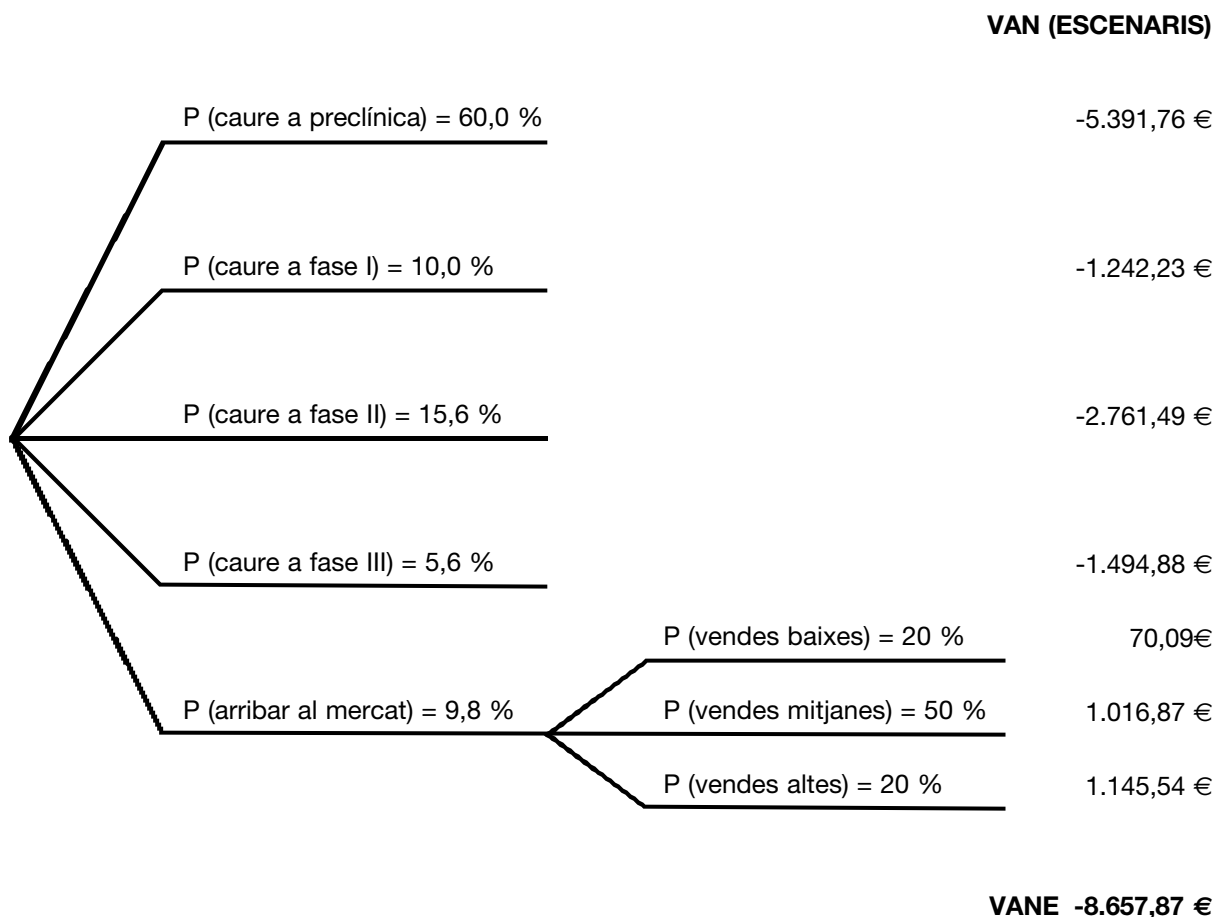
L'avantatge principal del mètode d'anàlisi de decisions en arbre sobre el mètode de descompte de fluxos de caixa simple és que incorpora el valor de flexibilitat que es troba en un projecte o una patent. Aquest mètode permet tenir en compte la possibilitat d'abandonar la patent, però no resol el problema de la taxa de descompte. Les taxes utilitzades haurien de ser adequades al risc de cada etapa i seguir cada tipus de decisió, malgrat que a la pràctica s'utilitza generalment una única taxa constant per descomptar els fluxos de caixa de totes les etapes.

A continuació es descriu com s'utilitza el mètode d'anàlisi de decisions per valorar la patent d'un nou fàrmac tenint en compte els diferents escenaris que es poden produir durant el desenvolupament: que el producte no superi alguna de les fases de desenvolupament i, si arriba a comercialitzar-se, que no superi diferents situacions possibles quant a vendes anuals, com ara xifra de vendes baixa, mitjana o alta (blockbuster). Per a cada un d'aquests escenaris possibles, el valor actual net és diferent. La multiplicitat de possibles fracassos o èxits permet representar un perfil de valor complex, assignant a cada valoració una taxa de probabilitat. En cas d'èxit, es poden imaginar diferents escenaris. Per a un fàrmac, s'ha vist que el seu comportament al mercat pot seguir diferents escenaris amb la seva probabilitat corresponent. Alguns autors¹² proposen la classificació següent: el 10 % de les molècules comercialitzades són blockbusters (vendes que sobrepassen els 1.000 milions de dòlars americans a l'any), el 10 % són molècules flop (fracàs; vendes per sota dels 10 milions de dòlars americans) i el 60 % són molècules mitjanes (vendes anuals sobre uns 60 milions de dòlars americans). El 20 % restant es compon de dos grups del 10 % que estan en posicions intermèdies entre vendes mitjanes i els dos extrems. L'assignació d'aquesta taxa de probabilitat és la qüestió més complexa d'aquest mètode i és probablement la preocupació de molts directius, inversors i responsables de desenvolupament de negoci. Malgrat la dificultat de trobar l'escenari més probable i apropiat, la majoria de directius reconeixen que utilitzen mètodes basats en el descompte de fluxos de caixa per valorar patents.¹³

La figura següent il·lustra un exemple d'aplicació d'aquest mètode:

12. Kellog, D.; Charnes, J.M. (2000), Using real option methods for biotechnology firms, Financial Analysts Journal.

13. Arnold, K. et al. (2002), Value drivers in licensing deals, Nature Biotechnology, 20, 1085-9.



El mètode d'anàlisi de decisions en arbre (DTA) permet una representació més visual de tot el projecte, tenint en compte els factors d'èxit o fracàs. Aquesta representació és molt útil per visualitzar les diferents possibilitats en el desenvolupament d'un fàrmac i permet tenir en compte la decisió de direcció de continuar o aturar el projecte. No obstant això, és una representació pessimista, ja que és difícil equilibrar l'èxit potencial amb el risc elevat de fracàs. Tal com ja s'ha comentat més amunt, aquest mètode és àmpliament utilitzat, tant pel fet que dona una idea general del transcurs del projecte com perquè la seva aplicació és relativament senzilla amb un full de càlcul i les previsions adequades.

5.3.3. Simulació de Montecarlo

La simulació de Montecarlo és una tècnica de valoració que es basa en els mateixos principis que el càlcul del valor actual net esperat ajustat pel risc. Aquesta simulació intenta modelar tots els possibles resultats del projecte subjectes a incertesa. La simulació de

Montecarlo introdueix tècniques de modelització més sofisticades, substituint decisions en arbre de tipus discret per distribucions contínues dels possibles resultats. D'aquesta manera, els possibles resultats al mercat es reflecteixen d'una manera més representativa. La simulació de Montecarlo presenta els resultats com un conjunt de probabilitats de tots els possibles resultats en lloc d'un resultat mitjà ajustat tenint en compte les probabilitats, com passa en el mètode d'anàlisi de decisions en arbre quan es calcula el valor actual net esperat.

Hi ha diversos paquets de programari disponibles per ajudar les empreses a aplicar simulacions de Montecarlo per avaluar projectes. L'aplicació de la simulació de Montecarlo per avaluar acords de llicència proporciona un model efectiu per mesurar la probabilitat que el valor final de l'acord sobrepassi un número determinat o com ajustant la taxa de royalties pot limitar les possibilitats que el valor del projecte caigui per sota d'un nivell determinat. La simulació de Montecarlo proporciona una eina interactiva molt adequada per portar a terme negociacions i decisions sobre acords de llicència ben fonamentades, tenint en compte la incertesa tecnològica i de mercat.

5.3.4. Mètodes basats en opcions reals

La teoria en la qual es basa la determinació de preus de les opcions es va desenvolupar principalment per utilitzar-la en el càlcul de preus de les opcions financeres i ha estat àmpliament contrastada en els mercats d'aquest tipus d'opcions.

Una opció es pot definir com un dret (però no una obligació) a comprar o vendre un actiu subjacent, el preu del qual està subjecte a alguna forma de variació aleatòria, a un preu determinat i a una data especificada o bé abans d'una data especificada. L'actiu subjacent més obvi són les accions d'una empresa, el preu de les quals varia al llarg del temps aleatòriament. Sobre aquestes accions es pot tenir una opció de comprar a un preu d'exercici preestablert (en anglès, call option) o una opció a vendre (put option). Aquest dret s'ha d'exercir abans d'una data d'expiració especificada. Les opcions europees es poden exercir només a la data d'expiració, però les opcions americanes, a més a més, es poden exercir abans d'aquesta data.

La definició bàsica d'una opció es pot aplicar a altres situacions a part dels actius financers. Aquestes opcions no financeres s'anomenen opcions reals. El camp de les opcions reals es va desenvolupar principalment quan es va constatar que els mètodes de valoració de projectes convencionals no podien tenir en compte la flexibilitat en les decisions dels directius durant la realització d'un projecte determinat. Per exemple, quan una empresa adquireix la llicència d'un nou fàrmac adquireix igualment la possibilitat (l'opció)

de sublllicenciar el projecte, continuar el desenvolupament o aturar-lo en un moment determinat i de decidir la quantitat de recursos que li vol dedicar en un moment determinat.

Les opcions tenen en comú amb situacions subjectes a anàlisi de decisions en arbre la possibilitat de diferents resultats, cadascun amb flux diferent de caixa i risc diferent, que en cada cas varia al llarg del temps. S'ha indicat anteriorment que, a cada etapa, en els mètodes d'anàlisi de decisions en arbre s'hauria d'utilitzar una taxa de descompte apropiada pel risc d'aquella etapa. El risc i, per tant, la taxa de descompte poden variar perfectament al llarg del temps a causa de diferències en els resultats i, per tant, en les decisions a cada etapa. A més a més, en el cas de moltes opcions, les decisions associades a cada etapa en el mètode d'anàlisi de decisions en arbre no s'han de prendre en un moment determinat, i les alternatives que cal considerar a cada etapa poden no estar perfectament definides al principi. En aquesta situació, el problema se soluciona matemàticament. És necessari algun mètode que tingui en compte l'evolució contínua dels valors dels actius subjacents i la naturalesa de les decisions implicades. En altres paraules, cal comptabilitzar d'alguna manera el risc variable, ja que en el límit les variacions contínues estan formades per un nombre infinit d'etapes discretes d'anàlisi de decisions en arbre, cadascuna de les quals requeriria una taxa de descompte apropiada per tenir en compte els riscos diferents. En conclusió, quan hi ha la possibilitat de prendre decisions, hi ha un possible canvi de risc.

Malgrat que aquest mètode és probablement el que valora d'una manera més àmplia la incertesa i la possibilitat de prendre diverses decisions en cada etapa del desenvolupament d'un nou producte farmacèutic, és un mètode poc utilitzat habitualment entre els professionals de transferència de tecnologia, per raó de la complexitat del seu tractament matemàtic.

5.4 Conclusió

Aquest capítol ha exposat breument els diferents mètodes que es poden aplicar al càlcul del valor d'una patent, considerada com la possibilitat de desenvolupar i comercialitzar de manera exclusiva una invenció (durant un temps determinat). A la pràctica, el valor d'un projecte determinat és sempre incert, ja que és impossible preveure els diferents esdeveniments que es produiran durant la vida del producte. El que cal aconseguir és limitar relativament aquesta incertesa i arribar a establir uns marges de negociació que es puguin justificar convenientment. La valoració, doncs, no pretén només arribar a una xifra (o a un marge), sinó també aprofundir en l'anàlisi d'un projecte determinat. La recomanació final seria aplicar tants mètodes com sigui possible, tenint en compte la rellevància de cada un d'aquests mètodes, per tal de fer aquesta anàlisi amb una perspectiva prou àmplia.

EL PROCÉS DE NEGOCIACIÓ I ESTRUCTURACIÓ DE L'ACORD DE LLICÈNCIA DE PATENT

En aquest capítol presentem alguns conceptes sobre la negociació de contractes de llicència de patents i l'estructura d'aquests contractes. Hem intentat donar una visió general de tot el procés i afegir, a més a més, una bibliografia amb articles i llibres especialitzats sobre el tema, però la recomanació més important es pot resumir en molt poques paraules: busqueu l'ajuda d'especialistes per a tot el procés (si no és que, per la vostra experiència, sigui clarament innecessari).

Tant la informació que cal per preparar un acord de llicència com el consell d'experts són cars. La cerca dels socis adequats i la negociació d'acords que beneficiïn ambdues parts requereix unes certes inversions, però a llarg termini és molt convenient plantejar correctament l'acord, ja que qualsevol error pot tenir conseqüències econòmiques importants.

6.1 Buscar llicenciataris

Una pregunta que moltes empreses i grups de recerca es fan és quan s'ha de començar a buscar empreses que puguin estar interessades a adquirir una llicència.

En general, per a les empreses que basen la seva estratègia en la comercialització de llicències, la funció de comunicació i coneixement del mercat hauria de ser una feina habitual. És important establir contactes contínuament i saber qui són les persones clau en les empreses objectiu. Una manera econòmica de fer-ho és a través d'Internet, en pàgines dedicades a la indústria farmacèutica en general o més concretament a l'establiment d'acords de llicència¹⁴. Una altra manera, més costosa però sovint imprescindible, és assistir a fires del sector específicament dedicades a empreses que busquen llicenciataris o nous productes.¹⁵

El que cal recordar en tot cas és que fer contactes, presentar el projecte i negociar un contracte de llicència són processos lents i que no convé afrontar sota pressió. Tal com s'ha explicat en el capítol 2, des de la primera data de sol·licitud de la patent fins al final de la fase PCT pot haver-hi un màxim de trenta mesos. A partir d'aquí, s'inicien les vies nacionals de sol·licitud de la patent i els costos s'incrementen significativament. És molt poc recomanable, doncs, començar a buscar el llicenciatari quan només queden sis mesos de protecció de la PCT, sabent que quan acabi aquest termini no es disposen de fons per fer front a les despeses de les vies nacionals. En aquesta situació no es poden seleccionar adequadament les empreses amb qui pactar i sovint caldrà fer massa concessions per arribar a un acord.

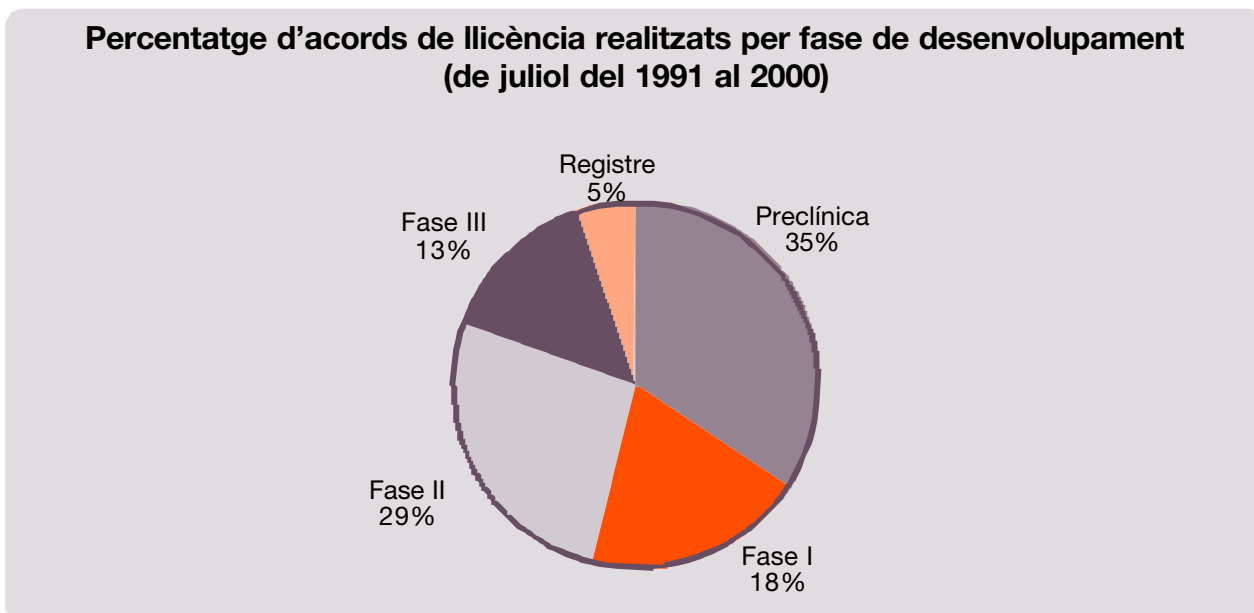
14. Per exemple, www.pharmalicensing.com o www.pharmaventures.com

15. Per exemple, esdeveniments organitzats per la Biotechnology Industry Organization (www.bio.org) o la Worldwide Business Research (<http://www.wbresearch.com/lifesciences.html>)

Un termini prudent per mantenir una negociació d'aquestes característiques seria aproximadament entre sis i nou mesos, o fins i tot dotze. Per tant, per intentar evitar la pressió de negociar contra una data límit, és molt recomanable començar a establir contactes uns dos anys abans d'aquesta data. Quina és la data límit que cal considerar per calcular aquest termini? Això depèn molt de l'estratègia de cada empresa. En alguns casos, com en l'exemple anterior, serà el final de la fase PCT; en altres casos serà el final de la fase de desenvolupament de producte on l'empresa té previst arribar.

Una altra qüestió interessant, quan el que es llicencia és la patent d'un nou fàrmac, és en quina fase del desenvolupament convé llicenciar. Evidentment no hi ha una única resposta, ja que cada empresa defineix la seva pròpia estratègia valorant les seves capacitats tecnològiques i financeres. Una opinió molt estesa entre les empreses biotecnològiques petites és que cal arribar a desenvolupar els productes fins a la fase clínica II, on es verifica la seva eficàcia contra una malaltia determinada. És cert que, com més desenvolupat està un producte, les contrapartides econòmiques que es poden obtenir per la llicència són més grans, però també és necessari valorar si l'empresa té els recursos financers i humans per arribar a un cert nivell de desenvolupament. Fins i tot en cas de tenir recursos suficients, cal decidir si s'han d'invertir en pocs projectes amb desenvolupaments llargs o diversificar el risc entre més projectes i llicenciar-los en etapes més inicials del desenvolupament.

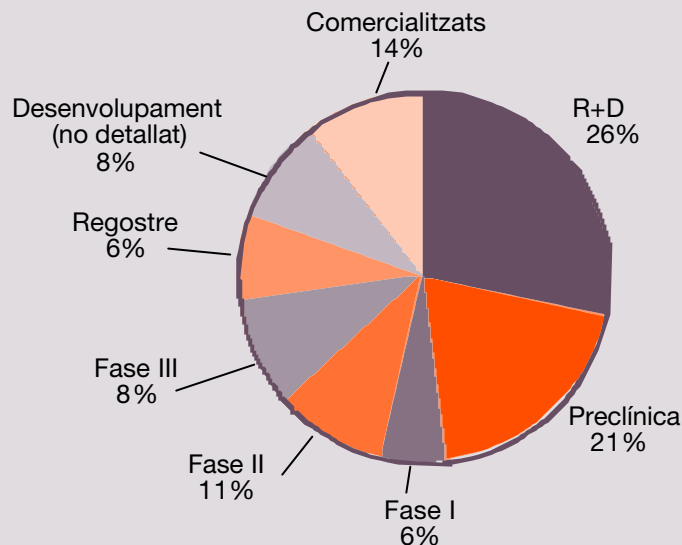
Segons dades de mercat, la majoria dels acords es fan en fases preclíniques i seguidament en fase II, tal com es pot observar en el gràfic següent:¹⁶



16. Kalamas, J.; Pinkus, Gary (2003), The optimum time for drug Licensing, Nature Reviews / Drug Discovery, volum 2 (setembre 2003), 691,692.

Tot i així, alguns estudis mostren que els darrers anys la tendència és llicenciar els productes a etapes més inicials del desenvolupament, fins i tot abans d'entrar a la fase preclínica:

Percentatge d'acords de llicència realitzats per fase de desenvolupament (de juliol del 2000 a juny del 2001)



Finalment, hem de tenir present que en cap moment no s'ha d'aturar el desenvolupament d'un producte a l'espera d'arribar a un acord, ja que tot el temps que es retarda el desenvolupament es resta del temps de comercialització del producte i la llicència perd valor. Per tant, l'empresa ha de valorar molt bé fins a quin punt del desenvolupament pot arribar amb els recursos que té, i buscar els possibles llicenciataris amb el temps necessari per establir un acord favorable.

6.2 Fer els deures (estudi de mercat)

Un dels aspectes clau per iniciar el procés de negociació de la llicència d'una patent és tenir-ne una valoració acurada. Hem vist en el capítol anterior alguns mètodes per valorar patents, més o menys sofisticats, però el resultat de la valoració depèn molt de la qualitat de les dades que utilitzem per fer els càlculs. La informació agregada o general que ens ha servit en el capítol 3 per donar una idea de la magnitud que representa el desenvolupament d'un fàrmac té molt poca utilitat per valorar un projecte concret, ja que els costos poden variar molt depenent de l'àrea terapèutica i de les dificultats que puguin

donar-se durant el desenvolupament, com ja hem comentat.

Hi ha diferents tipus d'informació que cal conèixer sobre el producte que es vol llicenciar:

Establir l'àrea terapèutica objectiu, ja que a vegades hi pot haver més d'una aplicació del mateix fàrmac, i determinar dins d'aquesta àrea terapèutica si el producte pertany a un subgrup específic (per estructura, mecanisme d'acció, etc.) i quins competidors hi ha al mercat o en desenvolupament amb característiques similars. Això permet establir el grau d'innovació del producte en qüestió i quantificar els costos de desenvolupament i les expectatives de vendes d'una manera més fiable.

Estimació de despeses de desenvolupament: cal calcular acuradament el cost, com a mínim, de les etapes més immediates del desenvolupament, que també són les que penalitzen més la valoració. Si cal, es pot demanar pressupost a les empreses proveïdores per a aquestes etapes (subcontractistes de desenvolupament de síntesi o galènic, si n'hi ha, CRO, etc.). Si anteriorment s'ha establert l'àrea terapèutica i el grup de productes anàlegs, és interessant intentar comparar la informació sobre les previsions del desenvolupament amb les d'aquests altres productes: terminis habituals, percentatges d'èxit en cada una de les fases clíniques, dificultats que se solen donar en els desenvolupaments d'aquell grup, etc.

Previsions de vendes: la millor manera de fer la previsió és agafar dades de productes que actualment estan al mercat. Per poder fer els càlculs corregits per la probabilitat de venda, convé conèixer les dades de productes amb vendes baixes, mitjanes i altes, i assignar una probabilitat al producte d'interès d'estar en cada una d'aquestes categories (vegeu el capítol 4).

Estudi dels possibles llicenciataris: en general cal tenir una idea de quines poden ser les empreses interessades a obtenir la llicència d'un producte determinat, tant per estar especialitzades en l'àrea terapèutica corresponent com per ser actives en l'adquisició de llicències. Aquestes últimes no sempre coincideixen amb les empreses més grans. Amb l'explosió actual de la biotecnologia a Europa i als Estats Units, es poden trobar en moltes especialitats empreses mitjanes sòlidament establertes i amb una gran motivació per adquirir llicències de nous productes. Un cop seleccionat un grup general d'empreses objectiu, cal conèixer quines són les persones clau per a la revisió de nous projectes, normalment el Business Development Manager. En aquest cas, el contacte personal en fires o congressos sol ser més eficaç que enviar una proposta escrita, que probablement haurà de ser el segon pas.

Analitzar l'altra part: quan ja hi hagi un contacte establert amb un petit grup de possibles compradors (dos o tres), també és molt important tenir tota la informació possible sobre aquestes empreses: situació financera (capitalització, disponibilitat de fons, beneficis o pèrdues, xifres de vendes, etc.), altres productes en desenvolupament, en venda o llicenciats a tercers, altres acords d'adquisició de llicència, interès en el futur de l'empresa en aquell segment de mercat, etc. Totes aquestes dades també permetran establir si la valoració que s'ha fet de la llicència és raonable d'acord amb els precedents del mercat o el sector, si els possibles socis estan en disposició o capacitat de valorar igualment el negoci i quin nivell de risc implica un acord amb aquestes empreses.

Totes aquestes dades es poden intentar buscar en fonts públiques, però normalment no és fàcil trobar-les. Hi ha algunes empreses consultores especialitzades en el sector farmacèutic¹⁷ que disposen d'estudis de mercat que ens poden permetre conèixer aquesta informació amb una certa precisió. També hi ha empreses i pàgines web que permeten conèixer les dades financeres i altres dades sobre una empresa determinada¹⁸. Com ja s'ha indicat més amunt, tots aquests informes tenen un cert cost, però pot ser una inversió molt útil si amb això s'aconsegueix una valoració més acurada del producte en qüestió i, per tant, una posició negociadora ben fonamentada.

Com a resultat d'aquest estudi preliminar, hom podrà tenir una visió més àmplia del mercat: grau d'innovació del producte en qüestió, productes competidors, tant actuals com en el futur proper, mida del mercat i possibles empreses interessades, amb informació detallada sobre cada una. Tot això ha de donar una idea molt acurada del valor de la patent i els límits de validesa d'aquest valor, i també de quin risc es pot assumir en el contracte de llicència.

6.3 El calendari de negociacions

Un cop iniciats els contactes amb un o més possibles llicenciataris, cal establir clarament un calendari de negociació pactat amb l'altra part, que en alguns casos pot arribar a convertir-se en una carta d'intencions i tenir la validesa d'un preacord.

En aquest calendari o carta d'intencions han de quedar reflectides les diferents etapes de la negociació i les obligacions de cada una de les parts, considerant diferents aspectes:

17. Decision Resources, IMS Health, Datamonitor, Reuters Business Insight, etc.

18. A Espanya, el Registre Mercantil disposa dels informes financers anuals de totes les empreses, que també es poden trobar a pàgines web com ara www.axesor.com. A l'estranger, empreses com ara S & P o Dunn & Bradstreet disposen d'aquesta informació.

Confidencialitat de la informació: normalment en les fases inicials, quan encara hi ha més d'una empresa que pot ser el possible llicenciatari, es dona una informació sobre el projecte suficient per generar interès, però preferiblement no confidencial. Abans del moment en què es comença a donar informació secreta, cal establir els acords de confidencialitat necessaris i definir què farà cada una de les parts amb la informació lliurada per l'altra, tant si s'arriba finalment a un acord com si no.

Persones que intervenen en la negociació: cal saber qui és l'interlocutor adequat en cada empresa o, en tot cas, quin nivell de decisió té la persona que intervé a la negociació. Això és important per evitar passar molt temps treballant sobre un acord i després trobar que l'empresa no ratifica el que ha pactat una persona determinada, perquè no té competències sobre els acords de llicència. En la mesura que sigui possible, cal negociar amb els interlocutors que poden prendre decisions i poden ratificar l'acord aconseguit.

Exclusivitat i durada màxima de la negociació: també cal plantejar a partir de quin moment es negociarà en exclusiva amb un sol possible llicenciatari i quina durada tindrà aquesta exclusivitat. És important recordar que mentre dura la negociació s'ha de mantenir el desenvolupament del producte, per evitar retards que n'afectin la valoració. Com s'ha comentat en el capítol 3, els productes farmacèutics tenen un període de comercialització curt, ja que als vint anys de durada de la patent cal restar els anys de desenvolupament; en conseqüència, tot retard redueix els beneficis comercials esperats. Si el propietari de la patent té uns recursos limitats i només pot mantenir el desenvolupament fins a un cert punt, el fet d'allargar el període de negociació pot ser molt perjudicial. En aquestes circumstàncies, no solament es redueix el valor de la patent, sinó que es limiten les opcions de buscar altres llicenciataris en cas que no s'arribi a un acord. D'aquesta manera, el titular de la patent es veu obligat a negociar sota pressió i, probablement, a acceptar resultats inferiors a les seves expectatives.

Si només es defineix el límit màxim del període de la negociació, hi ha el risc clar que una de les parts intenti apurar fins a l'últim moment i, d'aquesta manera, fer molta pressió sobre l'altra. És més recomanable definir una planificació per a tot el procés: la periodicitat de les reunions que sigui suficient per treballar els punts de cada reunió sense deixar "refredar" la negociació i els temes que s'han de tractar en cada moment.

Nivell de vinculació del preacord: en alguns casos es poden arribar a pactar compensacions entre les parts si algun dels punts establerts en el preacord no es compleix, malgrat que normalment, en una situació de ruptura de negociacions, és difícil fer complir les compensacions establertes, sobretot si qui ho reclama és l'empresa més petita. En tot cas, cal remarcar la fermesa amb què es prenen aquests pactes i les conseqüències dels possibles incompliments (que poden anar des de considerar-se lliure del compromís d'ex-

clusivitat fins a trencar les negociacions), per tal d'intentar evitar que un dels interlocutors no es prengui les negociacions amb la serietat deguda.

6.4 L'auditoria científica

Abans de la negociació definitiva del contracte, és habitual que el llicenciatari vulgui fer una auditoria científica del producte i del nivell de desenvolupament en què es troba en aquell moment. No oblidem que les normes de registre de les diferents agències nacionals del medicament són molt estrictes; per tant, el llicenciatari no voldrà córrer cap risc respecte a estudis que no satisfacin completament el nivell de qualitat requerit. També s'anализaran aspectes com ara la innovació del projecte de recerca i els resultats obtinguts sobre eficàcia i seguretat del fàrmac.

Aquesta auditoria ha de ser estrictament confidencial, ja que si el resultat no fos positiu podria tenir impacte en futurs intents de llicenciar el producte a tercers.

Es pot donar algun cas en què el llicenciatari decideixi repetir algun estudi, ja sigui per verificar-ne el resultat o per assegurar-se que s'ha realitzat d'acord amb les normes de qualitat requerides per al registre. Naturalment, la repetició d'estudis tindrà un impacte negatiu sobre la valoració de la patent. És molt important, doncs, fer tots els estudis de desenvolupament en l'entorn de normes de qualitat adequades -bones pràctiques de laboratori (GLP), de fabricació (GMP) i clíniques (GCP)-, per tal d'evitar entrebancs en els futurs acords de llicència.

6.5 El contracte

En la majoria dels casos, els contractes de llicència de patents es fan a escala internacional i, per tant, l'idioma del contracte sol ser l'anglès. De vegades, a més a més, el contracte pot tenir una estructura més pròpia dels que es fan als Estats Units que no pas dels d'Europa, ja sigui perquè l'empresa és americana o perquè pot preveure que en el futur hi haurà alguna tercera part que intervingui en el negoci que ho sigui (un possible sublicenciatari). Cal tenir en compte que no és tan sols la diferència d'idioma el que pot complicar la negociació i la redacció dels acords obtinguts (el contracte), sinó que, a més a més, molt sovint les expressions legals tenen un significat específic segons la llei del país que afecta el contracte. Generalment, la llei aplicable és la dels països dels dos participants en l'acord, però també la de tercers països on es vol protegir la propietat industrial i intel·lectual.

Per totes aquestes raons, els contractes solen ser complexos i requereix un esforç considerable abastar totes les implicacions que tenen per part de persones que no són especialistes. Com ja s'ha dit més amunt, l'opció més recomanable per assessorar-se en un contracte de llicència de patents és buscar un advocat expert en aquest tipus de transaccions. Tot i així, a continuació es fa un breu resum dels punts principals que es troben habitualment en aquests contractes i d'algunes recomanacions per analitzar-los.

5.5.1. Definicions, parts que intervenen en el contracte i preàmbuls o declaracions

En contractes d'estil anglosaxó, és habitual trobar un apartat inicial amb una sèrie de definicions dels termes que s'utilitzaran en el contracte. Aquestes definicions s'inclouen per evitar la repetició de fórmules complexes per referir-se a un concepte determinat que s'utilitza diverses vegades al llarg de tot el contracte.

Per exemple, per referir-nos a l'àmbit geogràfic d'aplicació dels acords establerts en el contracte podem tenir una relació de països més o menys llarga o, alternativament, una expressió del tipus "tots els països on s'estengui la patent" o bé "tots els països del món". En aquest cas, a l'apartat de definicions es recollirà l'expressió escollida com a "territori" i en endavant trobarem aquesta paraula per referir-se a la relació en qüestió.

En general, la utilització d'aquestes definicions prèvies simplifica la redacció posterior del contracte, però cal ser molt analític en la seva lectura per considerar totes les implicacions de cada definició.

La identificació de les parts que intervenen a l'acord és molt important, ja que el contracte només vincula aquelles entitats que el signen i exactament amb el nom amb què el signen. El primer que cal saber és si el representant que signa en nom d'una entitat té poders legals per fer-ho i, per tant, si el contracte vincula plenament l'entitat. Tot i així, cal recordar que els càrrecs canvien i que les empreses es poden fusionar o vendre, i només el que ha quedat escrit al contracte i convenientment detallat implica un compromís per als tercers que es pugui fer valer davant de la llei.

Relacionat amb aquest tema, és convenient que el contracte plantegi les possibles situacions que es poden donar durant la seva vigència, en especial:

Venda o canvis de control en l'accionariat d'alguna de les empreses: en el sector de la biotecnologia i amb empreses mitjanes és molt probable que això passi i fins i tot que sigui necessari per al desenvolupament del producte. Podria ser, però, que el comprador de l'empresa llicenciària tingui algun producte que sigui compe-

tència directa de l'objecte del contracte o que simplement no tingui interès a mantenir aquest negoci. En aquest cas, caldria definir el procediment d'actuació si això s'esdevé. Pot l'empresa que atorga la llicència recuperar els seus drets? En quines condicions? Pot l'empresa llicenciària mantenir els drets pagant una certa quantitat, malgrat que no desenvolupi el producte? Hi ha moltes possibles solucions, però el que és important és tenir prevista aquesta contingència.

Subllicència de la patent a una altra empresa: una altra situació molt habitual és que una petita empresa concedeixi una llicència a una empresa més gran que farà part del desenvolupament i que, posteriorment, negociarà amb una multinacional que pugui portar el producte al mercat a escala internacional. També cal preveure quin serà el curs d'acció si hi ha una subllicència d'aquest tipus; és possible que el titular de la patent vulgui autoritzar la subllicència o que deixi la iniciativa al llicenciatari, i també és possible que les condicions econòmiques del contracte canviïn depenent de la situació de la subllicència.

El tancament d'alguna de les empreses: aquesta és una situació possible i sovint molt conflictiva. Com en els casos anteriors, cal intentar preveure què es farà en aquest cas, tant si és el llicenciatari com el titular de la patent qui es veu obligat a tancar, especialment pel que fa als drets de la propietat industrial i intel·lectual i a les obligacions econòmiques i davant de tercers.

Finalment, els preàmbuls o les declaracions són una sèrie de clàusules narratives a l'inici que exposen el context en el qual es fa el contracte. Són molt variats i depenen molt de l'empresa que redacta el contracte.

5.5.2. La propietat industrial i intel·lectual

En aquesta part del contracte es defineix l'abast de la llicència pel que fa als drets de propietat industrial i intel·lectual i a la tecnologia desenvolupada en general. Alguns punts que cal considerar són:

Tipus de tecnologia llicenciada: depèn molt de les característiques de cada empresa. En alguns casos, la llicència pot ser d'una sola molècula o d'un grup de molècules; en altres, d'una tecnologia aplicable a alguna part del procés d'obtenció de nous fàrmacs. Tota l'estructura de l'acord depèn de la definició del que es vol llicenciar (o obtenir). El que cal plantejar-se també és el que no es vol llicenciar i com separar-ho clarament del que sí que es vol fer, i això és especialment important quan la tecnologia que no es vol llicenciar és clau per al desenvolupament futur de l'empresa. Així

mateix, cal tenir en compte que és normal que un llicenciatari es vulgui reservar l'accés a tota la tecnologia addicional al contingut de la patent, per evitar competidors futurs. Aquest és, doncs, un punt que pot ser complicat resoldre durant la negociació.

També és important preveure a qui pertanyeran els possibles resultats futurs si el projecte de recerca continua.

Exclusivitat o no exclusivitat: depèn de la definició que es faci de la tecnologia que es llicencia. Normalment, quan es tracta d'un producte farmacèutic i hi ha prevista una gran inversió en desenvolupament, la llicència hauria de ser exclusiva. Si el que es llicencia és una tecnologia determinada (per exemple, una nova tècnica d'anàlisi de l'activitat dels productes o un sistema per obtenir noves molècules, etc.), es pot pensar en moltes llicències no exclusives.

Àmbit geogràfic: està molt relacionat amb el punt anterior, ja que normalment la llicència exclusiva es concedirà a tots els països on s'ha obtingut la patent. Tot i així, hi pot haver modificacions per consideracions comercials.

Període de durada de la llicència: igual que en el cas de l'exclusivitat, la durada de la llicència normalment coincideix amb la durada de la patent, quan es tracta d'un producte que requereix una gran inversió per arribar al mercat. En el cas de tècniques o mètodes més directament aplicables, es pot decidir si la durada de la llicència ha de ser igual a la de la patent o inferior.

Serveis de consultoria o assistència tècnica: en alguns casos i donada l'experiència de l'empresa que atorga la llicència en el camp tecnològic de la patent, serà convenient pactar, a més a més, una sèrie de serveis de consultoria, per fer una transferència correcta de la tecnologia o per assessorar en el desenvolupament d'un producte. Aquests serveis poden tenir una compensació econòmica addicional a la pactada per la llicència o no.

Manteniment de la patent: ha de quedar definit qui mantindrà documentalment i econòmicament la patent -despeses de manteniment, agents de patents, millores de la patent, extensions internacionals (si encara són possibles).

Defensa dels drets de la propietat industrial i intel·lectual davant d'infraccions de tercers parts: cal deixar indicat en el contracte com s'actuarà si una tercera part infringeix els drets de la patent, qui prendrà la iniciativa davant de l'infractor i, sobretot, com es repartiran les despeses.

5.5.3. Els pagaments: fixos i variables

Una altra de les grans parts de l'acord és la negociació econòmica. Sigui quina sigui la valoració de la patent, els acords s'estructuren segons el risc del negoci. Si el que es llicencia és una tècnica o un procediment d'aplicació immediata, el pagament pot ser una quantitat inicial o una quota anual (depenent de si la tecnologia necessita algun tipus d'actualització o servei de manteniment). Si es tracta d'un producte amb un desenvolupament llarg i un cert risc, el pagament s'estructura de manera que el llicenciador participi d'alguna manera del risc i, també, del possible èxit del desenvolupament.

Concretament, hi ha diferents formes de pagaments:

Pagament inicial: es pot pactar si hi ha hagut un cost significatiu de la recerca pel qual el llicenciador ha de ser compensat.

Quotes anuals: solen anar vinculades a serveis de consultoria, recerca o assistència durant el desenvolupament.

Pagaments per fites (milestones): són molt habituals en contractes de llicència de nous fàrmacs. Són pagaments fixos condicionats al fet que se superin unes determinades fites durant el desenvolupament: resultats de determinats estudis de toxicologia o farmacologia, entrada a cada una de les fases clíniques, etc. En aquest cas, és important definir amb tota exactitud com es valorarà l'objectiu i com es farà el pagament. Per exemple, és millor definir com a objectiu "Inici de la fase clínica I" que no pas "Finalització dels estudis preclínics", ja que aquests estudis es poden allargar amb moltes proves addicionals, però en canvi l'inici de la fase I és una data concreta.

En els pagaments per fites és convenient incloure un calendari aproximat i pactat per les dues parts sobre la realització dels estudis de desenvolupament, per evitar retards innecessaris. També es pot valorar la inclusió de penalitzacions en cas que no es compleixi el calendari, i fins i tot la finalització del contracte.

Royalties: pagaments diferits proporcionals a alguns resultats comercials. Aquest pagament només es produirà en el moment que el producte estigui al mercat i es registrin vendes efectives. Els royalties poden ser una quantitat absoluta molt superior a tots els pagaments fixos anteriors, però depenen de l'èxit del projecte i, per tant, estan subjectes a un gran risc.

Quan es pacta un pagament per royalties, igual que en el cas anterior, cal ser molt precís amb la definició de les variables que condicionaran els pagaments. Per exemple, si es fixa un percentatge sobre les vendes netes, s'ha de definir exactament com

es comptabilitzaran (vendes al client final o al distribuïdor intermedi, si es descomptaran les comissions dels venedors, o altres despeses comercials). En alguns contractes, aquestes definicions poden ocupar unes quantes pàgines, per la complexitat de les pràctiques comptables de les empreses que hi intervenen.

També cal preveure què passarà amb els royalties en cas que hi hagi una subllicència, cosa molt habitual, tal com ja s'ha comentat, per evitar trobar-se al final amb un percentatge d'un altre percentatge i, al capdavant, quedar-se amb uns ingressos molt baixos.

Finalment, s'ha d'incloure un pagament anual obligatori, en cas que els percentatges calculats no superin uns mínims acordats per les dues parts. D'aquesta manera, el llicenciador pretén assegurar un interès de l'altra part a comercialitzar el producte o, almenys, rebre la mínima quantitat pactada. En cas que aquest pagament no es fes efectiu, el llicenciador hauria de poder reclamar la finalització del contracte i la recuperació dels drets sobre el producte, per tal de poder buscar un altre llicenciatari i no veure's perjudicat per la pèrdua del negoci.

Les quantitats que es paguen per cada un d'aquests conceptes varien molt segons el grau de desenvolupament del producte que es llicencia. Com més avançat està aquest desenvolupament, més altes són les quantitats, per compensar la inversió i els riscos assumits pel llicenciador. Segons dades de mercat¹⁹, els pagaments aproximats depenent del nivell de desenvolupament serien:

	Preclínica	Fase I	Fase II	Fase III
Pagaments inicials (milions \$)	2	5	10	15
Fites (milions \$)	15	25	35	50
Royalty (percentatge)	7	10	20	

Normalment, la negociació de les condicions de pagament és llarga i complicada, ja que totes dues parts saben les conseqüències que té l'acord des del punt de vista financer. En aquest punt, les posicions massa oposades i massa inflexibles poden arribar a trencar un acord. És important en aquest cas tenir clar quins són els propis objectius per a la negociació, però també posar-se en el lloc de l'altra part i intentar reflexionar sobre en què pot i en què no pot cedir l'altra empresa.

En aquest sentit, una bona estratègia per a una empresa petita que ha d'assegurar la seva supervivència a curt termini pot ser donar molta més importància als pagaments fixos i a

19. Kalamas, J.; Pinkus, Gary (2003), The optimum time for drug Licensing, Nature Reviews / Drug Discovery, volum 2 (setembre 2003), 691,692.

les fites inicials del desenvolupament que no pas als royalties. D'aquesta manera, s'intentaria minimitzar el risc i obtenir uns ingressos segurs a curt termini, mentre que el percentatge sobre vendes representaria una inversió a llarg termini, més incerta. Fins i tot pot ser bo definir moltes fites concretes; per exemple, detallant cada estudi que cal fer i desglossant les fases clíniques en subetapes, en comptes de posar objectius més grans i, per tant, més difícils d'aconseguir. En canvi, per a l'empresa més gran que adquireix la llicència, pot ser més fàcil oferir uns pagaments fixos -que per a ella no són tan significatius- i no comprometre un percentatge sobre vendes alt -que sí que pot representar una obligació no acceptable per als seus accionistes.

Finalment, l'altre punt que es considera en l'apartat econòmic són tots els aspectes pràctics que l'envolten: d'una banda, com es notificarà l'acompliment de fites o les realitzacions de vendes anuals i quins drets d'auditoria ha de tenir una part sobre les dades que li comuniqui l'altra, siguin econòmics o d'estudis o processos realitzats; seguidament, com s'acordarà la quantitat concreta que cal pagar cada vegada i què passarà si no hi ha acord de les parts en aquest punt, i finalment, quins terminis hi ha per fer els pagaments i com s'han de tractar els retards.

És important recordar que els pagaments tenen implicacions fiscals que poden ser diferents en els diversos països relacionats d'alguna manera amb el contracte. Cal considerar aquest fet i estudiar per endavant les implicacions que pot tenir, per evitar trobar-se posteriorment amb sorpreses.

5.5.4. Altres clàusules importants

Confidencialitat: totes dues parts poden acordar un cert nivell de confidencialitat sobre la tecnologia transferida i sobre resultats futurs que pugui sorgir dels projectes de recerca mantinguts pel llicenciador. Fins i tot pot ser que el llicenciatari exigeixi autoritzar les futures publicacions del llicenciador a l'entorn de la tecnologia llicenciada.

No competència: de vegades, el llicenciatari pot exigir incloure aquest tipus de clàusules. Cal tenir clar què permeten i què no i negociar tant com sigui necessari per arribar a un acord satisfactori.

Obligacions envers terceres parts (prejudicis causats pels productes): normalment, el llicenciatari s'ha de fer responsable dels perjudicis que el producte pugui causar a tercers i de les obligacions legals que puguin comportar aquests perjudicis.

Diligència deguda en el desenvolupament i l'explotació de la invenció: un dels riscos importants quan una petita empresa llicencia un producte en etapes inicials del seu desenvolupament és que el llicenciatari "guardi el projecte en un calaix" i no el desenvolupi. També és possible que, després de l'acord, l'empresa que ha adquirit la llicència canviï de control i que, en la nova situació, el projecte ja no l'interessi.

Davant d'aquesta possibilitat, el llicenciador s'ha de reservar el dret de recuperar el projecte i poder intentar pactar-ne amb algú altre el desenvolupament.

D'entrada, és interessant que hi hagi un pagament inicial al contracte, ja que això obliga el llicenciatari a decidir seriosament l'interès del projecte i no permet que adquireixi la llicència de manera temptativa, per decidir més endavant si val la pena continuar desenvolupant el producte.

Per controlar el progrés del projecte s'ha de pactar entre les dues empreses un calendari i uns límits per fer cada activitat. L'incompliment d'aquest calendari tindrà com a conseqüència una penalització o la finalització del contracte, amb el retorn de tots els drets concedits per la llicència. També és convenient que, en cas que el contracte finalitzi per aquesta causa, el llicenciador reclami tots els resultats obtinguts durant el desenvolupament, ja que si no fos així es produiria un retard insalvable en la sortida del producte al mercat.

Anàlogament, per controlar que hi ha prou interès en la comercialització del producte, es pot fixar una quantitat mínima que hagi de pagar cada any el llicenciatari, en cas que els royalties no superin aquest nivell mínim, com també el dret a finalitzar el contracte si la situació es repeteix durant uns quants anys.

Clàusules de finalització de contracte: ja s'han esmentat en alguns punts. Cal tenir previst que, si el llicenciatari n'incompleix les condicions, el contracte es pugui rescindir i buscar alternatives de negoci.

Solució de controvèrsies: és una qüestió important saber a quins tribunals s'haurien de resoldre els possibles conflictes entre les parts. Molt sovint, els llicenciataris, en especial les empreses dels Estats Units, exigeixen que sigui al seu país i donen poc marge de negociació. Si és possible cal evitar aquesta condició, ja que els procediments judicials als Estats Units són molt cars i, per tant, a la pràctica serà gairebé impossible acudir als tribunals.

Seget, S. (2002), *The Pharmaceutical Licensing Outlook: a strategic guide to effective deal-making and profitable partnerships*, Reuters Business Insight, Healthcare.

AUTM licensing Survey: FY 2002

http://www.autm.net/header/frames/surveys_frame.html

Oficina Española de Patentes y Marcas. Manual informativo para los solicitantes de patentes.
<http://www.oepm.es/>

European Patent Office. How to get a European patent.

http://www3.european-patent-office.org/dwld/applicant_guide/part_2/pct_guide_e.pdf

WIPO Publication No. 489 (E). WIPO Intellectual Property Handbook: Policy Law and Use

<http://www.wipo.int/about-ip/en/iprm/index.htm>

An overview of drug development

<http://www.wellcome.ac.uk/en/genome/tacklingdisease/hg09b005.html>

Clinical Trials

<http://www.wellcome.ac.uk/en/genome/tacklingdisease/hg12b006.html>

US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 1999. From Test Tube To Patient: Improving Health Through Human Drugs (special report), FDA, Rockville, MD.

http://www.fda.gov/fdac/special/newdrug/ndd_toc.html

US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 1997. General considerations for the clinical evaluation of drugs, FDA, Rockville, MD.

<http://www.fda.gov/cder/guidance/old034fn.pdf>

Arnold, K. et al. (2002), Value drivers in licensing deals, *Nature Biotechnology*, 20, 1085-9.

Bastin, V. et al. (2002), Real Options: a new valuation tool for biopharmaceutical companies, <http://139.165.158.36/crgb/doc/ebr-edfinitif.doc>.

Brealey, R.A.; Myers, S.C. (1985), *Principles of Corporate Finance*, McGraw-Hill, Third Edition.

Byrne, N. (1994), *Licensing Technology: Drafting and Negotiating Agreements*, STOCKTON PRESS LTD, Nova York.

Clarkson, G. (2000), *Intellectual Asset Valuation*. Harvard Business School.

DiMasi, J.A.; Hansen, R.W.; Grabowski, H.G. (2003). *The price of innovation: new estimates of drug development costs*, Journal of Health Economics 22, 151-185.

Erauw, J. (2001), *Negotiating and drafting patent licensing contracts under the TRIPS agreement: the business dimension*. International Trade Centre UNCTAD/WT.

Kalamas, J.; Pinkus, G. (2003), *The optimum time for drug Licensing*. Nature reviews / Drug Discovery 2, 691-692.

Kellog, D.; Charnes, J.M. (2000), *Using real option methods for biotechnology firms*, Financial Analysts Journal.

Moscho, A.; Hodits, R.A.; Janus, F.; Leiter, J. (2000), *Deals that make sense*, Nature Biotechnology 18, 719-722.

Marchese, D. (1994), *Business Licensing Agreements*, Longman group Ltd, Londres.

Pitkethly, R. (1997), *The Valuation of Patents: A review of patent valuation methods with consideration of option based methods and the potential for further research*, www.oiprc.ox.ac.uk/EJWP0599.html.

Seget, S. (2002), *The Pharmaceutical Licensing Outlook: A strategic guide to effective deal-making and profitable partnerships*, Reuters Business Insight.

the \mathbb{R}^n is a linear space over \mathbb{R} with the usual addition and scalar multiplication. The inner product is defined by

$$\langle x, y \rangle = x_1 y_1 + x_2 y_2 + \dots + x_n y_n \quad (1)$$

where $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ and $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ are vectors in \mathbb{R}^n .

The norm of a vector x is defined by

$$\|x\| = \sqrt{\langle x, x \rangle} = \sqrt{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2} \quad (2)$$

The distance between two vectors x and y is defined by

$$d(x, y) = \|x - y\| = \sqrt{(x_1 - y_1)^2 + (x_2 - y_2)^2 + \dots + (x_n - y_n)^2} \quad (3)$$

The angle between two vectors x and y is defined by

$$\cos \theta = \frac{\langle x, y \rangle}{\|x\| \|y\|} \quad (4)$$

The orthogonal projection of a vector x onto a vector y is defined by

$$\text{proj}_y x = \frac{\langle x, y \rangle}{\|y\|^2} y \quad (5)$$

The orthogonal complement of a subspace W is defined by

$$W^\perp = \{x \in \mathbb{R}^n \mid \langle x, y \rangle = 0 \text{ for all } y \in W\} \quad (6)$$

The orthogonal decomposition of a vector x into a vector in W and a vector in W^\perp is defined by

$$x = \text{proj}_W x + (x - \text{proj}_W x) \quad (7)$$

The orthogonal distance from a vector x to a subspace W is defined by

$$d(x, W) = \|x - \text{proj}_W x\| \quad (8)$$

The orthogonal distance from a point x to a line W is defined by

$$d(x, W) = \|x - \text{proj}_W x\| \quad (9)$$

The orthogonal distance from a point x to a plane W is defined by

$$d(x, W) = \|x - \text{proj}_W x\| \quad (10)$$

The orthogonal distance from a point x to a hyperplane W is defined by

$$d(x, W) = \|x - \text{proj}_W x\| \quad (11)$$

Oficina central

Pg. de Gràcia, 129
08008 Barcelona
Tel. 93 476 72 00
Fax 93 476 73 00
info@cidem.gencat.net
www.cidem.com

Xarxa Territorial del CIDEM a Catalunya

Delegació Bages

Muralla de Sant Domènec, 24 baixos
Edifici Consell Comarcal del Bages
08240 Manresa
Tel. 93 693 03 58
Fax 93 876 82 12
manresa@cidem.gencat.net

Delegació Berguedà

C/ Barcelona, 49 3r
08600 Berga
Tel. 93 821 35 53
Fax 93 822 09 55
berga@cidem.gencat.net

Delegació Girona

C/ Migdia, 50-52
17003 Girona
Tel. 972 94 01 20
Fax 972 94 01 64
girona@cidem.gencat.net

Delegació Lleida

Av. Segre, 7
25007 Lleida
Tel. 973 72 80 00
Fax 973 22 19 58
lleida@cidem.gencat.net

Delegació Tarragona

C/ Pompeu Fabra, 1
43004 Tarragona
Tel. 977 25 17 17
Fax 977 25 17 10
tarragona@cidem.gencat.net

Delegació Terres de l'Ebre

C/ de la Rosa, 9
43500 Tortosa
Tel. 977 44 93 33
Fax 977 44 95 75
tortosa@cidem.gencat.net