

Correa, Juan; de la Puente, Catalina; Picasso, Ramiro; Silvestrini, Constanza

Research Report

Pautas para el examen de patentes sobre anticuerpos monoclonales

Documento de investigación, No. 192

Provided in Cooperation with:

South Centre, Geneva

Suggested Citation: Correa, Juan; de la Puente, Catalina; Picasso, Ramiro; Silvestrini, Constanza (2024) : Pautas para el examen de patentes sobre anticuerpos monoclonales, Documento de investigación, No. 192, South Centre, Geneva

This Version is available at:

<https://hdl.handle.net/10419/283523>

Standard-Nutzungsbedingungen:

Die Dokumente auf EconStor dürfen zu eigenen wissenschaftlichen Zwecken und zum Privatgebrauch gespeichert und kopiert werden.

Sie dürfen die Dokumente nicht für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, öffentlich zugänglich machen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Sofern die Verfasser die Dokumente unter Open-Content-Lizenzen (insbesondere CC-Lizenzen) zur Verfügung gestellt haben sollten, gelten abweichend von diesen Nutzungsbedingungen die in der dort genannten Lizenz gewährten Nutzungsrechte.

Terms of use:

Documents in EconStor may be saved and copied for your personal and scholarly purposes.

You are not to copy documents for public or commercial purposes, to exhibit the documents publicly, to make them publicly available on the internet, or to distribute or otherwise use the documents in public.

If the documents have been made available under an Open Content Licence (especially Creative Commons Licences), you may exercise further usage rights as specified in the indicated licence.

192

Documento de
investigación
30 de enero de
2024

PAUTAS PARA EL EXAMEN DE PATENTES SOBRE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Juan Correa, Catalina de la Puente,
Ramiro Picasso y Constanza Silvestrini



 **SOUTH
CENTRE**



DOCUMENTO DE INVESTIGACIÓN

192

PAUTAS PARA EL EXAMEN DE PATENTES SOBRE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Juan Correa¹, Catalina de la Puente², Ramiro Picasso³ y Constanza Silvestrini⁴

SOUTH CENTRE

30 DE ENERO DE 2024

¹ Juan Correa: Investigador asociado del Instituto Max Planck para la Innovación y la Competencia y miembro de la Iniciativa Smart IP para Latinoamérica del Instituto Max Planck. Investigador del Centro de Estudios Interdisciplinarios de Derecho Industrial y Económico (CEIDIE-UBA) de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

² Catalina de la Puente: Directora General e Investigadora Principal de la Fundación Quant para la Investigación y Desarrollo de la Innovación Social, Argentina.

³ Ramiro Picasso: Consultor independiente.

⁴ Constanza Silvestrini: Investigadora de la Fundación Quant para la Investigación y Desarrollo de la Innovación Social. Investigadora CENEXA. Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (UNLP-CONICET), Argentina.

Agradecimientos: Gastón Palópoli y Mateo Santos.

EL SOUTH CENTRE

En agosto de 1995, se estableció South Centre como organización intergubernamental permanente. Está compuesto por Estados miembros de países en desarrollo y es responsable ante ellos. Lleva a cabo investigaciones orientadas a la formulación de políticas sobre cuestiones fundamentales de políticas de desarrollo y apoya a los países en desarrollo para participar eficazmente en los procesos de negociación internacional que son pertinentes para el logro de los objetivos de desarrollo sostenible (SDGs). El Centro también presta asistencia técnica y fomenta la creación de capacidades en las esferas abarcadas por su programa de trabajo. Partiendo de la premisa de que el logro de los objetivos de desarrollo sostenible, en particular la erradicación de la pobreza, requiere políticas nacionales y un régimen internacional que apoye y no socave los esfuerzos de desarrollo, el Centro promueve la unidad del Sur, reconociendo al mismo tiempo la diversidad de los intereses y prioridades nacionales.

ADVERTENCIA

Las opiniones expresadas en el presente documento son las de su autor/a o autores/as y no representan la opinión del South Centre o de sus Estados miembros. Cualquier error u omisión en este documento es responsabilidad exclusiva de su autor/a o autores/as.

Toda observación relativa al presente documento o a su contenido será muy apreciada.

Datos de contacto:

South Centre
International Environment House 2
Chemin de Balexert 7–9
CP 228, 1211 Ginebra 19
Suiza
Tel. (41) 022 791 8050
south@southcentre.int
www.southcentre.int

Siga la cuenta del South Centre en X: [South Centre](#) 

RESUMEN

La investigación tiene como objetivo conocer el estado de las solicitudes de patente en materia de anticuerpos monoclonales (mAbs). El documento analiza las distintas estrategias en materia de reivindicaciones que utilizan los solicitantes con el fin de obtener protección por derecho de patentes. Se utilizó como fuente de información la base de datos construida y descrita en el Documento de Investigación No. 186 de South Centre. Se indaga sobre las principales reivindicaciones utilizadas en el campo de los mAbs, el tipo de clasificación CIP y el tipo de invención (producto o proceso) más frecuente en las patentes concedidas vigentes o caducas en Argentina. Finalmente, se analiza la utilización de las directrices de patentamiento argentinas en el caso de mAbs y se hacen recomendaciones respecto de posibles reformas a dichas directrices.

The objective of this research is to learn about the status of patent applications for monoclonal antibodies (mAbs). The paper analyzes the different claim strategies used by applicants to obtain patent protection. The database constructed and described in South Centre Research Paper No. 186 was used as a source of information. The main claims used in the field of mAbs, the type of IPC classification and the type of invention (product or process) most frequently used in patents granted in force or expired in Argentina were investigated. Finally, the use of the Argentine patenting guidelines in the case of mAbs is analyzed and recommendations are made regarding possible additions to the patentability guidelines.

Cette étude vise à comprendre le statut des demandes de brevet pour les anticorps monoclonaux (mAbs). Le document analyse les différentes stratégies de revendication utilisées par les demandeurs pour obtenir une protection par brevet. La base de données construite et décrite dans le Document de recherche No. 186 du South Centre est utilisée comme source d'information. Les principales revendications utilisées dans le domaine des anticorps monoclonaux, le type de classification IPC et le type d'invention (produit ou procédé) les plus fréquemment utilisés dans les brevets délivrés en vigueur ou expirés en Argentine sont étudiés. Enfin, l'utilisation des directives argentines en matière de brevets dans le cas des anticorps monoclonaux est analysée et des recommandations sont formulées concernant d'éventuels ajouts aux directives en matière de brevetabilité.

INDÍCE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 <i>Las directrices de patentabilidad argentinas</i>	2
1.1.1 Los mAbs.....	3
2. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
2.1 <i>Justificación de la investigación</i>	10
3. METODOLOGÍA.....	11
3.1 <i>Campos incluidos en la base de datos</i>	12
3.2 <i>Alcances y limitaciones del estudio</i>	13
4. RESULTADOS.....	14
4.1 <i>Análisis de las solicitudes seleccionadas según la clasificación CIP</i>	14
4.2 <i>Análisis de las patentes concedidas según tipo de invención</i>	17
4.3 <i>Análisis de reivindicaciones de las patentes concedidas en Argentina</i>	18
4.3.1 Análisis de reivindicaciones: Etapa 1.....	18
4.3.2 Análisis de reivindicaciones: Etapa 2.....	21
4.4 <i>Criterios de patentabilidad</i>	22
4.4.1 Criterios de patentabilidad en anticuerpos monoclonales.....	23
5. OBSERVACIONES FINALES	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXO 1. TIPOS DE MABS Y SU NOMENCLATURA.....	29
ANEXO 2. EJEMPLOS DE REIVINDICACIONES.....	29

1. INTRODUCCIÓN

El Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (Acuerdo ADPIC) removió la posibilidad de restringir los campos de la tecnología en la que se conceden patentes (por ejemplo, Argentina y otros países, antes de la entrada en vigor en ellos del Acuerdo ADPIC, no permitían la concesión de patentes sobre productos farmacéuticos)⁵. Además, el Acuerdo estableció cuáles son los requisitos que debe cumplir un producto o proceso para ser patentable: debe ser novedoso, presentar actividad inventiva (o ser no obvio) y ser aplicable en la industria (o ser útil). Estos tres requisitos, junto con la necesidad de que la patente se conceda sobre una invención, conforman los elementos que se analizan en una solicitud de patente a los fines de determinar si la misma podrá o no concederse.

Ahora bien, el ADPIC no definió el alcance de estos requisitos, por lo que permite a cada país miembro de la Organización Mundial del Comercio (OMC) mediante la interpretación delimitar la concesión de la patente a solo aquellas invenciones que realmente sean novedosas e inventivas en sus jurisdicciones. Es importante destacar que los estándares de patentabilidad no solo están determinados por las políticas y las prácticas de las oficinas de patentes, sino por las interpretaciones que hacen los tribunales, en última instancia, en el caso de controversias.⁶

En el caso de productos farmacéuticos, quienes lo desarrollan suelen intentar protegerlos, primero mediante una estructura genérica (reivindicaciones 'Markush') que abarcan un grupo de compuestos estructuralmente relacionados; posteriormente, mediante una 'patente de selección' alegando que una forma específica del compuesto activo es de algún modo superior al grupo de compuestos patentados originalmente. También suelen solicitarse patentes sobre nuevas sales, compuestos con una estructura cristalina diferente (polimorfos), isómeros, prodrogas, moléculas con un tamaño de partícula reducido, etc. (Moorkens et al., 2020). Estas estrategias de 'evergeening' restringen injustificadamente el acceso asequible a medicamentos (C. M. Correa, 2016).

Argentina ha establecido, en el caso de productos químico-farmacéuticos, directrices específicas para el examen de las solicitudes de patente (INPI, 2003). Sin embargo, aún no se han analizado los efectos de esas directrices en el campo de los productos farmacéuticos de origen biológico y, en particular, de los anticuerpos monoclonales (**mAbs**, del inglés *monoclonal antibodies*).

En los últimos años, se advierte un ritmo más rápido de crecimiento del mercado de los productos biológicos que el de los medicamentos de síntesis química. Los aumentos constantes de las ventas de productos biofarmacéuticos observados recientemente se asocian, entre otros factores, a sus altos precios, el crecimiento de la población de edad avanzada, el consiguiente aumento del número de enfermedades crónicas, el número creciente de pacientes con diabetes, cáncer y el aumento de la incidencia de las enfermedades autoinmunes (Kesik-Brodacka, 2018).

En el caso de Argentina, el mercado de mAbs representa aproximadamente el 45% del mercado de biofarmacéuticos (González García, 2016). Un estudio de Gutman, Lavarello y Pita (2021) que analiza las compras de las obras sociales seleccionadas en Argentina establece que, para el período septiembre 2018-febrero 2020, se registraron un total de 89

⁵ Ver (Ley 111. de Patentes de Invención, 1864) y la Ley 10.089 de Patentes de Invención de la República oriental del Uruguay de 1941.

⁶ En algunos casos, diferentes tribunales del mismo país han llegado a decisiones contradictorias (J. I. Correa & Lamping, 2021).

ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) de medicamentos biológicos, de este total las 20 primeras implican el 84% del gasto y, entre ellas, 18 corresponden a mAbs y proteínas de fusión (Gutman, Lavarello & Pita, 2021). A su vez, son los medicamentos biotecnológicos los de mayor peso relativo en el déficit de la balanza comercial farmacéutica (CILFA, 2020).

Dada la complejidad de los mAbs, en muchos casos no podrán aplicarse de forma análoga los criterios dispuestos para las invenciones químico-farmacéuticas. Este trabajo tiene como objetivo examinar los principales tipos de reivindicaciones en materia de mAbs con base en las solicitudes presentadas en Argentina formular recomendaciones de política pública.

Para ello, el estudio se estructura con una primera sección sobre las directrices de patentabilidad en Argentina, seguida de una descripción de los mAbs y sus reivindicaciones. Luego se enuncian los objetivos de la investigación y la metodología utilizada para, finalmente, abordar el análisis de los resultados obtenidos y las recomendaciones.

1.1 Las directrices de patentabilidad argentinas

En Argentina, la Ley de Patentes y modelos de Utilidad establece que para ser patentable, una invención deberá ser novedosa, inventiva y aplicable a la industria⁷. Asimismo, establece que no serán patentables los métodos de tratamiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales, la yuxtaposición de invenciones conocidas o mezclas de productos conocidos, su variación de forma, de dimensiones o de materiales; salvo que se trate de su combinación o fusión de tal manera que no puedan funcionar separadamente o que las cualidades o funciones características de las mismas sean modificadas para obtener un resultado industrial no obvio para un técnico en la materia, y toda clase de materia viva y sustancias preexistentes en la naturaleza.

Las Directrices de patentamiento definen los conceptos que deben tenerse en cuenta para analizar si una invención reivindicada se encuentra incluida en las exclusiones, y por lo tanto, no es patentable. En cuanto a los términos, define como **cirugía** al “tratamiento del cuerpo por operación o manipulación. Por lo tanto, esto no se limita al corte del cuerpo, sino también que incluye a los procedimientos tales como acomodamiento de huesos rotos o cirugías cerradas”; **terapia** “como la curación de una enfermedad o funcionamiento defectuoso del cuerpo y cubre el tratamiento profiláctico; **un método para propósitos terapéuticos o diagnósticos** concierne al funcionamiento de un aparato “no será excluido de patentabilidad si no existe una relación funcional entre los pasos relacionados al aparato y el efecto terapéutico del aparato sobre el cuerpo”. Finalmente, indica que un **método de diagnóstico** no será patentable “independientemente que la información obtenida proporcione o no resultados intermedios que conduzcan a la toma de una decisión en el tratamiento necesario”⁸. Sin embargo, el instrumental utilizado en estos métodos será patentable.

Además, frente a la proliferación de solicitudes de patentes sobre materias que no constituyen propiamente una invención o son un desarrollo marginal, en el año 2012 se aprobaron las “Pautas para el examen de Patentabilidad de las solicitudes de Patentes sobre Invenciones Químico-Farmacéutica” mediante la Resolución Conjunta 118/2012, 546/2012 y 107/2012 del Ministerio de Industria, el Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) respectivamente. Como lo indica su título, las pautas, solo se ocupan del campo químico-farmacéutico y no de los biofármacos, sin embargo, en algunos casos también puede aplicarse a los productos biológicos, como es el caso de las patentes que reivindican:

⁷ Conforme artículo 4 de la LP Decreto 260/96 texto ordenado de la Ley N° 24.481, modificada por su similar N° 24.572 (T.O. 1996) y su Reglamentación.

⁸ Directrices Parte C, Capítulo IV pág. 136 “Aplicación Industrial”.

- **Composiciones ("o formulaciones") de fármacos conocidos:** La formulación de ingredientes activos usando vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes, si bien puede resultar en alguna mejora, las mismas no tienen generalmente actividad inventiva, por lo que son rechazadas.
- **Dosis:** Algunas solicitudes de patente reivindican de forma independiente, o como parte de una solicitud más amplia, la dosis para la administración de un medicamento. La solicitud es rechazada pues su objeto es un método de tratamiento no patentable.
- **Combinaciones:** A menudo, dos (o más) fármacos conocidos se combinan en un solo producto y se busca obtener protección por dicha combinación. Muchas leyes de patentes específicamente excluyen de la patentabilidad la yuxtaposición de invenciones o la combinación de productos conocidos, a menos que produzca un efecto nuevo o sinérgico⁹.
- **Segundos usos:** La reivindicación sobre un nuevo uso médico también es equivalente a una reivindicación sobre un método de tratamiento médico. La única contribución hecha en una solicitud de ese tipo es información para el médico acerca de la forma de uso del fármaco para lograr un nuevo efecto terapéutico diferente del que ya es conocido para el medicamento. Los efectos tienen lugar en el cuerpo, por lo que no existe efecto técnico, ya que la solicitud no cubre el producto y el proceso de fabricación, sino que solamente la forma en que se "usa".

Cabe resaltar que las pautas también hacen referencia a reivindicaciones Markush, patentes de selección, sales, ésteres y éteres, polimorfos, enantiómeros, profármacos y metabolitos (INPI, 2003). La adopción de criterios sobre esta materia no significa añadir ni modificar los estándares de patentabilidad establecidos en la ley de patentes. Por el contrario, ellos solo permiten la correcta aplicación de esos estándares, teniendo en vista la naturaleza específica de las materias reivindicadas.

Los criterios con los que se examinan las solicitudes de patentes farmacéuticas pueden tener implicaciones importantes para la salud pública, teniendo en cuenta el impacto de las patentes concedidas sobre la disponibilidad, accesibilidad y asequibilidad de los tratamientos y las tecnologías relevantes. Las oficinas de patente y los examinadores cumplen un rol vital en asegurar el equilibrio adecuado entre la protección de las invenciones e incentivar la innovación, por un lado, y las prioridades de salud pública, de promoción del acceso y asequibilidad de los tratamientos y otras tecnologías de la salud, por el otro. Este balance también es relevante para alcanzar objetivos de desarrollo más amplios, desde esfuerzos nacionales para promover la I+D, la transferencia de tecnología y la producción farmacéutica, hasta la provisión de cobertura universal de salud (C. M. Correa, 2016).

1.1.1 Los mAbs

Variación y tipo de estructura

Los anticuerpos son glicoproteínas generadas por el sistema inmunitario de los seres humanos y otros animales para marcar y destruir agentes patógenos (antígenos). Aunque los anticuerpos en su estado natural tienen formas y funciones diversas, los avances tecnológicos de las últimas décadas han permitido la producción a escala industrial de mAbs: anticuerpos que poseen la misma secuencia y estructura proteica, se unen a los mismos antígenos y, por tanto, demuestran, en principio, efectos terapéuticos relativamente predecibles cuando se administran a los pacientes. A su vez, estos avances en la consistencia y la escala de fabricación han conducido a una procesión constante de aprobaciones reguladoras para tratamientos basados en anticuerpos (Loh, 2020).

El camino hacia el desarrollo de los mAbs comenzó en 1975, con Milstein y Köhler, ganadores del Premio Nobel, quienes desarrollaron un método de hibridoma para la producción de mAb.

⁹ Por ejemplo, artículo 6(f) de la Ley de Patentes Argentina 24.481 (texto ordenado).

4 Documento de investigación

La persistencia de células productoras de anticuerpos a través de su fusión con células tumorales puede ser un procedimiento obvio hoy en día, pero en aquel momento, este procedimiento se consideró una innovación clave que permitiría la producción ilimitada de una molécula específica de anticuerpo (Tabll, 2015).

Estos anticuerpos son producidos por líneas celulares o clones obtenidos de animales que han sido inmunizados con la sustancia objeto de estudio. Las líneas celulares se producen fusionando células B del animal inmunizado con células de mieloma. Para producir el mAb deseado, las células deben cultivarse de dos maneras: mediante inyección en la cavidad peritoneal de un ratón convenientemente preparado (el método *in vivo*, o de ascitis de ratón) o mediante cultivo *in vitro*. Para obtener mAb con la pureza y concentración requeridas, puede ser necesario procesar el líquido ascítico del ratón o el sobrenadante del cultivo *in vitro* (*Monoclonal Antibody Production*, 1999).

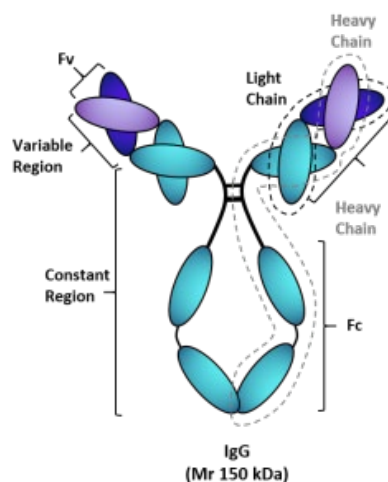
El uso de mAbs en la investigación biomédica ha sido y seguirá siendo importante para la identificación de proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos. Su uso ha permitido obtener muchas moléculas que controlan la replicación y la diferenciación celular, haciendo avanzar nuestros conocimientos sobre la relación entre estructura y función molecular. Estos avances en las ciencias biológicas básicas han mejorado nuestra comprensión de la respuesta del huésped a los agentes de enfermedades infecciosas y a las toxinas producidas por estos agentes, a los órganos y tejidos trasplantados, a las células transformadas espontáneamente (tumores) y a los antígenos endógenos (implicados en la autoinmunidad). Además, la exquisita especificidad de los mAb permite utilizarlos en humanos y animales para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades (*Monoclonal Antibody Production*, 1999).

Los mAbs de ratón se utilizan predominantemente para el inmunodiagnóstico de varios antígenos víricos, bacterianos y parasitarios. Los mAb humanos, o humanizados, se utilizan en la inmunoterapia de varias neoplasias malignas de la sangre, como el linfoma y la leucemia, así como para enfermedades autoinmunes. (Tabll, 2015).

Los anticuerpos son moléculas tetraméricas, en forma de Y, compuesta por dos cadenas de aminoácidos livianas (L) y dos cadenas de aminoácidos pesadas (H), unidas entre ellas por puentes disulfuros, uno entre las cadenas L y H, y dos entre las cadenas H. Cada cadena liviana tiene un dominio variable (VH) y tres o cuatro dominios constantes (CH1, CH2, CH3, CH4), por otro lado, cada cadena liviana posee un dominio variable (VL) y un dominio constante (CL) (Loh, 2020).

ILUSTRACIÓN 1.

ESTRUCTURA DE UN ANTICUERPO SIMPLE



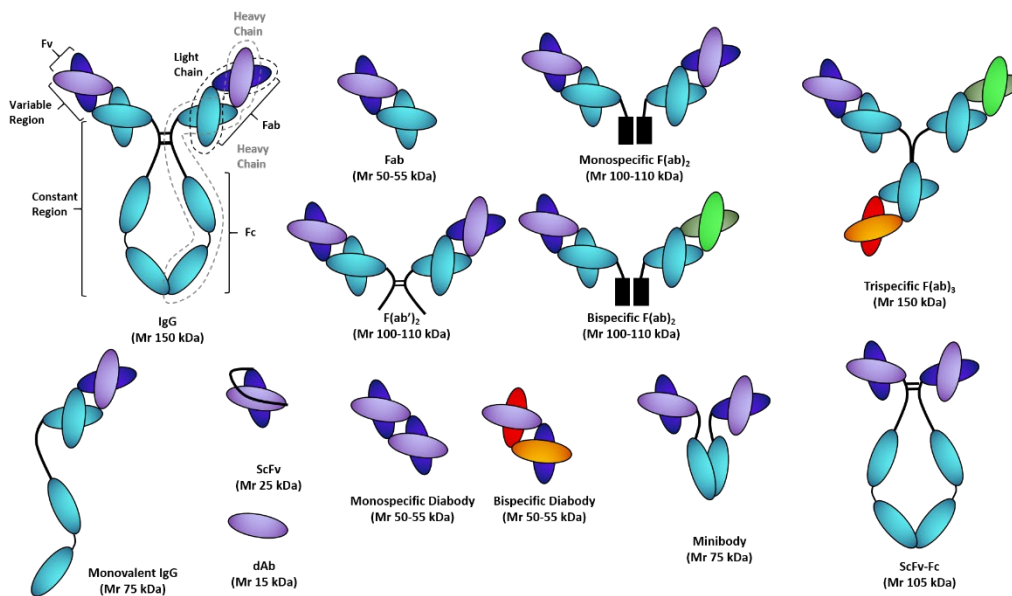
Fuente: Isabelle Topin (2018)

A su vez, cada dominio variable, VL y VC, comprende regiones hipervariables, también conocidas como regiones determinantes de la complementariedad, CDRs, que son las regiones que determinan el antígeno o epítopo que reconocerá cada anticuerpo. Estas regiones CDRs tienen una longitud de unos 10 aminoácidos cada una, lo que representa entre un 15-20% del total del dominio. La secuencia restante de cada dominio es bastante común entre los anticuerpos.

La forma en Y de un anticuerpo se puede clasificar en regiones Fab y regiones Fc. Las regiones Fab contienen la región variable que se une a un antígeno específico. Las regiones Fc contienen un sitio de unión para receptores Fc endógenos que se encuentran en la superficie de los linfocitos, y también para los anticuerpos secundarios.¹⁰

Cada brazo de la Y, denominados región Fab, consiste de una cadena liviana apareada con los dominios VH y CH1 de la cadena pesada. El segmento vertical de la Y, denominado región Fc, consiste de los restantes dominios CHs de las dos cadenas pesadas. Como se mencionó, las regiones Fab, son las regiones que reconocen y se unen al antígeno y la región Fc tiene como función unirse a receptores de células del sistema inmune que desencadenan la respuesta. La naturaleza del tipo de respuesta dependerá de la clase o isotipo al que pertenece el anticuerpo.

**ILUSTRACIÓN 2.
FRAGMENTOS DE ANTICUERPOS RECOMBINANTES**



Fuente: Isabelle Topin (2018)

Nombre genérico de los mAbs

Los nombres de los anticuerpos deben seguir ciertas reglas que permitan identificar rápidamente su origen y su aplicación. Cada mAb generado sigue una regla determinada por el sistema de Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) de la OMS de anticuerpos monoclonales recombinantes que fija el final del nombre mediante un infijo de diana, otro de origen y el sufijo de mab. Por ejemplo, en los mAbs humanos la nomenclatura es -umab, en los mAbs humanizados es -zumab. (Ver Anexo 1).

¹⁰ <https://theory.labster.com/ab-structure-es/>.

El sistema de DCI, tal como existe hoy en día, se inició en 1950 por una resolución de la Asamblea Mundial de la Salud WHA3.11 y comenzó a funcionar en 1953, cuando la primera lista de Denominaciones Comunes Internacionales se publicó para las sustancias farmacéuticas. La lista acumulativa de DCI asciende ahora a unos 9.300 nombres designados desde entonces, y este número crece cada año con unas 160 nuevas DCI.

Los nombres a los que se les da el estatus de DCI son seleccionados por la Organización Mundial de la Salud bajo el asesoramiento de los expertos del Grupo Asesor de Expertos de la OMS sobre la Farmacopea Internacional y Preparaciones Farmacéuticas.

Las reivindicaciones de mAbs

Las reivindicaciones definen y delimitan el objeto de la patente, son su núcleo esencial. Definen los límites del objeto sobre el que recae el derecho exclusivo y que los terceros no pueden utilizar sin la autorización del titular (Bercovitz, 1993). Las reivindicaciones deben caracterizar suficientemente el objeto reivindicado. Asimismo,

- deben tener apoyo suficiente en la memoria descriptiva de la invención.
- deben respetar la exigencia de la unidad de invención.

La reivindicación debe permitir a terceros ejecutar la invención protegida, sin necesidad de indebida experimentación. Debe ser, pues, una definición suficiente en sí misma, lo que no excluye, naturalmente, que haya que recurrir a la descripción y los dibujos para que el tercero pueda saber cómo se ejecuta la invención.

Lo que aparece en la memoria descriptiva, pero no es reivindicado, no está protegido. Así pues, la descripción y las reivindicaciones cumplen funciones diversas, pero complementarias e íntimamente ligadas. La descripción relata lo que debe hacer un experto para poder ejecutar la invención; y las reivindicaciones delimitan y definen la invención para que los terceros sepan qué es aquello sobre lo que recae la exclusividad del titular de la patente (Bercovitz, 1993).

La ley de patentes argentina (LPA), en su artículo 22, establece la finalidad de las reivindicaciones: *“Las reivindicaciones definirán el objeto para el que se solicita la protección, debiendo ser claras y concisas. Podrán ser una o más y deberán fundarse en la descripción sin excederla. La primera reivindicación se referirá al objeto principal, debiendo las restantes estar subordinadas a la misma”* (Ley de Patentes y Modelos de Utilidad. Ley. 24.481. Texto ordenado de la ley de patentes de invención y modelos de utilidad N° 24.481 (Decreto 260/96), s. f.).

El Art. 17 de la LPA establece que: *“la solicitud de patente no podrá comprender más que una sola invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que integren un único concepto inventivo en general. Las solicitudes que no cumplan con este requisito habrán de ser divididas de acuerdo con lo que se disponga reglamentariamente”*.

Asimismo, las Directrices de patentamiento establecen que *“El enlace entre las invenciones requerido por el Art. 17 LP deberá ser una relación técnica que se exprese en las reivindicaciones en términos de las mismas o correspondientes características técnicas especiales. La expresión “características técnicas especiales” significará, en cualquier reivindicación, las características técnicas especiales o características que definen una contribución que la invención reivindicada, considerada como un todo, realiza sobre el arte previo. Una vez que las características técnicas especiales de cada invención hayan sido identificadas, se deberá determinar si hay o no una relación técnica entre las invenciones y, más aún, si esta relación involucra o no estas características técnicas especiales. Por otra parte, no será necesario que las características técnicas especiales en cada invención sean las mismas”* (INPI-ARGENTINA, 2013: 126-129).

Como ya fue mencionado, los mAbs tienen una estructura molecular compleja, siendo elementos difíciles de definir. La muestra analizada en el presente trabajo es de 1340 documentos de solicitudes de patentes relacionadas tanto con moléculas de anticuerpos o fragmentos de estos, como con composiciones o formulaciones que los contienen, o métodos que los comprenden como parte caracterizadora de dichos métodos.

Principales reivindicaciones de mAbs

Un mAb puede caracterizarse en una reivindicación (ver Tabla 1) como:

- **un antígeno o un epítipo de un antígeno** al que se dirige el anticuerpo;
- **un hibridoma** que produce el anticuerpo; o
- **secuencias de aminoácidos** que constituyen el anticuerpo.

TABLA 1.

CLASIFICACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES REIVINDICADOS

Clasificación	mAb reivindicación
Un antígeno o un epítipo de un antígeno al que se dirige el anticuerpo.	Un mAb que se une específicamente a [...] un antígeno A [...]. mAb que se une específicamente a [...] un epítipo X de un antígeno A [...].
Un hibridoma que produce el anticuerpo.	Un mAb contra un antígeno A que es producido por un hibridoma depositado como [...].
Secuencias de aminoácidos que constituyen el anticuerpo.	<p>Un mAb contra un antígeno A que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● una secuencia de cadena pesada según SEQ ID NO [...]; y ● una secuencia de cadena ligera según SEQ ID NO [...]. <p>Un mAb contra un antígeno A que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● una región variable de cadena pesada según SEQ ID NO [...]; y ● una región variable de cadena ligera según SEQ ID NO [...]. <p>Un mAb contra un antígeno A que comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● una región variable de la cadena pesada que comprende: <ul style="list-style-type: none"> ○ VHCDR1 como se establece en SEQ ID NO [...]; ○ VHCDR2 según SEQ ID NO [...]; y ○ VHCDR3 según SEQ ID NO [...]; y ● una región variable de cadena ligera que comprende: <ul style="list-style-type: none"> ○ VLCDR1 como se establece en SEQ ID NO [...]; ○ VLCDR2 según SEQ ID NO [...]; y ○ VLCDR3 como se establece en SEQ ID NO [...].

Fuente: (Patent Examination Guidelines – inventive step of a monoclonal antibody & Tiansong Zheng, 2021)

Si el antígeno al que se dirige el anticuerpo reivindicado es novedoso, en algunas jurisdicciones -como en los Estados Unidos- ha sido posible proteger un mAb sin describirlo. También puede reivindicarse por un hibridoma que produzca el anticuerpo o las secuencias de aminoácidos que constituyen el anticuerpo (Mao, et al., 2021) (ver Tabla 2).

TABLA 2.

REIVINDICACIÓN DE UN MAB CUANDO EL ANTÍGENO AL QUE SE DIRIGE EL ANTICUERPO ES CONOCIDO U OBVIO

Anticuerpos en el documento de la técnica anterior	El mAb que se reivindica
Un mAb que se une específicamente a [...] un antígeno A [...].	
mAb que se une específicamente a [...] un epítipo X de un antígeno A [...].	Un mAb que se une específicamente a [...] un epítipo Y de un antígeno A [...].
Un mAb contra un antígeno A que es producido por un hibridoma α [...].	Un mAb contra un antígeno A que es producido por un hibridoma β [...].
Un mAb contra un antígeno A que comprende: <ul style="list-style-type: none"> ● una región variable de la cadena pesada según SEQ ID NO: 1; y ● una región variable de la cadena ligera según SEQ ID NO: 2. 	Un mAb contra un antígeno A que comprende: <ul style="list-style-type: none"> ● una región variable de la cadena pesada según SEQ ID NO: I; y ● una región variable de la cadena ligera según SEQ ID NO: II.
Un mAb contra un antígeno A que comprende: una región variable de cadena pesada que comprende: <ul style="list-style-type: none"> ● <ul style="list-style-type: none"> ○ VHCDR1 según SEQ ID NO: 3; ○ VHCDR2 según SEQ ID NO: 4; y ○ VHCDR3 según SEQ ID NO: 5; y ● una región variable de cadena ligera que comprende: <ul style="list-style-type: none"> ○ VLCDR1 según SEQ ID NO: 6; ○ VLCDR2 según SEQ ID NO: 7; y ○ VLCDR3 según SEQ ID NO: 8. 	Un mAb contra un antígeno A que comprende: <ul style="list-style-type: none"> ● una región variable de la cadena pesada que comprende: <ul style="list-style-type: none"> ○ VHCDR1 según SEQ ID NO: III; ○ VHCDR2 según SEQ ID NO: IV; y ○ VHCDR3 según SEQ ID NO: V; y ● una región variable de cadena ligera que comprende: <ul style="list-style-type: none"> ○ VLCDR1 según SEQ ID NO: VI; ○ VLCDR2 según SEQ ID NO: VII; y ○ VLCDR3 según SEQ ID NO: VIII.

Fuente: (Patent Examination Guidelines – inventive step of a monoclonal antibody & Tiansong Zheng, 2021)

2. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación tiene como finalidad establecer qué se está patentando en Argentina vinculado a mAbs y cuáles son las principales reivindicaciones. Se analiza la utilización de las directrices de patentamiento argentinas en el caso de estos anticuerpos, en particular, si se presentan situaciones en las que se busca extender de forma injustificada el monopolio generado por la patente mediante reivindicaciones como dosificaciones, combinaciones, formulaciones y métodos de tratamiento, y cómo ha procedido la autoridad nacional en materia de patentes en estos casos.

2.1 *Justificación de la investigación*

El sistema de patentes se concibe como una herramienta de política pública que tiene como finalidad el bienestar general. La concesión de derechos exclusivos genera barreras de acceso a los medicamentos, por ejemplo, en el caso de concesión de una patente donde se describe con imprecisión de qué se trata la invención, ocasiona incertidumbre en cuanto a lo que se considera protegido y eventualmente infringido. Esta imprecisión en cuanto al alcance de las reivindicaciones puede obstaculizar la innovación y las inversiones en nuevos productos y procedimientos, así como alterar la competencia, ya que los competidores “no pueden discernir, de antemano, qué tecnologías acarrearán el costo de las regalías y negociarlas antes de incurrir en inversiones irre recuperables sobre la base de la tecnología patentada” (Federal Trade Commission, 2003).

Es decir, el Estado, como tutor del bien común de la sociedad en su conjunto, debe velar porque el derecho de exclusividad otorgado no vulnere el interés público. En este sentido, Ascarelli (1970) indica que el derecho absoluto debe ser solo reconocido en la medida en que se justifique por su función con respecto al progreso cultural o económico. En el mismo orden de ideas sostiene que un *reconocimiento genérico*¹¹ acarrearía un gravísimo obstáculo para el progreso de la investigación y el desarrollo. Los derechos exclusivos deben pensarse en el marco del interés público, excluyendo el reconocimiento genérico. La simple existencia de la creación intelectual no justifica su protección ni la tutela exclusiva de derechos.

En el caso de Argentina, la ausencia de trabajos que den cuenta de qué se está patentando en materia de mAbs y cuáles son las reivindicaciones solicitadas, justifica el objetivo de la investigación para conocer si los derechos de exclusividad concedidos podrían vulnerar o no el interés público.

¹¹ En referencia a este término, el autor indica que estos bienes inmateriales deben ser un *numerus clausus*, no se reconocen derechos absolutos, sino respecto de las creaciones intelectuales previstas por la ley y no se reconoce cualquier derecho como creación intelectual. En ese sentido, observa que “la disciplina de los bienes inmateriales no se refiere, entonces, a todas las creaciones intelectuales en general, sino solo a algunos tipos, inventos industriales, modelos de utilidad, dibujos, obras del ingenio, creaciones conexas, marcas, nombres comerciales, etc., definidas así para impedir su reproducción e imitación, para impedir el aprovechamiento de las mismas por parte de terceros no autorizados. Solo algunas determinadas creaciones intelectuales son pasibles de derechos absolutos destinados a impedir su utilización.” (Ascarelli, 1971)

3. METODOLOGÍA

Para lograr el objetivo del estudio se utilizó la base de datos de solicitudes de mAbs identificadas en Argentina durante el período 2010-2020 en un estudio anterior (Correa, de la Puente, Picasso y Silvestrini, 2022). En dicho estudio, para identificar las solicitudes y patentes vinculadas a los mAbs, objeto del presente trabajo, se procedió a construir una base de datos con información de patentes y solicitudes de patentes públicamente disponibles en los Boletines de información publicados periódicamente y en la base de consultas de patentes del en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI).¹² Con esta información, se construyó una base mediante la utilización de la Clasificación Internacional de Patentes (CIP).¹³

En particular, en el estudio, se consideraron los códigos¹⁴ **A61** (*Human Necessities*), subcódigos **K** de preparaciones para propósitos médicos, **P** de actividad terapéutica de los compuestos químicos o preparados medicinales y el código **C07** (*Chemistry; Metallurgy*), con especificación de los subcódigos **K** de química orgánica y **N** de microorganismos o enzimas y, y el código **C12N** de microorganismos o enzimas; composiciones que los contienen; cultivo o conservación de microorganismos; técnicas de mutación o de ingeniería genética y medios de cultivo. Dentro de estas clasificaciones el estudio se concentró en los siguientes:

- **A61K31** – Preparaciones medicamentosas que contienen principios activos orgánicos.
- **A61K38** – Preparaciones medicamentosas que contienen péptidos.
- **A61K39** – Preparaciones medicamentosas que contienen antígenos o anticuerpos.
- **A61K45** – Preparaciones medicamentosas que contienen principios activos no previstos en los grupos A61K 31/00-A61K 41/00.
- **A61K47** – Preparaciones medicamentosas caracterizadas por los principios no activos utilizados.
- **A61P35** – Agentes antineoplásicos.
- **C07K14** – Péptidos con más de 20 aminoácidos; Gastrinas; Somatostatinas; Melanotropinas; etc.
- **C07K16** – Inmunoglobulinas, por ejemplo, mAbs o policlonales.
- **C07K16** – Inmunoglobulinas, por ejemplo, mAbs o policlonales.
- **C07K2317** – Características específicas de las inmunoglobulinas.
- **C07K2319** – Polipéptido de fusión.
- **C12N15** – Mutación o ingeniería genética; ADN o ARN relativo a la ingeniería genética, vectores, p. ej. plásmidos o su aislamiento, preparación o purificación; utilización de huéspedes para ello (mutantes o microorganismos modificados genéticamente C12N 1/00, C12N 5/00, C12N 7/00; nuevas plantas A01H; reproducción vegetal por técnicas de cultivo de tejidos A01H 4/00; nuevos animales A01K 67/00; utilización de preparados medicinales que contienen material genético que se inserta en células del cuerpo vivo para tratar enfermedades genéticas, terapia génica A61K 48/00; péptidos en general C07K).

¹² Ver <https://portaltramites.inpi.gob.ar/PatenteConsultas/BusquedaParametros>.

¹³ La Clasificación Internacional de Patentes (CIP), establecida originalmente por el Arreglo de Estrasburgo de 1971, prevé un sistema jerárquico de símbolos independientes del idioma para la clasificación de las patentes y los modelos de utilidad en función de los distintos ámbitos tecnológicos a los que pertenecen. La CIP divide la tecnología en ocho secciones, con unas 70.000 subdivisiones, cada una de las cuales cuenta con un símbolo que consiste en números arábigos y letras del alfabeto latino. El primero de enero de cada año entra en vigor una nueva versión de la CIP (ver <https://www.wipo.int/classifications/ipc/es/preface.html>).

¹⁴ (51) Clasificación Internacional de Patentes 7ma. Edición.

- **C12N5** – Células humanas, animales o vegetales indiferenciadas, por EJEMPLO, líneas celulares; tejidos; cultivo o mantenimiento de los mismos; medios de cultivo para los mismos (reproducción vegetal por técnicas de cultivo de tejidos A01H 4/00).

Como resultado del estudio fueron identificadas 1340 solicitudes de patentes relativas a mAbs en el período de análisis (2010-2020). La muestra toma las solicitudes de patente que no solo fueron presentadas entre los años 2010-2020, sino también aquellas que fueron resueltas en el mismo período de tiempo. Por lo que, en algunos pocos casos, se introducen solicitudes cuya fecha de presentación fue anterior a la fecha en análisis.

Como ampliación del estudio anterior, el presente se centra en el análisis de las principales reivindicaciones utilizadas en el campo de los mAbs, y el tipo de invención (producto o proceso) más frecuente en las patentes concedidas vigentes o caducas en Argentina.

3.1 Campos incluidos en la base de datos

El estudio anterior ya citado creó una base de datos con la información extraída de los boletines del INPI, luego se analizó caso por caso, para descartar producto o tecnologías que no cayeran en la definición del proyecto para construir el universo de la base que finalmente se analizó con el complemento de información de la base de consultas de patentes del INPI. ([CILFA, 2020](#)) y de otras bases internacionales de patentes (en particular LATIPAT).

Las siguientes variables o campos constituyen la base original: **N° publicación:** Número de publicación, **Prioridades:** Datos de prioridad, **Título:** Título de la invención, **Resumen:** Resumen de la invención, **Titular:** Nombre del Titular solicitante de la invención, **Expediente:** Número de expediente identificado por el INPI, **F. Ingreso:** Fecha de ingreso de la solicitud de la patente, **F. Resolución:** Fecha de Resolución de la solicitud de la patente, **Nro. Resol:** Identifica el código de GDE correspondiente a la resolución del INPI, **Estado:** Acto administrativo de resultado (denegada, concedida, desistida, etc.), **Reivindicaciones:** Este campo es completo solo para el caso de las patentes concedidas, **CPI:** Clasificación Internacional de Patentes.

Para el análisis del presente documento se utilizó la base creada y se agregaron los campos:

- **A61K:** identifica dentro de la clasificación CPI si la solicitud contiene la clasificación A61K.
- **A61P:** identifica dentro de la clasificación CPI si la solicitud contiene la clasificación A61P.
- **C07K:** identifica dentro de la clasificación CPI si la solicitud contiene la clasificación C07K.
- **C12N:** identifica dentro de la clasificación CPI si la solicitud contiene la clasificación C12N.
- **Tipo de reivindicación:** este campo es completo solo para las patentes concedidas o concedidas caducas, es una variable simplificada del campo reivindicación, identifica el tipo de reivindicación como método, proceso y, en el caso de productos, si corresponde a un anticuerpo, polipéptido, conjugado, proteína, etc.
- **Prod.Proc:** este campo es completo solo para las patentes concedidas y concedidas caducas, consiste en una variable dicotómica que identifica con valor 1 a las patentes concedidas o concedidas caducas que corresponden a un producto, y con 2 a las patentes concedidas o concedidas caducas de procesos.

3.2 Alcances y limitaciones del estudio

Tal como fuera enunciado en el estudio original, el alcance del estudio se centra en el análisis de las solicitudes de patentes de invenciones vinculadas a mAbs en el período 2010-2020, y en particular este estudio se focaliza en las patentes concedidas.

El estudio no aborda las solicitudes de patentes abandonadas o desistidas, debido a que requeriría un análisis adicional de los expedientes de tramitación para comprender cuáles son los motivos de tal resolución (no interés del solicitante por continuar con la prosecución, errores en el proceso de tramitación, hallazgo de antecedentes relevantes, etc.).

Los códigos de la clasificación (CIP) utilizados en el estudio priorizaron aquellos de alta incidencia en las solicitudes de patente, por esta razón, es posible que no se encuentren reflejados todos los códigos asociados y que algunas solicitudes o patentes concedidas no se incluyan en la base de datos utilizada.

4. RESULTADOS

A los fines de presentar los resultados de esta investigación, se resumen los principales hallazgos del estudio precedente (Correa, de la Puente, Picasso y Silvestrini, 2022):

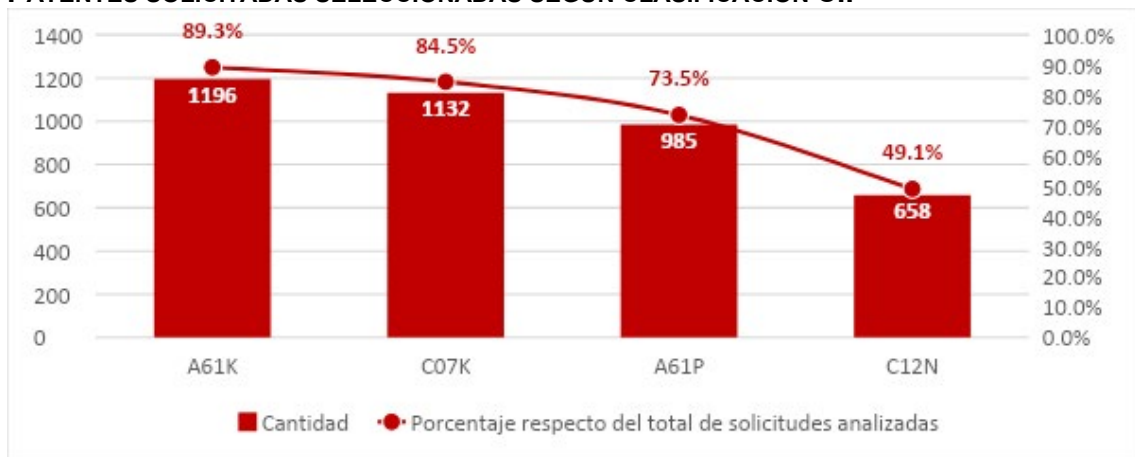
- La base de datos cuenta con información respecto de las solicitudes de patentes de innovaciones vinculadas a los mAbs según el criterio de selección, en el período 2010-2020; la muestra comprende un total de 1340 solicitudes seleccionadas.
- En el período de análisis, menos del 10% de las solicitudes resultó concedida y menos del 5% fue rechazada, por lo cual el principal número de solicitudes aún se mantiene en trámite. Por otro lado, un gran número de las solicitudes bajo análisis fue desistida por el titular o el trámite fue concluido por falta de pago de tasas o por incumplimiento del titular.
- Las solicitudes que se encuentran en trámite representan el 42,8% de la muestra; esta situación se debe, en parte, a que el período de resolución de concesión o denegación de una patente por el INPI oscila en promedio entre 8 y 9 años (en los casos en los cuales las patentes son desistidas o abandonadas, este período es considerablemente menor, en promedio entre un 1,5 y 5 años).
- Por el número de titulares en las solicitudes, es posible concluir que existe una gran colaboración multinacional entre distintas empresas al momento del desarrollo de estas tecnologías.
- La mayor concentración de solicitudes que se presentan en el campo tecnológico en estudio corresponden a empresas farmacéuticas extranjeras (99%); en el caso de solicitudes nacionales (1%), los principales solicitantes son organismos pertenecientes al sistema científico y tecnológico nacional (CONICET e INTA).
- Se comprueba que la mayoría de solicitudes corresponde a solicitantes de nacionalidad estadounidense, seguidas por solicitantes de países europeos.
- Poco más del 4% de las solicitudes son divisionales.

El análisis de los resultados que se presentan a continuación considera las siguientes variables de análisis: clasificación CIP, tipo de invención y reivindicaciones, en ese orden.

4.1 Análisis de las solicitudes seleccionadas según la clasificación CIP

En el Gráfico 1 se observa el porcentaje de patentes solicitadas según clasificación CIP respecto del total de patentes solicitadas en el período de análisis (estos porcentajes no suman 100% debido a que las solicitudes de patentes presentan en la mayoría de los casos más de un clasificador CIP). Las clasificaciones con mayor participación relativa son A61K y C07K con 89% y 84% respectivamente, seguidas por A61P con un 73%.

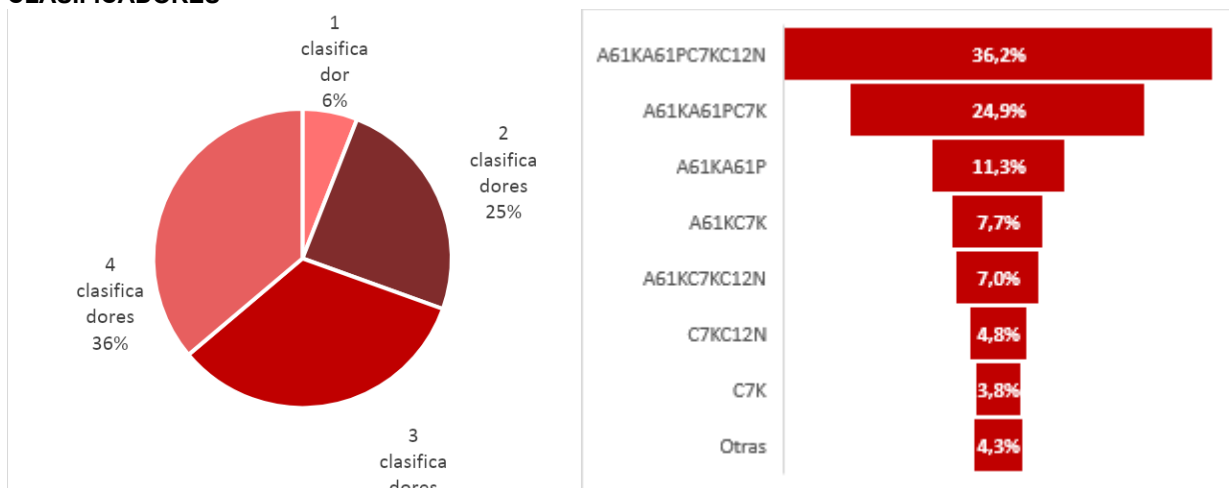
GRÁFICO 1.
PATENTES SOLICITADAS SELECCIONADAS SEGÚN CLASIFICACIÓN CIP



Como se dijo anteriormente, las solicitudes de patentes presentan en la mayoría de los casos más de un clasificador CIP. En el gráfico 2 se observa la superposición de clasificadores. El 36% de las patentes analizadas presentan todos los clasificadores seleccionados en el estudio, le sigue la combinación de 3 clasificadores CIP distintos con el 33%, totalizando casi el 70% de las patentes analizadas. Y con dos clasificadores CIP distintos se presentan el 25% de las patentes.

Asimismo, en el gráfico de la derecha podemos observar el porcentaje de patentes solicitadas según combinación de la clasificación CIP, respecto del total de patentes solicitadas en el período de análisis, donde más del 60% de las patentes seleccionadas presentan la combinación A61K A61P C07K C12N (35%) y A61K A61P C07K (23%).

GRÁFICO 2.
FRECUENCIA RELATIVA DE LAS CLASIFICACIONES CIP SELECCIONADAS SEGÚN SUPERPOSICIÓN DE CLASIFICADORES

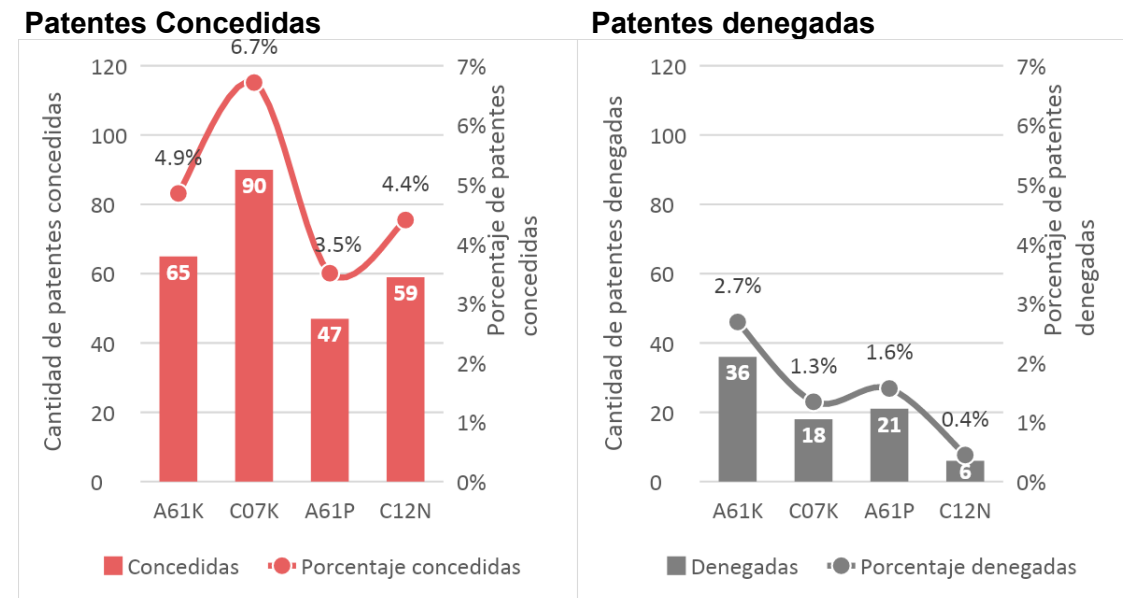


A continuación (Gráfico 3), se presenta el análisis comparado de patentes concedidas y denegadas según clasificación CIP individual. Se puede observar que la mayoría de las patentes rechazadas o denegadas contienen en su combinación más frecuente la clasificación CIP A61K, replicando lo observado para el total de solicitudes analizadas. Sin embargo, en las patentes concedidas este patrón cambia, y la clasificación CIP más usual contiene en su

combinación a C07K, que representa el 6,7% del total de las solicitudes analizadas y el 35% de las patentes concedidas vigentes.

GRÁFICO 3.

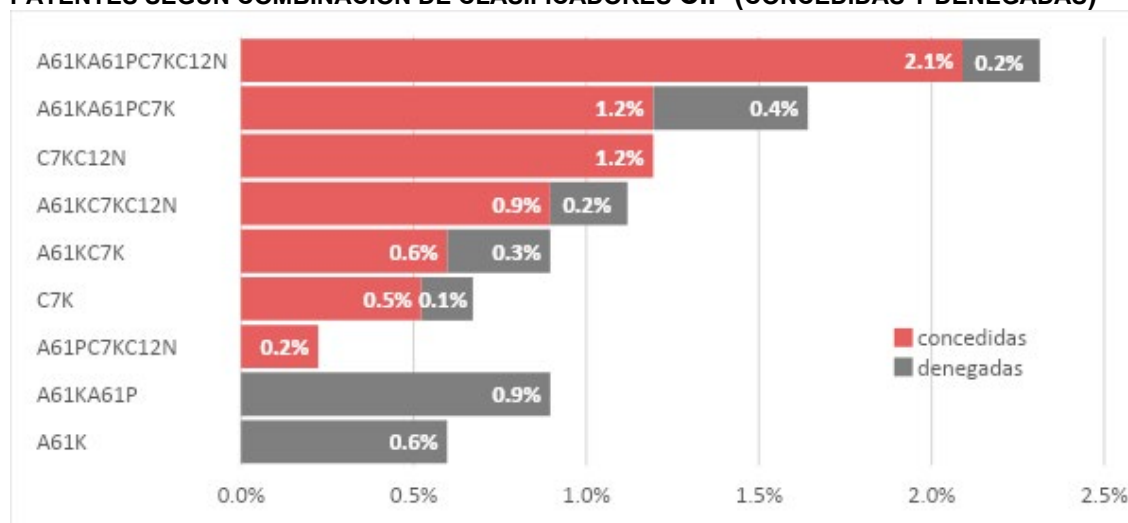
PATENTES CONCEDIDAS Y DENEGADAS SEGÚN CLASIFICACIÓN CIP



A continuación, se describen cuáles son las mayores combinaciones de clasificadores utilizados tanto para la concesión como para la denegación de las patentes solicitadas seleccionadas. La clasificación A61K A61P C07K C12N presenta la mayor cantidad de patentes concedidas a su vez, el clasificador C07K se presenta en combinaciones o en forma individual en el total de las patentes concedidas. La mayor cantidad de patentes denegadas corresponde a la combinación A61K A61P (1%), seguida por la combinación A61K.

GRÁFICO 4.

PATENTES SEGÚN COMBINACIÓN DE CLASIFICADORES CIP (CONCEDIDAS Y DENEGADAS)



4.2 Análisis de las patentes concedidas según tipo de invención

Con el objeto de responder a la pregunta: ¿qué se está patentando en Argentina vinculado a mAbs? Se creó un campo de análisis específico dentro de la base de datos, para las patentes concedidas y concedidas caducas, con el fin de identificar cuáles pertenecen a patentamiento de productos y cuáles a patentamiento de procesos.

El analizar qué tipo de patentes se están concediendo es importante debido a que, a diferencia de los medicamentos de origen de síntesis química, las patentes de procesos pueden actuar como una barrera importante para la introducción de biosimilares. Debido a la naturaleza de las grandes moléculas de los productos biológicos, la protección de las patentes de productos suele ser más restringida que en las drogas compuestas por moléculas pequeñas. (Correa, de la Puente, Picasso & Silvestrini, 2022).

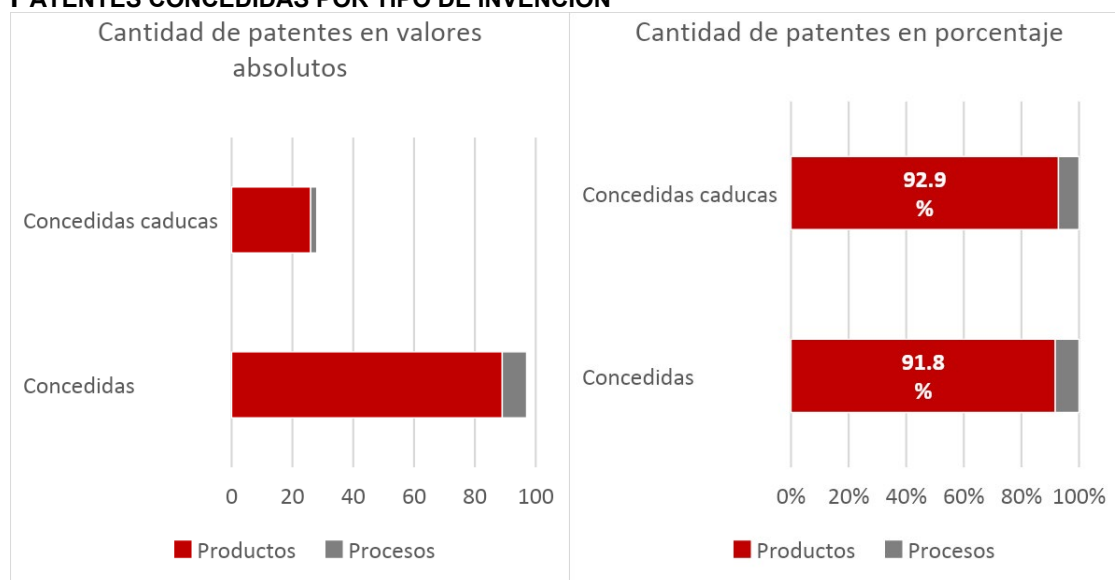
Las pequeñas diferencias en el diseño y ejecución de un proceso de fabricación pueden tener una enorme influencia sobre el perfil clínico del producto final, así como en el costo de producción¹⁵. De hecho, debido a las complejidades asociadas con el proceso de fabricación, la mayoría de los fabricantes de biofarmacéuticos obtienen una patente para el proceso de producción y no necesariamente para el producto bio-terapéutico mismo (Wenzel, 2008). En el caso de Argentina, como se demuestra a continuación, la mayor cantidad de patentes concedidas se refiere a productos.

La metodología utilizada para este análisis clasifica las patentes concedidas según las reivindicaciones, a partir de examinar los campos de la base construidos para este fin (Tipo de reivindicación y Producto o Proceso).

En el gráfico 5 se observa que la mayoría de las patentes concedidas, tanto vigentes como caducas, corresponden a productos con más del 90% en cada caso.

GRÁFICO 5.

PATENTES CONCEDIDAS POR TIPO DE INVENCIÓN



¹⁵ National Research Council (US) Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies. Monoclonal Antibody Production. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. 5, Large-Scale Production of Monoclonal Antibodies. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100189/>.

Si analizamos el tipo de producto patentado, se observa que los anticuerpos y las moléculas son los que encabezan el ranking de frecuencia relativa, seguido de conjugados y proteínas.

TABLA 3.

PATENTES DE PRODUCTOS CONCEDIDAS POR TIPO DE PRODUCTO

Productos	Concedidas	Concedidas caducas
Anticuerpo	71,9%	80,8%
Molécula	9,0%	3,8%
Conjugado	4,5%	3,8%
Proteína	2,2%	0,0%
Fase sólida	1,1%	0,0%
Fragmento Fv	1,1%	0,0%
Ácido nucleico	1,1%	0,0%
Agente de unión	1,1%	0,0%
Análogo peptídico	1,1%	0,0%
Dominio VHH	1,1%	0,0%
Fragmento Fab	1,1%	0,0%
Inmunconjugado	1,1%	7,6%
Kit	1,1%	0,0%
Polipéptido	1,1%	3,8%
Cadena liviana	1,1%	0,0%
Total	100,0%	100,0%

4.3 Análisis de reivindicaciones de las patentes concedidas en Argentina

A partir de la base de datos de patentes seleccionadas vinculadas a mAbs, se detectaron 125 documentos de patentes concedidas (tanto vigentes como caducas) en el período de análisis. De este conjunto de patentes concedidas, 50 solicitudes de patentes concedidas fueron presentadas dentro del período en estudio, 2010-2020; 20 patentes fueron concedidas en el mismo período del análisis y el resto fueron concedidas en los años 2021 y 2022.

En este análisis, también se analizaron aquellas solicitudes de patente que, si bien tienen fecha de presentación entre los años 2001 a 2009, poseen fecha de resolución entre los años 2010 y 2020, que es el período en estudio. Este conjunto está conformado por 75 documentos de patentes.

El análisis de las patentes concedidas en el período de estudio se divide en dos etapas por período de presentación de la solicitud; inicialmente se analizan las presentadas entre 2010-2020, luego las presentadas en el período 2001-2009 y concedidas en el período de estudio.

4.3.1 Análisis de reivindicaciones: Etapa 1

En los documentos de patentes que reivindican anticuerpos, estos están descritos ya sea como anticuerpos aislados, monoclonales, monoclonales humanizados, o como anticuerpos completos o fragmentos de éstos. Se han detectado también otras variantes tales como anticuerpos monoclonales biespecíficos, inmunconjugados, quiméricos, entre otros. Luego, están los documentos de patentes que reivindican composiciones o métodos tales como métodos de purificación o de uso de estos.

Esta sección se focaliza en analizar las reivindicaciones de las patentes concedidas (vigentes o caducas) en el período de estudio. Como se muestra en el gráfico 5 y la tabla 3, una gran mayoría de las patentes concedidas reivindican, en su cláusula principal, invenciones de producto (anticuerpos) y en menor medida invenciones referidas a procedimientos o métodos empleando anticuerpos. Sobre las invenciones referidas a producto, mayoritariamente se presentan reivindicaciones cuyo exordio contiene los términos tales como anticuerpos aislados, polipéptidos, proteína artificial de unión, molécula aislada que se une, inmunoconjugado, molécula de unión aislada, fragmentos de unión. En la gran mayoría de los casos también la reivindicación principal indica o menciona la molécula que reconoce o la que se une dicho anticuerpo.

Se han analizado las distintas patentes concedidas, asociadas a invenciones de productos, y observamos que se la reivindicación principal presenta una estructura similar donde se menciona el tipo de molécula (como se observa más arriba), el antígeno o molécula a la que se une, y luego se caracteriza a dicha molécula a partir de las secuencias de cada una de las cadenas (liviana y pesada), por ejemplo, por las secuencias de las regiones variables VH y VL (**AR057224B1**, **AR035402B1**) o bien de las regiones determinantes de la complementariedad, los CDRs, que son los que en su conjunto otorgan especificidad del antígeno (**AR070709B1**) (Anexo 2.2).

En algunos de los documentos de patentes se caracterizan los anticuerpos por las modificaciones presentes, tales como sustituciones en posiciones específicas de la secuencia o bien por características particulares de la región Fc del anticuerpo (**AR048599B1**, **AR071242B1**) (Anexo 2.3).

También, se han detectado documentos de patentes que caracterizan a los anticuerpos no solo por las secuencias de los CDRs, sino que han sumado las secuencias de las regiones marco, que son aquellas regiones que flanquean a los CDRs (**AR033123B1**) (Anexo 2.4).

En el caso de anticuerpos biespecíficos (anticuerpos sintéticos que tienen la característica de reconocer dos antígenos diferentes), se ha detectado en el período en cuestión la patente **AR068861B1** que reivindica un anticuerpo biespecifico que reconoce dos citoquinas diferentes, y se lo caracteriza por las secuencias de aminoácidos de los CDRs de cada una de las regiones variables de cadena pesada y liviana (Anexo 2.5).

En otras patentes analizadas, se observa que se protege más de un anticuerpo en su primera reivindicación; esto se muestra, por ejemplo, en aquellas reivindicaciones en las que se incluyen diferentes combinaciones de CDRs de cadena pesada y de cadena liviana, agrupándolas en diferentes incisos dentro de la primera reivindicación (**AR047372B1**, **AR041173B1**, **AR056857B1**, **AR053266B1**, **AR058932B1**) (Anexo 2.6).

Respecto de invenciones relacionadas con un inmunoconjugado o proteína de fusión, se puede citar la patente **AR069980B1**, que reivindica un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo específico por un antígeno (caracterizado por sus secuencias de cadena liviana y pesada) y una molécula química citotóxica como molécula efectora; por otro lado, está la patente **AR065639B1**, que protege un conjugado que consiste de un péptido, una región Fc de una inmunoglobulina, unidos por un polímero no peptídico. En la reivindicación principal se identifican cuáles pueden ser los polímeros no peptídico y el péptido, pero se deja de manera general el fragmento Fc de inmunoglobulina (Anexo 2.7).

Se han identificado patentes concedidas que tienen en su primera reivindicación la forma de una cláusula tipo "Markush", donde se toma una secuencia particular y luego se propone una gran variedad de alternativas de sustituciones o modificaciones posibles; ejemplo de esto puede ser la patente **AR060998B1**, en la que se reivindica un polipéptido (que representa la región variable de la cadena liviana de un anticuerpo) y luego se hace una enumeración de

posibles modificaciones en aminoácidos en posiciones particulares de la secuencia del polipéptido (Anexo 2.8).

Otros casos interesantes son, por ejemplo, el de la patente **AR048599B1** (Anexo 2.3), mencionada anteriormente, que reivindica un anticuerpo y lo caracteriza por el antígeno que reconoce y por un efecto técnico de no unirse al factor de complemento Clq, sin indicar cuál es la secuencia o modificación que genera esa característica.; y la patente **AR044076B1** la cual reivindica un fragmento Fv (corresponde a una molécula lineal que consiste de las regiones VH y VL unidos por un linker) y caracteriza a dicho fragmento por poseer una región variable de la cadena pesada, caracterizado por su hibridoma original y la región variable de cadena ligera, a partir de un conjunto de secuencias (esto implica más de un anticuerpo particular) y la patente **AR064186B1** que reivindica un kit para detección de péptidos de Beta amiloide (A42 – A40) donde el kit se caracteriza por 2 anticuerpos que reconocen un epítipo diferentes del péptido y donde uno de los anticuerpos se lo caracteriza por no generar reacción cruzada con el otro péptido; se mencionan los epítipos que reconocen (Anexo 2.9).

En el caso de las patentes que **reivindican métodos o procedimientos**, el número de patentes concedidas es menor. Entre ellas podemos mencionar la patente **AR050215B1**, que reivindica un método de diagnóstico *in vitro* que detecta una hormona que se libera en determinadas patologías y que comprende contactar una muestra líquida con dos anticuerpos que se caracterizan por reconocer una determinada secuencia particular de copeptina, un biomarcador de liberación de vasopresina (no se detallan las secuencias de los anticuerpos). También se han detectado patentes concedidas de proceso de obtención de composiciones altamente concentradas de anticuerpos, caracterizando una serie de pasos y finalmente indicando que dichos anticuerpos son IgE o anticuerpos antiCD20 (Anexo 2. 15).

Otras patente de método es, por ejemplo, la patente **AR053632B1** que protege un método de purificación de anticuerpos anti-A β , que comprende separar un anticuerpo de impurezas mediante la absorción región Fc de un anticuerpo con una proteína particular. Interesantemente, se ha detectado una patente concedida, **AR069097B1**, que reivindica un método para purificar rituximab (un anticuerpo quimérico comercialmente disponible) a partir de una composición que comprende rituximab y al menos una o más impurezas presentes en el líquido de partida que comprende a dicho anticuerpo, donde dichas impurezas pueden deberse al método de producción de dicha molécula. El método de purificación comprende una serie de pasos relacionados con intercambio catiónico y lavados (Anexo 2. 15).

Estos casos representan una muestra de lo que el INPI ha concedido en cuanto a invenciones relacionadas con anticuerpos. Se observan invenciones que reivindican moléculas de anticuerpos aislados o definidos como polipéptidos de unión u otras variantes antes mencionadas; en su mayoría se los caracteriza por sus regiones de reconocimiento de complementariedad (CDRs), siendo estas secuencias particulares, o su combinación, las que otorgan mejor especificidad o permiten identificar un tipo de moléculas particulares, unirse con mayor afinidad a su antígeno o epítipo, o identificar un epítipo o variante molecular de un tejido particular donde debe actuar un agente citotóxico, por ejemplo. Son estas funciones o efectos técnicos los que luego permiten alegar que se está frente a un anticuerpo con un efecto técnico inesperado o sorprendente, que resuelve un problema del estado de la técnica no resuelto hasta el momento. Es por esto que resultaría importante demostrar que todas las combinaciones de CDRs o sus alternativas que se reivindican en una misma patente o solicitud, cumplen con el requisito de unidad de invención y que resuelven el mismo problema técnico con las mismas funcionalidades del anticuerpo reivindicado.

Respecto de aquellas patentes concedidas, relacionadas con métodos o procedimientos, se observan invenciones relacionadas con proceso que implican el uso de los anticuerpos como parte de un método o proceso para la detección de un antígeno particular, por ejemplo, en un método de diagnóstico *in vitro*. Por otro lado, como se mencionó, se han detectado

invenciones de métodos de purificación de anticuerpos, relacionadas con los procesos de producción de anticuerpos con distintos fines, como por ejemplo anticuerpos con fines terapéuticos, o bien que son obtenidos a partir de un proceso particular.

4.3.2 Análisis de reivindicaciones: Etapa 2

Respecto de las patentes solicitadas y concedidas durante el período en estudio, 2010-2019, se han detectado 50 patentes concedidas, la situación es similar a lo analizado anteriormente.

En todas aquellas patentes concedidas, que protegen invenciones productos, o sea anticuerpos o moléculas derivadas de estos, sus reivindicaciones inician el exordio con las expresiones anticuerpos aislados, mAbs, anticuerpos humanos (**AR083972B1**) y se los define como anticuerpos que poseen regiones variables y constantes de origen de células germinales humanas; fragmentos de anticuerpo; también se mencionan conjugados, proteína de unión a antígeno o anticuerpo biespecífico (Anexo 2. 9).

En líneas generales, las patentes concedidas identifican a los anticuerpos por la molécula (proteína, hormona o macromolécula) a la cual se unen o reconocen; luego, caracterizan a los anticuerpos a partir de las secuencias de cada una de sus cadenas livianas y pesadas, o combinaciones de estas (**AR081159B1**, **AR086306B1**, **AR075989B1**). Se han detectado también patentes que caracterizan a sus anticuerpos por las secuencias de sus regiones o dominios variables de las cadenas pesadas y livianas, o combinaciones de éstas (**AR079333B1**, **AR082629B1**); además, ellas pueden tener como característica adicional, por ejemplo, que se mencione el isotipo al que pertenece el anticuerpo (**AR080432B1**) (Anexo 2. 10).

Entre los ejemplos de patentes que protegen formas quiméricas, entre un anticuerpo o un fragmento de este y una segunda molécula, podemos citar invenciones relacionadas con fragmentos de anticuerpos, conjugados de un polipéptido biológicamente activo y un fragmento Fc de una inmunoglobulina (**AR081066B1**, **AR086969B1**) y un inmunoconjugado entre un agente citotóxico y un anticuerpo específico (**AR076284B1**) (Anexo 2. 11).

También se ha detectado la patente **AR078813B1**, que caracteriza al anticuerpo de la invención a partir del hibridoma que los produce. En esta patente, se protege un anticuerpo producido por un hibridoma seleccionado de un conjunto de hibridomas. De acuerdo con la noción de que cada hibridoma produce un único mAb, se están protegiendo diferentes mAbs en una misma reivindicación (Anexo 2. 12).

Ahora bien, cuando analizamos aquellas patentes concedidas que reivindican anticuerpos que los caracterizan por sus secuencias de CDRs -lo que corresponde a la gran mayoría de patentes concedidas- nos encontramos con patentes que definen un conjunto de 6 secuencias que corresponden a los tres CDRs de la región variable de la cadena pesada y a los tres CDRs de la región variable de la cadena liviana (**AR080873B1**, **AR079944B1**, **AR082149B1**, **AR087506B1**, **AR086631B1**, **AR085484B1**). También se han detectado patentes concedidas que protegen anticuerpos biespecíficos, esto significa que cada brazo del anticuerpo posee un conjunto de CDRs particulares que les permite unirse a un epítopo diferente. Ejemplos de este tipo de invenciones son la patente **AR090626B1**, **AR098915B1**. En el primer caso, el anticuerpo biespecífico se une al "Factor de Activación de células B de la Familia TNF (BAFF) e Interleucina- 17^a (IL-17)", en el segundo caso el anticuerpo biespecífico se une a β -Klotho (KLB) y al Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos 1 (FGFR1) (Anexo 2. 13). Dentro de aquellas patentes que caracterizan a los anticuerpos por las secuencias de sus CDRs, se observa que varias de estas patentes reivindican en su cláusula principal (la más amplia) diferentes combinaciones de secuencias de CDRs, que al analizarlas caracterizan más de un anticuerpo. Como ejemplo de tales reivindicaciones puede citarse la patente **AR083293A1**, en la que se reivindican 14 anticuerpos que comprende secuencias de

aminoácidos de los CDRs particulares. Lo mismo sucede con las patentes **AR079352B1** que comparte prioridad con la patente **AR079348B1**. Ambas patentes protegen una gran cantidad de combinaciones de secuencias de aminoácidos que corresponden a los seis CDRs; recordamos que los CDRs en su conjunto conforman el sitio de reconocimiento y complementariedad característico de cada anticuerpo (Anexo 2. 14).

A partir de los documentos de patentes revisados, se observa una estrategia similar a lo antes comentado: las patentes que reivindican anticuerpos aislados, los caracterizan principalmente por la combinación de las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de las cadenas livianas y pesadas. Son estas regiones las que le otorgan a cada nuevo anticuerpo sus características particulares, tales como unión al epítipo, mejoras en la afinidad, especificidad de variantes del epítipo o una mejora en la actividad terapéutica, por ejemplo. En este caso, resultaría interesante que diferentes moléculas de anticuerpos sean consideradas como objetos inventivos diferentes o bien que el solicitante pueda identificar la característica estructural común en las variantes de CDRs que se reivindican, si existe un efecto técnico o funcionalidad sorprendente atribuible a las características estructurales del anticuerpo, que lo diferencia respecto del estado del arte; entonces, dicha funcionalidad debería estar definida sobre el método empleado para su caracterización, ya sea como parte de la reivindicación o estar asociada a la misma. Por otro lado, sería prudente analizar en los distintos casos si las funciones novedosas que se atribuyen a un nuevo anticuerpo están asociadas exclusivamente a la combinación de sus CDRs o bien es la combinación de estos CDRs y sus regiones marcos, que son las regiones que se intercalan entre los CDRs. Es la combinación de éstos la que otorga una mejora en la afinidad o una especificidad particular por detectar un tipo de variante antigénica versus otra (por ejemplo, detección de variantes solubles versus variantes ancladas a membrana de un antígeno).

4.4 Criterios de patentabilidad

Como se observó más arriba, la legislación argentina, en consistencia con el marco internacional, establece que una invención para ser patentable debe cumplir con ciertos requisitos. El artículo 4 de la LPA establece:

*Serán patentables las invenciones de productos o de procedimientos, siempre que sean nuevas, entrañen una **actividad inventiva** y sean susceptibles de **aplicación industrial**.*

- a) A los efectos de esta ley se considerará invención a toda creación humana que permita transformar materia o energía para su aprovechamiento por el hombre.*
- b) Asimismo, será considerada novedosa toda invención que no esté comprendida en el estado de la técnica.*
- c) Por estado de la técnica deberá entenderse el conjunto de conocimientos técnicos que se han hechos públicos antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida, mediante una descripción oral o escrita, por la explotación o por cualquier otro medio de difusión o información, en el país o en el extranjero.*
- d) Habrá actividad inventiva cuando el proceso creativo o sus resultados no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente para una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente.*
- e) Habrá aplicación industrial cuando el objeto de la invención conduzca a la obtención de un resultado o de un producto industrial, entendiendo al término industria como comprensivo de la agricultura, la industria forestal, la ganadería, la pesca, la minería, las industrias de transformación propiamente dichas y los servicios.*

Es decir, que la norma requiere que, en primer lugar, para que un producto o proceso sea patentable debemos encontrarnos frente a una *invención* que, además, debe ser novedosa,

inventiva y aplicable en la industria. Sumado a ello, la LPA en sus artículos 20 y 22 establece que tanto la descripción de la invención como sus reivindicaciones deben ser redactadas de forma clara y concisa. Por lo tanto, un producto o proceso que no cumpla con estas condiciones no será patentable.

Además, la LPA (artículos 6 y 7) establece exclusiones de patentabilidad: a) materias que no se consideran una invención, por ejemplo, las obras literarias o artísticas, las teorías científicas y las ideas abstractas, b) materias que se considera una invención, pero se excluyen de la patentabilidad (por ejemplo, una invención cuya explotación es contraria a la moral), la materia viva, la yuxtaposición de invenciones conocidas, la suma, duplicación de propiedades o componentes conocidos.

4.4.1 Criterios de patentabilidad en anticuerpos monoclonales

1. Indicaciones, dosificación, combinaciones y formulaciones

En algunas jurisdicciones se aceptan solicitudes de patentes relacionadas con indicaciones o dosis novedosas de un medicamento conocido. Este tipo de solicitudes suelen presentarse después de la patente que protege la composición en sí, y es una estrategia a los fines de extender la protección más allá de la vigencia de la patente originaria.

Debido a que las reivindicaciones mencionadas se centran en un método de uso, las mismas deben considerarse como un método de tratamiento, lo que no es patentable conforme la legislación argentina. Del análisis de las solicitudes de patente, se puede afirmar que en Argentina no se conceden patentes sobre indicaciones ni dosificaciones.

Las solicitudes de patentes de formulación deben considerarse obvias pues se trata de técnicas ampliamente conocidas y, por lo tanto, no deben concederse, lo que ocurre en Argentina.

Respecto a las combinaciones, entendidas como cuando dos (o más) fármacos conocidos se combinan en un solo producto, se encuentran en la base de datos solicitudes de patente que buscan obtener este tipo de protección (por ejemplo, **AR114951 A1**). Sin embargo, no se encuentran patentes concedidas con dichas reivindicaciones.

2. El requisito de divulgación

El requisito de divulgación pretende garantizar que un experto pueda reproducir el objeto de la invención sin una carga excesiva. En el caso de la legislación argentina, se requiere que el solicitante también divulgue el mejor modo de realizar la invención. Así, en caso de que existan pruebas de que una reivindicación de patente no está respaldada en toda su amplitud, en otras palabras, un ejemplo no funcional, el examinador de patentes puede decidir limitar el alcance de las reivindicaciones a la propia realización para la que se han presentado datos habilitantes o rechazar la patente.

La decisión T0601/05 del Consejo Técnico de la Oficina Europea de Patentes, relativa a una patente de primera generación, que reivindicaba monoclonales humanos que se unen al factor de necrosis tumoral humano a (TNF-a) es relevante sobre este tema. El único método para la producción de los anticuerpos que se divulgaba en la patente era la técnica del hibridoma desarrollada por Köhler y Milstein (1975). En el procedimiento de oposición, la comisión llegó a la conclusión de que la técnica del hibridoma no sería adecuada para preparar anticuerpos de alta afinidad contra el TNF-a. Dado que el lenguaje de la reivindicación abarcaba tanto anticuerpos neutralizantes de alta afinidad contra autoantígenos como anticuerpos de baja afinidad, se consideró que la reivindicación no estaba suficientemente habilitada por la especificación.

Otro tipo de reivindicación que debe ser escrutado al momento del análisis de divulgación es aquella que tiene como objeto reivindicar la secuencia en sí. El objeto reivindicado no debe estar divulgado en la técnica anterior incluyendo situaciones en que se pueda verificar equivalencia o similitud con otras secuencias ya divulgadas. Ya que las reivindicaciones que mantengan un alto nivel de equivalencia o similitud con otras divulgadas en la técnica anterior deberían ser rechazadas a menos que puedan demostrar un efecto técnico no evidente y sustancialmente distinto al de la secuencias ya divulgadas. Dada la complejidad/dificultad para definir un porcentaje de equivalencia o similitud estructural, éstas deben encontrar sustento en la memoria descriptiva de modo de justificar que las secuencias consideradas equivalentes o similares tienen el mismo efecto técnico de las secuencias específicamente descritas en la reivindicación.

En las reivindicaciones de secuencia de anticuerpos, se debe exigir que se reciten al menos dos cadenas variables (pesada y ligera), o las seis CDR. La razón es que se necesitan al menos seis CDR, o las cadenas pesada y ligera, para una función de unión adecuada. En el caso de los anticuerpos de dominio único o los péptidos de unión, puede bastar con menos si se aportan pruebas experimentales (Storz et al., 2014).

Otra cuestión a considerar, es la posibilidad de que un mismo anticuerpo pueda ser reivindicado por las secuencias de sus regiones variables de cadena pesada y liviana (VL y VH), luego en otra solicitud sea caracterizado a partir de la combinación de sus CDRs, esto podría llevar a un intento por extender el alcance de protección de un anticuerpo determinado. O también, se podría proteger el mismo anticuerpo antes mencionado por el híbridoma que lo genera.

Por último, se debe analizar si se deben restringir las solicitudes que tengan reivindicaciones amplias, con limitaciones únicamente funcionales, que pueden alcanzar a futuras invenciones basadas en una diana conocida. La concesión de patentes que reivindican un amplio género de anticuerpos que "llegan" a futuras invenciones de anticuerpos basadas en un objetivo ya conocido, sin ninguna limitación de la característica estructural del anticuerpo en la reivindicación, no cumplen con el requisito de divulgación clara y precisa y deben ser rechazadas.

Además, se deben rechazar patentes que reivindican mAbs alternativos definidos por características estructurales no evidentes, ya que una estructura única no puede conferir actividad inventiva a un anticuerpo contra una diana conocida. De hecho, incluso si un anticuerpo que comprende una secuencia única es novedoso, un nuevo anticuerpo contra una diana conocida debe demostrar "un efecto inesperado", en relación con los anticuerpos preexistentes contra la misma diana para que se reconozca una actividad inventiva.

3. Unidad de invención

Dado que las moléculas de anticuerpos poseen una estructura donde se puede identificar dominios constantes altamente conservados y dominios variables, éstos con regiones hipervariables (CDRs) -y que son estas regiones las que van a determinar finalmente la especificidad de un anticuerpo por un antígeno así como la afinidad por su epítipo-, en el caso en que un anticuerpo se lo caracterice por las secuencias de sus CDRs (tres de cadena liviana y tres de cadena pesada) y que éstas sean los que causan los efectos técnicos de especificidad por el antígeno y afinidad por su epítipo particular, otra combinación de secuencias de CDRs deberían ser consideradas un objeto inventivo distinto (que deberían justificar independientemente su novedad y actividad inventiva).

En el caso en que, en una misma solicitud, se reivindiquen diferentes combinaciones de secuencias de CDRs, debería entenderse que se está en presencia de distintos objetos inventivos y reivindicarse en solicitudes de patentes separadas o divisionales y demostrarse que cada combinación cumpla con los requisitos de patentabilidad. Esto mismo debería

aplicarse cuando se reivindica un mAb como seleccionado del conjunto comprendido por una serie de hibridomas (hay que tener presente que un hibridoma produce un único anticuerpo y, por lo tanto, dos hibridomas, y sus anticuerpos, deberían ser considerados diferentes unidades inventivas). El solicitante debería contar con ejemplos de realización en los que demuestra características técnicas comunes entre los anticuerpos generados por los distintos hibridomas y que comparten efectos técnicos sorprendentes o inesperados comunes entre ellos.

En el caso de que un solicitante reivindique un conjunto de anticuerpos contra un determinado antígeno, el solicitante debería identificar la característica técnica o estructural común del conjunto de anticuerpos y demostrar que el mismo comparte el efecto técnico nuevo y novedoso. En el caso de que así no suceda no se cumpliría con el requisito de unidad de invención (características técnicas comunes y efecto técnico novedoso y superador).

4. Actividad inventiva

Las reivindicaciones sobre anticuerpos existentes que actúan sobre el mismo antígeno o diana, son “estructuralmente similares” porque comparten la misma columna vertebral, en la que, esencialmente, solo se han sustituido las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) en función del objetivo respectivo. Sin embargo, estas últimas solo forman una fracción muy pequeña de la estructura completa de, por ejemplo, un anticuerpo IgG. Por lo que deberá evaluarse actividad inventiva de dicho anticuerpo, ya que podría ser obvio para un experto en la técnica.

La provisión de “otro anticuerpo más” contra una diana conocida, se considera parte de la rutina del experto, porque existen los métodos respectivos (visualización de fagos, maduración por afinidad y similares). Por lo tanto, dichas reivindicaciones de anticuerpos estructurales que se dirigen a una diana ya tratada por anticuerpos anteriores no son inventivas, a menos que el solicitante revele efectos sorprendentes.

Para el caso de solicitudes de patentes en las que se propongan reivindicaciones que caracterizan a un anticuerpo a partir de las secuencias de aminoácidos de sus dominios variables o CDRs y que además se propongan sustituciones en determinados aminoácidos, debería estar justificado que dichos cambios mantienen la especificidad antigénica y/o afinidad por el epítipo original.

En el caso de reivindicaciones asociadas a anticuerpos con especificidad por un antígeno del que ya se conocen anticuerpos que se unen a éste, el solicitante de una nueva patente debería demostrar que el nuevo anticuerpo posee una nueva característica técnica que es la que otorga dicho efecto técnico nuevo y superador respecto a los anticuerpos ya conocidos para dicho antígeno, basando su justificación en una técnica de referencia que muestre claramente dicha mejora respecto del estado del arte, caso contrario el nuevo anticuerpo carecería del requisito de actividad inventiva (entendiéndose por cuál sería la motivación para generar un nuevo mAb para un mismo antígeno).

5. OBSERVACIONES FINALES

En materia de patentabilidad de anticuerpos monoclonales, la bibliografía e información sobre las pautas aplicadas por el examen de las solicitudes son escasas. Del estudio realizado se desprenden las siguientes observaciones y recomendaciones principales:

- **Divulgación de la denominación del mAb.** Del análisis de las reivindicaciones del universo de patentes seleccionado cabe mencionar que las patentes que hacen referencia a la denominación del mAb son aquellas que buscan proteger métodos de tratamiento (los que no serán patentables bajo la legislación argentina) o combinaciones (que serán patentables si tienen un efecto sinérgico),¹⁶ mientras que aquellas patentes que se refieren a nuevas entidades no hacen referencia al denominación (esto puede ser por dos motivos: que al momento de la solicitud de la patente no era conocida, o que el solicitante ha decidido omitir dicha información al no ser un elemento requerido por el INPI).
- **APLICACIÓN DE DIRECTRICES DE PATENTABILIDAD:** El punto 5.xiv de las pautas de patentabilidad químico farmacéuticas argentinas establece que “la extrapolación de estas Pautas a invenciones biotecnológicas farmacéuticas deberá ser analizada para el caso concreto”. Se ha podido observar que estas pautas se aplican en los casos de solicitudes de patente que buscan obtener protección sobre segundos usos, combinaciones, dosis y composiciones. Como puede observarse, la autoridad de aplicación hace un uso correcto de las directrices para este tipo de reivindicaciones.
- **NUEVOS CRITERIOS:** Del análisis realizado se observa que se pueden establecer ciertos criterios específicos, que mejoren el análisis de solicitudes de patente en el campo de los anticuerpos monoclonales, en particular, en lo referido al requisito de divulgación y a la unidad de la invención, así como del requisito de actividad inventiva. La definición de nuevos criterios permitirá conceder patentes de mayor calidad y evitar la concesión de títulos que solo tienen como finalidad extender el monopolio otorgado y restringir la competencia legítima. En el caso de Argentina, existe una oportunidad para establecer directrices que otorgue claridad y certeza a evaluadores, solicitantes y terceros interesados.

Dado el continuo desarrollo tecnológico en el campo analizado, se debe dar un seguimiento permanente a los fines de establecer si es necesario incorporar nuevos criterios de examen. Además, se sugiere para una próxima investigación analizar el universo de patentes rechazadas y nuevas solicitudes a los fines de conocer las tendencias en materia del tipo de reivindicaciones utilizadas y su tratamiento por las autoridades con competencia en el tema.

¹⁶ Ver patente AR114722 A1; AR114952 A1.

BIBLIOGRAFÍA

Ascarelli, Tulio (1970). Teoría de la concurrencia y de los bienes inmateriales. E. Verdera y L. Suárez-Llanos (Trad.). Barcelona: Bosch.

Bercovitz, A. (1993). Las reivindicaciones de la patente de invención. *Derecho*, 47, 163–188.

Correa J., de la Puente C., Picasso R. y Silvestrini C. (2022) “Aplicación de las directrices de patentabilidad en productos farmacéuticos biológicos”. South Centre.

Correa, C. M. (2016). Guidelines for the examination of patent applications relating to pharmaceuticals. UNDP.

Correa, J. I., & Lamping, M. (2021). Implementación de las flexibilidades del sistema de patentes en países seleccionados de Latinoamérica. [Estudio Comparativo]. Smart IP para Latinoamérica.

Federal Trade Commission. (2003). To Promote Innovation: The Proper Balance of Competition and Patent Law and Policy. Federal Trade Commission. <https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/promote-innovation-proper-balance-competition-and-patent-law-and-policy/innovationrpt.pdf>

González García, G. (2016). *Tecnologías de la salud y nuevos retos en el siglo XXI*. Congreso de Salud Global, noviembre 2016, Universidad Isalud. Disponible en: <http://www.congresosaludglobal.isalud.edu.ar/links/presentaciones/20.pdf>

Gutman, G.; Lavarello, P. y Pita J. J. (2021) *Elementos de diagnóstico y lineamientos generales para una política de promoción de biosimilares en Argentina*. Documentos de Trabajo del CCE N° 4, marzo de 2021, Consejo para el Cambio Estructural – Ministerio de Desarrollo Productivo de la Nación. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/03/dt_4_-_biosimilares.pdf

Isabelle Topin (2018) *Monoclonal antibodies – all you need to know about antibody generation*. Disponible en: <https://www.tebu-bio.com/blog/monoclonal-antibodies-all-you-need-to-know-about-antibody-generation/>

Kesik-Brodacka, M. (2018). *Progress in biopharmaceutical development. Biotechnology and Applied Biochemistry*, 65(3), 306–322. <https://doi.org/10.1002/bab.1617>

Lavarello, P.; Goldstein, E.; y Pita, J. J. (2017). *Sustitución de importaciones en la industria biofarmacéutica argentina: una estrategia con blanco móvil*. *Journal of Technology Management & Innovation*, 12(1), pp. 84-92.

Ley 111. De Patentes de Invención, Pub. L. No. 111 (1864). <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do;jsessionid=7911C4D882FD3D5265A6BAD20614A476?id=281086>

Ley de Patentes de Invención, Pub. L. No. 10.089 (1941). <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/10089-1941>

Ley de Patentes y Modelos de Utilidad. Ley. 24.481. Texto ordenado de la ley de patentes de invención y modelos de utilidad No 24.481 (Decreto 260/96), Pub. L. No. 24.481. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=35001>

Loh, C. (2020). Antibody Claims: Patent Eligibility and Written Description Issues. Practical Guidance Journal.

Monoclonal antibody production. (1999). National Academies Press.

Moorkens, E., Vulto, A. G., & Huys, I. (2020). An overview of patents on therapeutic monoclonal antibodies in Europe: Are they a hurdle to biosimilar market entry? MABs, 12(1), 1743517. <https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1743517>

Morrow, T., & Felcone, L. H. (2004). Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnology Healthcare*, 1(4).

Patent Examination Guidelines – inventive step of a monoclonal antibody & Tiansong Zheng. (2021, junio 18). Patent Examination Guidelines – inventive step of a monoclonal antibody. IAM. <https://www.iam-media.com/global-guide/global-life-sciences/2021/article/patent-examination-guidelines-inventive-step-of-monoclonal-antibody>

Sampat, B. N., & Shadlen, K. C. (2017). *Secondary pharmaceutical patenting: A global perspective*. Research Policy, 46(3), 693–707. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2017.01.005>

Storz, U., Quodbach, M., Marty, S. D., Constantine, D. E., & Parker, M. (2014). Biopatent Law: European vs. US Patent Law. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-41293-6>

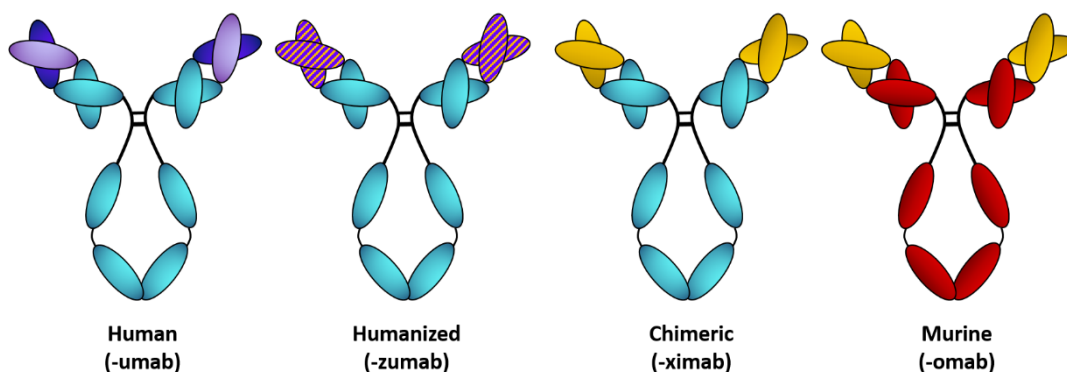
Tabll, A. (2015). Monoclonal antibodies: Principles and applications of immunodiagnosis and immunotherapy for hepatitis C virus. World Journal of Hepatology, 7(22), 2369. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i22.2369>

Wenzel R. G. (2008). *Current legal, regulatory, and scientific implications of biosimilars. Introduction*. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists, 65(14 Suppl 6), S1. <https://doi.org/10.2146/ajhp080209>

WHO. (2017). Guidance on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances. WHO. https://www.who.int/medicines/services/inn/FINAL_WHO_PHARM_S_NOM_1570_web.pdf?ua=1

WIPO. (2018). Actualización del estudio de viabilidad sobre la divulgación de las denominaciones comunes internacionales (DCI) en las solicitudes de patente y/o en patentes concedidas. WIPO. https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/es/scp_28/scp_28_5.pdf

ANEXO 1. TIPOS DE MABS Y SU NOMENCLATURA



Fuente: Isabelle Topin (2018)

ANEXO 2. EJEMPLOS DE REIVINDICACIONES

A continuación, se presentan en forma completa los ejemplos plasmados en el estudio, consignando la patente, su título, resumen y reivindicación.

ANEXO 2. 1 – AR035402B1, AR057224B1 y AR070709B1

AR035402B1

TITULO: ANTICUERPOS HUMANIZADOS 3D6 Y 10D5 O FRAGMENTOS DE LOS MISMOS QUE RECONOCEN EL PEPTIDO AMILOIDEO BETA, POLIPEPTIDOS AISLADOS, VARIANTES DE LOS MISMOS, UNA MOLECULA DE ACIDO NUCLEICO AISLADA, UN VECTOR, UNA CELULA PORTADORA, UN METODO PARA PRODUCIR UN ANTICUERPO O FRAGMENTOS DE LOS MISMOS, UN METODO PARA IDENTIFICAR RESIDUOS SUSCEPTIBLES DE SUSTITUCION, EN REGION VARIABLE DE 3D6 DE UNA INMUNOGLOBULINA, EL USO DE UNA INMUNOGLOBULINA PARA LA MANUFACTURA DE UN MEDICAMENTO, EL USO DE UNA SECUENCIA DE REGION VARIABLE PARA LA PRODUCCION DE UNA IMAGEN TRIDIMENSIONAL Y COMPOSICION FARMACEUTICA

RESUMEN:

Una cadena liviana de inmunoglobulina humanizada que comprende regiones de determinación de complementariedad de región variable (CDRs) a partir de la secuencia de región variable de la cadena liviana de la inmunoglobulina 3D6 como se presenta en SEQ ID NO:2, y comprendiendo regiones de cuadro variable de una secuencia de cadena liviana de inmunoglobulina del receptor humano, siempre y cuando que al menos un residuo de cuadro sea sustituido con el correspondiente residuo amino ácido de la secuencia de región variable de la cadena liviana de la 3D6 de ratón, donde el residuo de cuadro se selecciona del grupo que consta de: a) un residuo de manera no covalente se une al antígeno directamente; b) un residuo adyacente a una CDR; c) un residuo que interactúa con la CDR; y d) Un residuo que participa en la interfase VL-VH. Anticuerpos humanizados 3d6 y 10D5 o fragmentos de los mismos que reconocen el péptido amiloideo beta, polipéptidos aislados variantes de los mismos, una molécula de ácido nucleico aislada, un vector, una célula portadora, un método para producir un anticuerpo o fragmentos de los mismos, un método para identificar residuos, susceptibles de sustitución, en región variable de 3D6 de una inmunoglobulina, el uso de una inmunoglobulina para la manufactura de un medicamento, mejorados para el tratamiento de enfermedades asociadas a los depósitos amiloideos de Abeta en el cerebro del paciente. Los medicamentos y/o las composiciones farmacéuticas preferidas incluyen anticuerpos humanizados, el

uso de una secuencia de región variable para la producción de una imagen tridimensional y composición farmacéutica.

Reivindicación 1. Un anticuerpo 3D6 humanizado, caracterizado porque comprende una región variable de cadena liviana de secuencia descrita por los residuos 1-112 de SEQ ID NO: 11 y una región variable de cadena pesada de secuencia descrita por los residuos 1-119 de SEQ ID NO: 12. Siguen 2 Reivindicaciones.

AR057224B1

TITULO: MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE TIENEN ESPECIFICIDAD PARA LA IL- 6 HUMANA

RESUMEN: La presente se relaciona con las moléculas de anticuerpo que tienen especificidad para determinantes antigénicos de la IL-6, los usos terapéuticos de las moléculas de anticuerpo y los métodos para producir dichas moléculas de anticuerpo.

REIVINDICACIÓN 1: -Un anticuerpo neutralizante aislado que tiene especificidad para la IL-6 humano, caracterizado porque tiene una región variable de cadena pesada (VH) que comprende secuencia de gH13 (SEQ ID NO:11) y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de gL10 (SEQ ID NO:).SIGUEN 8 REIVINDICACIONES

AR070709B1

TITULO: ANTICUERPO MONOCLONAL CONTRA RGMA.

RESUMEN:

Proteínas aisladas, particularmente anticuerpos monoclonales, que se unen y neutralizan la proteína RGM A. Específicamente, estos anticuerpos tienen la capacidad de inhibir la unión de RGM A a su receptor y/o sus correceptores. Los anticuerpos o sus porciones, son útiles para detectar RGM A e inhibir la actividad de RGM A, por ejemplo, en un ser humano afectado por un trastorno que incluye, no taxativamente, esclerosis múltiple, traumatismo cerebral en mamíferos, lesiones en la médula espinal, accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, y esquizofrenia. Reivindicación 1. Un anticuerpo monoclonal contra RGMA (Repulsive Guidance Molecule a) aislado CARACTERIZADO PORQUE comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una región de determinación de la complementariedad (CDR)1 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, una región de determinación de la complementariedad (CDR)2 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 y una región de determinación de la complementariedad (CDR)3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59 y una región variable de la cadena liviana que comprende una región de determinación de la complementariedad (CDR)1 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:60, una región de determinación de la complementariedad (CDR)2 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 y una región de determinación de la complementariedad (CDR)3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62. Siguen 43 reivindicaciones

ANEXO 2. 2 – AR048599B1 Y AR071242B1

AR048599B1

UN ANTICUERPO QUE SE FIJA SOBRE LA P-SELECTINA.

Acido nucleico que codifica dicho anticuerpo, vector y célula huésped que la contienen así como su uso en composiciones farmacéuticas o de diagnóstico. Estos anticuerpos producen un beneficio a un paciente que sufra isquemia crítica de extremidades o enfermedad oclusiva de arterias periféricas (CLI/PAOD).

Reivindicación 1: Un anticuerpo, caracterizado porque dicho anticuerpo se fija a P-selectina, contiene una parte Fc derivada de origen humano y no se fija al factor de complemento Clq.

AR071242B1**MOLÉCULA DE ANTICUERPO QUIMÉRICO QUE SE UNE A CD37 HUMANO, MOLÉCULA DE ADN, VECTOR DE EXPRESIÓN Y CÉLULA HUÉSPED.**

Anticuerpos anti-CD37 quiméricos y humanizados y composiciones farmacéuticas que los contienen útiles para el tratamiento de malignidades de las células B y enfermedades autoinmunes e inflamatorias que implican células B en su patología. Ácido nucleico, vector y célula huésped que lo comprende.

REIVINDICACIÓN 1. Una molécula de anticuerpo quimérico aislado que se une a CD37 humano, caracterizada porque está definida por: a) una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 2; b) una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 4; y c) cadenas pesadas y ligeras constantes que son de origen humano, donde el dominio Fc es una combinación de sustituciones en las posiciones 239 y 332, o 236 y 332, o 236, 239 y 332, numeradas según el índice de numeración Kabat de EU, donde dichas sustituciones son 1332E y S239D, o 1332E y G236A, o S239D, I332E y G236A. CONTINÚAN 12 REIVINDICACIONES

ANEXO 2. 3. AR033123B1**AR033123B1****UN MAB HUMANIZADO DERIVADO DEL MAB MURINO ACM 1E10 Y LINEA CELULAR QUE LO PRODUCE**

Se relaciona con el campo de la biotecnología y más específicamente con la obtención de nuevos anticuerpos recombinantes mediante el empleo de la tecnología de ADN recombinante. El objeto de la presente es la obtención de mAbs(AcM) menos inmunogénicos y que conserven la afinidad de unión al ligando, para su uso terapéutico en humanos. La esencia radica en la obtención de anticuerpos modificados, cuyas modificaciones se realizan por ingeniería genética sobre secuencias del mAb murino P3 (AcM P3), producido por el hibridoma depositado según el tratado de Budapest bajo el número ECACC 94113026 y de su mAb anti-idiotipo 1E10 (AcMai 1E10), ECACC 97112901, con el objetivo de obtener un anticuerpo modificado con las mismas propiedades de reconocimiento del anticuerpo original y que resulte menos inmunogénico cuando es aplicado a pacientes. Los anticuerpos modificados que se describen son: los quiméricos que contienen los dominios variables de la inmunoglobulina murina y las regiones constantes de la inmunoglobulina humana; y los anticuerpos humanizados que, además de contener las regiones constantes de la inmunoglobulina humana han sido modificados específicamente en la región de los marcos (FRs) murinos y dentro de estos en aquellas zonas que pudieran resultar en un sitio antigénico para las células T, de forma tal que hay algunas posiciones de los FRs que son humanas. Además se relaciona con el uso de los anticuerpos modificados para el diagnóstico y terapia.

REIVINDICACION 1- Un mAb humanizado derivado del mAb murino AcM IE10 producido por el hibridoma con número de depósito ECACC 97112901 que reconoce al AcM murino P3, caracterizado porque (a) la región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de amino ácidos de la región constante de cadena pesada gamma-I de inmunoglobulinas humanas y la secuencia de la región constante de la cadena ligera contiene la secuencia de aminoácidos de cadena ligera capa de inmunoglobulinas humanas; (b) los dominios hipervariables (CDRs) de la región variable de las cadenas pesada y ligera comprenden las siguientes secuencias: CADENA PESADA COR1: SYDIN (SEC ID NO: 15) CDR2: WIFPGDGSTKYNEKFKG (SEC ID NO: 16) CDR3: EDYYDNSYYFDY (SEC ID NO: 17) CADENA LIGERA CDRI: RASQDISNYLN (SEC ID NO: 18) CDR2: YTSRLHSG (SEC ID NO: 19) CDR3: QQGNTLPWT (SEC ID NO: 20); € las secuencias de las regiones de los marcos (FRs) de la región variable de las cadenas pesada y ligera son las que se muestran a continuación: CADENA PESADA FR1: QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT (SEC ID NO: 21) FR2: WVRQRPEQGLEWIG (SEC ID NO: 22) FR3: KATLTDDKSSSTAYMQL5RLTSED5vyCAR (SEC ID NO: 23) FR4: WGQGTTTLTV (SEC ID NO: 24) CADENA LIGERA FR1: DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC (SEC ID NO: 25) FR2: WYQQKPDGTVKLLIY (SEC ID NO: 26) FR3: VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC (SECID NO: 27) FR4: FGGGTKLESK (SEC ID

NO: 28) y comprenden además las siguientes sustituciones: CADENA LIGERA: Posición 7 en la SEC ID NO: 25: Thr por Ser Posición 8 en la SEC ID NO: 25: Thr por Pro Posición 15 en la SEC ID NO: 25: Leu por Val CADENA PESADA Posición 5 en la SEC ID NO 21: Gin por Val Posición 5 en la SEC ID NO: 22: Arg por Ala Posición 7 en la SEC ID NO: 22: Glu por Gly Posición 21 en la SEC ID NO: 23: Thr por Arg.

ANEXO 2. 4. AR068861B1

AR068861B1

ANTICUERPOS QUE SE UNEN A IL-4 Y/O IL-13 Y SUS USOS.

Anticuerpos anti-IL-4 y IL-13 humanizados y a fragmentos de los mismos, anticuerpos biespecíficos y fragmentos de los mismos que se unen específicamente a IL-4 y a IL-13. También incluye usos de los anticuerpos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mediados por IL-4 y/o IL-13, incluyendo asma alérgica y dermatitis. Se provee además un ácido nucleico que codifica el anticuerpo que se une a IL-4, un vector y una célula.

Reivindicación 1. Un anticuerpo biespecífico aislado o fragmento del mismo que se une específicamente a IL-13 y IL-4, donde el anticuerpo biespecífico o fragmento del mismo comprende un dominio variable de cadena ligera VLhB_B13, un dominio variable de cadena ligera VLhBD4_8, un dominio variable de cadena pesada VHhB_B13 y un dominio variable de cadena pesada VHhBD4_8, caracterizado porque: ' ' . VLhB_B13 comprende CDRs comprende las secuencias de aminoácidos RASESVDSYGQSYM (SEQ ID NO: 8), LASNLES (SEQ ID NO: 9), y QQNAEDSRT (SEQ ID NO: 10); a i «¬ VLhBD4_a comprende CDRs que comprende las secuencias de aminoácidos HasQN|Dwv|_s (SEQ ID NO: 14), KASNLHTG (SEQ ID NO: 15), y QQAHSYPFT (SEQ ID NO: 16), ' ./ V VHhB_B13 comprende CDRs que comprende las secuencias de aminoácidos GFSLTDSSIN (SEQ ID NO: 11), DGRID (SEQ ID NO: 12), y DGYFPYAMDF (SEQ ID NO: 13), '_ ' VHhBD4_a comprende CDRs que comprenden las secuencias de aminoácidos GYSFTSYWIH (SEQ ID NO: 17), IDPSDGETR (SEQ ID NO: 18) y LKEYGNYSFYFDV (SEQ ID NO: 19) o la secuencias de aminoácidos GYSFTSYWII§I (SEQ ID NO: 17), WIDASDGETR (SEQ ID NO: 21), y LKEYGNYSFYFDV (SEQ ID NO: 19).

ANEXO 2. 5. AR056857B1, AR053266B1 Y AR058932B1

AR056857B1

ANTICUERPO AISLADO QUE SE UNE A HER-3.

Proteínas de unión que se unen a HER-3 y polinucleótidos que codifican a las mismas. También se proveen los vectores de expresión y las células huésped que comprenden las mismas para la producción de la proteína de unión de la invención. Además, se provee composiciones y métodos para diagnosticar y tratar enfermedades asociadas con la transducción de señales mediada por HER-3 y/o su ligando heregulina.

Reivindicación 1. Un anticuerpo aislado que se une a HER-3, en donde dicho anticuerpo está caracterizado porque comprende: U) una cadena pesada que comprende un CDR1 representado por SEQ ID NO: 538, un CDR2 representado por SEQ ID NO: 539, y un CDR3 representado por SEQ ID NO: 540, y una cadena liviana que comprende un CDR1 representado por SEQ ID NO: 541, un CDR2 representado por SEQ ID NO: 542, y un CDR3 representado por SEQ ID NO: 543; o (u) una cadena pesada que comprende un CDR1 representado por SEQ ID NO: 562, un CDR2 representado por SEQ ID NO: 563, y un CDR3 representado por SEQ ID NO: 564, y una cadena liviana que comprende un CDR1 representado por SEQ ID NO: 565, un CDR2 representado por SEQ ID NO: 566, y un CDR3 representado por SEQ ID NO: 567.

AR053266B1

ANTICUERPO QUE SE UNE A ESCLEROSTINA, POLINUCLEÓTIDO QUE LO CODIFICA, VECTOR QUE COMPRENDE AL POLINUCLEÓTIDO, CÉLULA HUÉSPED AISLADA QUE COMPRENDE AL VECTOR, PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DEL ANTICUERPO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE.

Se proveen composiciones y métodos relacionados a epítopes de la proteína de esclerostina, y agentes de unión, tales como anticuerpos capaces de unirse a la esclerostina.

Reivindicación 1. Un anticuerpo caracterizado porque el anticuerpo se une a esclerostina de la SEQ ID NO:1 y comprende: a) las secuencias CDR de SEQ ID Nos: 78, 79 y 80, y las secuencias CDR de SEQ ID Nos: 245, 246 y 247; o b) las secuencias CDR de SEQ ID Nos: 239, 240 y 241, y las secuencias CDR de SEQ ID NOS: 269, 270 y 271.

AR058932B1

ANTICUERPOS ANTI-EPHB4 Y MÉTODOS QUE USAN ÉSTOS.

Anticuerpos anti-EphB4 y composiciones que comprenden estos anticuerpos y métodos de uso de los mismos en el diagnóstico de enfermedades de proliferación celular como cáncer, tumores.

Reivindicación 1. Un anticuerpo aislado anti-EphB4 que comprende H VR-L1 HVR-L2, HVR-L3, HVR-H1, HVR-H2, y HVR-H3, caracterizado porque cada HVR comprende en ese orden las secuencias: (a) SEQ ID NO: 9, 11, 13, 1,3, y7; (b) SEQ ID NO: 10, 12, 14, 1,3, y 8; (c) SEQIDNO:9,11,152,4, y 7; (d) SEQ ID NO: 9, 11, 16, 1,5, y7; o € SEQ ID NO: 9,11,17,1,6, y7.

ANEXO 2. 6. AR069980B1 Y AR065639B1

AR069980B1

INMUNOCONJUGADOS DIRIGIDOS CONTRA CD 138 Y SUS USOS

Además, se provee un método para tratar melanoma múltiple en un sujeto, así como una composición farmacéutica que comprende el inmunoconjugado y un kit.

REIVINDICACIÓN: 1. Un inmunoconjugado caracterizado porque comprende: (a) un anticuerpo de direccionamiento anti CD138; y (b) una molécula efectora, donde la molécula efectora es maitansinoide; y porque el anticuerpo direccionado comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de amino ácidos de SEQ ID NO: 1, y una cadena liviana que tiene la secuencia de amino ácidos de SEQ ID NO: 2.

AR065639B1

UN CONJUGADO DE PÉPTIDO INSULINOTRÓPICO

Conjugado de péptido insulíntrópico que comprende un péptido insulíntrópico, un polímero no peptídico y una región de inmunoglobulina Fc, que están unidos en forma covalente entre sí, y un uso del mismo. El conjugado de péptido insulíntrópico tiene la actividad in vivo que se mantiene relativamente alta, y tiene una vida media notablemente aumentada y por lo tanto se puede emplear convenientemente en el desarrollo de formulaciones de acción prolongada de varias drogas peptídicas.

REIVINDICACIÓN: 1. Un conjugado de péptido insulíntrópico, caracterizado porque el conjugado comprende un péptido insulíntrópico y una región de inmunoglobulina Fc, que están unidos por un polímero no peptídico, en donde el péptido insulíntrópico es seleccionado entre el grupo que consiste en des-amino— histidil exendin—4, beta—hidroxi-imidazo—propionil exendin— 4, dimetil—histidil-exendin—4, e imidazo—acetil—exendin-4, en donde el polímero no peptídico es seleccionado entre el grupo que consiste en polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol,

polioles polioxietilados, alcohol polivinílico, polisacáridos, dextrano, polivinil etil éter, polímeros biodegradables, polímeros lipídicos, quitinas, ácido hialurónico, y combinaciones de los mismos, y en donde un extremo del polímero no peptídico está unido a un residuo de aminoácido distinto del extremo N del péptido insulínico.

ANEXO 2. 7. AR060998B1

AR060998B1

TÍTULO: ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD40 HUMANA ANTAGONISTA

RESUMEN: Anticuerpos monoclonales anti-CD40 humana antagonistas, métodos para generarlos y usos de los mismos.

Reivindicación 1: Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos (Fig. 1) donde: X1 es G, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R o H; X2 es G, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R o H; X3 es G, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R o H; X4 es G, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R o H; y X5 es G, A, V, L, I, P, F, M, W, C, N, Q, S, T, Y, D, E, K, R o H.

Reivindicaciones: Un anticuerpo anti-CD40 aislado caracterizado porque comprende una región variable de cadena liviana y una región variable de cadena pesada donde dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos. (Formulas). Siguen 10 reivindicaciones.

ANEXO 2. 8. AR044076B1

AR044076B1

FRAGMENTO DE FV DE CADENA SENCILLA DERIVADO DEL MAB MURINO 14F7 Y LINEA CELULAR QUE LO EXPRESA

Se relaciona fundamentalmente con la producción de inmunoglobulinas menos inmunógenas por la vía de la ingeniería genética, y más específicamente con un mAb que reconoce antígenos que contienen el gangliósido N-glicolil GM3 y otros gangliósidos del tipo N-glicolil o N-acetil, ni a los glicolípidos sulfatados. Más específicamente se relaciona con las secuencias peptídicas que codifican un mAb recombinante contra el gangliósido n-glicolil GM3, o fragmentos derivados del mismo y composiciones farmacéuticas conteniendo dicho anticuerpo o sus fragmentos y su uso tanto diagnóstico o terapéutico en cáncer de mama y melanoma.

REIVINDICACION 1-Fragmento Fv de cadena sencilla, caracterizado porque contiene la secuencia de la región variable de la cadena pesada del mAb murino 14F7 producido por el hibridoma con número de depósito ECACC 98101901 y una región variable de cadena ligera cuya secuencia está seleccionada de SEO ID N°: 54, SEO ID N°: 55, SEO ID N°: 56, SEO ID N°: 57 y SEO ID N°: 58.

AR064186B1

TÍTULO: INMUNOENSAYOS DE ALTA SENSIBILIDAD Y KITS PARA LA DETERMINACIÓN DE PEPTIDOS Y PROTEÍNAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

Resumen: Inmunoensayos que permiten la detección de polipéptidos en una muestra con una mayor sensibilidad que los ensayos conocidos en el estado de la técnica. También se relaciona con kits que proporcionan los componentes necesarios para llevar a cabo dichos inmunoensayos. Reivindicación 1: Un kit para la detección de un péptido diana seleccionado del grupo de Abeta42, Abeta40 y la combinación de ambos que comprende (i) un primer anticuerpo a combinación de anticuerpos que reconoce específicamente el péptido diana; (ii) un segundo anticuerpo o combinación de anticuerpos que reconocen una región del péptido diana distinta de la región reconocida por el primer anticuerpo o combinación de anticuerpos; (iii) un reactivo que muestra afinidad por el segundo anticuerpo que está acoplado a un primer miembro de un par de unión y (iv) un segundo miembro de un par de unión acoplado a una etiqueta detectable.

Reivindicación 1. Un kit para la detección de un péptido diana seleccionado del grupo de A42, A4O y la combinación de ambos, caracterizado porque comprende: - (i) un primer anticuerpo o combinación de anticuerpos que se dirige contra un epítipo localizado en los aminoácidos 1 a 16 de A4O y A42, en donde dicho anticuerpo es el anticuerpo monoclonal mAb 6EIO, (u) un segundo anticuerpo o combinación de anticuerpos que reconocen una región del péptido diana distinta de la región reconocida por el primer anticuerpo o combinación de anticuerpos, en donde el segundo anticuerpo es un anticuerpo seleccionado del grupo consistente en a) un anticuerpo policlonal preparado contra un péptido correspondiente a la región C—terminal del péptido A42 que se une específicamente a SEQ ID N° 1 o SEQ ID N° 2 de A42 sin producir reacción cruzada sustancial con A4O, b) un anticuerpo policlonal preparado contra un péptido correspondiente a la región C-terminal del péptido A4O que se une específicamente a la SEQ ID N° 3 de A1340 sin producir reacción cruzada sustancial con A342, c) un anticuerpo que reconoce simultáneamente la región C-terminal de ambos A4O y A42 y d) una combinación de los anticuerpos de (a) y (b), (iii) un reactivo que muestra afinidad por el segundo anticuerpo que se selecciona del grupo consistente en un anticuerpo antiIgG, proteína A y proteína G, en donde dicho reactivo está acoplado a un primer miembro de un par de unión de biotina, y (iv) un segundo miembro de un par de unión seleccionado de avidina y estreptavidina acoplado a una etiqueta detectable seleccionada del grupo consistente en una enzima y una molécula fluorescente. Siguen 7 reivindicaciones

ANEXO 2. 9. AR083972B1

AR083972B1

ANTICUERPOS HUMANOS CONTRA EL RECEPTOR DEL GLUCAGON

Resumen: La presente da a conocer anticuerpos que se unen a un ectodominio y/o un bucle extracelular de receptor humano del péptido, denominado GCGR, y los métodos para utilizarlos. De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente, anticuerpos son anticuerpos completamente humanos que se unen al GCGR humano. Los anticuerpos son útiles para hacer disminuir la concentración de la glucosa en la sangre y la concentración de cetonas en la sangre y también son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a una o más de las actividades biológicas del GCGR, que incluyen el tratamiento de la diabetes, de la cetoacidosis diabética y de las complicaciones a largo plazo asociadas a la diabetes, u otros trastornos metabólicos caracterizados en parte por una concentración elevada de glucosa en la sangre.

REIVINDICACIÓN: 1. Anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno aislado del mismo que se une específicamente al receptor humano del glucagón (hGCGR), caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos según de SEQ ID NO: 72; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74; y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82; y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84. SIGUEN 8 REIVINDICACIONES

ANEXO 2. 10. Patentes que caracterizan a los anticuerpos a partir de sus secuencias de cada una de las cadenas livianas y pesadas, o por las secuencias de sus regiones o dominios variables.

AR081159B1

ANTICUERPO MONOCLONAL 12G4 HUMANIZADO MUTADO AISLADO Y SUS FRAGMENTOS DIRIGIDOS CONTRA EL RECEPTOR DE TIPO II DE LA HORMONA ANTI-MULLERIANA HUMANA.

Anticuerpos humanizados 12G4 mutados, y sus fragmentos, dirigidos contra el receptor de la hormona anti-mulleriana de tipo II. Acido nucleico, vector, célula hospedante y composición farmacéutica que lo contiene. Reivindicación 1: Anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 que comprende o está constituido por: a) una cadena ligera que comprende o está constituida por: una región variable en donde la secuencia de aminoácidos está representada por SEQ ID N° 2 ó SEQ ID

Nº 4, y una región constante en donde la secuencia de aminoácidos está representada por SEQ ID Nº 6 o por una secuencia que presenta al menos 80% de homología con la SEQ ID Nº 6; b) una cadena pesada que comprende o está constituida por: una región variable en donde la secuencia de aminoácidos está representada por SEQ ID Nº 8, ó SEQ ID Nº 10, y una región constante en donde la secuencia de aminoácidos está representada por SEQ ID Nº 12 o por una secuencia que presenta al menos 80% de homología con la SEQ ID Nº 12; el cual anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 está mutado, comprende al menos una mutación en la cadena ligera y/o pesada, y presenta un KD para el receptor de tipo II de la hormona anti-mulleriana humana (AMHRII) al menos igual a la del anticuerpo monoclonal quimérico 12G4 que comprende o está constituido por: una región variable en donde la secuencia de aminoácidos está representada por SEQ ID Nº 14, y una región constante en donde la secuencia de aminoácidos está representada por SEQ ID Nº 6, b) una cadena pesada constituida por: una región variable en donde la secuencia de aminoácidos está representada por SEQ ID Nº 18, ó SEQ ID Nº 10, y una región constante en donde la secuencia de aminoácidos está representada por SEQ ID Nº 12, para dicho receptor, preferentemente inferior a 10-7M, especialmente inferior a 10-8M, en particular comprendido entre 10-9M y 10-11M.

REIVINDICACIÓN 1-Anticuerpo monoclonal 12G4 humanizado mutado aislado caracterizado porque comprende: a) una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos: - SEQ ID NO: 82 o SEQ ID NO: 84, y b) una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos: - SEQ ID NO: 86 o SEQ ID NO: 88. Sigue 7 Reivindicaciones.

AR079333B1

ANTICUERPOS CONTRA RECEPTOR 1 DE FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS (CSF-1R) HUMANO

La presente solicitud se refiere a anticuerpos contra el CSF-1R humano (anticuerpo anti-CSF-1R) receptor 1 de factor estimulante de colonias, a métodos para su producción, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos anticuerpos, y a usos de los mismos. Reivindicación 1: Anticuerpo ligante de CSF-1R humano, caracterizado porque el anticuerpo se une al fragmento del D4 del CSF-1R humano (SEC ID n° 65) y al dominio extracelular del CSF-1R humano (SEC ID n° 64) con una proporción de 1:50 o inferior.

REIVINDICACIÓN: Un anticuerpo aislado que se une a CSF-1R humano, caracterizado porque a) el dominio variable de cadena pesada es SEQ ID NO: 7 y el dominio variable de cadena liviana es SEQ ID NO: 8, 0 b) el dominio variable de cadena pesada es SEQ ID NO: 23 y e1 dominio variable de cadena liviana es SEC ID NO: 24, 0 c) el dominio variable de cadena pesada es SEQ ID NO: 31 y el dominio variable de cadena liviana es SEQ ID NO: 32, 0 d) el dominio variable de cadena pesada es SEQ ID NO: 39 y el dominio variable de cadena liviana es SEQ ID NO: 40, 0 e) e1 dominio variable de cadena pesada es SEQ ID NO: 47 y el dominio variable de cadena liviana es SEQ ID NO: 48, 0 i) el dominio variable de cadena pesada es SEQ ID NO: 55 y el dominio variable de cadena liviana es SEQ ID NO: 56.

AR080432B1

PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENO.

Proteínas de unión a antígeno (no murinas) tales como anticuerpos, que se unen al componente amiloide sérico P (SAP) que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada de la SEQ. ID. Nº:7 y una secuencia de región variable de cadena liviana de SEQ. ID. Nº: 9 a polinucleótidos que codifican dichas proteínas de unión a antígeno, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas proteínas de unión a antígeno y a procedimientos de fabricación. También se divulga el uso de dichas proteínas de unión a antígeno en el tratamiento o profilaxis de enfermedades asociadas con deposición amiloide que incluyen amiloidosis sistémica, amiloidosis local, enfermedad de Alzheimer y diabetes de tipo 2.

Reivindicación 1. Un anticuerpo aislado específico para SAP, caracterizado porque la región variable de cadena pesada es SEQ ID Nº: 28, la región variable de cadena liviana es SEQ ID Nº: 35 y donde el anticuerpo comprende un dominio constante IgG1 o IgG3 humano.

ANEXO 2. 11. PATENTES QUE PROTEGEN FORMAS QUIMÉRICAS

AR081066B1

CONJUGADO DE INSULINA.

Conjugado de insulina con una duración y una estabilidad in vivo mejoradas. Se lo prepara uniendo de manera covalente la insulina a una región Fc de inmunoglobulina a través de un polímero no peptidílico. Formulación de acción prolongada que comprende dicho conjugado. Método para preparar dicho conjugado. El conjugado de insulina de la presente mantiene la actividad in vivo del péptido en un nivel relativamente alto e incrementa notablemente su vida media en el suero, con lo que mejora en gran medida el seguimiento del uso de la droga al realizar un tratamiento con insulina, como en la diabetes. Reivindicación 1: Un conjugado de insulina caracterizado porque se prepara uniendo insulina a una región Fc de inmunoglobulina a través de un polímero no peptidílico seleccionado del grupo que consiste en el polietilenglicol, el polipropilenglicol, los copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, los polioles polioxietilados, el alcohol polivinílico, los polisacáridos, el dextrano, el éter polivinil etílico, los polímeros biodegradables, los polímeros lipídicos, las quitinas, el ácido hialurónico y las combinaciones de éstos, donde el polímero no peptidílico está unido al extremo amino de la cadena b de la insulina.

REIVINDICACIÓN 1. Un conjugado de insulina CARACTERIZADO PORQUE comprende insulina y una región Fc de inmunoglobulina, las cuales se encuentran unidas a través de un polímero no peptidílico, que es polietilenglicol, donde el polímero no peptidílico está unido al extremo amino de la cadena beta de la insulina. SIGUEN 13 REIVINDICACIONES

AR086969B1

UN CONJUGADO QUE COMPRENDE OXINTOMODULINA Y UN FRAGMENTO DE INMUNOGLOBULINA

Una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de obesidad que comprende a los conjugados. El conjugado que comprende oxintomodulina y la región Fc de inmunoglobulina de la presente invención reduce la ingesta de alimentos, suprime el vaciado gástrico, y facilita la lipólisis sin efectos secundarios, a diferencia de la oxintomodulina nativa, y también presenta excelentes efectos de activación del receptor y sostenibilidad a largo plazo, en comparación con la oxintomodulina nativa. Por lo tanto, se puede utilizar ampliamente en el tratamiento de obesidad con seguridad y eficacia.

REIVINDICACIÓN 1-Un conjugado que comprende oxintomodulina y un fragmento de inmunoglobulina, CARACTERIZADO PORQUE comprende: un derivado de oxintomodulina que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID Nos: 23 a 26; una región Fc de inmunoglobulina; y polietilenglicol, en donde el conjugado se puede obtener por unión covalente del derivado de oxintomodulina a la región Fc de inmunoglobulina a través del polietilenglicol. Siguen 13 reivindicaciones.

AR076284B1

INMUNOCONJUGADO QUE COMPRENDE UN AGENTE CITOTÓXICO Y UN ANTICUERPO HUMANO O HUMANIZADO O SU FRAGMENTO FUNCIONAL

Inmunoconjugados compuestos por anticuerpos, por ejemplo anticuerpos monoclonales, o fragmentos de anticuerpos, que se unen a la mesotelina, que están conjugados con agentes citotóxicos, por ejemplo maitansina, o sus derivados, y/o se co-administran o formulan con uno o más agentes anticancerosos adicionales. Los inmunoconjugados se pueden usar para tratar y/o diagnosticar y/o monitorizar cánceres, por ejemplo regiones de unión al antígeno recombinantes de tumores sólidos y anticuerpos y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de unión al antígeno que son específicas del polipéptido de mesotelina de 40 kDa anclado a la membrana, que se sobreexpresa en varios tumores, tales como tumores pancreáticos y ováricos, mesotelioma y células de cáncer de pulmón.

Reivindicación: Un inmunoconjugado que comprende un agente citotóxico y un anticuerpo humano o humanizado o su fragmento funcional, CARACTERIZADO PORQUE dicho anticuerpo o fragmento funcional A del mismo comprende una región de unión al antígeno que es específica de la mesotelina (SEC ID N° 36), en el que el sitio de unión del anticuerpo incluye una DDR1, CDR2 y CDR3 en el que: a) HGDR1 esté representada por SEQ ID NO: 3, b) HCDR2 esté representada por SEQ ID NO: 6, c) HCDR3 esté representada por SEQ ID NO: 9, d), LCDR1 esté representada por SEQ ID NO: 12, e) LCDR2 esté representada por SEQ ID NO: 15, _ f) LCDR3 esté representada por SEQ ID NO: 19, y donde dicho agente citotóxico es un maitansinoide. Siguen 4 reivindicaciones

ANEXO 2. 12. AR078813B1

AR078813B1

ANTICUERPO INMUNORREACTIVO Y MÉTODO PARA DETECTAR LA PRESENCIA DE UN POLIPÉPTIDO EN UNA COMPOSICIÓN

Se proveen anticuerpos inmunorreactivos a la HPPD (hidroxifenil piruvato dioxigenasa) de *Pseudomonas* mutante y, en una forma de realización, la HPPD mutante es aquella en la cual la HPPD silvestre está sustituida en el residuo 336 con triptófano por glicina. También se proveen hibridomas que producen los anticuerpos, así como también los métodos para formar y usar los anticuerpos.

REIVINDICACIÓN 1. Un anticuerpo inmunorreactivo con un polipéptido con la secuencia de aminoácidos de la SEC. ID NO:3, dicho anticuerpo caracterizado porque es producido por un hibridoma seleccionado entre el grupo conformado por: 1C5, depositado ante la ATCC bajo el Número de acceso PTA-1 0312; 2E6 depositado ante la ATCC bajo el Número de acceso PTA-10313; y 61-111, depositado ante la ATCC bajo el Número de acceso PTA-1 0314.

ANEXO 2. 13. AR087506B1 y AR082149B1

AR087506B1

ANTICUERPO NGF ANTIHUMANO

Proporcionar un anticuerpo NGF antihumano o un fragmento de unión al antígeno de este que tiene excelente seguridad debido a que reduce el riesgo de efectos secundarios tales como efectos sobre un feto y formación de trombo a la vez que se mantiene alta actividad neutralizante, y proporcionar medios para prevenir o tratar varias enfermedades en que el NGF humano está involucrado en la formación de condiciones patológicas, por medio del anticuerpo o el fragmento de unión al anticuerpo de este. Un fragmento Fab del anticuerpo NGF antihumano que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 6 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 4.

REIVINDICACIONES 1. Un fragmento Fab' del anticuerpo NGF antihumano aislado caracterizado porque comprende: una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO:6, donde la región variable de cadena pesada que comprende CDR1 consiste en la secuencia de aminoácidos en la posición 31 a 35 de SEQ ID NO: 6, CDR2 consiste en la secuencia de aminoácidos de la posición 50 a 65 de SEQ ID NO: 6, y CDR3 consiste en la secuencia de aminoácidos de la posición 98 a 110 de SEQ ID NO: 6; y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 4, donde la región variable de cadena liviana que comprende CDR1 consiste en la secuencia de aminoácidos en la posición 24 a 39 de SEQ ID NO: 4, CDR2 consiste en la secuencia de aminoácidos en la posición 55 a 61 de SEQ ID NO: 4, y CDR3 consiste en la secuencia de aminoácidos en la posición 94 a 102 de SEQ ID NO: 4. Siguen 7 Reivindicaciones.

AR082149B1**ANTICUERPO CONTRA EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO (RSV) ÁCIDO NUCLEICO QUE LO CODIFICA, Y MÉTODO IN VITRO PARA DETECTAR UNA INFECCIÓN POR RSV**

Anticuerpos o sus fragmentos de unión al antígeno, que se unen de manera inmunoespecífica a una proteína de fusión (F) del virus sincicial respiratorio (RSV). Métodos para prevenir, tratar y diagnosticar una infección viral y/o para tratar uno o más síntomas de una enfermedad mediada por el RSV. Métodos para generar anticuerpos que se unen de manera inmunoespecífica a una proteína F del RSV. Una combinación del anticuerpo con un agente antiviral. Composición farmacéutica. Uso de la composición. Un ácido nucleico. Un vector. Una célula aislada.

EIVINDICACIONES 1. Un anticuerpo aislado contra el virus sincicial respiratorio (antiRSV), o un fragmento aislado de unión al antígeno del mismo, CARACTERIZADO PORQUE: el virus sincicial respiratorio (RSV) no produce un virus que escapa a la neutralización por el anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, después de más de 10 o más rondas de replicación viral en la presencia del anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde: el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende: una cadena pesada variable que contiene una VH CDR1 que comprende la secuencia de residuos de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 405; una VH CDR2 que comprende la secuencia de residuos de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 406; y una VH CDR3 que comprende la secuencia de residuos de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 407; y una cadena liviana variable que contiene una VL CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 408; una VL CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 409; y una VL CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 410; y el anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se une inmunoespecíficamente a la proteína de fusión (F) del virus sincicial respiratorio (RSV) y/o neutraliza al RSV.

ANEXO 2. 14. AR083293 A1**AR083293 A1****AGENTES DE UNIÓN A CD33, MOLÉCULAS DE ADN, VECTORES DE EXPRESIÓN, CÉLULAS HOSPEDANTES, Y MÉTODO PARA PRODUCIRLOS.**

Inmunoterapias que están basadas en la disminución del número de células mieloides. En particular, agentes de unión a CD33 para su uso en dichas terapias, por ejemplo, para el tratamiento de malignidades de células mieloides y el síndrome mielodisplásico (MDS).

REIVINDICACIÓN 1-Un agente de unión a CD33 aislado, caracterizado porque se selecciona de: un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:1, una CDR2 de SEQ ID NO:15, una CDR3 de SEQ ID NO:29, una CDR4 de SEQ ID NO:43, una CDR5 de SEQ ID NO:57, y una CDR6 de SEQ ID NO:71, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:2, una CDR2 de SEQ ID NO:16, una CDR3 de SEQ ID NO:30, una CDR4 de SEQ ID NO:44, una CDR5 de SEQ ID NO:58, y una CDR6 de SEQ ID NO:72, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:13, una CDR2 de SEQ ID NO:17, una CDR3 de SEQ ID NO:31, una CDR4 de SEQ ID NO:45, una CDR5 de SEQ ID NO:59, y una CDR6 de SEQ ID NO:73, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:14, una CDR2 de SEQ ID NO:18, una CDR3 de SEQ ID NO:32, una CDR4 de SEQ ID NO:46, una CDR5 de SEQ ID NO:60, y una CDR6 de SEQ ID NO:74, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:5, una CDR2 de SEQ ID NO:19, una CDR3 de SEQ ID NO:33, una CDR4 de SEQ ID NO:47, una CDR5 de SEQ ID NO:61, y una CDR6 de SEQ ID NO:75, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:6, una CDR2 de SEQ ID NO:20, una CDR3 de SEQ ID NO:34, una CDR4 de SEQ ID NO:48, una CDR5 de SEQ ID NO:62, y una CDR6 de SEQ ID NO:76, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:7, una CDR2 de SEQ ID NO:21, una CDR3 de SEQ ID NO:35, una CDR4 de SEQ ID NO:49, una CDR5 de SEQ ID NO:63, y una CDR6 de SEQ ID NO:77, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:18, una CDR2 de SEQ ID NO:22, una CDR3 de SEQ ID NO:36, una CDR4 de SEQ ID NO:50, una CDR5 de SEQ ID NO:64, y una CDR6 de SEQ ID NO:78, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:19, una CDR2 de SEQ ID NO:23, una CDR3 de SEQ ID NO:37, una CDR4 de SEQ ID NO:51, una CDR5 de SEQ ID NO:65, y una CDR6 de SEQ ID NO:79, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:10, una CDR2 de SEQ ID NO:24,

una CDR3 de SEQ ID NO:38, una CDR4 de SEQ ID NO:52, una CDR5 de SEQ ID NO:66, y una CDR6 de SEQ ID NO:80, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:11, una CDR2 de SEQ ID NO:25, una CDR3 de SEQ ID NO:39, una CDR4 de SEQ ID NO:53, una CDR5 de SEQ ID NO:67, y una CDR6 de SEQ ID NO:81, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:12, una CDR2 de SEQ ID NO:26, una CDR3 de SEQ ID NO:40, una CDR4 de SEQ ID NO:54, una CDR5 de SEQ ID NO:68, y una CDR6 de SEQ ID NO:82, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:13, una CDR2 de SEQ ID NO:27, una CDR3 de SEQ ID NO:41, una CDR4 de SEQ ID NO:55, una CDR5 de SEQ ID NO:69, y una CDR6 de SEQ ID NO:83, un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:14, una CDR2 de SEQ ID NO:28, una CDR3 de SEQ ID NO:42, una CDR4 de SEQ ID NO:56, una CDR5 de SEQ ID NO:70, y una CDR6 de SEQ ID NO:84.

ANEXO 2. 15. PATENTES DE MÉTODOS

AR050215B1

UN MÉTODO DE DIAGNÓSTICO IN VITRO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE VASOPRESINA DENTRO DE LA CIRCULACIÓN DE PACIENTES QUE SUFREN DE UNA ENFERMEDAD, O SE SOSPECHA QUE SUFREN UNA ENFERMEDAD, QUE ESTÁ ASOCIADA CON UNA LIBERACIÓN PATOLÓGICAMENTE ALTERADA DE VASOPRESINA, MEDIANTE LA DETERMINACIÓN EN UNA MUESTRA DE UN FLUIDO CORPORAL DEL PACIENTE DE UN PÉPTIDO BIOMARCADOR INDICATIVO PARA LA LIBERACIÓN DE VASOPRESINA.

El uso de copeptina como marcador de diagnóstico para determinar la liberación fisiológica de vasopresina, especialmente en relación con el diagnóstico, pronóstico y el monitoreo del curso de enfermedades, tales como enfermedades cardíacas, shock, incluyendo shock séptico, sepsis y diversos tipos de cáncer y tumores.

Reivindicación 1- Un método de diagnóstico in vitro para la determinación de la liberación de vasopresina dentro de la circulación de pacientes que sufren de una enfermedad, o se sospecha que sufren una enfermedad, que está asociada con una liberación patológicamente alterada de vasopresina, mediante la determinación en una muestra de un fluido corporal del paciente de un péptido biomarcador indicativo para la liberación de vasopresina, caracterizado porque: - se hace reaccionar, en una mezcla de reacción líquida, una muestra de un fluido corporal de un paciente con un primer anticuerpo que reconoce específicamente una secuencia de aminoácidos presente en la SEQ ID NO: 1, - y un segundo anticuerpo que reconoce específicamente una secuencia de aminoácidos presente en la SEQ ID NO: 2, - se forma un sándwich que consiste de dicho primer anticuerpo, el péptido copeptina que está presente en dicha muestra y consiste en los aminoácidos 126 a 164 de la SEQ ID NO: 4, y dicho segundo anticuerpo, y - se determina la cantidad de dicho sándwich formado en la mezcla de reacción, y se asocia la cantidad determinada de copeptina con la presencia y/o curso y/o gravedad y/o pronóstico de una enfermedad que está asociada con una liberación patológicamente alterada de vasopresina, - en donde al menos uno de dichos primer y segundo anticuerpos es un anticuerpo policlonal purificado por afinidad obtenido mediante (i) inmunización de un animal con un conjugado en el cual un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 se conjuga a una proteína portadora, o con un conjugado en el cual un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 se conjuga a una proteína portadora, y (ii) purificación por afinidad los anticuerpos presentes en la muestra de sangre extraída del animal inmunizado uniendo anticuerpos adecuados ya sea al péptido que tiene una secuencia de aminoácidos de acuerdo a la SEQ ID NO: 1 unido a un material de columna sólido, o uniéndolos a un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 unido a un material de columna sólido, respectivamente, lavado del material de la columna, y luego elución de los anticuerpos a partir del material de la columna utilizando un amortiguador de elución; en donde dicha enfermedad se selecciona del grupo que comprende enfermedades inflamatorias, sepsis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cardíacas, enfermedades/desórdenes del sistema nervioso central y enfermedades neurodegenerativas.

AR053632B1

MÉTODOS PARA PURIFICAR ANTICUERPOS ANTI A BETA

La presente solicitud provee métodos para la purificación de proteínas que se unen a Abeta que tienen una región Fc, por ejemplo, anticuerpos o anticuerpos de fusión anti-Abeta, mediante la absorción de la proteína que se une a Abeta a un agente de unión a Fc tal como, por ejemplo, una Proteína A, o una Proteína G, seguido de un lavado con un tampón de una sal de un catión divalente para retirar las impurezas, y la recuperación posterior de la proteína que se une a Abeta absorbida. La presente solicitud también está caracterizada por métodos de elución de la proteína que se une a Abeta purificada, así como por la incorporación de los métodos en una serie de purificación. También se proveen kits que comprenden los componentes e instrucciones para llevar a cabo los métodos.

REIVINDICACION 1- Un método para la purificación de un anticuerpo anti A? que tiene una región Fc a partir de una fuente líquida que comprende al anticuerpo y una o más impurezas, caracterizado porque comprende las etapas de: adsorber el anticuerpo anti A? a un agente de unión a Fc que comprende una o más de Proteína A o Proteína G; lavar el agente de unión a Fc unido al anticuerpo anti A? con una solución tampón que contiene CaCl₂ a una concentración de 0,5 M a 3 M para reducir una o más impurezas, donde la una o más impurezas son seleccionadas del grupo que consiste en variantes de intrones de ultralectura (IRT), variantes deficitarias en enlaces disulfuro (UDB), especies de bajo peso molecular (LMW), ADN de célula huésped, y proteínas de células huésped; y recuperar el anticuerpo anti A? desde el agente de unión a Fc en una solución de elución, eluyendo al anticuerpo mediante el uso de un buifer de elución que tiene un pH en un rango de 2 a 4.

AR069097B1

PURIFICACIÓN DE ANTICUERPOS POR CROMATOGRFIA DE INTERCAMBIO CATIONICO

El paso de lavado a pH elevado se utiliza para eliminar los contaminantes antes de eluir el anticuerpo deseado utilizando una solución tampón de elución con conductividad aumentada. Reivindicación 1: Un método para la purificación de un anticuerpo a partir de una composición que comprende el anticuerpo y al menos un contaminante, y el método consta de los pasos secuenciales de: (a) cargar la composición en un material de intercambio catiónico, donde la composición se encuentra en un primer pH; (b) lavar el material de intercambio catiónico con una primera solución tampón a un pH mayor que el de la composición (a), donde el pH de la primera solución tampón de lavado es de alrededor de 6,8 hasta alrededor de 9,0; (c) lavar el material de intercambio catiónico con una segunda solución tampón de lavado a un pH que es menor que la solución tampón del primer lavado y (d) eluir el anticuerpo del material de intercambio catiónico con la solución tampón de elución con una conductividad que es sustancialmente mayor que aquella de la solución tampón del segundo lavado.

REIVINDICACIÓN: 1. Un método para la purificación de rituximab a partir de una composición que comprende el rituximab y al menos uno o más contaminantes, seleccionados de un grupo que consiste en proteínas del ovario de hámster chino (CHOP), proteína A lixivida, ADN, y rituximab agregado, caracterizado porque consta de los pasos secuenciales de: (a) cargar la composición en un material de intercambio catiónico, donde la composición se encuentra a un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0; (b) lavar el material de intercambio catiónico con una primera solución tampón a un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 9,0 y una conductividad de 0,1 a 3mS/cm; (c) lavar el material de intercambio catiónico con una segunda solución tampón de lavado a un pH de alrededor de 5,0 a alrededor de 6,0; (d) eluir el rituximab del material de intercambio catiónico con la solución tampón de elución de alrededor de 5,0 a alrededor de 6,0 y con una conductividad que es de aproximadamente 10mS/cm a aproximadamente 100mS/cm. SIGUEN 4 REIVINDICACIONES.

DOCUMENTOS DE INVESTIGACIÓN RECIENTES DEL SOUTH CENTRE

No.	Fecha	Título	Autores
128	Febrero de 2021	Intellectual Property in the EU–MERCOSUR FTA: A Brief Review of the Negotiating Outcomes of a Long-Awaited Agreement	Roxana Blasetti in collaboration with Juan I. Correa
129	Marzo 2021	The TRIPS waiver proposal: an urgent measure to expand access to the COVID-19 vaccines	Henrique Zeferino de Menezes
130	Abril 2021	Misappropriation of Genetic Resources and Associated Traditional Knowledge: Challenges Posed by Intellectual Property and Genetic Sequence Information	Nirmalya Syam y Thamara Romero
118	Junio 2021	Repensando la fabricación mundial y local de productos médicos tras el COVID-19	German Velásquez
131	Junio 2021	TRIPS Flexibilities and TRIPS-plus Provisions in the RCEP Chapter on Intellectual Property: How Much Policy Space is Retained?	Vitor Henrique Pinto Ido
132	Junio 2021	Interpreting the Flexibilities Under the TRIPS Agreement	Carlos M. Correa
133	Agosto 2021	Malaria and Dengue: Understanding two infectious diseases affecting developing countries and their link to climate change	Mirza Alas
134	Septiembre 2021	Restructuring the Global Vaccine Industry	Felix Lobo
135	Septiembre 2021	Implementation of a TRIPS Waiver for Health Technologies and Products for COVID-19: Preventing Claims Under Free Trade and Investment Agreements	Carlos M. Correa, Nirmalya Syam y Daniel Uribe
136	Septiembre 2021	Canada's Political Choices Restrain Vaccine Equity: The Bolivia-Biolysse Case	Muhammad Zaheer Abbas
137	Octubre 2021	The Ocean Economy: trends, impacts and opportunities for a post COVID-19 Blue Recovery in developing countries	David Vivas Eugui, Diana Barrowclough y Claudia Contreras
138	Octubre 2021	Beyond Corporate Social Responsibility: Strengthening Human Rights Due Diligence through the Legally Binding Instrument on Business and Human Rights	Daniel Uribe Terán
139	Octubre 2021	Governing Seed for Food Production: The International Treaty on Plant Genetic Resources for Food and Agriculture	Nina Isabelle Moeller
140	Noviembre 2021	Del SIDA al COVID-19: La OMS ante las crisis sanitarias globales	Germán Velásquez
135	Noviembre 2021	Implementación de una exención de los ADPIC relacionados con tecnologías y productos sanitarios para la COVID-19:	Carlos M. Correa, Nirmalya Syam y Daniel Uribe

		Evitar reclamaciones en virtud de acuerdos de libre comercio e inversión	
141	Noviembre 2021	Utilising Public Health Flexibilities in the Era of COVID-19: An Analysis of Intellectual Property Regulation in the OAPI and MENA Regions	Yousuf A Vawda y Bonginkosi Shozi
142	4 de enero de 2022	Competition Law and Access to Medicines: Lessons from Brazilian Regulation and Practice	Matheus Z. Falcão, Mariana Gondo y Ana Carolina Navarrete
143	11 de enero de 2022	Direito Brasileiro da Concorrência e Acesso à Saúde no Brasil: Preços Exploratórios no Setor de Medicamentos	Bruno Braz de Castro
144	27 de enero de 2022	A TRIPS-COVID Waiver and Overlapping Commitments to Protect Intellectual Property Rights Under International IP and Investment Agreements	Henning Grosse Ruse-Khan y Federica Paddeu
145	9 de febrero de 2022	The Right to Health in Pharmaceutical Patent Disputes	Emmanuel Kolawole Oke
146	16 de febrero de 2022	A Review of WTO Disputes on TRIPS: Implications for Use of Flexibilities for Public Health	Nirmalya Syam
147	28 de febrero de 2022	Can Negotiations at the World Health Organization Lead to a Just Framework for the Prevention, Preparedness and Response to Pandemics as Global Public Goods?	Viviana Muñoz Tellez
148	7 de marzo de 2022	Marine Genetic Resources Beyond National Jurisdictions: Negotiating Options on Intellectual Property	Siva Thambisetty
149	8 de marzo de 2022	The International Discourse on the Right to Development and the Need to Reinvigorate its Implementation	Yuefen Li, Daniel Uribe and Danish
150	21 de marzo de 2022	The Liability of Internet Service Providers for Copyright Infringement in Sri Lanka: A Comparative Analysis	Ruwan Fernando
147	28 de febrero de 2022	¿Podrán las negociaciones en la organización mundial de la salud resultar en un marco justo para la prevención, la preparación y la respuesta ante pandemias como bienes públicos globales?	Viviana Muñoz Tellez
151	19 de abril de 2022	Escaping the Fragility/Conflict Poverty Trap: How the interaction between service delivery, capacity development and institutional transformation drives the process of transition out of fragility	Mamadou Dia
152	21 de abril de 2022	An Examination of Selected Public Health Exceptions in Asian Patent Laws	Kiyoshi Adachi
153	26 de abril de 2022	Patent Analysis for Medicines and Biotherapeutics in Trials to Treat COVID-19	Srividya Ravi

154	9 de mayo de 2022	COVID-19 Vaccines as Global Public Goods: between life and profit	Katiuska King Mantilla and César Carranza Barona
155	27 de mayo de 2022	Manufacturing for Export: A TRIPS-Consistent Pro-Competitive Exception	Carlos M. Correa and Juan I. Correa
156	1 de junio de 2022	A Tough Call? Comparing Tax Revenues to Be Raised by Developing Countries from the Amount A and the UN Model Treaty Article 12B Regimes	Vladimir Starkov and Alexis Jin
157	3 de junio de 2022	WTO Moratorium on Customs Duties on Electronic Transmissions: How much tariff revenue have developing countries lost?	Rashmi Banga
158	15 de junio de 2022	Twenty Years After Doha: An Analysis of the Use of the TRIPS Agreement's Public Health Flexibilities in India	Muhammad Zaheer Abbas, PhD
159	15 de julio de 2022	Reaping the Fruits of Research on Microorganisms: Prospects and Challenges for R&D and Industry in Sri Lanka	Ruwan Fernando
160	21 de julio de 2022	Movement Forward on ABS for the Convention on Biological Diversity: Bounded Openness Over Natural Information	Joseph Henry Vogel, Manuel Ruiz Muller, Klaus Angerer, and Christopher May
161	26 de julio de 2022	Two Pillar Solution for Taxing the Digitalized Economy: Policy Implications and Guidance for the Global South	Irene Ovonji-Odida, Veronica Grondona, Abdul Muheet Chowdhary
162	11 de agosto de 2022	The Proposed Standing Multilateral Mechanism and Its Potential Relationship with the Existing Universe of Investor – State Dispute Settlement	Danish and Daniel Uribe
163	19 de agosto de 2022	The Human Right to Science: From Fragmentation to Comprehensive Implementation?	Peter Bille Larsen and Marjorie Pamintuan
156	1 de junio de 2022	¿Una elección difícil? Comparación de los ingresos fiscales que recaudarán los países en vías de desarrollo a partir de los regímenes del Monto A y del Artículo 12B de la Convención Modelo de las Naciones Unidas	Vladimir Starkov y Alexis Jin
164	23 de septiembre de 2022	Impact of a Minimum Tax Rate under the Pillar Two Solution on Small Island Developing States	Kuldeep Sharma
165	4 de octubre de 2022	Evaluating the Impact of Pillars One and Two	Suranjali Tandon and Chetan Rao
166	6 de octubre de 2022	Lessons From India's Implementation of Doha Declaration on TRIPS and Public Health	Nanditta Batra
167	27 de octubre de 2022	Analysing Intersections between Climate Change and Human Rights	Daniel Uribe Teran and Luis Fernando Rosales
168	28 de octubre de 2022	TRIPS Flexibilities and Access to Medicines: An Evaluation of Barriers to	Anna S.Y. Wong, Clarke B. Cole, Jillian C. Kohler

		Employing Compulsory Licenses for Patented Pharmaceuticals at the WTO	
169	8 de noviembre de 2022	The WTO TRIPS Decision on COVID-19 Vaccines: What is Needed to Implement it?	Carlos M. Correa and Nirmalya Syam
170	17 de noviembre de 2022	Left on Our Own: COVID-19, TRIPS-Plus Free Trade Agreements, and the Doha Declaration on TRIPS and Public Health	Melissa Omino and Joanna Kahumbu
171	29 de noviembre de 2022	Pautas para el Examen de Solicitudes de Patentes Relacionadas con Productos Farmacéuticos	Carlos M. Correa
162	11 de agosto de 2022	El mecanismo multilateral permanente propuesto y su posible relación con el universo existente de solución de controversias entre inversionistas y estados	Danish et Daniel Uribe
172	1 de diciembre de 2022	Illicit Financial Flows and Stolen Asset Recovery: The Global North Must Act	Abdul Muheet Chowdhary and Sebastien Babou Diasso
173	7 de febrero de 2023	Analysis of COVID-Related Patents for Antibodies and Vaccines	Kausalya Santhanam
174	13 de febrero de 2023	Leading and Coordinating Global Health: Strengthening the World Health Organization	Nirmalya Syam
138	Octubre de 2021	Más allá de la responsabilidad social de las empresas: reforzar la diligencia debida en materia de derechos humanos mediante el Instrumento jurídicamente vinculante sobre empresas y derechos humanos	Daniel Uribe Terán
167	27 de octubre de 2022	Análisis de las intersecciones entre cambio climático y derechos humanos	Daniel Uribe Teran y Luis Fernando Rosales
175	22 de marzo de 2023	Experiencias internacionales sobre la concesión de licencias obligatorias por razones de salud pública	Catalina de la Puente, Gastón Palopoli, Constanza Silvestrini, Juan Correa
176	29 de marzo de 2023	De dónde viene y a dónde va el financiamiento para la salud mundial	Germán Velásquez
176	29 de marzo de 2023	Where Does Global Health Funding Come From and Where Does It Go?	Germán Velásquez
177	18 de mayo de 2023	Policy Dilemmas for ASEAN Developing Countries Arising from the Tariff Moratorium on Electronically Transmitted Goods	Manuel F. Montes y Peter Lunenborg
178	22 de mayo de 2023	A Response to COVID-19 and Beyond: Expanding African Capacity in Vaccine Production	Carlos M. Correa
179	14 de julio de 2023	Reinvigorating the Non-Aligned Movement for the Post-COVID-19 Era	Yuefen Li, Daniel Uribe and Danish
180	9 de agosto de 2023	Neglected Dimension of the Inventive Step as Applied to Pharmaceutical and	Ruwan Fernando

		Biotechnological Products: The case of Sri Lanka's patent law	
181	14 de agosto de 2023	Trends, Reasons and Prospects of De-dollarization	Yuefen Li
182	7 de septiembre de 2023	Multistakeholderism: Is it good for developing countries?	Harris Gleckman
183	15 de septiembre de 2023	Least Developed Countries and Their Progress on the Sustainable Development Goals	Peter Lunenborg
184	15 de septiembre de 2023	Promoting Jordan's Use of Compulsory Licensing During the Pandemic	Laila Barqawi
185	13 de octubre de 2023	Foreign Investment Flows in a Shifting Geoeconomic Landscape	Danish
182	7 de septiembre de 2023	Multistakeholderismo: ¿Es bueno para los países en desarrollo?	Harris Gleckman
182	7 Septiembre 2023	Multipartisme: est-ce bon pour les pays en développement?	Harris Gleckman
186	14 de noviembre de 2023	Patentamiento de anticuerpos monoclonales. El caso de Argentina	Juan Correa, Catalina de la Puente, Ramiro Picasso y Constanza Silvestrini
187	4 de diciembre de 2023	The Global Digital Compact: opportunities and challenges for developing countries in a fragmented digital space	Carlos Correa, Danish, Vitor Ido, Jacqueline Mwangi and Daniel Uribe
188	7 de diciembre de 2023	The Intersection Between Intellectual Property, Public Health and Access to Climate-Related Technologies	Livia Regina Batista
189	21 de diciembre de 2023	Status of Permanent Establishments under GloBE Rules	Kuldeep Sharma
190	24 de enero de 2024	Implementing the Doha Declaration in OAPI Legislation: Do Transition Periods Matter?	Patrick Juvet Lowé Gnintedem
191	25 de enero de 2024	TRIPS Waiver Decision for Equitable Access to Medical Countermeasures in the Pandemic: COVID-19 Diagnostics and Therapeutics	Nirmalya Syam and Muhammad Zaheer Abbas, PhD



International Environment House 2
Chemin de Balexert 7-9
CP 228, 1211 Ginebra 19
Suiza

Teléfono: (41) 022 791 8050
E-mail: south@southcentre.int

Sitio web:
<http://www.southcentre.int>

ISSN 1819-6926