

PATENTAMIENTO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES. EL CASO DE ARGENTINA

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



DOCUMENTO DE INVESTIGACIÓN

186

PATENTAMIENTO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES. EL CASO DE ARGENTINA

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

SOUTH CENTRE

14 DE NOVIEMBRE DE 2023

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, Valentino Riera 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 Ballexert 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

Este documento de investigación tiene como objeto identificar, describir y analizar las patentes concedidas por el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) de Argentina, en materia de anticuerpos monoclonales desde el año 2010 al 2020 inclusive. La investigación incluye la materia protegida y el universo de solicitantes, entre otros aspectos. Para ello, se procedió a construir una base de datos de patentes y solicitudes, donde se examinan las características de las patentes solicitadas y concedidas, titularidad y nacionalidad de los solicitantes, estado de las solicitudes, tiempo que demora la resolución de una patente solicitada y patentes divisionales. El documento presenta también recomendaciones de política pública aplicables a las patentes sobre anticuerpos monoclonales.

This research paper aims to identify, describe and analyze the patents on monoclonal antibodies granted by the National Institute of Industrial Property (INPI) of Argentina, from 2010 to 2020 inclusive. The research includes the protected subject matter and the universe of applicants, among other aspects. To this end, a database of patents and applications was created, where the characteristics of the patent applications and granted patents, ownership and nationality of the applicants, status of the applications, the time it takes to process a patent application and divisional patents are examined. The document also presents recommendations on public policy applicable to the examination of patent applications on monoclonal antibodies.

Ce document de recherche a pour objectif d'identifier, de décrire et d'analyser les brevets sur les anticorps monoclonaux délivrés par l'Institut national de la propriété industrielle (INPI) d'Argentine, de 2010 à 2020 inclus. La recherche porte notamment sur l'objet protégé et l'univers des demandeurs, entre d'autres aspects. À cette fin, une base de données des brevets et des demandes de brevets a été créée, dans laquelle sont examinées les caractéristiques des demandes de brevets et des brevets délivrés, la propriété et la nationalité des demandeurs, le statut des demandes, le temps nécessaire pour traiter une demande de brevet et les brevets divisionnaires. Le document présente également des recommandations sur la politique publique applicable à l'examen des demandes de brevet sur les anticorps monoclonaux.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ASPECTOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN	4
<i>Los medicamentos biológicos</i>	4
<i>Los anticuerpos monoclonales</i>	6
<i>El mercado de los biosimilares y mAbs en Argentina</i>	8
<i>Aspectos de la regulación argentina de los medicamentos biológicos</i>	9
Reglamentación vigente sobre biosimilares en Argentina	10
Reglamentación vigente en materia de propiedad intelectual sobre biofármacos en Argentina	11
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	13
METODOLOGÍA	13
<i>Fuentes de información</i>	14
<i>Campos incluidos en la Base de datos</i>	15
<i>Alcances y limitaciones del estudio</i>	15
ANÁLISIS DE DATOS	17
<i>Patentes solicitadas</i>	17
<i>Análisis del tiempo que demora la resolución de una patente solicitada</i>	21
Patentes concedidas	23
Patentes divisionales	25
PRINCIPALES HALLAZGOS	26
RECOMENDACIONES	27
ANEXO	28
BIBLIOGRAFÍA	29

INTRODUCCIÓN

Hasta la entrada en vigor del Acuerdo sobre los Aspectos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (Acuerdo ADPIC), la protección por patente de los productos farmacéuticos y sus procedimientos de fabricación dependía de cada jurisdicción nacional. Con la vigencia del Acuerdo ADPIC, su patentamiento se volvió obligatorio para los miembros de la Organización Mundial del Comercio (OMC) siempre y cuando cumplan con los requisitos de patentabilidad del artículo 27.1 del Acuerdo ADPIC.⁵ Sin embargo, existe “flexibilidad” para la implementación de estos requisitos a nivel nacional.

La protección por patentes en todos los campos tecnológicos requerida por el principio de no discriminación del Acuerdo ADPIC, intensificó la discusión respecto de la tensión entre las patentes y el acceso a los medicamentos. En particular, la crisis provocada por el acceso asequible a los medicamentos de HIV/SIDA demostró el impacto de las patentes sobre el acceso a productos farmacéuticos. En ese marco, tanto la Declaración de Doha sobre el Acuerdo ADPIC y la Salud Pública, como distintas políticas nacionales pusieron su foco en la utilización de las flexibilidades disponibles bajo dicho Acuerdo (Abbott & Reichman, 2007). La pandemia del COVID 19, por cierto, y las negociaciones sobre un “waiver” de las obligaciones resultantes del ADPIC acrecentaron la atención de gobiernos, la sociedad civil y organizaciones internacionales sobre el tema.

En el año 2009, el Ministerio de Salud de la Argentina, solicitó a un grupo de expertos la realización de una serie de investigaciones respecto de los medicamentos de síntesis química a los fines de determinar el alcance de su patentamiento en el país. Los objetivos de la investigación fueron los de caracterizar el patentamiento farmacéutico en Argentina; examinar el posible impacto del nuevo régimen de patentamiento sobre las adquisiciones públicas de medicamentos; clarificar en qué situaciones y con qué procedimientos pueden otorgarse licencias obligatorias y examinar qué implicaciones tiene el marco legal nacional e internacional de la propiedad intelectual sobre las políticas de salud pública (Correa et al, 2011).

La investigación, realizada en el período 2009-2010, concluyó que, en términos generales, se advertía una proliferación de patentes farmacéuticas que cubren variantes o derivados de ingredientes activos ya conocidos. Se identificaron, por un lado, 181 patentes cuyo objeto eran sales, 41 isómeros, 14 polimorfos, 13 ésteres y 4 éteres, así como 156 patentes con reivindicaciones sobre indicaciones terapéuticas y 72 sobre dosis.

Otra de las principales conclusiones del estudio fue la importancia de que “los regímenes de patentes guarden coherencia con las estrategias de salud pública. La aplicación indebida de los criterios de patentabilidad puede distorsionar negativamente la competencia y reducir el acceso a los medicamentos”. El estudio argumentó, asimismo, que a la hora de diseñar políticas de patente acordes con la política de salud pública, se debería fortalecer el análisis

⁵ “Art. 27.1 Materia Patentable. Sin perjuicio de lo dispuesto en los párrafos 2 y 3, las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial.” Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo 4 del artículo 65, en el párrafo 8 del artículo 70 y en el párrafo 3 del presente artículo, las patentes se podrán obtener y los derechos de patente se podrán gozar sin discriminación por el lugar de la invención, el campo de la tecnología o el hecho de que los productos sean importados o producidos en el país.

*A los efectos del presente artículo, todo Miembro podrá considerar que las expresiones “actividad inventiva” y “susceptibles de aplicación industrial” son sinónimos respectivamente de las expresiones “no evidentes” y “útiles”.

de la materias reivindicadas. Por ejemplo, “la aceptación de las reivindicaciones tipo Markush⁶ genera derechos sobre un conjunto de compuestos extremadamente amplio, sin que medie un ensayo o una experimentación previa para todos los compuestos protegidos” (Correa et al., 2011).

En consecuencia, en el año 2012 Argentina estableció directrices sobre patentamiento 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). Ellas tienen como finalidad establecer criterios rigurosos de patentabilidad en el campo de los productos farmacéuticos de origen químico, pudiendo extenderse a productos farmacéuticos de origen biológico. La adopción de tales criterios ha tenido un impacto significativo en la concesión de patentes en este sector. Así, Sampat y Shadlen observaron que:

En Argentina, a diferencia de los otros países en desarrollo, sí se observan diferencias en las tasas de concesión primaria-secundaria. Los análisis de los detalles de la tramitación también sugieren que tanto las prohibiciones de las patentes de segundo uso como las directrices de examen más restrictivas que entraron en vigor en 2012 pueden estar teniendo el efecto deseado. Una explicación es que el enfoque de Argentina es comparativamente más fácil de emplear. No se basa en la aplicación de un tipo diferente de criterios de patentabilidad (como en la India) ni en la participación de múltiples organismos (como en Brasil), sino que simplemente constituye una instrucción para los examinadores de patentes sobre cómo rechazar las patentes secundarias utilizando los criterios tradicionales de patentabilidad (ejemplo, falta de novedad o de actividad inventiva) (Sampat & Shadlen, 2017).

La política de patentamiento argentina ha sido uno de los instrumentos que permitió la reducción de los precios mediante la competencia de la industria local, dado que “el sector farmacéutico argentino mantiene una importante ventaja comparativa en relación a los países de la región y de buena parte de los mercados emergentes mundiales, siendo uno de los contados países del mundo cuyos laboratorios de capitales nacionales tienen una presencia y participación en el mercado interno superior a la de los laboratorios extranjeros” (Secretaría de Política Económica, 2022).

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

En el mercado actual, los medicamentos de síntesis química constituyen hasta el 90% de las ventas mundiales (Makurvet, 2021). Sin embargo, en Estados Unidos y otros países, como Argentina, la participación en el mercado (en valor) de medicamentos biológicos está aumentando de forma constante. Una de las razones de este fenómeno es que, en promedio, la dosis diaria de un biológico cuesta 22 veces más que la de una pequeña molécula (Makurvet, 2021).

⁶ “Las estructuras de tipo fórmulas “Markush” son estructuras químicas genéricas, que pueden poseer múltiples sustituyentes químicos unidos a un núcleo central, cubriendo una variedad de compuestos con propiedades que, a pesar de no haber sido probadas para todos los compuestos reivindicados, se sostiene pueden ser inferidas para todo el grupo. La fórmula “Markush” es frecuentemente utilizada con el objetivo de reivindicar un gran número de compuestos sin tener la necesidad de describirlos individualmente” (Argentina: Resolución Conjunta 118/2012, 546/2012 y 107/2012) y con el fin de obtener una nueva patente ‘de selección’ para mantener el monopolio tras el vencimiento de la patente con fórmula Markush.

En el mercado argentino, desde el 2003 a la fecha se puede ver un crecimiento significativo de las importaciones de medicamentos de origen biológico, siendo uno de los principales elementos deficitarios de la balanza comercial del país en términos de medicamentos (CILFA, 2020). Los anticuerpos monoclonales (mAbs, del inglés *monoclonal antibody*) representan aproximadamente el 45% del mercado de biológicos (González García, 2016).

Los mAbs son anticuerpos producidos en el laboratorio que se unen a antígenos específicos, por ejemplo, proteínas presentes en la superficie de las células cancerosas pero ausentes de las células normales (o expresadas en niveles más bajos por ellas). Estos productos de origen biológico se han convertido en la nueva columna vertebral de la industria farmacéutica debido a que, comparados con las moléculas más pequeñas de origen químico, presentan menos toxicidad, aumentan el potencial terapéutico (Shepard et al., 2017), están menos expuestos a la competencia que los productos de síntesis química, y pueden cargarse altos precios y obtener una alta rentabilidad.

La utilización de terapias con mAbs muestra considerables beneficios sanitarios; sin embargo, el mayor inconveniente que presentan es que la población tiene limitaciones a la hora de acceder a dichas terapias por sus altos precios. Un estudio del año 2018 compara el precio de los mAbs aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense en distintos estadios de enfermedad. Los resultados muestran un precio medio anual cercano a los 100.000 dólares (Inmaculada Hernandez et al., 2018).

El presente estudio pretende identificar, describir y analizar las patentes concedidas por el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) de la Argentina respecto de mAbs desde el año 2010 al 2020 inclusive. En particular, analiza la materia protegida y el universo de solicitantes que buscan obtener protección en el país, entre otros aspectos, y elabora sobre posibles recomendaciones de política pública en el área de las patentes de productos y procedimientos farmacéuticos de origen biológico.

ASPECTOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN

En los siguientes apartados se analizan las definiciones y características de los productos objeto del estudio, tanto desde el punto de vista biológico, como aspectos relacionados a su regulación y comercialización.

LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Los medicamentos biológicos son macromoléculas, habitualmente proteínas. Se caracterizan por tener variabilidad en cuanto al tamaño y complejidad estructural. Comprenden una amplia variedad de productos tales como las vacunas, anti-venenos, derivados de la sangre o plasma humano o animal, productos obtenidos a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos, anticuerpos monoclonales, y medicamentos para terapias avanzadas. La tabla 1 a continuación indica las principales categorías de productos biológicos⁷.

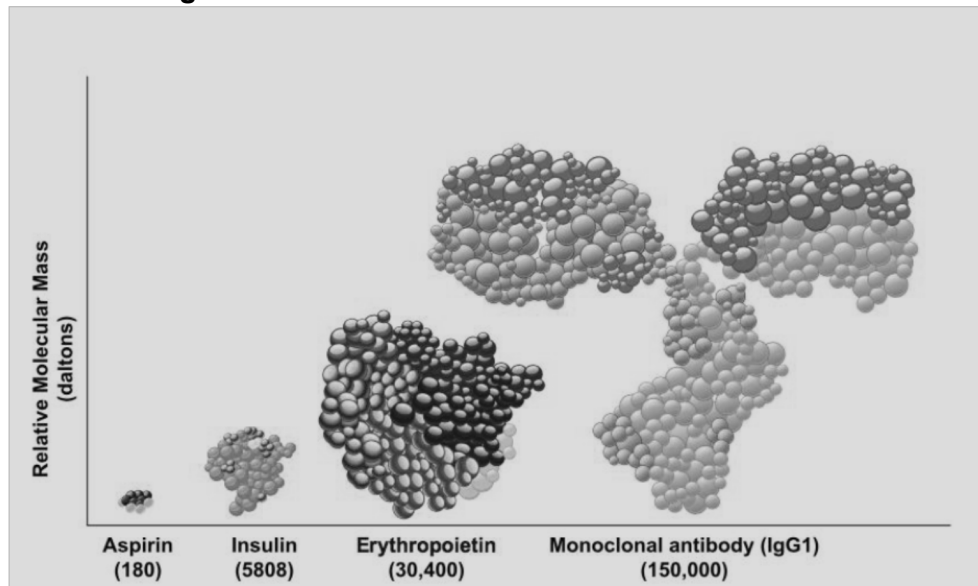
Tabla 1. Caracterización de los principales productos biológicos

Hormona (hormona de crecimiento, hormona paratiroidea, insulina): Sustancia, generalmente un péptido o esteroide, producida por un tejido y transportada por el torrente sanguíneo a otro para afectar la actividad fisiológica, como el crecimiento o el metabolismo.
Interferones: Proteínas que normalmente son producidas por las células en respuesta a una infección viral y otros estímulos.
Interleucinas: Un gran grupo de proteínas de citoquinas. La mayoría están involucradas en dirigir a otras células inmunes a dividirse y diferenciarse.
Factor de crecimiento: Una sustancia como la vitamina B12 o una interleucina que promueve el crecimiento, especialmente el crecimiento celular.
Anticuerpos monoclonales (MAbs): Los mAbs son producidos por las células B y se dirigen específicamente a determinados antígenos. Los mAbs reconocen sólo una estructura química, es decir, se dirigen contra un único epítipo de la sustancia antigénica utilizada para elevar el anticuerpo.
Polipéptidos: Péptidos que contienen diez o más aminoácidos. Típicamente, un péptido consta de menos de 50 aminoácidos, mientras que una proteína tiene más de 50 aminoácidos.
Proteínas: Polipéptidos naturales y sintéticos con pesos moleculares superiores a unos 10.000 (el límite no es preciso).
Vacunas: Un agente que contiene antígenos producidos por microorganismos patógenos muertos, atenuados o vivos, péptidos sintéticos o por organismos recombinantes. Se utiliza para estimular el sistema inmunológico del receptor para que produzca anticuerpos específicos que proporcionen inmunidad activa y/o inmunidad pasiva en la progenie.

⁷ International Union of Pure and Applied Chemistry *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd edition, 1997; Cambridge Healthcare Institute «www.genomicglossaries.com»; National Multiple Sclerosis Society Sourcebook «<http://www.nationalmssociety.org/Sourcebook.asp>».

La variación en masa molecular y complejidad de estos productos es visible (ver Ilustración 1) en las proteínas simples como insulina o la hormona de crecimiento en comparación con moléculas complejas como los factores de coagulación (eritropoyetina) y anticuerpos monoclonales (Cornes & Bennett, 2019) (Aprea, 2021).

Ilustración 1. Comparación entre un medicamento de síntesis química y varios medicamentos biológicos



Fuente: Mellstedt, 2013

Los medicamentos biológicos ‘se crean en sistemas vivos, como cultivos celulares bacterianos, animales o humanos, o se extraen de organismos completos; no pueden ser sintetizados químicamente’ (Cornes & Bennett, 2019). A diferencia de los medicamentos de síntesis química de moléculas pequeñas y sencillas de replicar, la complejidad intrínseca de los medicamentos biológicos y de sus procesos de fabricación, resultan en réplicas de moléculas que no son idénticas: “Su método de producción se sustenta en la obtención del gen que codifica la proteína, su inserción en el genoma de una célula huésped y luego su expansión y producción masiva en biorreactores. Toda esta complejidad dificulta que los procesos de producción de diferentes laboratorios terminen con moléculas exactamente idénticas o superponibles” (Weinstein-Oppenheimer, 2021). Por esta razón se definen con el término ‘biosimilares’ los productos que con las técnicas disponibles pueden demostrar su comparabilidad estructural y funcional -aunque no identidad- mediante ensayos no clínicos y clínicos.

La actividad de un agente biológico puede verse afectada por el sistema celular en el que se produce, el medio de fermentación o las condiciones de funcionamiento. Los productos biológicos suelen ser sumamente sensibles a las condiciones físicas (temperatura, fuerzas de cizallamiento, fase química y luz) y a la acción enzimática. Por lo general, requieren complejos bioensayos para la liberación de los lotes y la evaluación de la estabilidad, en lugar de pruebas químicas, con el fin de determinar la identidad y la pureza, ya que puede haber diferencias en el mismo producto biológico (Morrow & Felcone, 2004).

Cornes y Bennet describen claramente la complejidad, no solo de los productos biosimilares sino de los productos biológicos en general, donde la variabilidad inherente se presenta principalmente en dos aspectos: por un lado, el vinculado a la **micro-heterogeneidad**, es decir, la variabilidad propia de las moléculas producidas en organismos vivos que incluso puede presentarse en lotes del mismo producto, y por otro, los aspectos vinculados al **proceso de fabricación** (ver Recuadro 1).

Recuadro 1. Características de los productos biológicos

“Los biológicos son típicamente proteínas, en un rango de tamaño que va de proteínas simples a anticuerpos monoclonales grandes y complejos. Se crean en sistemas vivos. La variabilidad inherente existe para todos los biológicos y hace que haya una variabilidad entre lotes de todos los productos.

Los biosimilares son muy similares, pero no idénticos, a su biológico de referencia (original). De hecho, los mismos biológicos muestran variación inherente entre lotes (microheterogeneidad), de forma que ningún lote es idéntico a lotes previos.

Las leves diferencias entre lotes de biológicos o entre biológicos y biosimilares están autorizadas y se espera que no tengan ningún efecto clínico significativo.

Los cambios en los procesos de fabricación pueden introducir cambios significativos a la estructura terciaria de un biológico: se requieren pruebas analíticas (y excepcionalmente nuevos estudios clínicos) para asegurar que la seguridad y eficacia no hayan cambiado.”

Fuente: Cornes & Bennett, 2019.

Una de las principales diferencias entre los biosimilares y los biológicos de referencia es el objetivo del programa de ensayos clínicos que se realiza durante su desarrollo, ya que mientras el de los biológicos es demostrar la eficacia clínica del producto, en el de los biosimilares es determinar que la farmacocinética, farmacodinamia, seguridad e inmunogenicidad son comparables a las del biológico de referencia, es decir, demostrar el concepto científico de comparabilidad para constatar que las pequeñas diferencias que puedan encontrarse entre ellos no tienen un impacto relevante en el resultado terapéutico final (Alten & Cronstein, 2015).

Por ejemplo, el concepto científico de comparabilidad, según la Guía de medicamentos biosimilares para médicos de BIOSIM – Asociación Española de Biosimilares —⁸, consiste en probar que no existen diferencias significativas entre el medicamento biosimilar y su biológico de referencia mediante pruebas fisicoquímicas y de actividad biológica altamente sensibles. Es un ejercicio que se realiza tanto para modificaciones en los procesos de producción en medicamentos biológicos de referencia como en el desarrollo de medicamentos biosimilares. (BioSim – Asociación Española de Biosimilares, 2020). El ejercicio de comparabilidad se lleva a cabo en varias etapas:

- Etapa de comparabilidad físico-química
- Etapa de comparabilidad de la actividad biológica
- Etapa de comparabilidad clínica

A continuación, se presentan las diferencias en distintos campos (sociales, económicos y regulatorios) entre los medicamentos genéricos, biosimilares y biológicos:

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los mAbs, como se observó, son anticuerpos producidos en el laboratorio que se unen a antígenos específicos⁹. El primer mAb se obtuvo en 1975. El campo del desarrollo de los mAbs

⁸ <https://www.biosim.es/documentos/Guia-de-Medicamentos-Biosimilares-para-Medicos.pdf>.

⁹ Por lo general se utilizan técnicas recombinantes. Los productos biológicos recombinantes incluyen: a) proteínas recombinantes no glicosiladas; b) proteínas recombinantes glicosiladas; y c) péptidos recombinantes. Las proteínas recombinantes no glicosiladas incluyen la insulina, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), los interferones y la hormona del crecimiento humano; las proteínas recombinantes glicosiladas incluyen la eritropoyetina, los anticuerpos monoclonales y la follitropina; y los péptidos recombinantes incluyen la calcitonina y el glucagón. De estos, la nueva generación de medicamentos para el cáncer y las enfermedades autoinmunes

representa una forma de abordar mutaciones y defectos específicos en la estructura y expresión de las proteínas que puede ser utilizada en una amplia gama de enfermedades. Con los importantes y rápidos avances en la secuenciación genética y la traducción de la investigación de las ciencias médicas básicas a la práctica clínica, los mAbs humanizados son el grupo de moléculas derivadas de la biotecnología de más rápido crecimiento en los ensayos clínicos (Liu, 2014).

Actualmente, hay varias técnicas para la producción de mAbs. Bajo la técnica tradicional de hibridoma, originalmente se inyectan ratones con un antígeno específico. Luego se cosechan las células productoras de anticuerpos de los ratones y se fusionan individualmente con una célula de mieloma (célula cancerosa B) para producir una hibridoma. Cada hibridoma se divide entonces para producir células hijas o clones idénticos – de ahí el término "monoclonal"– y los anticuerpos segregados por diferentes clones son probados para identificar los anticuerpos que se unen más fuertemente al antígeno. Estas células de hibridoma inmortales pueden producir grandes cantidades de anticuerpos. Debido a que los anticuerpos de los ratones pueden por sí mismos provocar una respuesta inmune en los humanos, lo que reduciría su efectividad, se desarrollaron los anticuerpos "humanizados" en los cuales se reemplaza la mayor parte posible de la porción del anticuerpo del ratón con porciones humanas. Esto se hace mediante la ingeniería genética (Sengupta, 2018). Otras técnicas de producción fueron desarrolladas recientemente¹⁰.

En la última década se han lanzado más de 80 moléculas de mAbs en todo el mundo, lo que ha aportado nuevas opciones de tratamiento a los pacientes en un gran número de áreas terapéuticas (Lu, RM., Hwang, 2020).

Si bien es posible encontrar diversa bibliografía científica, estudios clínicos e información general sobre productos biológicos en el campo sanitario, hay en general pocos estudios y datos sobre acceso e impacto de los precios de estos productos en el ámbito mundial y en el argentino en particular. Esos productos representan una porción creciente del mercado farmacéutico. Varios de ellos figuran en la lista de los 20 medicamentos con mayores valores de ventas, cada uno con ventas mundiales que superan los 4.000 millones de dólares anuales (Buntz, 2023).

En el año 2018, un estudio sobre mAbs comparó el precio de aquellos aprobados por la FDA estadounidense en los 20 años precedentes para diferentes estados patológicos, y documentó los elevados precios de este tipo de medicamentos; con un precio medio de 96.731 dólares, el precio anual del tratamiento superó los 100.000 dólares para el 32% de las 107 combinaciones de mAbs aprobados por la FDA entre 1997 y 2016. Los mAbs de oncología y hematología representaron el 40% de las combinaciones aprobadas y más del 85% de las que tenían un precio de 100.000 dólares o más. Tras ajustar por los factores que pueden

comprende los que se caracterizan por ser anticuerpos monoclonales (la convención para tales medicamentos es utilizar una Denominación Común Internacional (DCI) que termina en las tres letras "mab").

¹⁰ Por ejemplo, la llamada *Phage display* – donde se utiliza una biblioteca de anticuerpos humanos visualizados en una fágica humana para seleccionar los antígenos de interés. Después de 3-5 rondas de biopanning, los clones de fágicos inmunopositivos son examinados mediante el test ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, en español "ensayo por inmuoadsorción ligado a enzimas"); luego se analizan las secuencias de ADN para construir y expresar anticuerpos humanos (Inmunoglobulina G - IgG). Una tercera opción es la utilización de ratones transgénicos, similar a la técnica de hibridoma de ratón, donde se generan líneas germinales transgénicas de ratón a las que se las modificó agregando secuencias ácido nucleico que codifican para el anticuerpo que se desea producir; luego este anticuerpo es aislado y purificado (Lu, RM., Hwang, 2020). Por último, otra técnica es la técnica de célula B única, donde a partir de donantes infectados o vacunados, se preparan células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) para el aislamiento de células B adecuadas mediante citometría de flujo. Después de las pruebas de transcripción inversa (rtPCR), la información de VH y VL de cada célula B informa la generación de mAbs humanos (Pedrioli, A., 2021).

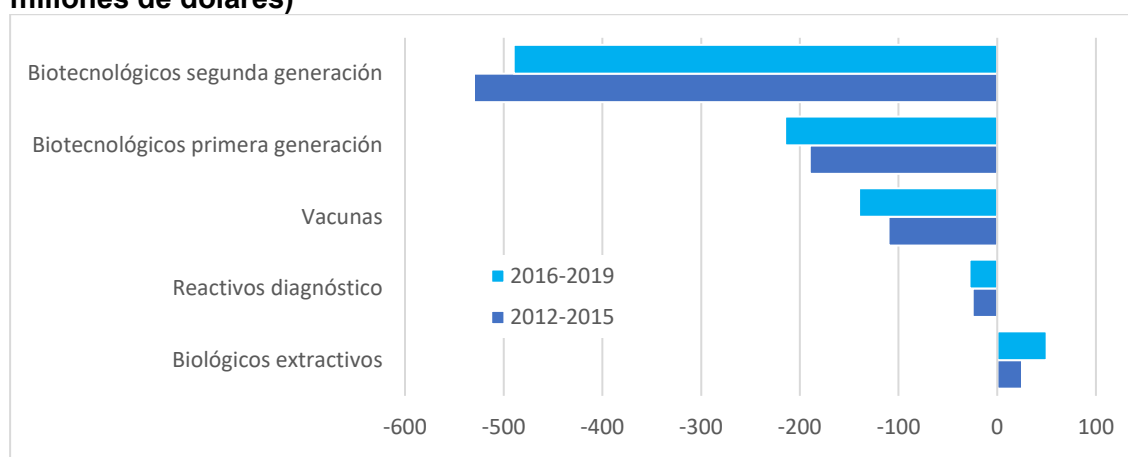
afectar los costos de producción, se observó que las terapias con mAbs aprobadas para el tratamiento del cáncer y trastornos hematológicos son alrededor de 100.000 dólares por año de tratamiento más caras que aquellos utilizados en otros tipos de enfermedades (Inmaculada Hernandez et al., 2018).

Los mAbs se han convertido en la nueva columna vertebral de la industria farmacéutica, que antes dependía de enormes bibliotecas de pequeñas moléculas. En comparación, los mAbs tienen menos toxicidad atribuible y pueden ser diseñados para dirigirse a dos o más objetivos (*targets* o dianas) simultáneamente, lo que aumenta su potencial terapéutico (Shepard et al., 2017).

EL MERCADO DE LOS BIOSIMILARES Y MABS EN ARGENTINA

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 Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) de medicamentos biológicos¹¹; de este total los 20 primeros dan cuenta del 84% del gasto y entre ellas 18 corresponden a mAbs y proteínas de fusión (Gutman, Lavarello & Pita, 2021). La ilustración 3 muestra el peso significativo de diversos productos biológicos en el déficit de la balanza comercial argentina.

Ilustración 3. Productos biológicos: balance comercial por tipo de producto (en millones de dólares)



Fuente: (Gutman, Lavarello & Pita, 2021)

A los fines de reducir el déficit producto del alto costo de este tipo de medicamentos, Argentina ha utilizado distintas políticas para promover el desarrollo de estos fármacos. El gobierno reconoció que impulsar la capacidad nacional de producción de productos biológicos podría permitirle abordar el cambio de terapias para las denominadas enfermedades no transmisibles (ENT), al tiempo que reduciría el gasto sanitario público y crearía un potencial de exportación. La industria podría beneficiarse de una amplia base de profesionales de la ingeniería genética.

¹¹ “Un IFA es toda sustancia destinada a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizada en su producción, se convierte en un componente activo de dicho medicamento. Es decir, el IFA es la sustancia responsable de la función principal para la cual fue diseñado un medicamento. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define los IFA como toda sustancia utilizada en un producto farmacéutico terminado, destinada a proporcionar una actividad farmacológica, o que tenga un efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, o que tenga un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas en los seres humanos”. (Goldstein, Monzón & Barcos, 2022).

Este enfoque permitió a Argentina crear una importante industria de biosimilares. El fabricante argentino mAbxience, por ejemplo, lleva una década gestionando con éxito dos instalaciones de fabricación de biosimilares, y ha abierto otras en España, lo que permite a la empresa traer a expertos técnicos de Europa para compartir su experiencia. Actualmente, hay media docena de empresas que fabrican biosimilares en Argentina. Los resultados de la estrategia del gobierno han sido significativos, permitiendo al país ahorrar unos 400 millones de dólares en costos sanitarios y dirigirse a mercados de exportación en América Latina y más allá (*Making Biologics: Strategies and Policies for Enhancing Capacity*, 2022).

ASPECTOS DE LA REGULACIÓN ARGENTINA DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Los medicamentos biológicos, como los demás medicamentos en la Argentina son regulados conforme a las previsiones de la Ley 16463¹². De acuerdo a P. Aprea (2020), los primeros requerimientos específicos para medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos de origen biológico fueron definidos en normas de buenas prácticas de fabricación mediante la disposición para el registro de vacunas y en la relacionada a productos alérgenos¹³. En 2011, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) estableció su marco reglamentario específico alineado con estándares internacionales para los medicamentos biológicos¹⁴. En ese contexto, dentro del proceso de mejora de los procesos de evaluación de nuevos productos y tecnologías, la ANMAT, en su plan estratégico 2010-2014, incluyó la generación de una Unidad organizacional dedicada a las funciones reguladoras esenciales de productos biológicos y biotecnológicos, incluyendo las preparaciones radiofarmacéuticas: el Centro para la Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

El Centro fue concebido con la finalidad de disponer de un área con profesionales capacitados específicamente para el desarrollo de la legislación y reglamentación para los productos biológicos y radiofármacos, la conducción de los procesos y funciones reguladoras esenciales asociadas, y mejorar de esa manera la eficacia y la eficiencia de los procesos de evaluación y registro asegurando el acceso temprano de medicamentos de calidad, seguros y eficaces. Asimismo, la integración de actividades de investigación y desarrollo en su estructura fue considerada imprescindible para la resolución de problemáticas vinculadas con la mejora de la regulación farmacéutica y la toma de decisiones.

El desarrollo del marco reglamentario fue abordado con objetivos y metas a cumplimentar e hitos a alcanzar. Tal como describiera Aprea, para ello fueron conformados equipos de

¹² Esta Ley regula la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial, de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades.

¹³ Ver: Disposición ANMAT 705/2005: Requisitos para la inscripción de vacunas. Presentación de la documentación técnica. Establecimientos elaboradores. Información Preclínica-Clínica (2005). Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_705_2005.pdf; Disposición 6826/2002: Prácticas y procedimientos de fabricación, control y comercialización que se deben aplicar para asegurar que las instalaciones, métodos y controles usados en la elaboración y venta de productos alérgicos para uso in vivo sean adecuados para asegurar la eficacia, calidad, estabilidad y seguridad de los mismos (2002). Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_6826-2002.pdf.

¹⁴ Ver Disposición ANMAT 7075/11 que establece los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales con origen biológico. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-7075-2011-188580/texto>; Disposición 7729/2011 que establece los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales con origen biológico uya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esta Administración u otra Autoridad Sanitaria Reguladora (medicamento biológico de referencia o comparador). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-7729-2011-190137/texto>

trabajo, dando participación en la discusión a la industria biofarmacéutica a través de las cámaras del sector. Los diferentes equipos de trabajo fueron definidos en función de la temática a abordar: marco general para medicamentos biológicos, marco específico para biosimilares y medicamentos obtenidos vía ADN recombinante. En todos los casos se realizó inicialmente un *benchmarking*, considerando esencialmente las normas y guías de la Agencia de Medicamentos Europea, y elementos de la Guía para la Evaluación de Bioterapéuticos similares (SBPs) de la OMS emitida en el año 2009.

Uno de los desafíos más relevantes fue el de superar el entorno reglamentario establecido por el Decreto 150/92 en términos de adecuar los requerimientos para el registro sanitario, alineándolos a los vigentes a nivel internacional y, especialmente, abandonar el concepto de similaridad y adoptar el término de 'biosimilaridad' introducido a nivel internacional.

El desarrollo del marco reglamentario fue puesto a consideración de todas las partes involucradas y en consulta pública, permitiendo que, al momento de su puesta en vigencia, existiera ya un amplio conocimiento de los nuevos requerimientos y evitando reticencias para su aplicación.

Reglamentación vigente sobre biosimilares en Argentina

El marco reglamentario implementado por la ANMAT en el año 2011 fue acompañado por una reingeniería de los procesos regulatorios orientándolos a las necesidades y requerimientos específicos para estos productos (ver Ilustración 4).

La disposición marco para los medicamentos biológicos es la Disp. ANMAT 7075/11¹⁵ que establece los requisitos y exigencias para el registro de especialidades de origen biológico:

ART. 2.- Quedan comprendidos en la presente disposición las especialidades medicinales de origen biológico de uso humano, fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial, a saber: • Hemoderivados • Productos obtenidos por la vía del ADN recombinante • Anticuerpos monoclonales • Medicamentos biológicos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal, • Otros productos biológicos (Disp. ANMAT 7075/2011)

Quedan excluidas de esta disposición las vacunas que se encuentran reguladas por Disposición ANMAT 705/05. A su vez, la Disposición ANMAT 7729/2011¹⁶ establece el marco de requisitos y lineamientos para el registro de biosimilares.

ART, 1°.- Apruébanse los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esta Administración u otra Autoridad Sanitaria Reguladora (medicamento biológico de referencia o comparador), de las que exista evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de su perfil riesgo-beneficio. En ese sentido, la especialidad medicinal de origen biológico de referencia o comparador debe encontrarse autorizada y comercializada ampliamente en otro país o grupo de países cuyas funciones regulatorias, fiscalizadoras y marco normativo resulten acordes a nuestra legislación. (Disp. ANMAT 7729/2011).

¹⁵ https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_disposicion_7075-2011.pdf.

¹⁶ https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_disposicion_7729-2011.pdf.

En el año 2012 se emite una tercera disposición, Disposición 3397/2012,¹⁷ destinada a definir aspectos para los medicamentos obtenidos vía ADN recombinante incluyendo los anticuerpos monoclonales (Aprea, 2021).

ART. 1.- Apruébanse los requisitos específicos para la presentación de solicitudes de autorización e inscripción de medicamentos biológicos y/o anticuerpos monoclonales obtenidos por métodos de ADN recombinante (...), los cuales son complementarios a los establecidos para medicamentos biológicos por Disposición ANMAT N° 7075/11. (Disp.ANMAT 3397/2011)

Ilustración 4. Normativa argentina para registrar y comercializar biológicos y biosimilares¹⁸



Nota: REM: Registro de Especialidades Medicinales

Fuente: Adaptación de Aprea, 2021

Reglamentación vigente en materia de propiedad intelectual sobre biofármacos en Argentina

El derecho de patentes en Argentina, que se aplica igualmente a los biofármacos, se integra con las siguientes regulaciones:

- Ley de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad N° 24.481, modificada por la Ley N° 24.572 y ley N° 25.859.

¹⁷ https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_disposicion_3397-2012.pdf.

¹⁸ El Registro de Especialidades Medicinales (REM) tiene como finalidad registrar las especialidades medicinales o farmacéuticas para su expendio en el mercado nacional. Su comercialización está sujeta a la autorización previa de la autoridad sanitaria nacional.

- Decreto Reglamentario de la Ley de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad (Decreto N°260/96)
- Ley Nacional de Procedimientos Administrativos N° 19.549. Decreto 1759/72
- Resoluciones INPI, Disposiciones ANP, Circulares ANP.
- Convenio de París para la protección de la Propiedad Industrial (Ley N° 17.011)
- Acuerdo ADPIC (Ley N° 24.425).

Para ser patentables, los biofármacos y sus procesos de fabricación deben poseer novedad, actividad inventiva y aplicación industrial, como lo hacen los compuestos más simples. Además, deben ser descritos de forma clara y concisa, y determinar el mejor modo para producirlo. El requisito de divulgación se vuelve determinante en estos productos debido a su estructura excepcionalmente compleja y a la complejidad de los métodos con los que se preparan. Para la primera generación de biofármacos el requisito de la novedad adquirió mayor relevancia, pues las formas recombinantes de las proteínas de la sangre y otras valiosas proteínas naturales no podían ser patentadas. En el caso de productos de segunda generación como los maBs, determinar si es inventivo, o no, devino determinante.

Como en el caso de los productos químico-farmacéuticos, es común que la industria utilice estrategias defensivas y ofensivas de patentamiento para bloquear el posible ingreso de competidores al mercado y reducir la libertad de operación de terceros (Storz, 2012). Además, estas estrategias se utilizan para extender el monopolio que otorga la patente al incrementar el número de patentes “secundarias”, también denominadas “evergreening”. Estas patentes, si son concedidas, no representan generalmente un avance en la tecnología.

Los medicamentos biológicos pueden ser protegidos por patentes tanto de producto como de proceso. A diferencia de los medicamentos de origen sintético, las patentes de procesos pueden actuar como una barrera importante para la introducción de biosimilares. Debido a la naturaleza de las grandes moléculas, la protección de las patentes de productos suele ser más restringida que en las drogas de moléculas pequeñas. El tamaño molecular de los productos biológicos genera mayor facilidad para “inventar alrededor” de una patente existente, reduciendo así el alcance de la cobertura de un producto.

El proceso de fabricación de biofarmacéuticos tiene un papel principal en materia de patentes, ya que el proceso en sí mismo es crítico para la naturaleza del producto final. 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 producción¹⁹. De hecho, debido a las complejidades asociadas con el proceso de fabricación, la mayoría de los fabricantes de biológicos obtienen una patente para el proceso de producción y no necesariamente para el producto mismo (Wenzel, 2008).

Las patentes constituyen una importante barrera para la entrada al mercado de los biosimilares. Gran parte del interés reciente por el desarrollo de los biosimilares se debe a que varios de los productos biológicos más vendidos han perdido recientemente la exclusividad de las patentes o están a punto de perderla.

¹⁹ 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/>.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Los criterios estrictos de patentabilidad han resultado clave para establecer qué tecnologías sanitarias se encuentran patentadas en Argentina y cuáles no. Los criterios de patentabilidad sobre productos químico-farmacéuticos pueden ser aplicados de forma análoga sobre los de origen biológico. Sin embargo, la complejidad de la materia en análisis dificulta dicha aplicación.

Los argumentos expuestos anteriormente junto a la falta de información y datos sobre el estado del arte en materia de solicitudes y patentes de origen biológico asociado al ámbito sanitario, justifican la necesidad de analizar las solicitudes de patente presentadas al INPI, incluyendo el nivel de concesión, la materia protegida, tipo de reivindicaciones, la demora en la resolución del trámite y la nacionalidad de los solicitantes, entre otros, para conocer qué se está patentando en Argentina en este ámbito y cuales podrían ser las recomendaciones de política pública.

Los tratamientos de alto costo con productos de origen biológico, en particular los mAbs, han generado una carga presupuestaria extra sobre el sistema de salud. El estudio propuesto se focaliza en las patentes sobre estos últimos productos en Argentina.

METODOLOGÍA

Para identificar las solicitudes vinculadas a los mAbs objeto del presente estudio, se procedió a construir una base de datos de patentes y solicitudes de patentes que se encuentran públicamente disponibles en los Boletines de información publicados periódicamente y en la base de consultas de patentes del INPI.²⁰

A los fines de sistematizar la información disponible, se construyó un programa informático que identifica dentro cada uno de los boletines (PDF) las clasificaciones específicas que corresponden a los anticuerpos monoclonales de la Clasificación Internacional de Patentes (CIP). 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.²¹

La búsqueda en cada uno de los boletines del INPI se orientó a la información basada en el campo 51 de la CIP, en particular, los códigos²² **A61** (*Human Necessities*), los subcódigos **K** de preparaciones para propósitos médicos y **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 dentro de estas clasificaciones se concentran en los siguientes códigos:

²⁰ Link: <https://portaltramites.inpi.gob.ar/PatenteConsultas/BusquedaParametros>.

²¹ <https://www.wipo.int/classifications/ipc/es/preface.html>.

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

- **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, anticuerpos monoclonales o policlonales.
- **C07K16** – Inmunoglobulinas, por ejemplo, anticuerpos monoclonales 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).
- **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).

FUENTES DE INFORMACIÓN

Para construir la base de datos de los mAbs que solicitaron patente entre 2010 y 2020 en Argentina, se utilizó como fuente de información - ya mencionada - los boletines de las solicitudes de patentes publicadas por el Instituto Nacional de Propiedad Industrial (INPI) e información *online* de portales de búsqueda de patente tanto del propio INPI como de portales internacionales, en particular el portal LATIPAT. Además, se utilizó la base de consultas de patentes del INPI para completar la información que no consta en los boletines de solicitudes. Dicha información se encuentra en el sitio web del INPI, y se levantó en forma individual para cada uno de los casos²³.

Para complementar la información disponible en el INPI se utilizaron las familias de patentes²⁴ de las solicitudes nacionales y se utilizaron bases de datos internacionales, en particular la base de datos para Latinoamérica de la Oficina Europea de Patentes (Latipat-EPO), la Base de datos disponible en la Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos (USPTO) y bases de acceso gratuito como Lens.

²³ Link: <https://portaltramites.inpi.gob.ar/PatenteConsultas/BusquedaParametros>.

²⁴ El concepto de familia de patentes es relevante a la hora de establecer el arte previo para el análisis de novedad y actividad inventiva ya que a través de la prioridad se establece el corte temporal del estado de la técnica, elemento fundamental para aplicar los requisitos de patentabilidad. Las distintas Oficinas de patente pueden utilizar diferentes formas de definir el concepto de “familia de patentes”. En el caso del INPI, entiende que una solicitud pertenece a familia de patentes cuando el documento comparte alguna prioridad.

CAMPOS INCLUIDOS EN LA BASE DE DATOS

La información extraída de los boletines del INPI corresponde a las siguientes variables o campos:

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

Microorganismos: Depósitos de microorganismos si los hubiere.

De esta manera se construyó la primera aproximación de la base de datos, que incluyó 4.699 registros (Base inicial). Luego se analizó caso por caso, para descartar productos o tecnologías que no aplicaran a la definición del proyecto para construir el universo de la base que finalmente se analizó. Este proceso arrojó como resultado un base más acotada y precisa de 1340 solicitudes de patentes (Base depurada).

La próxima etapa constituyó la ampliación de la base depurada con variables/campos extraídos de la base de consultas de patentes del INPI²⁵ y de bases internacionales. Dichas variables/campos fueron:

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 correspondiente a la resolución del INPI

Estado: Acto administrativo de resultado (denegada, concedida, desistida etc.)

Reivindicaciones: Este campo es completo sólo para el caso de las patentes concedidas.

CPI: Clasificación Internacional de Patentes

ALCANCES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Si bien los boletines de patentes del INPI poseen una gran cantidad de datos, en muchos casos no cuentan con referencias como primera reivindicación o descripción de la invención. Para ello se debió acceder a los datos disponibles en el Portal de Patentes del INPI (<https://portaltramites.inpi.gob.ar/>), con el que se pudieron completar algunos de los campos, pero no todos. Para obtener los restantes, se utilizaron bases de datos extranjeras como Latipat (<https://lp.espacenet.com/>).

Al momento de definir los códigos de la clasificación (CIP) utilizados en el estudio se priorizó aquellos de alta incidencia en las solicitudes de patente; por esta razón, es posible que no se encuentren todos los códigos asociados y que algunas solicitudes o patentes concedidas no se vean reflejadas en la base.

Otro elemento que dificultó el análisis es la complejidad del campo en estudio. Como fue mencionado, si bien el número de patentes que cubre un único producto farmacéutico de origen biológico es alto, en la mayoría de los casos las patentes y solicitudes analizadas cubren algunas porciones o ingredientes de esos productos.

²⁵ Link: <https://portaltramites.inpi.gob.ar/PatenteConsultas/BusquedaParametros>.

Finalmente, en muchos casos el titular de la solicitud de la patente y el titular de la patente concedida puede variar. Se han identificado casos donde esto ha ocurrido, preservando en el estudio el titular que se encuentra en la patente concedida frente a aquél de la solicitud.

En síntesis, el estudio contempla las solicitudes de patentes seleccionadas para mAbs que corresponden a los criterios establecidos en las codificaciones CIP seleccionadas para el período 2010-2020, según los campos establecidos en el apartado anterior.

ANÁLISIS DE DATOS

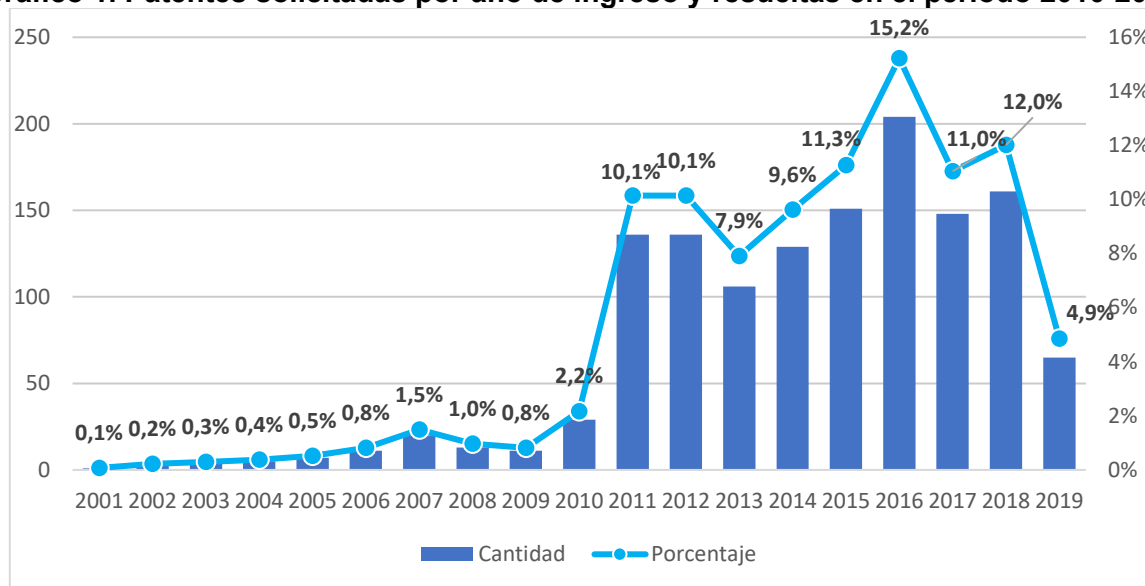
Esta sección analiza la información contenida en la base de datos construida. Por un lado, se examina la cantidad de solicitudes de patentes con las características enunciadas (a las que llamaremos 'patentes solicitadas seleccionadas'), tanto por año de solicitud como por tipo de resolución o estado de trámite de éstas; seguidamente se examinan las solicitudes por país de origen; luego, se aborda el análisis del tiempo transcurrido entre la solicitud de la patente y el momento de su resolución o estado de trámite, y finalmente, se analizan las patentes divisionales.

PATENTES SOLICITADAS

La cantidad de patentes solicitadas totales en el período de análisis (2010-2020), como se notó, es de 1340.

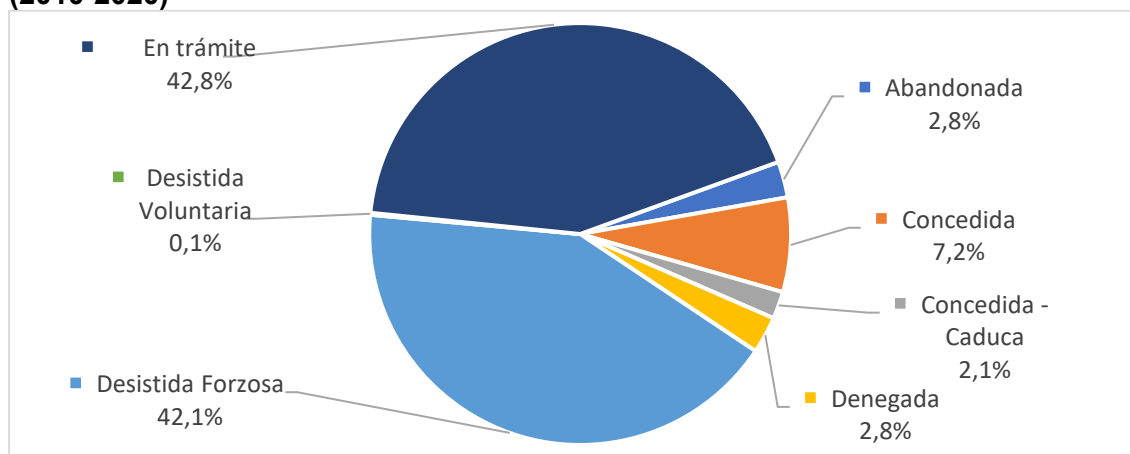
La muestra que fue utilizada toma las solicitudes de patente que no sólo fueron presentadas entre los años 2010-2020, sino también aquellas que fueron resueltas en el mismo período. Por lo que, en algunos pocos casos, se introducen solicitudes cuya fecha de presentación fue anterior a la fecha en análisis. Como se desprende del siguiente gráfico, éstas sólo representan una porción pequeña de la muestra utilizada (5,6%).

Gráfico 1. Patentes solicitadas por año de ingreso y resueltas en el período 2010-2020.



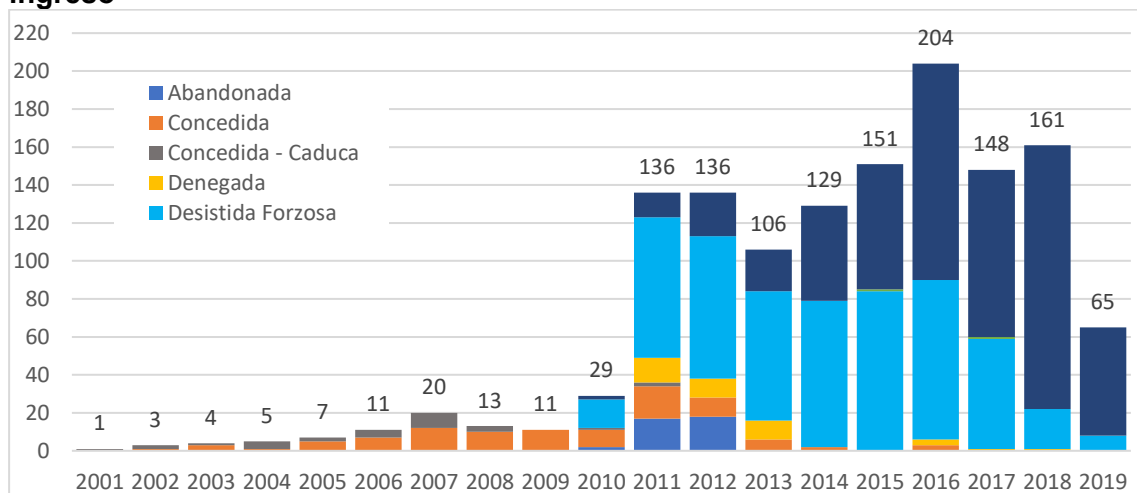
Estado del trámite

Para el total del periodo analizado podemos observar que, de las 1340 patentes solicitadas seleccionadas, un 42.8% se encuentra en trámite mientras que 42.1% fueron desistidas por no aportar pruebas ni argumentos que superaran las observaciones del INPI en el plazo otorgado (desistidas forzosas), (Gráfico 2). Las patentes concedidas representan un 7.2% del total analizado.

Gráfico 2. Participación relativa de las solicitudes seleccionadas por tipo de resolución (2010-2020)

Cuando se examina esta información por año de ingreso, se presenta la dificultad de que la fecha de solicitud muchas veces se actualiza y prorroga en el tiempo por diferentes eventos sucedidos durante el trámite. Por ello, cuando analizamos el tipo de resolución o estado del trámite de las patentes solicitadas seleccionadas por año de ingreso (Gráfico 3), podemos ver que las ingresadas entre el periodo 2001 y 2009 fueron concedidas o concedidas que ya caducaron; esto se debe a que si bien el período de análisis es 2010-2020 algunas patentes permanecen en el período por una actualización pero el inicio de la solicitud corresponde a un período anterior (por esta razón no es posible encontrar durante ese período otro estado de trámite o tipo de resolución).

El período analizado restante podría ser dividido en dos etapas, la primera desde el año 2011 hasta el año 2015, donde la mayor cantidad de patentes que ingresaron resultaron desistidas forzosamente, seguidas por patentes que al momento del estudio se encuentran en trámite. Por otro lado, en la segunda etapa, es decir a partir del año 2016, el mayor peso se encuentra en las patentes en trámite y luego aquellas que fueron desistidas forzosamente, es decir, que se invierte la relación de peso relativo entre ambas categorías. El año 2010 presenta características propias donde tenemos una mayor cantidad de patentes que ingresaron y resultaron desistidas forzosas, seguidas por patentes que resultaron concedidas.

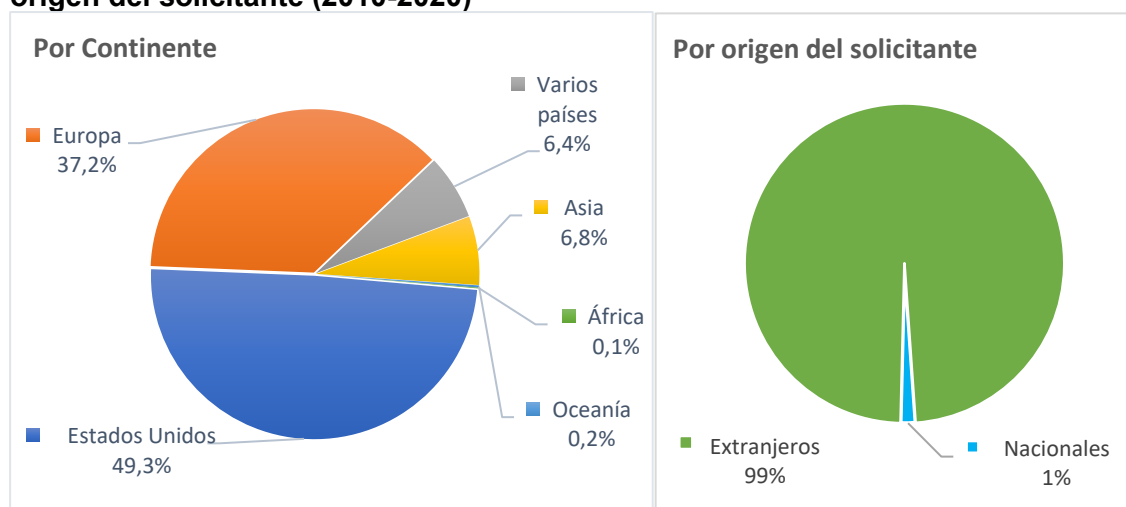
Gráfico 3. Cantidad de solicitudes seleccionadas según tipo de resolución por año de ingreso

País de origen de la solicitud

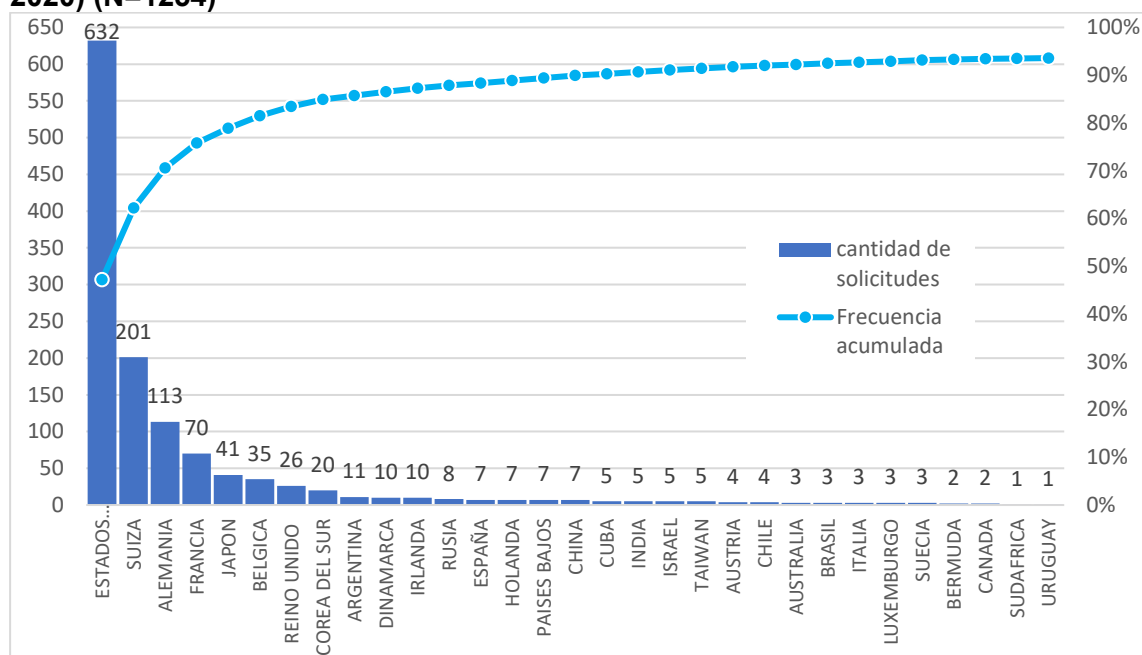
Cuando se analiza el país de origen lo primero que se advierte es que el 94% de las solicitudes se realizan por un único país (1254 solicitudes), y el 6% restante son solicitudes que corresponden a diferentes países. Aproximadamente el 90% de las solicitudes realizadas corresponden a solicitantes de los Estados Unidos y Europa. La participación relativa de las solicitudes de América Latina es cercana al 3%, donde la mayor cantidad corresponden a solicitudes de Argentina (11 solicitudes), seguida por Cuba y Chile.

Sobre el total de las solicitudes presentadas bajo análisis, las de origen nacional no alcanzan al 1%: sólo el 0,8% son de nacionales argentinos mientras que el 99,2% restantes fueron de solicitantes extranjeros.

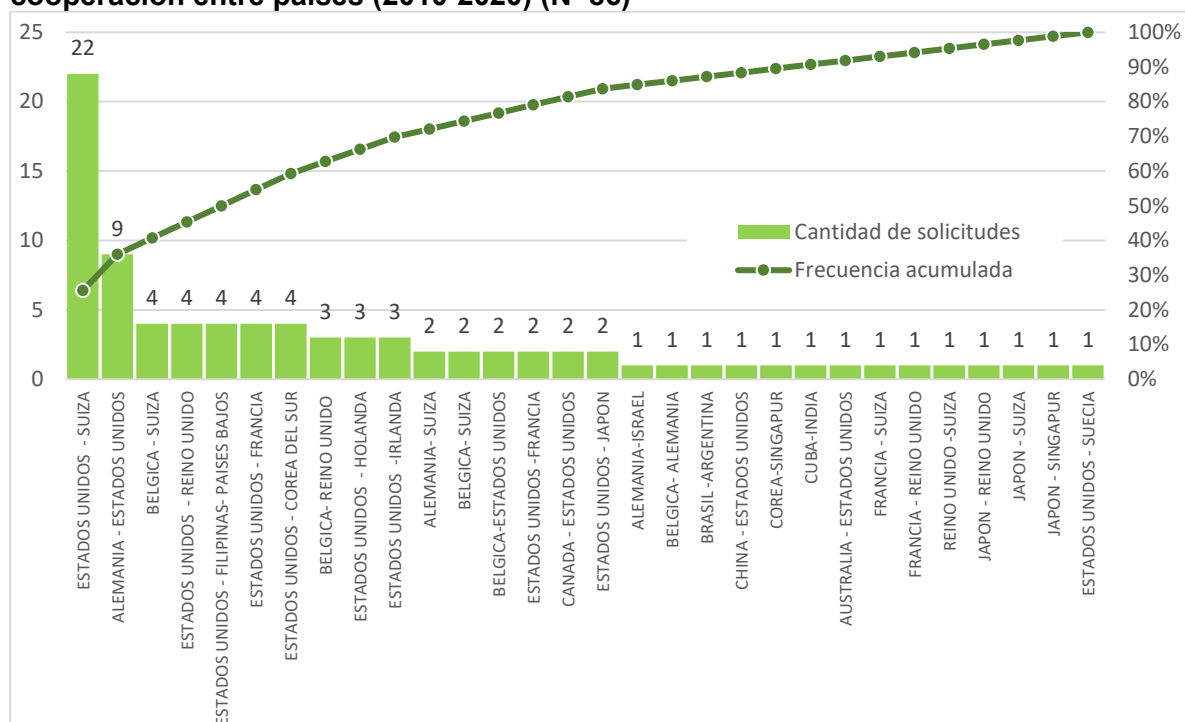
Gráfico 4. Participación relativa de las solicitudes seleccionadas por continente y por origen del solicitante (2010-2020)



A continuación, se presentan las **solicitudes por país** (n=1254), es posible observar una estructura concentrada donde 10 países agrupan el 90% de las solicitudes. La lista es encabezada por Estado Unidos que posee aproximadamente el 50% de las solicitudes, le siguen Suiza, Alemania, Francia y Japón. Argentina se encuentra en la posición 9.

Gráfico 5. Cantidad y participación relativa de solicitudes seleccionadas por país (2010-2020) (N=1254)

La colaboración entre diferentes empresas, organismos o instituciones se advierte en el 6% de solicitudes presentadas por solicitantes de varios países. La mayor cooperación entre países se presenta asociada a Estados Unidos, en particular el mayor peso lo posee su cooperación con Suiza.

Gráfico 6. Cantidad y participación relativa de solicitudes seleccionadas por cooperación entre países (2010-2020) (N=86)

Sin embargo, la cooperación entre diferentes organismos asciende al 14% debido a que muchas veces se presentan casos de colaboraciones dentro del mismo país. Se identificaron

186 solicitudes presentadas por varios organismos. Estas cooperaciones se presentan entre empresas farmacéuticas, universidades, laboratorios del estado, centros académicos y científicos, entre otros. El 54% corresponde a cooperación de organismos dentro de un mismo país.

Titular o solicitante

El análisis por solicitante permite conocer las personas, instituciones u organismos que mayores solicitudes realizan. Para calcular el ranking se contempla tanto las patentes que se presentan en forma individual como en colaboración. A continuación, se listan los primeros 11 solicitantes en el ranking de solicitudes seleccionadas.

Tabla 2. Ranking de instituciones por solicitudes de patentes seleccionadas (2010-2020)

Ranking	Empresas	Solicitudes
1	Genentech	125
2	Amgen	84
3	Novartis	73
4	Regeneron Pharmaceuticals	52
5	Abbvie	44
6	Pfizer	44
7	F. Hoffmann - La Roche	40
8	Bayer	38
9	Eli Lilly	37
10	Sanofi	34
11	Janssen	34

La mayor concentración de patentes se encuentra en empresas multinacionales, antes que universidades o centros científicos de investigación. Amgen obtuvo en el período analizado 12 patentes que se encuentran vigentes, Genentech y Novartis, 7 y 3 concesiones respectivamente. Sin embargo, muchas de las solicitudes presentadas están pendientes de resolución.

En el caso de las solicitudes de origen argentino, del total de solicitudes (11) el 82% fueron presentadas por centros de investigación y universidades.

A su vez, se destaca la participación del sector público. El Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) poseen la mayor participación con 4 y 3 solicitudes presentadas. Entre las instituciones públicas también se encuentran la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) y el Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba (CEPROCOR), y dos universidades nacionales, la Universidad Nacional del Litoral y la Universidad Nacional de Río Cuarto.

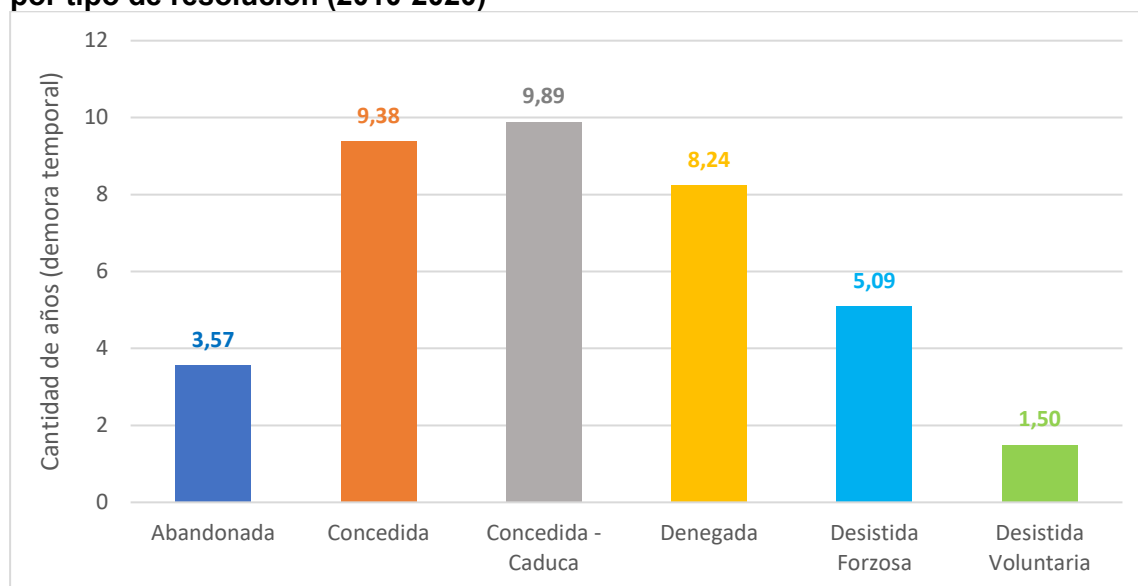
En cuanto al sector privado, presentaron una solicitud en el período analizado las empresas INMUNOVA S.A. y MABXIENCE, y la Universidad Abierta Interamericana (UAI).

ANÁLISIS DEL TIEMPO QUE DEMORA LA RESOLUCIÓN DE UNA PATENTE SOLICITADA

En el Gráfico 7 se observa el promedio de años que demora el trámite de solicitud, calculado como la diferencia entre los años que transcurrieron entre la fecha de ingreso de la solicitud y la fecha de resolución.

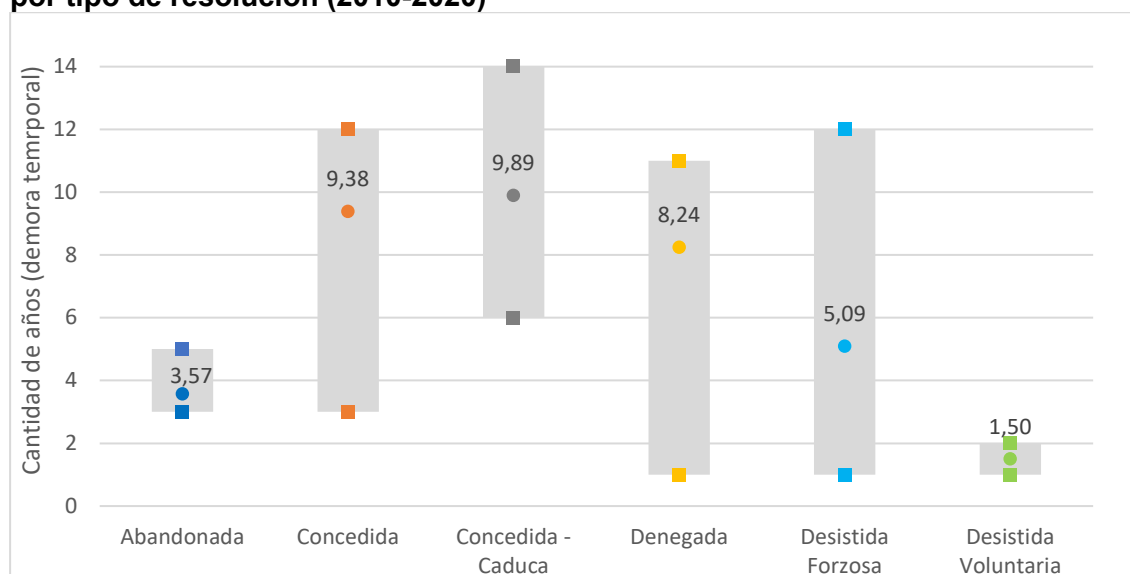
Las patentes concedidas que se encuentran caducadas, demoraron en promedio casi diez años en tener una resolución. En el caso de las patentes concedidas y vigentes, la duración del trámite fue en promedio de nueve años. Las patentes cuya resolución final es denegada presentan una duración promedio del trámite de solicitud de ocho años, indicando que la resolución se define en un tiempo algo menor al de las patentes concedidas. Por último, la duración promedio del trámite de solicitud fue de cinco años para las patentes desistidas forzosas, de tres años para las patentes abandonadas y de un año y medio para las patentes desistidas voluntariamente.

Gráfico 7. Promedio en años de demora entre la solicitud y la resolución de la patente por tipo de resolución (2010-2020)



En el gráfico siguiente es posible visualizar la brecha o dispersión entre la cantidad de años máximos y mínimos de demora. Como es de esperar, en las patentes “abandonadas” y “desistidas voluntarias” la brecha es menor, y para el caso de las “concedidas” y “denegadas” coincide en aproximadamente 9 años entre la de mayor y la de menor demora.

Gráfico 8. Cantidad máxima, mínima y promedio de años entre la solicitud y resolución por tipo de resolución (2010-2020)



PATENTES CONCEDIDAS

Patentes concedidas y su vinculación con las denegadas

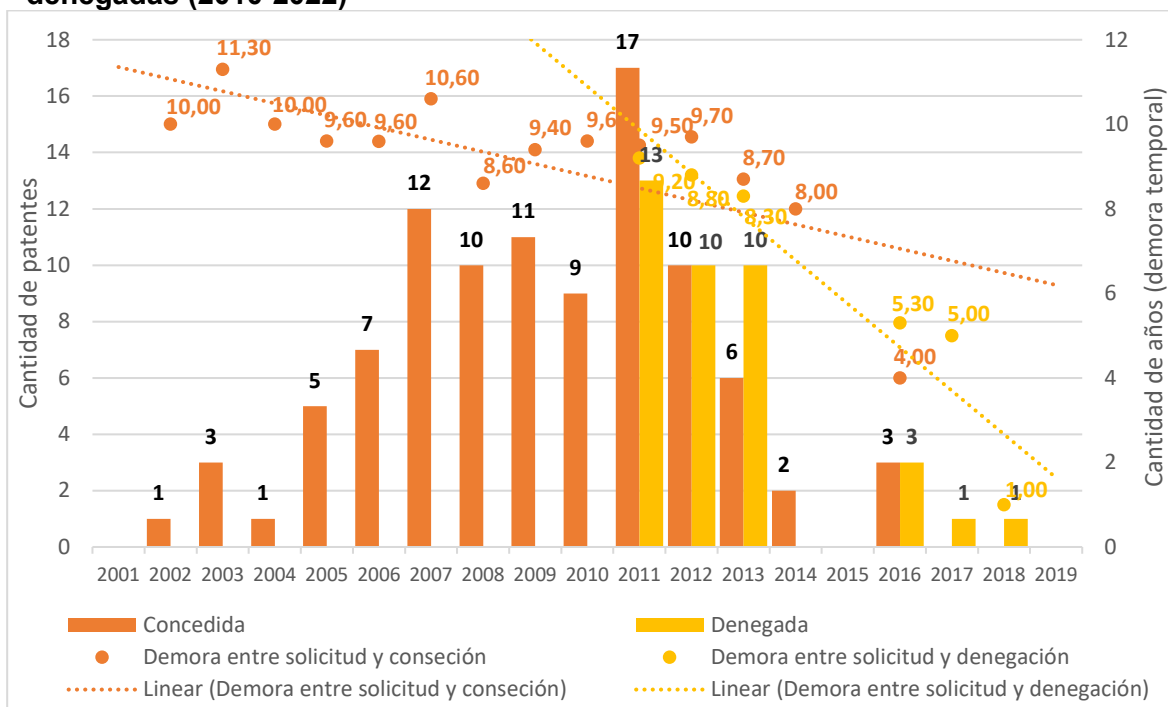
El análisis realizado en esta sección es sólo de las patentes concedidas y denegadas. Durante el período analizado se concedieron 97 patentes y se denegaron 35. En el Gráfico 9 se observa la evolución de las concesiones y denegaciones de acuerdo al año en que se inició el trámite de solicitud de la patente (año de ingreso) y el período entre solicitud y resolución del trámite.

Las patentes cuyo año de ingreso se encuentra entre el año 2001 y el año 2010 fueron concedidas en su totalidad. En el periodo analizado, el año 2011 fue el año en que se presentó la mayor cantidad de concesiones y rechazos de patentes seleccionadas, en dicho año, de treinta patentes que iniciaron el trámite de solicitud, 57% fueron concedidas mientras que 43% resultaron denegadas. En el año 2012 de los veinte trámites entre solicitud de patentes concedidas y rechazadas la distribución fue en partes iguales 50% y 50%, la misma distribución se presentó en el año 2016 pero con un número menor de solicitudes (6 solicitudes en total). En el año 2013, se revierte lo observado en el año 2011 ya que la mayoría de patentes que ingresaron resultaron denegadas, de un total de 16 solicitudes, 62.5% fueron denegadas mientras que solo el 37.5% fueron concedidas. En el año 2014 se iniciaron dos trámites de solicitudes que resultaron concedidas y en el año 2015 no hubo de las solicitudes de patentes seleccionadas ni concedidas ni rechazadas. Finalmente, tanto en el 2017 como en el 2018, se rechazó una patente en cada uno de los años.

A su vez, vemos que la tendencia general del promedio de años de demora entre la solicitud y concesión de las patentes es decreciente. Sin embargo, desde el año 2008 al 2012 se presenta un leve crecimiento, y a partir de los trámites de solicitud iniciados en el año 2013, el promedio de años de demora entre la solicitud y concesión cae.

Para las patentes que resultaron denegadas vemos que, en el periodo analizado, el promedio de años de demora entre la solicitud y denegación es decreciente en forma continua.

Gráfico 9. Cantidad y promedio de años de demora de patentes concedidas y denegadas (2010-2022)



Patentes concedidas por país de origen

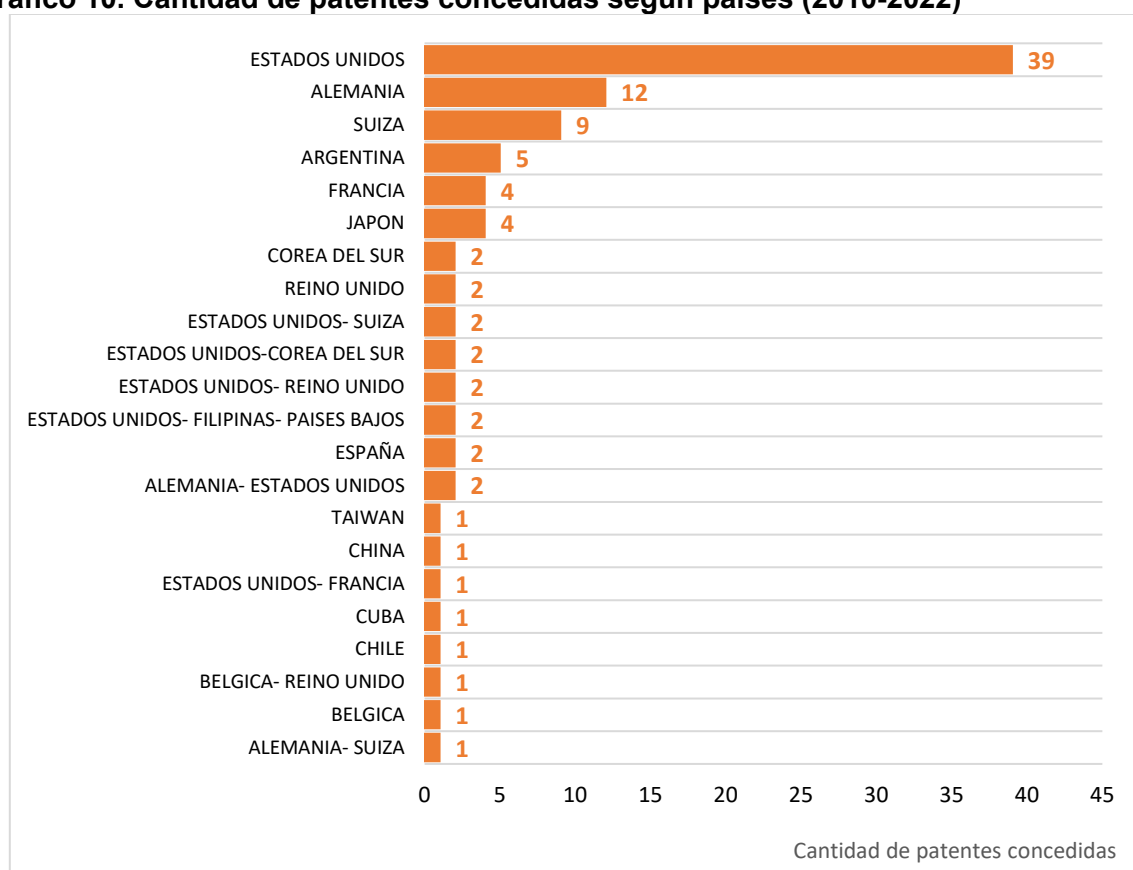
Cuando se analizan las patentes concedidas por país de origen de la solicitud o asociación cooperativa entre países (Gráfico 10), se presenta una situación análoga a la encontrada en el análisis de solicitudes. Estados Unidos es el país con mayor cantidad de patentes concedidas con una participación relativa del 40%, seguido de Alemania y Suiza.

Argentina sube en la posición del ranking al cuarto lugar dentro de las patentes concedidas; esto indicaría que posee un porcentaje de éxito mayor en cuanto a las solicitudes de este origen que se presentan. En términos cuantitativos más del 45% de las solicitudes realizadas por organismos argentinos fueron concedidas y el 35% aún se encuentran en trámite.

A su vez, este resultado se refleja en el análisis por origen del solicitante, donde la participación relativa de las patentes concedidas a titulares nacionales argentinos asciende a 5,2%, en comparación con el 0,8% en las solicitudes presentadas.

Es posible que este porcentaje de “éxito” superior a los demás países se deba a un mayor conocimiento de la industria nacional sobre la legislación y normativa del país, en particular, considerando que la mayor parte de las solicitudes realizadas surgieron de instituciones u organismos públicos. Sin embargo, existe un alto porcentaje de solicitudes que se encuentran en trámite, por lo cual es necesario esperar su resolución para una confirmación de esta hipótesis.

Gráfico 10. Cantidad de patentes concedidas según países (2010-2022)



Patentes divisionales

En Argentina, la Ley N° 25.859 prevé en su artículo 17 que la solicitud de patente no podrá comprender más que una sola invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí de tal manera que integren un único concepto inventivo. Las solicitudes que no cumplan con este requisito habrán de ser divididas, generando solicitudes divisionales.

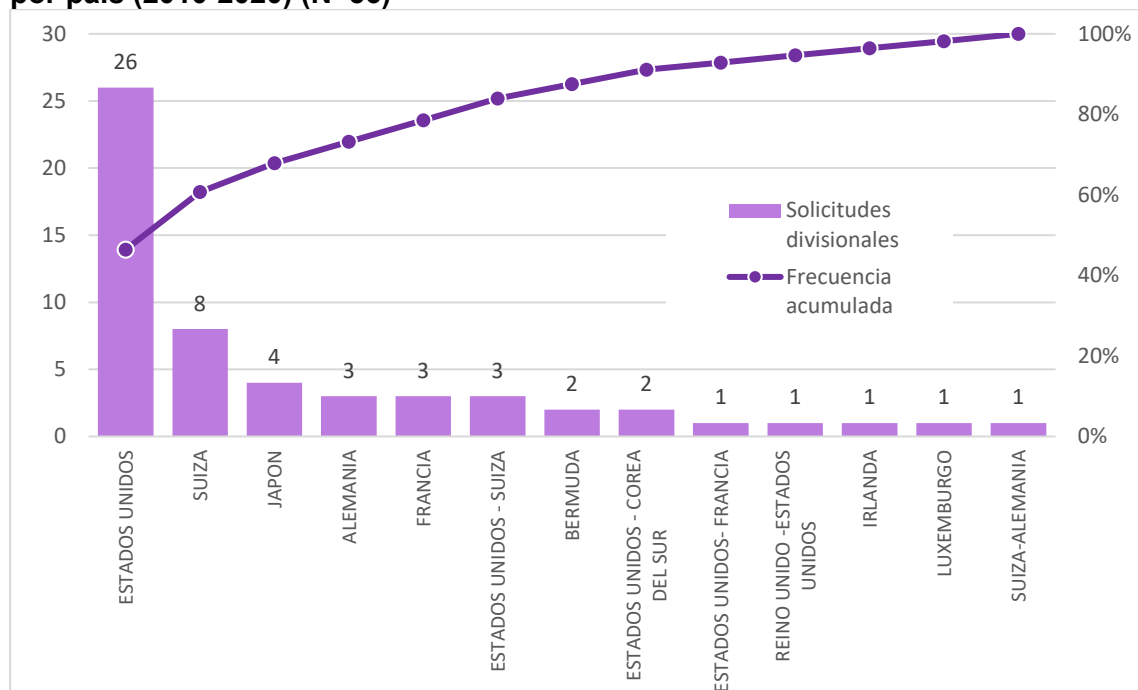
De la cuantificación del tipo de solicitudes seleccionadas se desprende que el 4,2% son divisionales (56 solicitudes seleccionadas).

El análisis de las solicitudes seleccionadas divisionales por estado del trámite arroja que la gran mayoría fueron desistidas forzosas (48,2%) o se encuentran aún en trámite (33,9%). Solo una de estas solicitudes fue concedida en el período de estudio.

Las solicitudes seleccionadas divisionales por origen del solicitante muestran 100% de presentaciones extranjeras; las instituciones nacionales argentinas no presentaron ninguna solicitud con estas características.

A continuación, se presentan (Gráfico 11) las solicitudes seleccionadas divisionales por país solicitante, en la que es posible observar una estructura altamente concentrada.

Gráfico 11. Cantidad y participación relativa de solicitudes seleccionadas divisionales por país (2010-2020) (N=56)



Al igual que en el análisis por país de origen del solicitante, esta concentración se explica principalmente por un país, Estados Unidos, el que participa con aproximadamente el 60% de las solicitudes seleccionadas divisionales, tanto en forma individual como cooperando con otros países. Luego le siguen Suiza, Japón, Alemania y Francia.

PRINCIPALES HALLAZGOS

De la información examinada para el período 2010-2010 se puede concluir que:

- Se evidencia un incremento marcado del número de solicitudes sobre mAbs.
- Por la diversidad de titulares en las solicitudes, es posible concluir que existe una importante cooperación entre distintas entidades en el desarrollo de estas tecnologías.
- Más del 99% de las solicitudes corresponde a solicitantes extranjeros mientras que no llega al 1% las solicitudes seleccionadas que corresponden a inventores, instituciones, organizaciones o empresas argentinas.
- Se comprueba que el principal país solicitante es Estados Unidos seguido por aplicaciones de algunos países europeos y Japón.
- En el período en análisis menos del 10% de las solicitudes resultó concedida y menos del 5% fueron rechazadas, por lo cual el principal número de solicitudes aún se mantiene en trámite.
- Un gran número de las solicitudes bajo análisis fueron desistidas tanto por el titular como por falta de pago de tasas o por incumplimiento del titular.
- En promedio, la solicitud de patente de anticuerpos monoclonales tiene un tiempo de más de 9 años de trámite entre su solicitud y su concesión.
- En el caso de los rechazos, se advierte un promedio mayor a 8 años, pudiendo la diferencia de plazos entre la concesión y el rechazo ser producto del intercambio entre el INPI y el solicitante a los fines de aclarar elementos de la solicitud.
- La mayor concentración de solicitudes se presenta por empresas farmacéuticas extranjeras; en el caso de solicitudes nacionales los organismos más activos son públicos (CONICET e INTA).
- Poco más del 4% de las solicitudes son divisionales.

RECOMENDACIONES

Como fue mencionado, Argentina tiene un déficit comercial en materia de productos farmacéuticos de origen biológico, y la obtención de derechos exclusivos es un elemento determinante para la fijación del precio que tendrán dichos productos en el mercado argentino. Además, este tipo de terapias ha producido una crisis sobre los sistemas de salud debido a su alto costo, lo que limita la posibilidad de acceso de la población.

La introducción de biosimilares permitiría garantizar la disponibilidad de la terapéutica biológica, evitando la discontinuidad de protocolos de tratamientos críticos y eventualidades tales como la discontinuación del medicamento original por razones regulatorias, su alto costo, faltantes sistemáticas en el canal farmacéutico, disponibilidad o entrega limitada de unidades del medicamento por capacidad productiva insuficiente, especialmente en el caso de un único productor, para abastecer las necesidades a nivel mundial.

Argentina ya cuenta con la experiencia de las pautas de patentabilidad en el campo de las invenciones químico-farmacéuticas. Se recomienda analizar con qué criterios se han concedido patentes sobre productos biológicos, lo que requiere una mayor investigación ya que se debe analizar el tipo de materia que es reivindicada y descripta a los fines de definir cómo se aplican los criterios de patentabilidad en este sector de la tecnología.

Un elemento adicional a considerar es la necesidad de mejorar el acceso a la información disponible en materia de patentes y solicitudes a los fines de que tanto posibles terceros tengan la posibilidad de explotar las invenciones que no se encuentran patentadas o puedan presentarse como interesados u oponentes en los procesos de concesión. Como ya fue mencionado, para la construcción de la base de información de esta investigación, la información disponible públicamente en el INPI resultó insuficiente, siendo necesaria complementarla con distintos sistemas de información de una manera compleja.

Finalmente, la base de datos construida presenta una situación estática al momento de su construcción; se recomienda su actualización periódica para contemplar las modificaciones y cambios inherentes.

ANEXO

CÓDIGOS I.N.I.D. (Números internacionales para la identificación de datos) utilizados por el INPI para la confección de una hoja técnica

CODIGO INID PARA PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD
(10) Identificación del documento
(21) Número de Solicitud ^[L] _[SEP]
(29) Fecha de presentación ^[L] _[SEP]
(30) Datos de prioridad
(41) Fecha de puesta a disposición del público
(51) Clasif. Internacional de Patentes 7ma. Edición
(54) Título de la invención ^[L] _[SEP]
(57) Resumen ^[L] _[SEP]
(61) Adicional a: ^[L] _[SEP]
(62) Divisional de: ^[L] _[SEP]
(71) Solicitante:
(72) Inventor: ^[L] _[SEP]
(74) Número Matrícula de agente
(83) Depósito Microorganismos
CÓDIGO DE TIPO DOC. SEGÚN DISPOSICIÓN INPI. NRO. 211/96
A1= Solicitud de Patente Independiente ^[L] _[SEP]
A2= Solicitud de Patente Divisional ^[L] _[SEP]
A3= Solicitud de Patente Adicional ^[L] _[SEP]
A4= Solicitud de Modelo de Utilidad Independiente
A5= Solicitud de Modelo de Utilidad Divisional
A6= Solicitud de Modelo de Utilidad Adicional
B1= Patente Concedida

BIBLIOGRAFÍA

Abbott, F. M., & Reichman, J. H. (2007). *The Doha Round's Public Health Legacy: Strategies for the Production and Diffusion of Patented Medicines under the Amended TRIPS Provisions*. Journal of International Economic Law, 10(4), Art. 4. <https://doi.org/10.1093/jiel/jgm040>.

ANMAT. (2022). *Medicamentos biológicos*. Ministerio de Salud de La Nación Argentina. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/medicamentosbiologicos>.

Aprea, P. (2021). Desafíos del entorno regulatorio de los biosimilares y su impacto en el sistema de salud. In Universidad Isalud (Ed.), *Retos y oportunidades de los biológicos y biosimilares. Ciclo de charlas (Junio-Julio, 2021)*. (pp. 2–5). Universidad Isalud. Disponible en: <https://isalud.edu.ar/institucional/publicaciones/series-de-estudio>.

BioSim - Asociación Española de Biosimilares. (2020). *Guía de Medicamentos Biosimilares para médicos* (2 edición). Disponible en: <https://www.biosim.es/documentos/Guia-de-Medicamentos-Biosimilares-para-Medicos.pdf>.

Buntz, B. (2023) The 50 best-selling pharmaceuticals of 2022: COVID-19 vaccines poised to take a step back (DRUG Discovery & Development, 18 April 2023) < <https://www.drugdiscoverytrends.com/50-of-2022s-best-selling-pharmaceuticals/> >.

Carlos Correa, Cynthia Balleri, Marina Giulietti, Federico Lavopa, Carola Musetti, Gastón Palopoli, Tomás Pippo, & Catalina de la Puente, Vanesa Lowenstein. (2011). *Patentes, suministro de medicamentos y protección de la salud pública*. Revista Argentina de Salud Pública, 2(7), 19–27.

CILFA. (2020). *La industria farmacéutica argentina: su carácter estratégico y perspectivas*. <https://cilfa.org.ar/wp1/wp-content/uploads/2020/10/Presentacion-institucional-CILFA-2020-VF.pdf>.

Cornes, P., & Bennett, D. (2019). Introducción a los medicamentos biológicos y biosimilares. In *Fast Facts: Biosimilares*. <https://doi.org/10.1159/000503198>

Goldstein E., Monzón J. y Barcos N. (2022) *Ingredientes farmacéuticos activos Oportunidades para su desarrollo, producción y exportación*. Documento N°29, Ministerio de Desarrollo Productivo de Argentina. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/03/29_-_ingredientes_farmacuticos_activos_-_arg._productiva.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.

Inmaculada Hernandez, Samuel W Bott, Anish S Patel, Collin G Wolf, Alexa R Hospodar, Shivani Sampathkumar, William H Shrank. (2018). *Pricing of Monoclonal Antibody Therapies: Higher If Used for Cancer?* The American Journal of Managed Care, 24(2), 119–124.

Innovatio Council. (2022). *Making Biologics: Strategies and Policies for Enhancing Capacity*. [Reporte]. Millipore Sigma.

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.

Liu, J. K. H. (2014). *The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations*. *Annals of Medicine and Surgery*, 3(4), 113–116. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001>

Lu, RM., Hwang, (2020). *Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases*. *J Biomed Sci* 27, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>.

Makurvet, F. D. (2021). *Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access*. *Medicine in Drug Discovery*, 9, 100075. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100075>

Martínez Pérez, M. (2018). *Patent thickets y Derecho de la competencia: Los usos defensivos de los derechos de patente* (Primera edición). Editorial Tirant lo Blanch.

Mellstedt, H. (2013). Clinical considerations for biosimilar antibodies. *European Journal of Cancer, Supplement*, 11(3). [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(13\)70001-6](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(13)70001-6).

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

Pedrioli, A. (2021) Single B cell technologies for monoclonal antibody discovery. *Annette Oxenius Trends in Immunology*, December 2021, Vol. 42, No. 12.

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>

Secretaría de Política Económica. (2022). *Informes de Cadenas de Valor: Industria farmacéutica* (Ficha Sectorial AÑO 7-N° 60). Ministerio de Economía Argentina.

Sengupta, A. (2018). *Biological drugs: Challenges to access*.

Shepard, H. M., Phillips, G. L., Thanos, C. D., & Feldmann, M. (2017). *Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins*. *Clinical Medicine*, 17(3), 220–232. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-220>

Storz, U. (2012). Biopatent Law: Patent Strategies and Patent Management. In *Media*.

Weinstein-Oppenheimer, C. (2021). Medicamentos biosimilares e intercambiabilidad. In Universidad ISALUD (Ed.), *Retos y oportunidades de los biológicos y biosimilares. Ciclo de charlas (Junio-Julio, 2021)*. (pp. 9–12). Universidad Isalud. Disponible en: <https://isalud.edu.ar/institucional/publicaciones/series-de-estudio>

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>.

Wilson, A. W., & Neumann, P. J. (2012). *The cost-effectiveness of biopharmaceuticals: A look at the evidence*. *MAbs*, 4(2), 281–288. <https://doi.org/10.4161/mabs.4.2.18812>

DOCUMENTOS DE INVESTIGACIÓN RECIENTES DEL SOUTH CENTRE

No.	Fecha	Título	Autores
91	Febrero de 2019	Key Issues for BAPA+40: South-South Cooperation and the BAPA+40 Subthemes	Vicente Paolo B. Yu III
92	Marzo 2019	Notification and Transparency Issues in the WTO and the US' November 2018 Communication	Aileen Kwa y Peter Lunenborg
93	Marzo 2019	Regulating the Digital Economy: Dilemmas, Trade Offs and Potential Options	Padmashree Gehl Sampath
94	Abril 2019	Tax Haven Listing in Multiple Hues: Blind, Winking or Conniving?	Jahanzeb Akhtar y Verónica Grondona
95	Julio 2019	Mainstreaming or Dilution? Intellectual Property and Development in WIPO	Nirmalya Syam
96	Agosto 2019	Antivirales de acción directa para la Hepatitis C: evolución de los criterios de patentabilidad y su impacto en la salud pública en Colombia	Francisco A. Rossi B. y Claudia M. Vargas P.
97	Agosto 2019	Intellectual Property under the Scrutiny of Investor-State Tribunals Legitimacy and New Challenges	Clara Ducimetière
98	Septiembre 2019	Developing Country Coalitions in Multilateral Negotiations: Addressing Key Issues and Priorities of the Global South Agenda	Adriano José Timossi
99	Septiembre 2019	Ensuring an Operational Equity-based Global Stocktake under the Paris Agreement	Hesham Al-Zahrani, Chai Qimin, Fu Sha, Yaw Osafo, Adriano Santhiago de Oliveira, Anushree Tripathi, Harald Winkler, Vicente Paolo Yu III
100	Diciembre 2019	Medicines and Intellectual Property: 10 Years of the WHO Global Strategy	Germán Velásquez
101	Diciembre 2019	Second Medical Use Patents – Legal Treatment and Public Health Issues	Clara Ducimetière
102	Febrero de 2020	The Fourth Industrial Revolution in the Developing Nations: Challenges and Road Map	Sohail Asghar, Gulmina Rextina, Tanveer Ahmed & Manzoor Illahi Tamimy (COMSATS)
103	Febrero de 2020	Eighteen Years After Doha: An Analysis of the Use of Public Health TRIPS Flexibilities in Africa	Yousuf A Vawda & Bonginkosi Shoji
104	Marzo 2020	Antimicrobial Resistance: Examining the Environment as Part of the One Health Approach	Mirza Alas
105	Marzo 2020	Intersección entre competencia y patentes: hacia un ejercicio pro-competitivo de los derechos de patente en el sector farmacéutico	María Juliana Rodríguez Gómez

106	Marzo 2020	The Comprehensive and Progressive Agreement for the Trans-Pacific Partnership: Data Exclusivity and Access to Biologics	Zelege Temesgen Boru
107	Abril 2020	Guide for the Granting of Compulsory Licenses and Government Use of Pharmaceutical Patents	Carlos M. Correa
108	Abril 2020	Public Health and Plain Packaging of Tobacco: An Intellectual Property Perspective	Thamara Romero
109	Mayo 2020	Non-Violation and Situation Complaints under the TRIPS Agreement: Implications for Developing Countries	Nirmalya Syam
110	Mayo 2020	Estudio preliminar del capítulo sobre propiedad intelectual del acuerdo MERCOSUR – UE	Alejandra Aoun, Alejo Barrenechea, Roxana Blasetti, Martín Cortese, Gabriel Gette, Nicolás Hermida, Jorge Kors, Vanesa Lowenstein, Guillermo Vidaurreta
111	Mayo 2020	National Measures on Taxing the Digital Economy	Veronica Grondona, Abdul Muheet Chowdhary, Daniel Uribe
112	Junio 2020	La judicialización del derecho a la salud	Silvina Andrea Bracamonte y José Luis Cassinerio
113	Junio 2020	La evolución de la jurisprudencia en materia de salud en Argentina	Silvina Andrea Bracamonte y José Luis Cassinerio
114	Junio 2020	Equitable Access to COVID-19 Related Health Technologies: A Global Priority	Zelege Temesgen Boru
115	Julio 2020	Special Section 301:US Interference with the Design and Implementation of National Patent Laws	Carlos M. Correa
116	Agosto 2020	The TRIPS Agreement Article 73 Security Exceptions and the COVID-19 Pandemic	Frederick Abbott
117	Septiembre 2020	Data in Legal Limbo: Ownership, sovereignty, or a digital public goods regime?	Carlos M. Correa
111	Septiembre 2020	Medidas Tributarias Nacionales sobre la Economía Digital	Veronica Grondona, Abdul Muheet Chowdhary, Daniel Uribe
118	Septiembre 2020	Re-thinking Global and Local Manufacturing of Medical Products After COVID-19	German Velásquez
119	Octubre 2020	TRIPS Flexibilities on Patent Enforcement: Lessons from Some Developed Countries Relating to Pharmaceutical Patent Protection	Joshua D. Sarnoff
120	Octubre 2020	Patent Analysis for Medicines and Biotherapeutics in Trials to Treat COVID-19	Srividya Ravi

121	Noviembre 2020	The World Health Organization Reforms in the Time of COVID-19	German Velásquez
122	Noviembre 2020	Analysis of the Overcapacity and Overfishing Pillar of the WTO Fisheries Subsidies Negotiations	Peter Lunenburg
121	Noviembre 2021	Las reformas de la Organización Mundial de la Salud en la época de COVID-19	German Velásquez
123	Noviembre 2020	The United Nations Declaration on the Rights of Peasants and Other People Working in Rural Areas: One Step Forward in the Promotion of Human Rights for the Most Vulnerable	Maria Natalia Pacheco Rodríguez y Luis Fernando Rosales Lozada
124	Noviembre 2020	Practical Implications of 'Vaccine Nationalism': A Short-Sighted and Risky Approach in Response to COVID-19	Muhammad Zaheer Abbas
125	Diciembre 2020	Designing Pro-Health Competition Policies in Developing Countries	Vitor Henrique Pinto Ido
107	Diciembre 2020	Guía para la concesión de licencias obligatorias y uso gubernamental de patentes farmacéuticas	Carlos M. Correa
126	Diciembre 2020	How Civil Society Action can Contribute to Combating Antimicrobial Resistance	Mirza Alas Portillo
127	Diciembre 2020	Revisiting the Question of Extending the Limits of Protection of Pharmaceutical Patents and Data Outside the EU – The Need to Rebalance	Daniel Opoku Acquah
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: Evitar reclamaciones en virtud de acuerdos de libre comercio e inversión	Carlos M. Correa, Nirmalya Syam y Daniel Uribe
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 Shoji
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 Employing Compulsory Licenses for Patented Pharmaceuticals at the WTO	Anna S.Y. Wong, Clarke B. Cole, Jillian C. Kohler
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 2023	Reinvigorating the Non-Aligned Movement for the Post-COVID-19 Era	Yuefen Li, Daniel Uribe and Danish
180	9 de agosto 2023	Neglected Dimension of the Inventive Step as Applied to Pharmaceutical and Biotechnological Products: The case of Sri Lanka's patent law	Ruwan Fernando
181	14 de agosto 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



International Environment House 2
Chemin de Ballexert 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