

Laboratorios de Investigación en Biotecnología Médica

Estudios Preclínicos en Investigación, Desarrollo e Innovación Biotecnológica

EDITOR:

Dr. N. Emmanuel Díaz-Martínez



CONACYT



CIATEJ

Laboratorios de Investigación en Biotecnología Médica
Estudios preclínicos en investigación, desarrollo e innovación biotecnológica

EDITOR:

Dr. Néstor Emmanuel Díaz Martínez

Investigador

Biotecnología Médica y Farmacéutica

Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Primera edición

D.R. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco

Av. Normalistas No. 800 Colinas de la Normal. Gdl., Jal., 44270

ISBN: 978-607-97421-0-2

Diseño de portada: Dr. N. Emmanuel Díaz-Martínez

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio
sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Printed and made in Mexico.

AUTORES:

Néstor Emmanuel Díaz Martínez
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

María José Rivas Arreola
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara.

Alba Adriana Vallejo Cardona
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Eduardo Padilla Camberos
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Yanet Karina Gutiérrez-Mercado
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Sergio Sandoval Ávila
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Estefanía Vázquez Méndez
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Mario Alberto Flores Valdez
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Ana Laura Márquez Aguirre
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

José Agustín Cota Coronado
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Jorge Bravo Madrigal
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Erika Nahomy Marino Marmolejo
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Zaira Yunuen García Carvajal
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Hugo Espinosa Andrews
Unidad de Tecnología Alimentaria
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Alberto Gutiérrez Becerra
Universidad de Guadalajara

Oscar Miguel Bermejo Gallardo
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Alejandro Rodríguez Ávila
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Jorge Armando Jiménez Avalos
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Carlos Cesar Bravo Reyna
Departamento de Cirugía Experimental
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Rodolfo Hernández Gutiérrez
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Antonio Ocegüera Villanueva
Instituto Jalisciense de Cancerología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Claudio Frausto Reyes
Centro de Investigaciones en Óptica

Julia Nava Vargas
Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida
Universidad de Guadalajara

María de la Luz Miranda Beltrán
Centro Universitario de los Lagos
Universidad de Guadalajara

Benjamín Macuil Rojas
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

Elia Reza Escobar
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Mirna Burciaga Flores
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Omar Eliel García García
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Sandeep Surendra Panikar
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Tanya Amanda Camacho Villegas
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Michel de Jesús Aceves Sánchez
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Marisela Gonzalez Ávila
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Ricardo García Gamboa
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

María Gretel Michel Barba
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

María Cristina Velasquillo Martínez
Subdirección de Investigación Tecnológica
Instituto Nacional de Rehabilitación

José Clemente Ibarra Ponce de León
Director
Instituto Nacional de Rehabilitación

David Garcíadiego Cazares
Instituto Nacional de Rehabilitación

Francisco Manuel Sánchez Arévalo
Universidad Nacional Autónoma de México

Adelaida Sara Minia Zepeda Morales
Top Health

Norma Lizette Michel García
Top Health

Alfonso López Vázquez
Top Health

Blanca Elizabeth Ruiz Álvarez
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Rudy Antonio García Reyes
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Melissa Rivera Escoto
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Nadxeli Saharay Gálvez Álvarez
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Gerardo Arrevillaga Boni
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Yerendira Paolah Gaytán Dávila
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Dr. Rodrigo Ramos Zúñiga
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara

Brenda Vega Ruiz
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara

Guadalupe García López
Departamento de Fisiología y Desarrollo Celular
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Daniela Ávila-Gonzalez
Departamento de Fisiología y Desarrollo Celular
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Anayansi Molina Hernández
Departamento de Fisiología y Desarrollo Celular
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Néstor Fabián Díaz Martínez
Departamento de Fisiología y Desarrollo Celular
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Flor Yohana Flores Hernández
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Alejandra Navarro Hurtado
Oficina de Propiedad Intelectual
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Norma Angélica Paniagua Buelnas
Oficina de Propiedad Intelectual
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Jorge Gaona Bernal
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

José Miguel Flores- Fernández
Tecnológico de Estudios Superiores de Villa Guerrero

Inocencio Higuera Ciapara
Director General
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco,
A.C.

CONTENIDO:

Prólogo

Dr. N. Emmanuel Díaz Martínez

Capítulo I.....1

La Propiedad Intelectual (PI) en la fase de estudios preclínicos del proceso de I+D de un desarrollo biotecnológico

Alejandra Navarro Hurtado, Norma Angélica Paniagua Buelnas

Capítulo II.....13

Procedimiento y regulación de estudios preclínicos en Biofarmacéutica

Rivas- Arreola M.J.

Capítulo III.....20

Estudios preclínicos en farmacología

Vega Ruiz Brenda, Ramos Zuñiga Rodrigo

Capítulo IV.....29

Protocolos preclínicos para evaluación toxicológica de fármacos

Eduardo Padilla Camberos, Yanet Karina Gutiérrez Mercado, José Miguel Flores Fernández

Capítulo V.....37

Evaluación de la seguridad, eficacia y perfil farmacocinético de la eritropoyetina recombinante en un modelo de Enfermedad Renal Crónica

Estefanía Vázquez Méndez, Ana Laura Márquez Aguirre

Capítulo VI.....46

Ingeniería de Tejidos para remodelación ósea: Matriz ósea desmineralizada

Rogelio Rodríguez Rodríguez, Eduardo Padilla Camberos, Emmanuel Díaz, Benjamín Macuil Rojas, Lizette Michel García, Sara Minia Zepeda Morales, Alfonso López Vázquez, María Cristina Velasquillo Martínez, Clemente Ibarra Ponce de León, David Garciadiego Cazerres, Francisco Sánchez Arévalo, Zaira Yunuen García Carvajal

Capítulo VII.....	59
Posible Aplicación Terapéutica De Las Células Troncales Pluripotentes Humanas <i>García López Guadalupe, Ávila Gonzalez Daniela, Molina-Hernández Anayansi, Díaz-Martínez Néstor Emmanuel & Díaz Fabián</i>	
Capítulo VIII.....	70
Modelo transgénico de la enfermedad de Parkinson en estudios preclínicos. <i>Agustín Cota, Sergio Sandoval, Paolah Gaytán, Carlos Bravo & Emmanuel Díaz</i>	
Capítulo IX.....	80
Estudios preclínicos para la evaluación de anticuerpos monoclonales usados como inmunomoduladores <i>Elia Reza, Mirna Burciaga, Omar García, Tanya Camacho</i>	
Capítulo X.....	93
Estudios preclínicos en un Simulador de Tracto Digestivo Humano ARIS (Automatic and Robotic Intestinal System) <i>Blanca Elizabeth Ruíz Álvarez, María Gretel Michel Barba, Rudy Antonio García Reyes, Nadxeli Saharay Gálvez Álvarez, Ricardo García Gamboa, Melissa Rivera Escoto, Zaira Yunuen García Carvajal, Gerardo Arrevillaga Boni, Marisela González Ávila</i>	
Capitulo XI.....	109
Modelos animales para la evaluación de vacunas contra tuberculosis <i>Michel de Jesús Aceves Sánchez y Mario Alberto Flores Valdez</i>	
Capitulo XII.....	118
Ensayos preclínicos de inmunotoxinas para la terapia de cáncer de mama <i>Sandeep Panikar, Elia Reza, Adriana Vallejo, Tanya Camacho</i>	
Capitulo XIII.....	137
Análisis de Biopsias de Mama Cancerígenas Mediante la Técnica SERS <i>Julia Nava Vargas, Claudio Frausto Reyes, Antonio Ocegüera Villanueva, María de la Luz Miranda Beltrán y Rodolfo Hernández Gutiérrez</i>	
Capitulo XIV.....	151
Nanomateriales manufacturados (NMM) en los alimentos: Implicaciones en la Seguridad Alimentaria y la salud del consumidor.	

Alejandro Rodríguez Ávila, Oscar Miguel Bermejo Gallardo, Armando Jiménez Ávalos, Hugo Espinosa Andrews, Marisela Gonzalez Ávila, Alberto Gutiérrez Becerra, Zaira Yunuen García Carvajal

CAPITULO XV169
Implementación de un modelo metodológico para la evaluación de células beta pancreática diferenciadas a partir de células troncales
Flores Hernández Flor Yohana, Marino Marmolejo Erika Nahomy, Díaz Emmanuel, Bravo Madrigal Jorge, Gaona Bernal Jorge.

Laboratorios de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Estudios preclínicos en investigación, desarrollo e innovación biotecnológica

PRÓLOGO

En las últimas décadas la creciente demanda para el desarrollo y descubrimiento de un medicamento o un dispositivo médico antes de llegar al ser humano involucran la aprobación y validación en un modelo *in vitro* o en animales de experimentación. Existen diversas metodologías y ensayos en donde se desprende la información necesaria para decidir la necesidad de estudios más amplios en seres humanos todo esto acompañado de la documentación necesaria y buenas prácticas de laboratorio. Por lo que, la selección apropiada y la aplicación correcta de los diferentes modelos junto con la apropiada interpretación de los resultados, son factores determinantes en la toma de decisiones para que un medicamento pueda pasar a la fase clínica sin conducir a riesgos innecesarios. Por otra parte, el estudio preclínico nos accede a una mayor información, permitiendo comprender mejor el metabolismo, la distribución/absorción, el medio de transporte, la biodisponibilidad y la seguridad de muchos candidatos biotecnológicos. El objetivo de este libro es dar a conocer los diferentes estudios y métodos desarrollados en el Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. y colaboradores referentes a Estudios Preclínicos.

Dr. Emmanuel Díaz
Investigador
Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

AGRADECIMIENTOS

Este libro fue conducido bajo el auspicio del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, (CIATEJ) A.C. Se agradece el apoyo y la ayuda de cada investigador que con su experiencia y conocimiento contribuyó a la realización y culminación de esta obra intelectual. Cada autor es responsable de la información contenida en este texto.

Este trabajo fue impreso gracias al Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, (CIATEJ) A.C.

Proyecto FONDO CONACyT 2016 Apoyo al Fortalecimiento y Desarrollo de la Infraestructura Científica y Tecnológica. No. 271307.

Red Temática de Células Troncales y Medicina Regenerativa del CONACyT

Capítulo I

La Propiedad Intelectual (PI) en la fase de estudios preclínicos del proceso de I+D de un desarrollo biotecnológico

Alejandra Navarro Hurtado, Norma Angélica Paniagua Buelnas

INTRODUCCIÓN

Uno de los enfoques de mayor prioridad para la biotecnología moderna es el de la salud humana, y para este objetivo se involucra una multiplicidad de disciplinas, que conducen a la generación de conocimientos y tecnologías de frontera que además de los beneficios a la humanidad como primordial propósito, adquieren un papel trascendental en el entorno económico del sector salud y de la industria farmacéutica, cuyas actividades y desarrollos biotecnológicos se enfocan de manera primordial en dos vertientes generadoras de valor, por una parte el desarrollo de fármacos y por otra el desarrollo de nuevas y mejoradas vacunas. (Martha Fors López, 2001)

En cualquiera de estos casos, antes de iniciar la fase de evaluación clínica en seres humanos para validar la seguridad y sea posible su liberación al mercado; dichos productos se someten a una serie de pruebas de laboratorio, que constituyen la fase de estudios preclínicos mediante los cuales se predice cómo actuará el producto en el posible usuario. Y, aunque el objetivo final es la materialización en el mercado ya sea de un fármaco o una vacuna, se debe tener en mente que existe la posibilidad de que durante la fase de estudios preclínicos, como parte del proceso de I+D, se dé origen a materia que por sí misma puede representar para los desarrolladores una oportunidad de generar valor comercial y económico mediante la apropiación de los resultados de su I+D a través de la protección de la Propiedad Industrial e Intelectual. Por lo que desde las fases tempranas del proceso de I+D de los desarrollos biotecnológicos hay una serie de intereses en principio contrapuestos; por una parte, el sector público que busca proporcionar los productos médicos, farmacéuticos y/o servicios que resultan de los nuevos desarrollos biotecnológicos al público al menor costo posible a fin de que la mayoría pueda tener acceso a estos. Por otra parte, el sector privado tiene como interés principal obtener el mayor beneficio posible del resultado de su inversión, que consiste generalmente de grandes sumas de dinero aunado al considerable riesgo comercial que dicha inversión supone, razón por la cual el sector privado está mayormente motivado a proteger sus resultados de I+D en un documento de patente. Incluso para algunas empresas y/o países la obtención de una patente biotecnológica es por sí misma el producto final deseado, puesto que pueden entonces transferir este derecho a un tercero, bajo el adecuado contrato de licenciamiento, y facilitar el posicionamiento y

comercialización del nuevo desarrollo biotecnológico, aumentando la probabilidad de tener un retorno de inversión deseado. Es así que, la protección de los derechos de PI es la moneda que sirve como una medida de valor del desarrollo tecnológico y del crecimiento económico. De hecho, el número de documentos de patentes biotecnológicas se puede tomar como un indicador de la actividad de innovación en biotecnología de un país reflejando su actividad productiva en torno a esta disciplina. Se toma como muestra con lo ilustrado en el gráfico 1, que se obtuvo al realizar una búsqueda de documentos de patente, tomando como enfoque los términos estudios preclínicos, *in vivo*, *in vitro*, *in situ*, *in silico* y *ex vivo*, mediante el uso de la base de datos de Thomson Innovation. De acuerdo con el gráfico, es Estados Unidos el país con un mayor número de documentos de patente con el 47% de los registros; esto pone de manifiesto el grado de inversión de Estados Unidos en los procesos de I+D para desarrollos biotecnológicos así como el celo para proteger sus resultados de I+D. Países como Gran Bretaña (5%), China (3%), Francia (3%) y Alemania (3%), tienen asimismo una participación importante en la protección de sus resultados de I+D. Cabe hacer mención de que en porcentaje de participación, el 22% es de solicitudes ingresadas vía el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) son las que tienen la segunda posición y Europa (7%) con el tercer sitio.

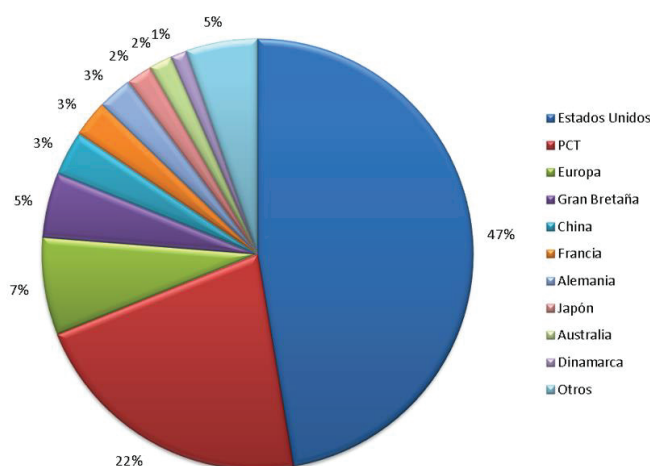


Gráfico 1. **Países con mayor participación.** Fuente: Thomson Data Analyzer. La búsqueda arrojó más de 13,651 invenciones utilizando los siguientes criterios de búsqueda: en las reivindicaciones aparecen las siguientes palabras: *In vivo*, *in vitro*, *in situ*, *ex vivo*, *in silico*, animal model, cell lines, cell culture, non-human model, preclinic, pre-clinic or pre clinic. Además, se incluyen dentro del texto palabras derivadas de biotech. Para fines ilustrativos solamente se agregan en el gráfico los resultados estadísticos relevantes.

A fin de analizar qué corporativos farmacéuticos o entidades han contribuido más con los registros de documentos de PI encontrados en esta búsqueda, se hizo una selección de las 10 organizaciones con mayor participación como se muestra en el gráfico 2. Lo que observamos es que 4 de ellos corresponden a entidades gubernamentales de

investigación como la Universidad de California que ha hecho un aporte de 222 registros; el Departamento de Salud y Servicios Humanos de US con 179 registros; el INSERM (Instituto Nacional de la Salud e Investigación Médica de Francia) que ha participado con 151 registros, y el CNRS (Centro Nacional de Investigación Científica de Francia) que ha aportado 147 registros. En tanto que los 6 restantes son corporativos farmacéuticos con fuerte presencia en el mercado como la empresa china BODE GENE DEVELOPMENT CO LTD SHANGAI que posee 391 de los registros; la empresa SMITHKLINE BEECHMAN CORP, actualmente fusionada al grupo GLAXOSMITHKLINE, y que es dueña de 224 de los registros; las compañías farmacéuticas estadounidenses ISIS PHARMACEUTICALS INC con 204 registros, y HUMAN GENOME SCI INC con 183 registros; el corporativo farmacéutico suizo HOFFMANN LA ROCHE & CO AGF que tiene 119 de los registros; y la empresa químico-farmacéutica de origen alemán BAYER SHERING PHARMA AG que ha aportado 107 de los registros encontrados en relación a este tipo de tecnologías.

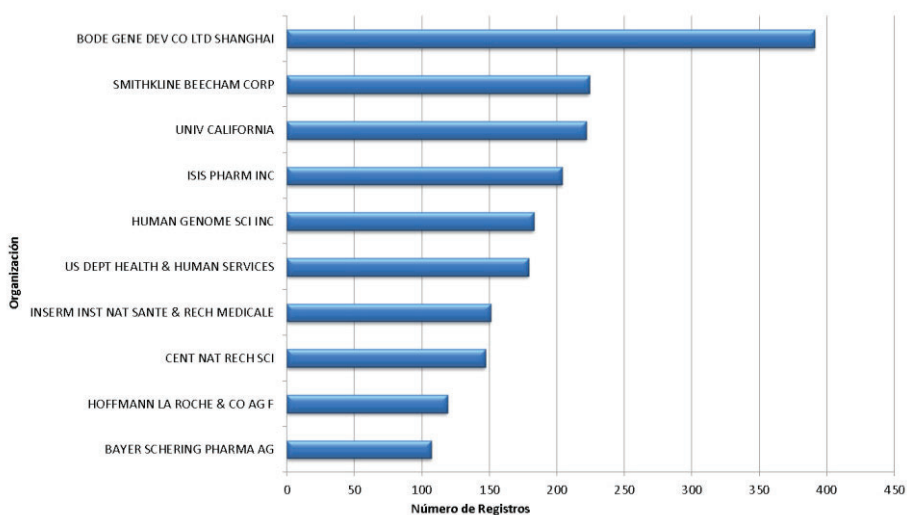


Gráfico 2. **Organizaciones con mayor participación.** Fuente: Thomson Data Analyzer.

De lo anterior se tiene que si bien la fuerza impulsora principal de los desarrollos biotecnológicos en el área de la salud y de la industria farmacéutica, al igual que en el caso de otras ramas tecnológicas, está constituida por las empresas, vemos cada vez una mayor participación del sector público representado por Centros de Investigación, Universidades y otras entidades gubernamentales. Aunque no aparecen en el gráfico, se ha considerado pertinente mencionar la participación de otras universidades estadounidenses con portafolios considerables de documentos de patentes, en este sector tecnológico, como la Universidad de Johns Hopkins (101); el Sistema Universitario de Texas (91); la Universidad de Leland Stanford Junior (68); la

Universidad de Harvard (64); la Universidad de Pennsylvania (57); y la Universidad de Washington (50).

La pregunta que sigue de lo anterior es ¿Cómo se protegen los resultados del proceso de I+D de un desarrollo biotecnológico? La respuesta en principio no es simple, dado que en este tipo de invenciones se involucra material biológico y de aquí el surgimiento de una serie de debates éticos que se han venido produciendo y que han dado pie al establecimiento de nuevos criterios, directrices y normas jurídicas que permiten delimitar lo que se puede o no puede patentarse. Aunque los sistemas de patentes continúan sujetos a cambios propiciados por los retos de las invenciones biotecnológicas, es sumamente importante contar con un panorama general que permita saber si alguna de las actividades realizadas durante el proceso de I+D ha dado lugar a una invención biotecnológica que pueda protegerse con una patente. Con este fin, se debe considerar en primer lugar que, para obtener la protección de una invención biotecnológica se deben cumplir los requisitos básicos de patentabilidad, como en el caso de invenciones de otros campos tecnológicos, a saber: 1) *novedad*, esto es, que no se encuentre en el estado de la técnica, definido como el conjunto de conocimientos técnicos que se han hecho públicos mediante una descripción oral o escrita, por la explotación o por cualquier otro medio de difusión o información, en el país o en el extranjero; 2) *actividad inventiva*, que se define como el proceso creativo cuyos resultados no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente para un técnico en la materia, es decir para una persona que tiene un nivel de conocimiento medio en el campo de la invención; y 3) *aplicación industrial*, que alude a la posibilidad de que una invención tenga una utilidad práctica o pueda ser producida o utilizada en cualquier rama de la actividad económica, para los fines que se describan en la solicitud.

En adición a lo anterior, debe tomarse en cuenta la legislación del país o países en donde se tiene interés de proteger la invención biotecnológica, así como los acuerdos y/o tratados a los que dicho país o países estén adheridos, por ejemplo el Convenio de Diversidad Biológica (CDB) que es un tratado internacional que versa sobre la conservación de la diversidad biológica, la utilización sostenible de sus componentes y la participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de la utilización de los recursos genéticos. O el protocolo de Nagoya, que se gestó como instrumento complementario al CDB, para establecer una serie de principios y reglas cuyo objetivo es como se muestra en su artículo 1:

“...la participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de la utilización de los recursos genéticos, incluso por medio del acceso apropiado a los recursos genéticos y por medio de la transferencia apropiada de tecnologías pertinentes, teniendo en

cuenta todos los derechos sobre dichos recursos y tecnologías y por medio de la financiación apropiada, contribuyendo por ende a la conservación de la diversidad biológica y la utilización sostenible de sus componentes”.

Otra pauta para armonizar los criterios de patentabilidad en las invenciones biotecnológicas, es el caso de los acuerdos establecidos en la Directiva Europea en relación a la protección de invenciones biotecnológicas, que establecen que se acepta la patentabilidad de:

- 1) las invenciones biotecnológicas que incluyen material biológico como:
 - a) Un microorganismo: teniendo una definición para fines de protección de la Propiedad Industrial, con mayor alcance que el de la definición biológica original, y se incluye en este grupo a bacterias, algas, virus, plásmidos, hongos, protozoarios, células derivadas de humanos, de animales o de plantas. Para este tipo de invenciones biotecnológicas el IMPI (Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial) toma criterios afines a los de la EPO (Oficina Europea de Patentes) y la USPTO (Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos), y admite la patentabilidad en tanto se demuestre que el microorganismo, la molécula biológica, y/o el organismo superior involucran un efecto técnico, es decir sirve para un fin claramente identificado y descrito suficientemente en la solicitud de patente que corresponda, demostrando así que va más allá de un mero descubrimiento. Cabe señalar que si bien la EPO y el IMPI excluyen la protección de variedades vegetales, no es así en el caso de la USPTO que si la considera como materia patentable. Otro caso relevante de mencionar es el del INPI (Instituto Nacional de la Propiedad Industrial) entidad que establece en la Ley de patentes de invención y modelos de utilidad de Argentina que es materia no patentable “...la totalidad del material biológico y genético existente en la naturaleza o su réplica...” de manera que cualquier materia viva queda excluida.
 - b) Una molécula biológica: como ADN, ARN, proteínas, fragmentos de dichas moléculas como nucleótidos o péptidos, o los productos recombinantes de cualquiera de ellos, bajo la premisa de que dicha molécula debe estar identificada, aislada, purificada, y caracterizada con base en su secuencia ya sea de nucleótidos o de aminoácidos; y que también se indique claramente en la solicitud la aplicación industrial de dicha molécula, es decir la utilidad específica aprovechable en cualquier rama de la actividad económica. Este criterio es común ante la EPO, USPTO e IMPI; sin embargo ante el INPI (Argentina) y otros países latinoamericanos se considera una exclusión de la patentabilidad; y en estos casos una alternativa es buscar la protección de si es

el caso de un proceso de aislamiento o de producción de tal molécula que sea novedoso e implique actividad inventiva. (Manual de la OMPI de redacción de solicitudes de patente)

- c) Organismo superior modificado: Una planta o un animal que se han manipulado mediante ingeniería genética con un propósito definido, por ejemplo para su uso como bio-reactor para la producción de una secuencia de ADN, de un péptido o de una proteína, como modelo de simulación de una enfermedad, o para llevar a cabo los estudios preclínicos de un nuevo fármaco o de una nueva vacuna. En este caso el IMPI tiene un criterio afín al de la EPO y quedan excluidas las variedades vegetales y las razas animales; mientras que la USPTO considera materia patentable las variedades vegetales.
- 2) las invenciones biotecnológicas que incluyen procesos o procedimientos que utilizan material biológico, que incluyan una intervención sobre el mismo, o que sirvan para producir material biológico. Ejemplo de ello son aquellos procesos para preparar y/o modificar moléculas biológicas (ADN/ARN), microorganismos u organismos superiores. Y se considerarían también como invenciones de este grupo aquellas que involucran aparatos por ejemplo fermentadores o kits para medición, identificación y/o detección del sistema biológico involucrado. (WIPO)

Ambos tipos de invenciones biotecnológicas patentables pueden surgir durante la ejecución de la fase de estudios preclínicos como parte del proceso de I+D. Más existe también la posibilidad de que durante dicha fase de estudios preclínicos se encuentre que un producto ya conocido: molécula biológica (ADN/ARN), microorganismo u organismo superior modificado tenga una aplicación o un uso médico/terapéutico distinto, que no se había siquiera considerado previamente, siendo en este caso posible la protección como patente de segundo uso.

Retomando el análisis de la búsqueda técnica de documentos de patente se observa que las invenciones biotecnológicas de los grupos antes descritos, son agrupadas de acuerdo con los criterios de la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) en los sectores tecnológicos mostrados en el gráfico 3. Destacan los sectores tecnológicos A61, que hace referencia a invenciones relacionadas a preparaciones de uso médico, dental o para el aseo; C12N, relacionado a las invenciones que incluyen microorganismos o enzimas, composiciones que los contienen, propagación, cultivo o conservación de microorganismos, técnicas de mutación o de ingeniería genética, y medios de cultivo; C07K relacionado a péptidos; A61P en relación a la actividad terapéutica específica de compuestos químicos o de preparaciones medicinales; G01N

de investigación o análisis de materiales por determinación de sus propiedades químicas o físicas, C12Q que agrupa invenciones que involucran procesos de medida, investigación o análisis en los que intervienen enzimas o microorganismos, composiciones o papeles reactivos para este fin, procesos para preparar estas composiciones, procesos de control sensibles a las condiciones del medio en los procesos microbiológicos o enzimológicos. Ya con una menor cantidad de registros de documentos de patente se observa el sector C12P que agrupa invenciones relacionadas a procesos de fermentación o procesos que utilizan enzimas para la síntesis de un compuesto químico dado o de una composición dada, o para la separación de isómeros ópticos a partir de una mezcla racémica. Y aún con una menor cantidad de registros se observa el sector tecnológico C07H que incluyen invenciones relacionadas a azúcares, sus derivados, nucleósidos, nucleótidos, ácidos nucleicos.

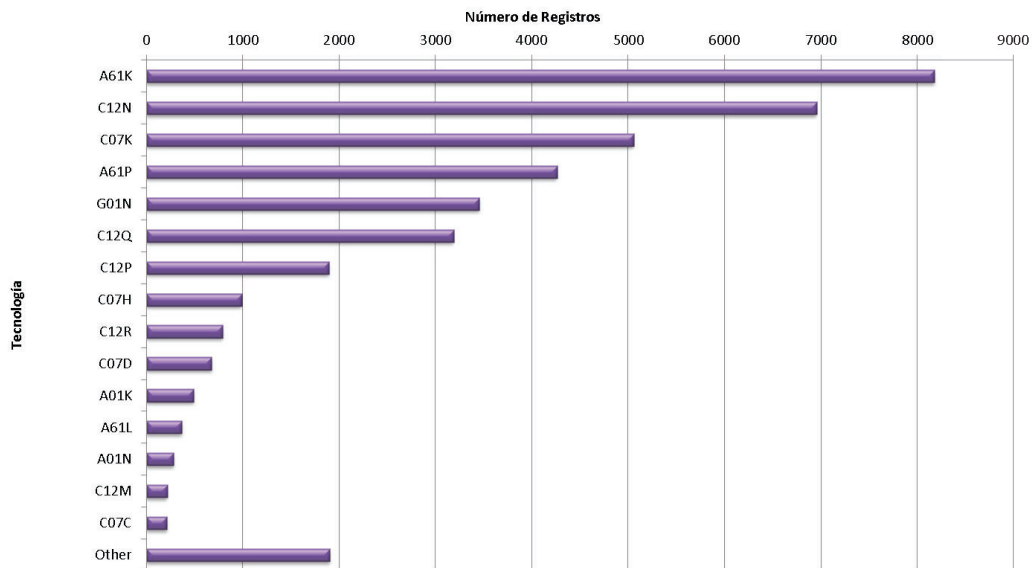


Gráfico 3. **Distribución de las invenciones de acuerdo a la Clasificación Internacional de Patentes.** Fuente Thomson Data Analyzer. Es importante destacar que una patente puede tener más de una clasificación

A lo largo del capítulo se ha enfatizado la importancia de la protección de los resultados del proceso de I+D en donde se incluye la fase preclínica de un desarrollo biotecnológico porque es bien sabido que particularmente en la biotecnología moderna, la investigación básica y la aplicada se relacionan entre sí muy estrechamente al grado de que no es poco frecuente que la investigación considerada de entrada básica constituya finalmente la base para la aplicación comercial del desarrollo tecnológico, y que constituya en consecuencia materia de protección de PI. De aquí la relevancia de tomar en cuenta que una publicación prematura, sin un previo análisis de las implicaciones económicas

de los resultados obtenidos en el proceso de I+D de los desarrollos biotecnológicos podría representar pérdidas importantes. Y en el mismo tenor se encuentra el caso del cuidado que debe seguirse para llevar a cabo el registro de las actividades realizadas y los resultados obtenidos de las mismas durante dicha fase de I+D, que de manera común es mediante el uso de las bitácoras.

El Resguardo de la Información en Bitácoras

Las bitácoras o cuadernos de trabajo son pieza clave dentro de todo protocolo de investigación, en ellas se reportan los avances y resultados preliminares, tanto positivos como negativos de manera tal que pueda reproducirse el experimento o protocolo de investigación. Las bitácoras pueden tener tanto fines académicos como de protección del conocimiento generado.

Es necesario que en la bitácora se lleve un registro claro, preciso y detallado de cada una de las actividades y experimentos realizados, estos datos sin lugar a duda son fundamentales para publicaciones posteriores, así como para la entrega de información al cliente final de la investigación. Sin embargo no es lo único; en caso de generarse alguna innovación al realizar el protocolo de investigación se puede identificar alguna invención susceptible de ser protegida y para cuya protección será necesario recurrir al cuaderno de trabajo.

Hablando de invenciones, el cuaderno de trabajo se convierte en una evidencia de la invención la cual puede ser requerida para soportar el trabajo realizado por el inventor y demostrar su autenticidad así como reclamar una fecha de prioridad. Es importante mantener un registro original, detallado y duradero que permita preservar la información generada. Tanto para el protocolo de investigación como para la defensa de una invención, cada dato registrado es de suma importancia, y si el dato que lleva a la invención no está registrado no tiene soporte.

Es importante establecer reglas claras para el llenado de bitácoras que sean aplicables para el laboratorio o institución en la cual se esté adscrito para llevar a cabo la investigación. Los cuadernos deben ser resguardados por lo menos por un periodo de cinco años posterior al proyecto. Sin embargo, si se deriva una invención que se proteja por alguna figura de propiedad intelectual deberá resguardarse mientras se mantengan vigentes los derechos de dicha invención.

Además, en caso de que durante la realización del protocolo de investigación sea necesaria la transferencia de material biológico, esta actividad deberá asimismo registrarse en la bitácora, indicando el contrato o acuerdo de transferencia del material

biológico, el nombre de la persona que proporciona el material y las condiciones bajo las cuales fue firmado dicho acuerdo, esto debido a la importancia que tienen los resultados obtenidos a partir del material protegido y el uso que se pueda dar a dichos resultados. Este tema se abunda en el punto siguiente.

Importancia del Material Biológico

Durante el desarrollo de un protocolo de investigación es común el uso de material biológico que es de vital importancia para obtener resultados experimentales o para reproducirlos. Por ello es de suma importancia mantener una adecuada administración de dicho material y registrar en la bitácora el contrato o acuerdo de transferencia del material biológico, el nombre de la persona que proporciona el material y las condiciones bajo las cuales fue firmado dicho acuerdo, esto debido a la importancia que tienen los resultados obtenidos a partir del material protegido y el uso que se pueda dar a dichos resultados.

Para este fin, se debe entender como material biológico a: cepas de microorganismos (incluyendo bacterias, hongos, virus, células derivadas de animales (incluyendo humanos), células derivadas de plantas, plásmidos, algas, protozoarios; ADN, ARN, proteínas, o fragmentos de estas biomoléculas; plantas y animales modificados para fines experimentales.

Cuando se realiza la transferencia de material biológico es necesario contar con un acuerdo previo. El objetivo es prevenir malos entendidos acerca de quién tiene los derechos para hacer qué y con qué material, para direccionar las responsabilidades por defectos o problemas que puedan ocurrir, y asegurar que se puede publicar libremente. Lo más común para hacer esto es mediante un acuerdo de transferencia de material biológico (por sus siglas en inglés material transfer agreement, MTA) o un acuerdo de transferencia de datos (por sus siglas en inglés data transfer agreement, DTA).

La firma de un acuerdo de transferencia de material biológico es un contrato entre el dueño del material y quien quiere hacer uso de él con fines de investigación u otros propósitos. El material puede estar patentado o no. La finalidad del MTA es documentar la transferencia del material y señalar los términos de uso, incluyendo identificación de la investigación o tareas de proyecto, términos de confidencialidad, publicación y responsabilidad. Al generar los acuerdos de material biológico es también importante aclarar a quien le pertenecerán los resultados obtenidos. Por ejemplo, en el caso de que la fase de estudios preclínicos consista en la evaluación de la viabilidad de una vacuna, el material proporcionado seguirá correspondiendo al desarrollador de la vacuna, así como los resultados obtenidos; es decir, si la vacuna es viable, el

desarrollador podrá continuar con su proceso para llevarla al mercado y tendrá también derecho a la información que le permita contar con esa validación. No obstante los datos experimentales generados durante la validación en el estudio preclínico, pertenecerán a quien haya realizado dicho estudio preclínico. Por ello será importante señalar también dentro del MTA a quien pertenece esta información generada y con qué fines se puede utilizar. En caso de transferirse estos datos se recomienda la firma del DTA.

Un adecuado control del manejo, almacenamiento y etiquetado del material también es necesario para preservar la calidad del material biológico sin contaminación. Y el registro de datos como secuencias, mapas, número de registro, nombre, descripción del microorganismo o material debe quedar anotado en las bitácoras de trabajo para futuras referencias. Por ejemplo, la información referente a la secuencia de un ADN plasmídico se puede añadir en la bitácora como una copia impresa, firmada por el responsable de la investigación y el dueño de la bitácora. Estas firmas son requeridas para fines de soportar la autenticidad de datos en caso de ser requerido para la defensa de una tecnología.

Libertad de Operación.

La obtención de un derecho de propiedad intelectual otorga el derecho de EXCLUIR a terceros de obtener beneficios de su comercialización, sin embargo no asegura que se pueda llevar la invención al mercado.

Así como deben ser cubiertos varios requisitos para obtener una patente, deben seguirse varias normatividades para poder llevar a mercado una invención. Pero además es necesario asegurar que se tenga la libertad de operación para dicha invención. Esto se refiere a que se tenga libertad de usar, vender o reproducir un producto, proceso o uso dentro de una identificación geográfica sin infringir los derechos de propiedad intelectual de un tercero. La libertad de operación debe ser un componente integral de los esfuerzos realizados. El análisis de libertad de operación incluye un análisis detallado de los productos o servicios en consideración, involucra el análisis de reivindicaciones, revisar material de transferencia u obligaciones contractuales y proveer una interpretación legal del análisis. Otro punto es el de contar con las aprobaciones regulatorias para la importación o exportación de productos protegidos.

En México, cuando empleamos tecnología protegida con fines de investigación no existe violación a los derechos de propiedad intelectual protegidos, lo cual facilita la investigación y desarrollo y los avances que esto pueda tener en consecuencia. Sin embargo, cada vez es más común el trabajo colaborativo entre centros de investigación,

universidades y empresas con fines de llevar invenciones al mercado, lo cual lleva a tomar medidas precautorias.

Desde el inicio hasta la culminación de la investigación, debe mantenerse una vigilancia activa respecto de la tecnología que es de interés desarrollar, para conocer todo aquello que se ha estado protegiendo y realizar un análisis de las reivindicaciones otorgadas y el alcance de protección que se tiene. Esta tarea ayuda a conocer si se estaría infringiendo los derechos de un tercero, sin embargo no asegura al 100% su libertad. Cabe señalar que es responsabilidad de los titulares de la tecnología vigilar su buen uso y que no esté siendo explotado por un tercero, por lo que en caso de haber realizado todo el análisis pertinente y aun así recibir alguna notificación por parte de un tercero será necesario proceder a negociar con el tercero en caso de encontrarse la falta de libertad de operación.

Una falta clara de libertad de operación es cuando se utiliza material biológico de terceros para el desarrollo de una nueva tecnología. Por ello es importante revisar minuciosamente el acuerdo y saber si lo desarrollado será para beneficio de la parte contratante o si deberá considerarse el pago de regalías o incluso titularidad por parte del proveedor de dicho material biológico. Este tema no debe pasarse por alto, siempre deben establecerse los convenios necesarios para su aclaración.

Conclusiones.

El tema de propiedad intelectual es muy amplio e importante de considerar sobretodo en temas de investigación y desarrollo. Los estudios preclínicos son parte fundamental en la protección de derechos toda vez que la información generada es de utilidad para validar los resultados y dar soporte a un documento de patente.

Así como se trabaja en la parte de validación de la tecnología, debe trabajarse en la protección de la misma, para poder tener una ventaja competitiva que permita retribuir el esfuerzo realizado para lograr los resultados.

En este capítulo abordamos de manera general algunos puntos a tomar en cuenta en esta materia sin embargo es recomendable contar con asesoría de especialistas en materia de propiedad intelectual y abogados en cada proyecto realizado para la revisión de convenios, acuerdos de transferencia de material biológico y contratos con los clientes.

REFERENCIAS.

1. Fors López, M. & Peña Amador, D., *Desarrollo de la Evaluación de Productos Farmacéuticos, Biotecnológicos y Equipos Médicos. Algunas Consideraciones*, Rev Cubana Esomatol, 38(3), 205-208 (2001)
2. Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, *Ley de la Propiedad Industrial*, (vigente), <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo12931.pdf>
3. Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, Manual de la OMPI de redacción de solicitudes de patente, http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/es/patents/867/wipo_pub_867.pdf
4. United Nations, *Convenio sobre la Diversidad Biológica*, <http://www.un.org/es/events/biodiversityday/convention.shtml>
5. Convention on Biological Diversity & United Nations, *Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and the Fair and Equitable Sharing of Benefits Arising from their Utilization to the Convention on Biological Diversity*, <https://www.cbd.int/abs/doc/protocol/nagoya-protocol-es.pdf>
6. Alandete-Sáez, M., Figueroa-Balderas, R. & Chi-Ham, C., *Cuaderno de Laboratorio. Guía de Buenas Prácticas para Resguardar el Conocimiento y la Innovación*, (Fundación para la Innovación Agraria, Programa FIA-PIPRA, 2010).
7. Krattiger, A. *et al. Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation* 1317-1394 (MIHR-PIPRA, 2007).