

<https://doi.org/10.56469/rcti.vol20n26.706>

## DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2: RELACIONES ENTRE REGULACIÓN SANITARIA Y LA PROPIEDAD INTELECTUAL

### SARS-COV-2 VACCINES DEVELOPMENT; INTERACTIONS BETWEEN HEALTHCARE REGULATION AND INTELLECTUAL PROPERTY

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza Carrera “Química Farmacéutica Biológica”

Autores: Qfb. Antonio Hernández  
Qfb. Ligia Mariana Murillo Cisneros  
Dra. Patricia Parra Cervantes  
Dr. Ramón Soto Vázquez  
Dra. Alma X. Herrera Marquez

Entregado 20-4-2022 aceptado 7 -7-2022

#### Resumen

Mucho se ha descrito, investigado, discutido sobre el SARS CoV-2 responsable de la enfermedad COVID-19, sin duda las investigaciones realizadas en torno a la naturaleza del virus, las diferentes terapias o bien las diversas formas de prevenir la enfermedad, como resultado de todas las investigaciones existen productos de carácter científico y tecnológico, de los cuales existen fuertes polémicas sobre los elementos de propiedad intelectual involucrados en este proceso. Se sabe que la propiedad intelectual protege los productos de las actividades de investigación y desarrollo en favor de los investigadores, las instituciones o las empresas que invierten recursos económicos importantes a favor de las investigaciones mientras que, desde el enfoque social hay una tendencia a no proteger mediante patente las soluciones médicas, tecnológicas y farmacéuticas para este problema de salud. En este artículo de opinión se revisó la literatura más relevante

sobre la enfermedad COVID-19 y a través de la investigación documental de artículos científicos, libros, páginas médicas electrónicas y patentes específicamente lo relacionado con las vacunas contra la COVID-19; se estudió el desarrollo tecnológico de las diversas plataformas de la obtención de vacunas, así como las características Biológicas del virus SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. En este tenor se revisó también el aspecto regulatorio a cumplir para la aprobación emergente de la vacuna contra el virus SARS CoV-2 para cada una de las plataformas tecnológicas por parte de la Organización Mundial de la Salud y de la agencia regulatoria de México, la Comisión Federal contra Riesgos Sanitarios cuyas siglas son COFEPRIS, en este rubro se consideraron otras figuras de propiedad industrias como marcas, diseños industriales. Otro aspecto no menos importante en el campo de la Propiedad Intelectual son los derechos de autor

los cuales tienen una importancia relevante principalmente por las publicaciones.

En este artículo finalmente se describe la importancia de las vacunas frente al retorno a clases presenciales a la nueva normalidad incluyendo la rama educativa, en particular lo referente a los estudiantes del área de las ciencias químico-biológicas; se consideran los pensamientos que muchos científicos consideran puntos a favor o en contra por el derecho de patentes al desarrollo de las vacunas.

### Summary

A lot information has gotten described, researched and analyzed about COVID-19. Undoubtedly, the research conducted on the virus nature, its different therapies or the various ways of preventing this disease show scientific and technological results. However, these results also show highly controversy on intellectual property elements found in this process. In addition, it is known that intellectual property gives protection to products of research and development activities in favor of researchers, institutions or companies that invest significant economic resources in support of researches while, from the social perspective, these medical, technological and pharmaceutical solutions on this health matter are not properly protected due to the lack of a patent.

This article presents the most relevant theoretical revision on the COVID-19 disease, as well as revisions through documentary research of scientific articles, books, electronic medical pages and patents related to COVID-19 vaccines. It also presents the study on the technological development of different platforms for obtaining vaccines, and biological features of COVID-19 disease.

In this regard, this paper shows the study of the regulatory issue to be met for the emerging approval of the vaccine against the SARS CoV-2 virus for each of the technological platforms given by the World Health Organization and the Mexican regulatory agency, the Federal Commission against Sanitary Risks, which acronym in Spanish is presented as COFEPRIS. This item takes into consideration other industrial property figures such as trademarks and industrial designs. Copyright is also another important issue in the field of Intellectual Property, mainly due to publications.

Finally, this article describes the importance of vaccines before coming back to face-to-face classes, thus, to the new normal, especially in the educational branch, particularly referred to students in the chemical-biological sciences area. Scientists' thoughts are also considered in the pros and cons for the patents law in favor of the vaccine development.

### Introducción

#### I. Características de los Coronavirus

El primer coronavirus aislado se encontró en aves y ocasionó bronquitis infecciosa; perteneciente a la subfamilia Coronaviridae denominados Nido virales porque usan el conjunto anidado del ARNm para su replicación.

Los  $\alpha$  y  $\beta$  coronavirus infectan a los mamíferos; y los  $\gamma$  y  $\delta$  infectan a las aves, aunque se puede transmitir a mamíferos; los coronavirus tipo  $\beta$  producen infecciones respiratorias graves y el Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS); entre los años 2002 y 2003 el SARS-CoV2 ocasionó una epidemia en China, y el MERS-CoV había ocasionado un brote en el Medio Oriente y se llamó Síndrome Respiratorio del Medio Oriente en el año 2012; y actualmente el virus que surgió a finales del año 2019 en

la región de Wuhan-China y el 11 de marzo de 2020 se declaró una Pandemia a nivel mundial se denomina SARS-CoV-2 y ocasiona la enfermedad COVID-19.

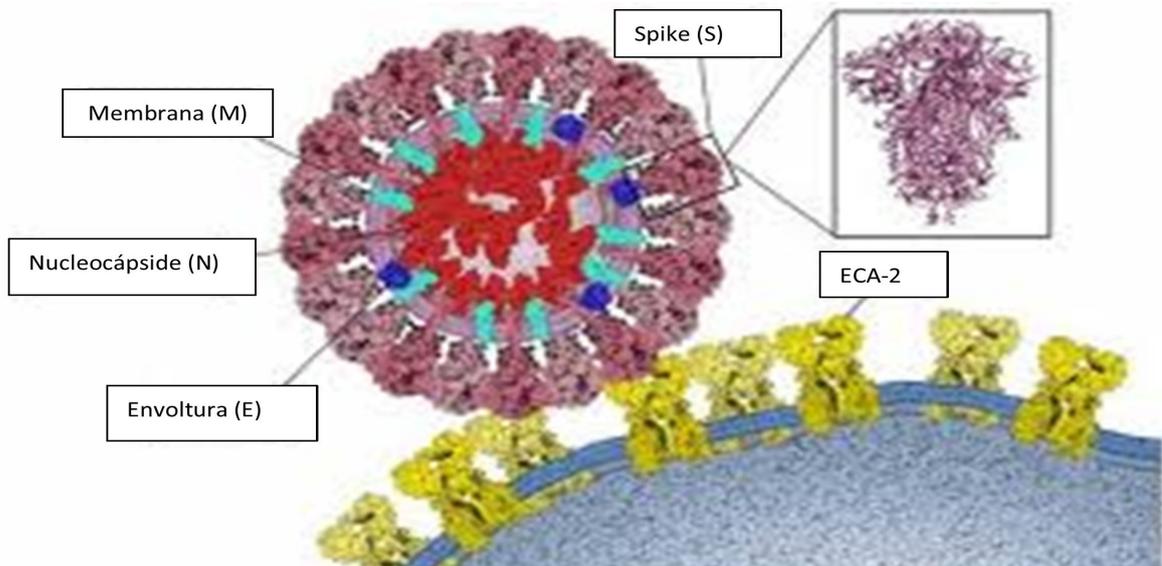
### a) Características del virus del SARS-CoV-2

El SARS-Cov-2 es un coronavirus  $\beta$  con ARN monocatenario y polaridad (+), mide entre 60 a 140 nm y se encuentra empaquetado por una cápside helicoidal formada por diferentes proteínas mencionadas a continuación.<sup>1</sup>

La proteína de la **nucleocápside (N)** ubicada dentro de la bicapa de los fosfolípidos de la envoltura externa protege el material genético viral, proteína de **membrana (M)** mantiene la curvatura de la membrana junto con la unión de la nucleocápside, proteína de **envoltura (E)** ensambla y libera el virus, proteína de **hemaglutinina esterasa (HE)** es una proteína que facilita la entrada del virus a la célula huésped; y una proteína llamada **Spike (S)**, esta proteína se encuentra dentro de la proteína de la envoltura (E) y es capaz de unirse a los receptores de células hospederas; y tiene una

gran afinidad hacia la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) encontrada en los neumocitos tipo 2; esta enzima regula la presión sanguínea para evitar enfermedades cardiovasculares; gracias a la proteína S muta el virus y se forma en la superficie exterior para iniciar una infección formándose en la superficie exterior de las células del pulmón, corazón, riñones, intestino, estómago y vejiga. Existen 7 tipos de coronavirus que causan enfermedad en los humanos; los tipos 229E, OC43 y serotipos NL63 y HUKI se asocian al resfriado común. La escuela de Salud Pública de la Universidad de Fundan depositaron las secuencias genómicas del nuevo agente patógeno en una base de datos GenBank y se determinó similitud con otros coronavirus que son el SARS y el MERS.<sup>1,2,3</sup>

A continuación, se presenta una imagen en la que se muestra la estructura del virus infectando a una célula (Fig.1) así como la tabla (1) que incluye las variantes que se han identificado en el mundo.



**Figura 1. Estructura del virus del SARS-COV-2 y sus Proteínas; se observa cómo se une a la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA2) mediante la Proteína S (Spike).** (Risco, León Risco, & Llamo Hoyos)<sup>3,1</sup>

**Tabla 1. Variantes del Virus SARS CoV2** <sup>1,2,3,4</sup>

VARIANTE	LINAJE	PAÍS DE ORIGEN	CARACTERÍSTICAS
Alpha $\alpha$	B.1.1.7	Reino Unido	Transmisión elevada.
Beta $\beta$	B.1.351	Sudáfrica	Mutación E484K y N501Y, puede infectar a personas vacunadas y recientemente recuperadas de Covid-19.
Gama $\gamma$	P.1	Brasil	Mutación E484K y N501Y, puede alterar la respuesta inmune en personas vacunadas y con anticuerpos naturales por la enfermedad.
Delta $\delta$	B.1.617.2	India	Potencialmente transmisible y con alto riesgo de hospitalización.
Épsilon $\epsilon$	B.1.427/B.1.429	Estados Unidos	Estas variantes presentan cambios en el genoma, son capaces de escapar a la respuesta inmune y afectan la gravedad del virus.
Zeta $\zeta$	P.2	Brasil	
Eta $\eta$	B.1.525	Mundial	
Theta $\theta$	P.3	Filipinas	
Iota $\iota$	B.1.526	Estados Unidos	
Kappa $\kappa$	B.1.617.1	India	
Lambda $\lambda$	C.37	Perú	
Mu $\mu$	B.1.621	Colombia	
Variante Xc	Sub-variante de Ómicron	España	Es una variante más contagiosa en comparación de la Ómicron, aunque la OMS no la ha calificado como variante de preocupación.
Ómicron $\theta$	B.1.1.529	Varios países en noviembre 2021.	Existen varias mutaciones en el genoma del virus, actualmente se está estudiando la facilidad de transmisión y gravedad de la enfermedad.
	Sub-linajes: BA.1 y BA.2		

## II. Patología de la COVID-1

1 (World and Health Organization, 2020)

2 (CNN Salud, 2021)

<sup>3,1</sup> (Risco, León Risco, & Llamas Hoyos)

3 (O'Neill, 2021)

4 [https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/xc-nueva-variante-covid-19-que-preocupa-a-oms\\_18126](https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/xc-nueva-variante-covid-19-que-preocupa-a-oms_18126)

ISSN VIRTUAL: 2708-0315

ISSN de enlace (ISSN-L) Impreso: 2225-8787

Revista Ciencia, Tecnología e Innovación.

Todos los derechos reservados.

**Desarrollo de Vacunas contra el SARS-COV-2:**

**Relaciones entre Regulación Sanitaria y la Propiedad Intelectual**

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza Carrera "Química Farmacéutica Biológica

Autores: Qfb. Antonio Hernández

Qfb. Ligia Mariana Murillo Cisneros

Dra. Patricia Parra Cervantes

Dr. Ramón Soto Vázquez

Dra. Alma X. Herrera Marquez

### a) Mecanismos de transmisión

El número reproductivo básico ( $R_0$ ) da cuenta de la cantidad de personas que un enfermo es capaz de infectar; cuando el  $R_0$  es  $< 1$  la enfermedad desaparece después de un periodo de tiempo; cuando  $R_0$  es  $> 1$  la enfermedad se propaga entre las personas; el SARS-CoV-2 tiene un  $R_0$  entre 1.4 y 2.5.

Estos tipos de coronavirus son zoonóticos porque se transmite de animales infectados a personas; este virus se transmite de persona a persona con mayor facilidad cuando el paciente tiene los síntomas, pero también se transmite cuando la persona es asintomática o está en periodo de incubación; la enfermedad tiene un período de incubación de 2 a 14 días.

Para que un virus se pueda transmitir de un animal a un ser humano debe pasar por una serie de mutaciones; y para que un virus animal se pueda transmitir de humano a humano sufran modificaciones en el genoma viral.<sup>5</sup>

Se transmite por la diseminación de gotas de mayor a 5 micras producidas de la persona al hablar o toser poniéndose en contacto con la mucosa nasal, oral, conjuntiva del hospedero susceptible; por vía aérea mediante diseminación de aerosoles de menos de 5 micras; por contacto directo con el paciente o contacto indirecto mediante superficies contaminadas; las personas que son vulnerables son aquellas que tienen padecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares, digestivas y respiratorias.<sup>1, 2, 4.</sup>

### b) Inmunidad de Rebaño

Se consideraba que cuando se tenga la cantidad suficiente de personas vacunadas, y

5 (Pastrian, 2020)

6 (Díaz, 2021)

7 (Canals, 2021)

la inmunidad natural por la COVID-19 será menos contagiosa la enfermedad.

$R_0$  expresa la inmunidad de rebaño.

Debido a la vacunación y al mismo tiempo el haber contraído la enfermedad antes y/o después de adquirir las dosis de vacunas se fortalece la respuesta inmunológica frente a la COVID-19; aunque debido al surgimiento de nuevas variantes disminuye la efectividad de las vacunas desarrolladas actualmente escapa la respuesta inmunológica de y la inmunidad adquirida por la enfermedad, para controlar el desarrollo de nuevas variantes es recomendable la caracterización viral a través la vigilancia genómica mediante tecnologías de secuenciación, análisis bioinformático y epidemiología genómica de los linajes que circulan en el país.<sup>6, 7</sup>

### c) Sintomatología

Disnea, fiebre, tos seca, artralgias, anosmia, hipogeusia, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico, náuseas, diarrea, vómitos; en casos graves la infección puede ocasionar neumonía, síndrome agudo respiratorio severo, insuficiencia renal, paro cardio respiratorio, trombosis e incluso la muerte; en algunos pacientes se han identificado leucopenia, linfocitopenia y trombocitopenia en la biometría hemática.<sup>1, 2, 7</sup>

### d) Mecanismo de Replicación

El genoma viral del SARS-Cov-2 posee 6 marcos de lectura abiertos (ORF) y su genoma se divide en 3 tercios; los 2 primeros tercios en sentido 5' a 3' codifican para el gen de la

replicasa viral y al comienzo de la infección se traducen en poliproteínas llamadas ppla y pplab; se procesan proteolíticamente para producir 16 proteínas no estructurales que se utilizan para la replicación del genoma viral y transcripción de ARNm sub genómicos, el último tercio del genoma más cerca del extremo 3' codifica a los genes de 4 proteínas virales; proteína (S), proteína (M), proteína (E), proteína (N) y genes de proteínas accesorias (HE).

Una vez que el SARS-CoV-2 se une con el receptor de ECA2; el virus entra a la célula hospedera por endocitosis; en el citoplasma de la célula hospedera la nucleocápside viral se libera y sale el ARN viral de la célula que actúa como ARNm y se transcribe directamente el gen de la replicasa viral; durante la replicación

el ARN monocatenario de polaridad positiva sirve como molde para llevar a cabo la síntesis de la copia de ARN monocatenario con polaridad negativa para llevar a cabo la producción de poliproteínas que se procesarán y conformarán complejo RTC que por su actividad enzimática replicativa se crea una copia del ARN monocatenario en sentido positivo; a partir del ARN monocatenario en sentido negativo que sirve como molde.

Las proteínas virales son elaboradas en las membranas del Retículo Endoplásmico y transportadas al complejo de Golgi que se ensamblan junto con la nucleocápside para producir nuevas partículas virales que son exportadas hacia la membrana plasmática celular en forma de vesículas y en seguida se libera el virus.<sup>9,3</sup>

En la siguiente figura se muestra el mecanismo de la replicación del virus SARS-COV-2.

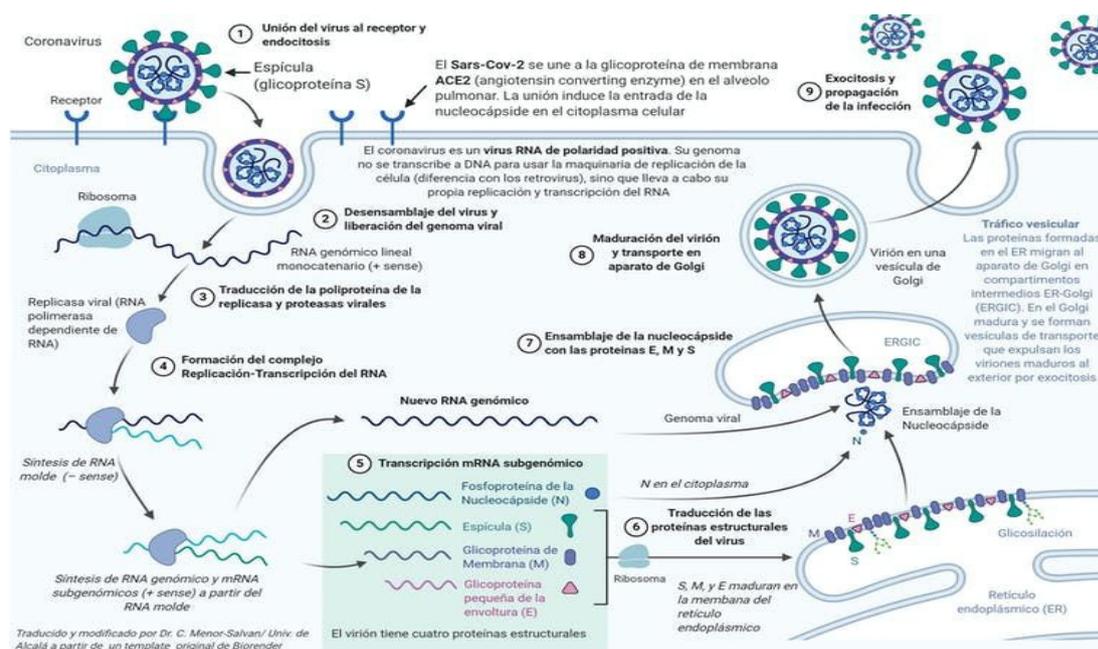


Figura 2: Replicación del virus SARS-CoV-2 en las células del cuerpo humano. (Coronavirus.

¿Cómo aumenta la capacidad de infección del SARS-COV-2 con cada nueva variante?)<sup>3,2</sup>

### e) Respuesta Inmune frente al SARS-CoV-2

ISSN VIRTUAL: 2708-0315

ISSN de enlace (ISSN-L) Impreso: 2225-8787

Revista Ciencia, Tecnología e Innovación.

Todos los derechos reservados.

Desarrollo de Vacunas contra el SARS-COV-2:

Relaciones entre Regulación Sanitaria y la Propiedad Intelectual

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza Carrera "Química Farmacéutica Biológica

Autores: Qfb. Antonio Hernández

Qfb. Ligia Mariana Murillo Cisneros

Dra. Patricia Parra Cervantes

Dr. Ramón Soto Vázquez

Dra. Alma X. Herrera Marquez

El sistema inmunológico detecta una respuesta por medio de Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs) que identifican moléculas presentes en microorganismos patógenos, estas moléculas corresponden a los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs); entre los receptores PRRs existen los de tipo toll (TLR); los PAMPs que son los conocidos por receptores tipo TLR hay lípidos, proteínas, lipoproteínas y ácidos nucleicos de microorganismos patógenos, los PAMPs del SARS-CoV-2 se asocian a su ARN y son reconocidos por TLR como TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9. Este evento de conocimiento lleva a la activación de varias vías de señalización y Factor de Transcripción como el Factor Nuclear Kappa B (NFκB), Proteína Activadora (AP-1), Factor Regulador del Interferón 3 (IRF3) y Factor Regulador del Interferón 7 (IRF7), tienen actividad antiviral y suprimen la replicación, diseminación viral e inducen respuesta inmunológica de tipo adaptativa; NFκB y AP-1 estimulan la expresión de genes codifican las proteínas necesarias para la inflamación como Factor de Necrosis Tumoral (TNF), citoquinas (IL-1, IL-6 e IL-12), quimiocinas (CCL2 y CXCL8).<sup>6</sup>

En la respuesta inmune humoral interactúan los linfocitos T y B; la respuesta generada frente a linfocitos T son Linfocitos T helper (CD4<sup>+</sup>) y van activando a los Linfocitos B para la producción de anticuerpos y linfocitos (T) citotóxicos (CD8<sup>+</sup>) para matar células infectadas por virus, en estudios anteriores se observó respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2 de linfocitos T (CD8<sup>+</sup>) y para la producción de anticuerpos de tipo IgM en etapa inicial de la infección y tipo IgG en etapas más tardías; a los 9 días del inicio de la infección se ha observado un pico de anticuerpos tipo IgM y un pico de anticuerpos tipo IgG en la 2da

semana de la infección, e IgG contra proteína (N) que se detecta en suero a los 14 días.<sup>9</sup>

## f) Vacunas

Antes del descubrimiento de las vacunas, los microbiólogos Jenner y Pasteur postularon que una vez expuesto a un microorganismo patógeno se genera inmunidad protectora.

Una vacuna es un producto farmacéutico de tipo biotecnológico que tiene la función de producir respuesta inmunológica específica frente a un microorganismo patógeno, para que se produzca este tipo de respuesta debe existir una potencia suficientemente rápida para prevenir la enfermedad específica.

La respuesta inmunológica en la vacunación es de memoria frente al antígeno específico, porque los Linfocitos B interactúan con los Linfocitos T cooperadores; para que una vacuna sea reconocida por los Linfocitos T y B el antígeno deberá ser procesado por las células presentadoras de antígenos.

El Correlato de Protección (CoP) es un título del anticuerpo capaz de neutralizar al microorganismo patógeno que entra al organismo, la eficacia de las vacunas induce mayor cantidad de Anticuerpos que puedan unirse con una alta afinidad y neutralizar el microorganismo patógeno (virus o bacterias principalmente).<sup>8</sup>

## g) Tipos de Vacunas

**g.1. Microorganismos vivos/atenuados:** Las vacunas con microorganismo vivos/atenuados son las que a través de pases repetidos o mutación se logra la inmunidad protectora.

Ventajas:

8 (Vaccines.gov, s.f.)

Los microorganismos vivos tienen capacidad de replicación en el ser humano y producen señales de activación del sistema inmune innato expresando PAM's (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos).

Una dosis es suficiente para producir respuesta inmunológica de memoria.<sup>12,10</sup>

Desventajas:

La fabricación, registro, vigilancia, almacenamiento y transporte es más controlado en comparación de las vacunas inactivadas; es más probable que tengan efectos adversos porque estos microorganismos tienen la capacidad de volverse patógenos y es preferente no aplicarse a pacientes inmunodeprimidos o mujeres embarazadas.

Ejemplos de vacunas con microorganismos atenuados: BCG, Fiebre amarilla, vacuna triple-viral (sarampión, rubéola y parotiditis).<sup>12</sup>

### **g.2. Microorganismos inactivados/ muertos:**

La inactivación de estos microorganismos se realiza a través de calor y formol; también pertenecen a esta clasificación las vacunas con subunidades microbianas, toxinas, proteínas, polisacáridos y filtrados, vacunas de ADN y vacunas de secuencia de epítomos, se ha comprobado la clonación de genes de antígenos microbianos y grupos de antígeno

dentro de un virus portador benigno como los adenovirus y virus vaccinia; las características de estas vacunas es que tienen menor capacidad inmunogénica que las de microorganismos vivos/ atenuados y se requieren 2 o más dosis y uso de adyuvantes.<sup>12</sup>

Gracias a la inactivación física o química el microorganismo utilizado no tiene capacidad de replicarse.<sup>9</sup>

**g.3. Subunidad o acelular:** Parte del microorganismo y posee, agregado de un adyuvante.<sup>12</sup>

**g.4. Ácidos Nucleicos:** Son a base de ADN o ARNm y se transcriben proteínas virales.<sup>9</sup>

**g.4.1. Vacunas ADN:** Biocompatibles con ADN plasmídico, vida útil larga y la fabricación es de bajo coste; regularmente se utiliza la electroporación para atravesar la membrana nuclear.<sup>12</sup>

**g.4.2. Vacunas ARNm:** Potencia elevada, rápido desarrollo, efectiva a dosis más bajas; la desventaja es la estabilidad para suministrar y distribuir; es necesario el uso de nanopartículas lipídicas en el desarrollo y formulación de estas vacunas.<sup>13</sup>

**g.5. Virus y bacterias** Se presentan las diferentes plataformas de vacunas conocidas actualmente.

**Tabla 2: Diferentes tecnologías en el desarrollo de vacunas qué conocemos en la actualidad.**<sup>12</sup>

Vacunas con microorganismos atenuados	BCG, Fiebre Amarilla, Triple viral (Sarampión, Rubéola y Parotiditis) y Varicela.
Vacunas con microorganismos inactivados	Influenza Estacional, Hepatitis A y Fiebre Tifoidea (Inyectable)

9 (Acosta & Naranjo, 2022)

Vacunas de subunidades recombinantes, polisacáridos y combinadas	Haemophilus Influenzae tipo B, Hepatitis B, VPH, Neumococo.
Vacunas con Toxoides	TdT (Tétanos y Difteria)

### h) Inmunógenos

En estudios anteriores relacionados a Vacunología se evaluaban los sueros de pacientes infectados y para ver si se producía respuesta inmunológica de anticuerpos contra el microorganismo que producía la infección; para que un microorganismo se comporte como inmunógeno depende mucho de los componentes del genoma microbiano, también se utilizaron tamices funcionales de alto rendimiento para generar anticuerpos neutralizantes una vez inmunizados los ratones con proteínas recombinantes a partir de secuencias microbianas.<sup>12</sup>

### i) Adyuvantes

Desarrollo de vacunas tiene la función de potenciar respuesta inmunológica innata y las vacunas inactivadas son las que requieren adyuvantes para activar las células del Sistema Inmunológico.<sup>12</sup>

### j) Correlatos de Protección CoP en las vacunas

Los CoP son Biomarcadores que evalúan el grado de protección frente a un microorganismo patógeno y son útiles para el desarrollo de vacunas, “principalmente para la dosificación”, que se basa en los títulos de Anticuerpos e implica evaluar la respuesta protectora del antígeno, valoración de la inmunidad, anticuerpos neutralizantes, vigilancia de las vacunas, funcionamiento de las células, citocinas del Sistema Inmunológico, etc.<sup>12</sup>

### III. GLOSARIO:

**Archivo maestro para la fabricación de medicamento:** Es un documento en el que se describen todas las operaciones farmacéuticas que se realizan, debe contar con un número de edición, fecha en el que sea efectivo, fecha en el que se va revisar para que esté actualizado, información del fabricante, autorización de las actividades para la fabricación farmacéutica incluyendo importación, exportación, distribución, formas de dosificación, tipos de productos fabricados en el sitio, información de actividades acreditadas y certificadas como fechas, contenidos, cuerpos de la acreditación, protocolos de validación, documentos con la descripción del material de envase, API's, excipientes y pruebas de control de calidad físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto.

**Aprobación por emergencia sanitaria:** Hace referencia a los insumos para la salud que se autorizan para su uso frente a una emergencia sanitaria, siempre que hayan cumplido algunos criterios regulatorios.

**ARN:** Ácido Ribonucleico

**ARNm:** Ácido Ribonucleico mensajero.

**SARS:** Síndrome Respiratorio Agudo Severo

**MERS:** Síndrome Respiratorio del Medio Oriente

**SARS-CoV-2:** Virus que causa la enfermedad denominada COVID-19.

**COVID-19:** Siglas en inglés “Coronavirus Disease 2019”. Esp. Enfermedad del Coronavirus 2019.

**Control Sanitario:** Conjunto de acciones de orientación, muestreo, educación, verificación, aplicación de medidas de seguridad y sanciones que ejerce la secretaría de salud en base a lo que establecen las Normas Oficiales Mexicanas y otras disposiciones aplicables.

**Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación para insumos para la salud:** Los insumos para la salud comercializados en el país deben contar con Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación para comprobar que cumplen con los requisitos para el proceso de conformidad con la Normatividad aplicable para comprobar su seguridad y eficacia, los establecimientos deben ingresar un trámite de solicitud, con información requerida, pago de derechos correspondientes, aviso de responsable sanitario y de acuerdo con los insumos a fabricar con licencia sanitaria o aviso de funcionamiento.

**Medicamentos Biológicos:** La Organización Mundial de la Salud-OMS define como medicamento biológico aquel que se obtiene a partir de microorganismos, derivados de sangre u otros tejidos; y la definición de la Agencia Europea de Regulación de Medicamentos (EMA) define como medicamento biológico aquel que el principio activo se obtiene a partir de organismos vivos.

Los procesos de fabricación son a partir de: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos (pueden ser de animales o vegetales), productos obtenidos de ADN recombinante, propagación de microorganismos en embriones y animales.

**Medicamentos Biotecnológicos:** Se definen como aquellos que tienen actividad terapéutica y el principio activo es de naturaleza biológica; algunos ejemplos de medicamentos biotecnológicos son: hormonas, insulina humana, factores de crecimiento celular, enzimas, anticuerpos monoclonales, vacunas, tratamientos para fertilidad, terapias celulares, nano terapias, etc.

**Medicamentos Biosimilares y Biocomparables:** Los medicamentos biosimilares son aquellos que se sintetizan a partir de un componente biológico, semejantes a la función y estructura de otro medicamento de tipo biotecnológico; pero la patente ha sido expirada y se obtienen a partir de diferentes métodos de fabricación distintos al de la patente; para que este tipo de medicamentos se autorice se tienen que hacer estudios clínicos.

**Patente:** Es una rama de la Propiedad Intelectual que tiene protección de una invención, y el titular decidirá si esta puede ser utilizada por terceros.

**Procesos de Gestión de Riesgos de Calidad:** Se implementan durante el desarrollo de medicamentos y llevar un protocolo de gestión de riesgos identificando riesgo, evaluación del riesgo y análisis, la industria farmacéutica gestiona el riesgo por medio de diferentes herramientas como Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), protocolos de validación, pruebas del producto intermedio, producto terminado, control microbiológico y el control de las áreas de trabajo para productos estériles debe ser especial como la determinación de puntos críticos.

**Potencia:** La potencia mide alguna característica o función del producto, en los productos biológicos los análisis se deben

reportar en unidades de actividad biológica reportada contra estándares de referencia reconocidos nacional o internacionalmente; si no existen estándares de referencia los valores se pueden reportar en unidades derivadas utilizando un material de referencia adecuado. Los patrones Internacionales garantizan la comparabilidad de la potencia de las vacunas a nivel mundial; la OMS establece Patrones Internacionales y Preparaciones de Referencia para vacunas para comparar la potencia de las vacunas a nivel mundial.

**Pureza:** Las pruebas de pureza determinan productos de degradación, los límites de degradación aceptables se derivan de análisis de lotes de medicamentos, y medicamentos utilizados en estudios preclínicos y clínicos.

Los métodos utilizados son electroforesis (inmuno-electroforesis, Western-Blot), cromatografía de alta resolución (HPLC) y mapeo peptídico; y debe haber límites aceptables en la formación de productos de degradación, va a depender de la temperatura de almacenamiento; las especificaciones de potencia inferiores y superiores de las vacunas con microorganismos activos se relacionan con potencia en dosis mínima para demostrar eficacia y en dosis máxima que demuestra seguridad.

OMS: Organización Mundial de la Salud

WHO: World and Health Organization

OPS: Organización Panamericana de la Salud

FDA: Food and Drug Administration

#### IV. OBJETIVOS

##### a) Objetivo General

Establecer la relación que existe entre el desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2, la Propiedad Intelectual, los aspectos regulatorios en situaciones de crisis sanitaria y la importancia de estos datos en el control de la pandemia, así como en la posibilidad de retomar la normalidad paulatinamente.

##### b) Objetivos Particulares

- Comprender el funcionamiento biológico del virus SARS-CoV-2.
- Conocer diferentes tipos de vacunas y cómo funcionan.
- Reconocer diferentes tecnologías en el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 aprobadas en el mundo.
- Reconocer todos los mecanismos de la Propiedad Intelectual que se tuvieron desde su desarrollo hasta su aprobación.
- Realizar la búsqueda de patentes relacionadas con las vacunas aprobadas para ayudar a combatir la enfermedad COVID-19.
- Entender los procesos regulatorios para la autorización y aprobación de una vacuna.
- Relacionar la importancia del Desarrollo de Vacunas para el retorno a la normalidad paulatinamente.

#### V. METODOLOGÍA

1. Se realizó una revisión de artículos sobre las características de los Coronavirus, SARS-CoV-2 y las variantes que van surgiendo hasta ahora, características de la enfermedad y cómo se replica el ADN viral e inmunidad frente al SARS-CoV-2.

2. Se revisaron las generalidades de las vacunas, definición, composición, función y diferentes tipos de vacunas que se encuentran en el mercado farmacéutico actualmente.
3. Descripción información relevante sobre las diferentes vacunas contra el SARS-CoV-2 que se han autorizado para su uso actualmente.
4. Acerca de la parte de Regulación Sanitaria se realizó una búsqueda información de lecturas en el sitio web de la COFEPRIS ya que es la autoridad sanitaria del país, información de FDA, OMS y PAHO de Latinoamérica
5. En cuanto a la parte de Propiedad Intelectual se revisó la importancia de las patentes para las vacunas del SARS-CoV-2, y diferentes aspectos de propiedad intelectual principalmente patentes y diseños industriales.
6. Se describe la importancia de las ciencias biológicas y de la salud en el control y prevención de la COVID-19 y la importancia del desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 para el retorno a la educación de forma normal.

## VI. Investigación y Desarrollo de Vacunas Contra el SARS-COV-2

Se han desarrollado diferentes tipos de vacunas a nivel mundial; con tecnología ARNm y de vectores virales.

## VII. Desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2

### a) Vacunas mRNA-1273

La vacuna de tipo ARN Mensajero (mRNA-1273) posee una cápsula de nanopartícula lipídica que codifica para la proteína S del virus; los primeros ensayos clínicos de la vacuna se evaluaron en adultos y se observó inmunogenicidad, se evaluaron diferentes dosis de la vacuna, algunos pacientes presentaron reacciones adversas como fiebre, dolor de cabeza, cansancio y mialgia. Para evaluar la respuesta inmune frente al Covid-19 se tomaron muestras serológicas de los pacientes ensayados y se observó la capacidad de neutralizar el virus midiendo los títulos de anticuerpos. Anteriormente se han estudiado vacunas contra coronavirus de tipo veterinario, para el MERS y el SARS, pero se observó que no tuvieron suficiente capacidad para neutralizar el virus; estudios de la vacuna mRNA-1273 se evaluó en ratones y a través de la proteína S que tiene capacidad inmunogénica y se logró una actividad neutralizante, posee una respuesta parcial frente a células Th1, las células T-CD8 que tienen capacidad de proteger la replicación viral en pulmones y nariz.<sup>10</sup>

### b) Vacuna a base de vectores virales

Los vectores virales sirven para que el virus no se replique y así no puedan atacar las células del cuerpo; tienen la capacidad de transportar el material genético dentro de las células.<sup>11</sup>

#### b.1) Mecanismo de acción de las vacunas vectorizadas

El vector viral se une a la superficie de la células y el material genético una vez dentro de las células se procesa y se forma la proteína S del virus para ser eliminada del cuerpo; los Linfocitos T y B reconocen la proteína como material extraño, estas células se multiplican y las células de tipo T activan a las células de tipo

10 (Jackson, Anderson, Eaphael, Roberts, & Makhene, 2020)

11 (AstraZeneca México, s.f.)

B que tienen la función de liberar anticuerpos que tienen capacidad de neutralizar al virus para formar una respuesta de memoria por si a futuro el cuerpo se expone al virus y así prevenir la enfermedad.<sup>15</sup>

**A continuación se muestran dos tablas refiriéndose a las vacunas aprobadas actualmente frente a la COVID-19.**

**Tabla 3. Tecnología de las vacunas COVID-19<sup>12, 13</sup>**

Tecnología	Marcas de vacunas	Aprobadas por la OMS el 3 de junio de 2021	Autorizadas por la Unión Europea
m RNA	BioNTech-Pfizer	*	*
	Moderna		
Vector Viral	Jhonson & Jhonson	*	*
	CanSino		
	Oxford- AstraZeneca	*	*
	Sputnik V		
Virus Inactivado	Sinovac	*	
	Sinopharm	*	

**Tabla 4. Vacunas COVID-19 aprobadas a nivel mundial<sup>11, 12</sup>**

Vacuna Pfizer-Biontech	<p>Previo al desarrollo de la vacuna contra Covid-19 se manejaba la tecnología ARN en la empresa Alemana (BIONTECH) para tratamientos contra el cáncer. Esta vacuna es de tipo ARN, formulada con nanopartículas lipídicas; la ventaja de desarrollar vacunas de tipo ARN es que cuando ocurre una mutación de la cepa viral es más sencillo modificar este tipo de vacunas y poseen una parte del código genético viral que se recubre con un lípido para que el ARN viral pueda ingresar a las células del cuerpo y producir la proteína S (Spike) del virus para producir anticuerpos y activar las células T y destruir células infectadas. El almacenamiento debe ser a -70°C para mantener la estabilidad de las moléculas que influyen en la formulación de la vacuna; y se transportan en cajas cubiertas por hielo seco y se pueden conservar en la nevera por 5 días. La vacuna se da en dos dosis separadas por 3 semanas; los farmacéuticos que desarrollaron la vacuna conocen los movimientos del producto ya que posee un código de rastreador del material de envase, eso es muy útil para el monitoreo de las temperaturas. Los ingredientes de la vacuna son: ARNm, lípidos ((4-hidroxibutil, azanodiol), bis (2-hidrodecanoato), 2 [(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina y colesterol), cloruro de potasio, fosfato monobásico de potasio, cloruro de sodio, fosfato dibásico de sodio dihidratado y sacarosa.<sup>14, 15</sup></p>
------------------------	---

12 (World and Health Organization , s.f.)

13 (Comisión Europea , s.f.)

14 (BBC News Mundo, s.f.)

15 (Food and Drug Administration (FDA), s.f.)

<p>Vacuna de la Universidad Oxford y AstraZeneca</p>	<p>Los vectores adenovirales que se utilizaron para el desarrollo de la vacuna Covid-19 fueron diseñados a partir del ADN del adenovirus y se basa en el resfriado común; se modificó para poder insertarse en el material genético de la proteína S del SARS-CoV-2, ensamblando el código genético eliminando genes esenciales para impedir la replicación, después se añadió la proteína S del Coronavirus, para producir secuencia genética completa del virus; el código genético se une a una célula productora y llevar a cabo el proceso de transcripción y traducción para desarrollar la vacuna vectorizada; la línea celular se diseñó para contener genes de adenovirus faltantes, de modo que cuando se introduce la vacuna vectorizada tenga la capacidad de infectar células y utilizar la maquinaria celular de genes faltantes para replicarse y producir copias idénticas; las moléculas de la vacuna también se replican por división celular hasta que se alcanza una concentración adecuada; y al momento de adicionar un producto químico para lisar células para cosechar de la vacuna vectorizada y en seguida se filtra y se purifica previo a la fabricación; el almacenamiento de la vacuna es entre 2 y 8°C. Las células huésped se cultivan en biorreactores y se infectan con la semilla viral para finalmente producir la molécula de la vacuna y se llevan pasos de filtración, cromatografía para cosechar y purificar la vacuna. La sustancia del medicamento se combina con buffers para lograr una formulación final y llevar a cabo el proceso de acondicionamiento en viales para multidosis.<sup>16</sup></p>
<p>Vacuna CanSino Biologics y el Instituto de Biotecnología de Pekín</p>	<p>China aprobó la patente para la vacuna de Covid-19, llamada Ad5-nCoV; desarrollada con biotecnología del virus debilitado; tiene la función de producir anticuerpos frente la proteína S antigénica del virus, expresándose el interferón gamma a través de la inmunidad celular y a partir del día 28 después de la vacunación se observó la neutralización de anticuerpos; en los ensayos clínicos de fase 2 se observó una buena eficacia en personas jóvenes con una sola dosis, pero en adultos mayores se observó una respuesta inmune más débil en comparación de la de los jóvenes.<sup>17</sup></p>
<p>Vacuna de Sputnik</p>	<p>Rusia patentó su primera vacuna contra el Covid-19 en el Instituto Nacional de Propiedad Industrial al Servicio de la Propiedad Intelectual de Rusia (Rospatent) del Centro de Biotecnología Vector con base de fragmentos del virus el 11 de agosto de 2020 desarrollada en el Centro de Epidemiología y Microbiología Nikolái Gamaleya; la vacuna demostró poseer inmunidad durante 2 años. El uso del vector de adenovirus es la biotecnología que se utilizó para la vacuna Sputnik; este vector carece de material genético que induce a la replicación viral para así evitar la infección; y su mecanismo de acción induce a la síntesis de la Proteína S del virus que es la más inmunogénica; y a los 21 días se induce la 2da dosis de la vacuna para mejorar la respuesta inmunológica.<sup>18</sup></p>

16 (AstraZeneca, s.f.)

17 (BBC News, s.f.)

18 (Sputnik V, s.f.)

Vacuna Sinovac	Compuesta por el antígeno del virus del SARS-CoV-2 inactivado en células Vero, derivada de la cepa CZ02 del coronavirus, el adyuvante para producir respuesta inmune es Hidróxido de Aluminio y en su formulación contiene Hidrógeno fosfato de Disodio ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), Dihidrógeno fosfato de Sodio ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) y Cloruro de Sodio ( $\text{NaCl}$ ). Induce la respuesta inmune contra la proteína viral Spike y otras moléculas de cubierta viral en el agente infeccioso. <sup>19</sup>
Vacuna Moderna	Tiene una tecnología de ARNm (ARN mensajero); es de 2 dosis, la segunda dosis se coloca con una diferencia de 28 días. El ARNm está modificado con nucleósidos que codifica la glicoproteína viral Spike del SARS-COV-2. Los ingredientes que contienen son lípidos: que actúan de manera conjunta para permitir que el ARNm entre en las células; los componentes son sales, azúcares y estabilizadores de ácidos son el acetato sódico, sacarosa, trometamina, clorhidrato de trometamina, ácido acético actúan para ayudar a mantener estables las moléculas de las vacunas cuando se fabrican, congelamiento y almacenamiento hasta llegar a la administración. <sup>20</sup>
Vacuna Janssen y Johnson & Johnson	Posee un virus modificado conocido como vector viral Ad26 que no puede reproducirse, dando instrucciones a las células del cuerpo humano para crear respuesta inmunitaria. Los ingredientes son azúcares, sales, ácido y estabilizador de ácidos que son polisorbato 80, 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, citrato sódico di hidratado, cloruro de sodio, ácido cítrico monohidratado y etanol; que ayudan a mantener la estabilidad molecular de las vacunas cuando se fabrican, almacenan y se administran. <sup>21</sup>
Vacuna Sinopharm	Basada en una tecnología de virus inactivado a base de células VERO, para producir anticuerpos, el intervalo para la aplicación de la 2a dosis después de la primera dosis es de 21 a 28 días de diferencia. <sup>22</sup>

## VIII. ASPECTOS REGULATORIOS DE LAS VACUNAS EN MÉXICO

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) regula la importación, exportación, comercialización y desarrollo de todos los insumos para la salud que son alimentos, bebidas no alcohólicas y alcohólicas, suplementos alimenticios, productos de higiene, limpieza, cosméticos, preparaciones magistrales, medicamentos y dispositivos médicos en México.

a) Las vacunas desde el punto de vista regulatorio se consideran medicamentos biológicos y biotecnológicos.

De acuerdo con el **Artículo 198 de la Ley General de Salud, Capítulo IV Programa contra la Farmacodependencia, Título Décimo Segundo, Control Sanitario de Productos y Servicios y de su Importación y exportación:** todos los establecimientos de Insumos para la Salud requieren de Licencia Sanitaria para poder realizar sus actividades. El **Artículo 259 y 260 de la Ley General**

19 (Gobierno de México, s.f.)

20 (CDC, 2022)

21 (CDC, 2022)

22 (Inmunoprevenibles, 2021)

**de Salud, Capítulo VII Establecimientos Destinados al Proceso de Medicamentos,** indica que en los establecimientos de Insumos para la Salud cuentan con un Responsable Sanitario designado por el titular de la licencia o propietario del establecimiento ya que ellos dan el aviso a la Secretaría de Salud; los responsables deberán contar con Título registrado por las autoridades educativas y licenciaturas relacionadas con el área de Farmacia y/o algunas ocasiones Medicina.<sup>23,24</sup>

#### **b) Liberación de lotes para la venta o Distribución de Productos Biológicos**

Las muestras de vacunas se analizan en la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura CCAYAC, se deben de ingresar muestras para análisis con los datos del producto, nombre comercial, fabricante, número de lotes a ingresar por mes, implementación de todos los análisis que deben realizarse y los documentos que se requieren para el ingreso de muestras para análisis a la CCAYAC. Para vacunas y hemoderivados se debe contar con un certificado que acredite la liberación del lote emitido por la autoridad sanitaria del país donde se fabricó el producto.

Los productos importados deben de tener un permiso con los siguientes datos: Número de lote, cantidad ingresada, números de permiso, guía, factura, número de fajilla, fecha de llegada del país, fecha de salida de la aduana, periodo de caducidad no menor de 12 meses cuando se ingresa al país, el consumo del producto no se debe exceder el tiempo fuera de la refrigeración establecido en las etapas de fabricación, mostrando el límite máximo total, contando con un documento de rastreabilidad a

los monitores de temperatura que acompañan al lote.

Primero deben ser liberados previamente a la comercialización, distribución, cada lote y partida sea previamente autorizada, ingresando solicitud de permiso; pero los lisados bacterianos y preparados microbiológicos no bacterianos se ingresa la solicitud de permiso incluyendo información indicada y el pago de derechos correspondientes.

Todos los análisis que se les debe hacer a los Productos Biológicos están en la FEUM y deben de dirigirse a la SELS (Subdirección Ejecutiva de Licencias Sanitarias).<sup>25</sup>

#### **c) Lineamientos para autorizar la distribución o venta de Productos Biológicos**

La autorización de un nuevo medicamento para ser comercializado se debe renovar cada 5 años.<sup>29</sup>

##### **c.1. Procedimientos simplificados**

La liberación de lotes de Productos Biológicos no clasificados está sujeta a procedimientos simplificados; que consiste en la liberación documental anual del 50 al 75%.

No se liberan los productos menor de 9 con cantidad de lotes a distribuir o fabricar en México; en el artículo **vigésimo cuarto conforme los lineamientos para autorización y distribución de Productos Biológicos** la liberación de lotes de Productos Biológicos a un producto con procedimientos simplificados debe ser otorgada por COFEPRIS, con fines de contención de Brotes epidémicos o prevención de riesgos a la salud pública

23 (Secretaría General de Salud, Diario Oficial de la Federación, s.f.)

24 (Convención de Inspección Farmacéutica Régimen de Cooperación de la Inspección Farmacéutica, s.f.)

25 (Salud, s.f.)

con la Responsabilidad del Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud.<sup>29</sup>

### c.2. Auto muestreo de Productos biológicos

El muestreo del producto se realiza en el sitio de almacenamiento, basado en criterios estadísticos, no puede ser menor de lo que se requiere para el análisis del producto y se toman por triplicado; cada muestra debe poseer una cantidad significativa para el análisis oficial junto con otra por si se requiere, la primera se envía a CCAYAC o laboratorios terceros autorizados para su análisis; la segunda se deberá solicitar el análisis particular en caso de impugnación y la tercera se solicitará por medio de la autoridad sanitaria como muestra testigo.

La CIS recibe solicitud entre 1 y 2 días hábiles; CAS revisa contenido y envía notificación por MEMO entre 10 a 30 días, COS evalúa contenido y responde por MEMO de 10 a 30 días hábiles, CAS revisa la respuesta y omite el oficio entre 10 y 30 días y finalmente CIS entrega el oficio.<sup>29</sup>

### d) Registros Sanitarios Emitidos a Medicamentos y Vacunas

El registro sanitario es una autorización capaz de demostrar que los Insumos para la Salud cuentan con calidad, seguridad y eficacia.<sup>26</sup>

#### d.1. Requisitos generales

Información legal administrativa (certificados, BPF, licencias, patentes, marbetes, distribuidores y representante legal).

Información de calidad del producto (Información general de las materias primas, evaluación del producto a granel, órdenes de

fabricación, acondicionamiento y estudios de estabilidad).

Estudios clínicos (Reportes de estudios preclínicos, clínicos y conclusiones).<sup>31</sup>

#### d.2. Documentos para la liberación de vacunas

Administrativos: Solicitud y pago de derechos.

Establecimiento: Licencia sanitaria y aviso responsable del establecimiento.

Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

Importación: permiso, guía aérea, factura, lista de empaque, registros de temperatura, oficio de retiro de mercancía.

Lote: Certificado de análisis, liberación autoridad de origen, fotografías del empaque y etiquetas.<sup>31</sup>

#### d.3. Artículo 222 de la ley General de Salud Capítulo IV Medicamentos

La Secretaría de Salud autoriza medicamentos que cumplan con la seguridad, eficacia y calidad; para productos biológicos el registro sanitario debe contener información técnica de identidad y pureza de los componentes que establece la Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos (FEUM), estabilidad del producto terminado, seguridad, eficacia, información para prescribir, especificaciones del envase primario y secundario conforme a la ley, Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, documentos de la Patente del medicamento que demuestre que es el titular o cuenta con licencia inscrita en el Instituto de Propiedad Intelectual.

Se rechaza la Solicitud de Registro Sanitario cuando existen evidencias de que el producto ha sido boletinado por parte de la Organización

26 (Gobierno de México, s.f.)

Mundial de la Salud (OMS) o por alguna autoridad regulatoria o no posee una seguridad aceptable.<sup>27</sup>

### e) Aprobación y autorización de vacunas

Para que una vacuna salga al mercado debe evaluarse la seguridad, eficacia, potencia y calidad; para que se autorice por medio de Autoridades Regulatorias a nivel Nacional los cambios de la información del producto se deben especificar en la carta de presentación del producto, así como documentar los componentes de la fórmula (antígeno y adyuvante principalmente); durante los estudios clínicos se evalúan las dosis, formulación y por medio de la respuesta inmunológica deduciendo la eficacia; el antígeno deriva a partir de una línea celular, esta puede ser bacteriana o semilla viral.

La ficha técnica de la vacuna debe contener la siguiente información: Denominación distintiva y/o genérica, composición cualitativa y cuantitativa, forma farmacéutica, datos clínicos (indicaciones terapéuticas, posología, vías de administración, contraindicaciones, advertencias, interacciones medicamentosas, manejo de sobredosis o ingesta accidental, restricciones de uso durante el embarazo o lactancia y reacciones adversas), propiedades farmacológicas (datos preclínicos de seguridad, farmacocinéticas y farmacodinámicas), datos farmacéuticos (lista de aditivos, incompatibilidades, plazo de caducidad, condiciones de conservación, almacenamiento, presentaciones, leyendas de advertencia y de precaución), razón social, domicilio del titular del registro, domicilio del fabricante del medicamento, domicilio del acondicionamiento, domicilio del distribuidor, número de registro, fecha de vigencia y fecha

27 (Diario Oficial de la Federación, s.f.)

28 (Secretaría de Salud. COFEPRIS, s.f.)

de la última actualización (con número del trámite).<sup>28</sup>

### f) Pruebas de estabilidad de productos biológicos

La calidad de los medicamentos debe ser igual que la de los ensayos preclínicos y clínicos, el material de envase utilizado para pruebas de estabilidad deben ser igual que el utilizado durante la fabricación, una vez obtenido el producto intermedio se generan datos internos y límites del proceso asegurando la estabilidad, para la información de procesos de estabilidad se toman en cuenta por lo menos 3 lotes para pruebas de estabilidad, para periodos de almacenamiento mayor a 6 meses se proporcionan datos cada 6 meses como mínimo y para periodos de almacenamiento menor a 6 meses cada caso de los datos de estabilidad se deben organizar; la fecha de caducidad se basa en datos reales como soporte de solicitud en estos documentos con información en tiempo real y registros de temperatura de los productos.

Los envases de viales múltiples deberán soportar tomas repetidas para que el producto conserve la potencia, pureza y calidad en un periodo de tiempo adecuado y especificado en las instrucciones de material de envase, la estabilidad en productos liofilizados después de su reconstitución se conserva en el máximo periodo de almacenamiento que indiquen los envases en los que se almacena.

Los productos biológicos tienen una vida útil entre 5 meses hasta 5 años; cada 3 meses se les realiza pruebas de estabilidad a los que se almacenan en anaquel con un periodo de duración entre 6 meses y un año, los que se almacenan en anaquel en un periodo mayor a un año se les realizan pruebas de estabilidad

cada 6 meses durante el segundo año y después anualmente; estos estudios deben de realizarse previo a la aprobación y a la licencia.

En algunos productos biológicos la potencia depende del principio activo, unión a un adyuvante; se deben considerar las pruebas de estabilidad del producto antes de la unión, disociación, liberación del principio activo in vivo. La pureza en productos biológicos se evalúa por diferentes métodos y siempre deben reportarse y documentarse, el valor depende del método utilizado debido a que estos son dependientes del análisis que se utilizó.<sup>29</sup>

### f.1 Pruebas de estabilidad en vacunas

Todas las vacunas deben pasar por pruebas de estabilidad, se fundamentan en la determinación del cambio de una propiedad de las vacunas como la inmunogenicidad, eficacia y potencia; las vacunas que son sensibles a la luz deberán almacenarse en viales color ámbar, un ejemplo es la vacuna BCG.

Las pruebas de estabilidad en el producto a granel se deben documentar en tiempo real.

La estabilidad del producto final se considera la edad acumulativa de cada producto utilizado para la formulación final; en vacunas se deben reportar todos estos datos a las autoridades regulatorias, las vacunas combinadas se evalúan cada componente de esta y una vez que están envasadas se evalúan pruebas de estabilidad colocándolas en diferentes posiciones para evaluar el sistema de cierre y prevenir un derrame durante el almacenamiento y el transporte; el etiquetado debe contener información de las condiciones de almacenamiento, fecha de caducidad, factores ambientales que afecten la seguridad de la vacuna.<sup>30</sup>

29 (Guía Tripartita Armonizada (ICH), s.f.)

30 (Organización Mundial de la Salud , s.f.)

### f.2. Modificaciones de vacunas

Después de autorizar el registro sanitario deben solicitarse a la COFEPRIS, se modifican para que sean aprobadas antes de desarrollarlas y demostrar que mantengan la calidad, seguridad y eficacia con el informe de resultados antes de la modificación y después.

Las modificaciones se clasifican en:

Mayores: Aquellas que tienen un impacto negativo mayor en la calidad, seguridad y eficacia.

Moderada: Impacto negativo moderado en la calidad, seguridad y eficacia.

Menor: Impacto negativo menor o no tiene impacto negativo en la calidad, seguridad y eficacia.

Las modificaciones que intervengan en el Registro Sanitario (etiquetas, información) deberán solicitarse a COFEPRIS para revisión, evaluación y autorización y las que no intervengan en el Registro Sanitario serán implementadas por el titular.

Al modificar la seguridad y eficacia se toma en cuenta el cambio en los datos de la etiqueta, dosis (se pueden añadir dosis de refuerzo), vías de administración (el cambio de vía intramuscular a intranasal se requerirá un nuevo registro), para el cambio de los excipientes se deberán tomar en cuenta los datos clínicos y la actualización de la etiqueta del producto, identificación de un evento adverso, identificación de grupos poblacionales en los que observe el efecto de la vacuna menos favorable, cambio en los adyuvantes y cambio en la formulación, durante

los ensayos clínicos lo único que se considera para modificar es la seguridad y eficacia.<sup>31</sup>

### g. Regulación de productos biotecnológicos en Latinoamérica

La autoridad que regula a nivel mundial los productos biológicos y biotecnológicos es la OMS; en algunos países Latinoamericanos los documentos para fabricar productos farmacéuticos convencionales y productos biológicos son los mismos. Bolivia, Ecuador y República Dominicana solicitan documentos adicionales para registros sanitarios de vacunas como en varios países el registro se debe renovar cada año; pero en Chile, Cuba y Ecuador son procesos administrativos.<sup>32</sup>

#### g.1. Autoridades Regulatoras Nacionales ANR

15 países participan en la reunión de ANR: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Perú, República Dominicana y República Bolivariana de Venezuela; y debe ser necesario desarrollar una base de datos coordinada por la OMS y publicada en internet con la lista de medicamentos biotecnológicos registrados y rechazados por organismos reguladores, desarrollar un documento para el registro armonizado de medicamentos biotecnológicos con requisitos actuales existentes en cada país y con el consenso emitido por los países con dichos requisitos.<sup>36</sup>

#### g.2. Requisitos armonizados para el registro de vacunas en América

En el año 2005 República Dominicana propuso un grupo que se construyó en Panamá

31 (COFEPRIS, s.f.)

32 (Pompo, 2008)

33 (Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica)

para elaborar requisitos armonizados para el Registro de Vacunas en la Región que se autorice; anteriormente en el año 1999 la OPS elaboró un documento sobre Requisitos para el Registro de Vacunas y participó Argentina, Brasil, Cuba y Panamá.

La Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (red PARF) tiene como objetivo homologar los lineamientos, tomando en consideración toda la documentación como el Documento Técnico Común (CTD) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y Serie de Informes Técnicos de la OMS, la primera versión se elaboró el documento sobre Requisitos Armonizados para el Registro de las Vacunas en la Región, en el año 2006 se elaboró la versión final de la Guía de Aplicación del documento de Propuesta de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en las América.<sup>33</sup>

Los documentos que deben incluir para autorizar y aprobar una vacuna son:

#### g.2.1. Primer módulo: Información administrativa

Debe incluir, Índice, formulario de solicitud, características del producto y etiquetado, listado de países donde el producto ya fue registrado, evaluación de riesgo para el medio ambiente.

En el apartado del formulario de solicitud se documenta el nombre comercial y genérico de la vacuna, concentración, forma farmacéutica; datos principales (nombre, dirección, teléfono, fax y correo) del responsable sanitario, representante legal del país, propietario de la vacuna a nivel internacional, fabricante del principio activo y del producto terminado,

laboratorios que participan en el proceso de fabricación, responsable de liberación de lotes del producto terminado; vía de administración, condiciones de almacenamiento y conservación, condiciones de dispensación, fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de dosis, documentos legales del producto (documento avalado por el director o responsable del producto, autorización del representante, certificado del producto farmacéutico, certificado de buenas prácticas de manufactura de otros laboratorios que desarrollen la vacuna, certificado de marca registrada, certificado de patentes de invención conforme la legislación del país, certificado de liberación de lote emitido por ANR para productos importados); el resumen de las características del producto debe incluir etiquetado del envase primario y secundario, prospecto, empaque final de comercialización, monografía dirigida a profesionales de la salud o información para la prescripción; muestras del producto terminado conforme la legislación de cada país, protocolo resumido de producción y control de lote.<sup>37</sup>

### **g.2.2 Segundo módulo: Resúmenes**

Se documenta el Índice, introducción, resumen de la calidad del producto, visión de la parte no clínica, resumen no clínico, visión de la parte clínica, resumen clínico.

En el resumen de la calidad del producto debe incluir información del principio activo y del producto final; el resumen no clínico deberá tener una introducción, información acerca de farmacología, farmacocinética y toxicología; el escrito de la visión general la parte clínica se describe detalladamente el desarrollo del producto, visión general de inmunogenicidad, seguridad, eficacia, conclusiones de riesgo y beneficio; el resumen clínico lleva introducción, índice, resumen de estudios clínicos de

inmunogenicidad, seguridad y eficacia con referencias bibliográficas.<sup>37</sup>

### **g.2.3 Tercer módulo: Información de calidad Química, Farmacéutica y Biológica**

Se documenta como Índice, contenido (principios activos, producto terminado, bibliografía).

La información del principio activo debe llevar el nombre del principio activo, fórmula estructural o molecular del principio activo, descripción del principio activo, certificados de análisis por el fabricante y el solicitante del registro, descripción de los materiales de partida (cepa, semilla de lote de trabajo o huevos embrionados) y descripción de las materias primas; el proceso de fabricación del principio activo debe llevar los datos del fabricante, proceso de fabricación con diagrama de flujo, descripción del sistema de identificación de lotes, identificación de pasos críticos de los controles realizados y del proceso fabricado, descripción del proceso de inactivación, detoxificación, conjugación, purificación, estabilidad del principio activo, reproceso, procedimiento de llenado del principio activo, selección y justificación de etapas críticas, validación del proceso de fabricación, descripción de cambios, sistema de envase y cierre, análisis del principio activo y coadyuvantes utilizados.<sup>37</sup>

### **h.2.4. Cuarto módulo: Informes no clínicos**

Índice, informe de estudios y referencias bibliográficas.

En el informe de estudios se reportan los estudios farmacológicos y toxicológicos del producto.<sup>37</sup>

### **g.2.5 Quinto módulo: Informes de estudios clínicos**

Se documenta el Índice, informes de los estudios clínicos y referencias bibliográficas.<sup>37</sup>

#### h. Aprobación de vacunas por la OMS

Antes de exportar vacunas a diferentes países se deben de realizar pruebas que proporcionen seguridad; los primeros ensayos se realizan con animales experimentales, una vez aprobados se realizan con seres humanos en 3 fases, una vez aprobados se realizan la fabricación, las pruebas de seguridad, eficacia y se obtienen las autorizaciones normativas, se da seguimiento a eventos adversos, evaluar la eficacia, siguen siendo evaluadas tras su comercialización. Todas las vacunas aprobadas por la OMS son seguras, eficaces y previenen de enfermedades graves y muertes.<sup>34</sup>

### IX. Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia es el área de estudio del ramo farmacéutico que se encarga de analizar, estudiar y reportar a autoridades regulatorias los efectos adversos atribuibles a medicamentos y vacunas.<sup>35</sup>

#### Efectos adversos atribuibles a la vacunación (ESAVI)

Este programa se organizó junto con la OMS y la red de Farmacovigilancia para notificar, analizar y prevenir eventos adversos atribuibles a la vacunación e inmunización.

Regularmente los eventos adversos tras la administración de una vacuna son temporales o muchas veces se relaciona con otras condiciones físicas o por la administración de otros medicamentos, durante la fase 4 del desarrollo de la vacuna se evalúan eventos adversos en estudios clínicos, preclínicos y la razón a la que

se le atribuyen, y así la comercialización debe ser segura y eficaz.<sup>39</sup>

#### a) Clasificación de Eventos adversos atribuibles a la vacunación

**a.1) GRAVE:** Hospitalización, invalidez, anafilaxia, alteraciones en el recién nacido (en caso de que la mujer esté embarazada), parálisis facial, corporal o muerte; este tipo de reacciones se debe notificar dentro de las 24 horas mediante 2 formatos de ESAVI 1 y ESAVI 2.<sup>39</sup>

**a.2) NO GRAVE:** Algunos pacientes presentan fiebre y malestar como gripe; notificar por medio del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) durante los primeros 7 días hábiles y cuando se presenten 3 casos o más del mismo lote se notifican antes de 24 horas.<sup>39</sup>

El reporte de eventos adversos asociados a la vacunación deberá ser notificado por médicos, enfermeras y todo el personal de salud involucrado en el proceso de vacunación; de guarderías o escuelas que tengan servicio de vacunación y padres que detecten efectos adversos por vacunación.

Antes de la administración de la vacuna se debe dar información del tipo de vacuna que se va recibir, vía de administración y efectos adversos que pueden ocurrir.

Los eventos adversos por vacunación suelen suceder por la respuesta inmunológica y las células presentadoras de antígenos; este tipo de reacciones adversas son leves y comunes.<sup>39</sup>

### SISTEMA DE VIGILANCIA ESAVI

34 (OMS)

35 ESAVI\_2014.pdf ([www.gob.mx](http://www.gob.mx))

La siguiente figura muestra el diagrama del sistema de vigilancia ESAVI.



**Diagrama 6.1. Estructura del sistema de vigilancia de ESAVI**

**Figura 3. Sistema de Farmacovigilancia en Vacunas.**<sup>39</sup>

**b.1)** A **nivel local** se encuentran todos los centros de salud que posean servicios de vacunación, incluyendo guarderías y escuelas; con la responsabilidad de médicos, enfermeras y el personal de salud.<sup>39</sup>

**b.2)** A **nivel jurisdiccional** pertenecen los epidemiólogos jurisdiccionales y deben tener todos los documentos completos, incluyendo el SUIVE; y se notifican eventos inmediatamente a nivel estatal; apoyar en otros niveles de otros casos de estudio siempre y cuando sea necesario.<sup>39</sup>

**b.3)** A **nivel estatal** participa el epidemiólogo estatal, el responsable del Programa de Vacunación Universal (PVU) y el Centro Estatal de Farmacovigilancia; se deben revisar los formatos de farmacovigilancia que estén correctos, en caso de no tener toda la información solicitan datos a nivel local; el epidemiólogo estatal es aquel que va reportar los datos a nivel federal, CeNSIA y a DGE.<sup>39</sup>

**b.4)** El **nivel federal** está involucrado por el Centro Nacional de Salud de la Infancia y la

Adolescencia (CeNSIA), Dirección General de Epidemiología (DGE) y la COFEPRIS.

Los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización más comunes son eritema, cefalea; las más graves son el Síndrome de Guillain Barré y anafilaxia; para prevenir eventos adversos en la vacunación se deben evaluar los componentes de la vacuna, la conservación y almacenamiento debe ser adecuado y a temperaturas bajas; seleccionar la aguja y revisar la fecha de caducidad, el calibre y los diluyentes deberán estar esterilizados y previamente aprobadas las pruebas de calidad; la vía y el sitio de administración de cada vacuna es importante conocer antes de la aplicación; y si se hace mal uso de ese tipo de eventos también se pueden presentar reacciones secundarias; también existe relación con la dosis, edad y los ingredientes de la vacuna.<sup>39</sup>

## X. Propiedad Intelectual

La Propiedad Intelectual junto con la Organización Mundial de la Salud y la Organización Mundial de Comercio (OMC)

promueven que toda la población tenga acceso a las vacunas contra el Covid-19, por lo que es una necesidad de salud pública; el desarrollo y distribución de vacunas contra coronavirus son considerados bienes públicos a nivel mundial.

La Propiedad Intelectual durante la emergencia sanitaria desempeña un papel importante para que la población tenga acceso a información de tipo científica, al registro de patentes para la utilización de dispositivos médicos que se utilizan para monitorear, tratar y diagnosticar a los pacientes enfermos de Coronavirus y patentes para los medicamentos y vacunas.

Protección de la tecnología (Derechos patrimoniales) licencias de explotación para ser producida o distribuida.

Por cada patente de la vacuna en un país deben ir a las oficinas nacionales de solicitudes de patente reportando novedad, altura inventiva y aplicación industrial.<sup>36</sup>

#### a) Transferencia de base tecnológica para la vacuna del SARS-Cov2

Muchos científicos divulgadores creen que las patentes dificultan la investigación.

Derechos de patente para poder comercializarla, distribuirla y relacionar los costos-beneficio económico de las patentes.

Obtención de vacunas Anti-COVID en México

COVAX es una oficina que apoya a México en la distribución de vacunas contra el SARS-CoV-2, su líder es la OMS y la Alianza Mundial de Vacunas (GAVI).<sup>37</sup>

36 (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual)

37 (Gobierno de México)

38 (Farmazine)

39 [Los Diseños Industriales y su importancia en la Industria Farmacéutica. \(farmazine.mx\)](http://farmazine.mx)

El primer genoma completo del virus se liberó el 10 de enero del 2020, el primer ensayo clínico de la vacuna se realizó el 16 de marzo de 2020 en Estados Unidos; gracias al movimiento político, social, derechos de propiedad intelectual, investigación e innovación se logró adquirir vacunas Anti-COVID en el país.<sup>8</sup>

#### b) Propiedad Intelectual en la Industria

Gracias a la Propiedad Intelectual a nivel Industrial se ha protegido la regulación de las patentes, la investigación, y el desarrollo de la tecnología.

Para registrar los medicamentos alopáticos se debe contar con una licencia sanitaria registrada en el Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual (IMPI) del Principio Activo y el titular de la patente.<sup>38</sup>

#### c) Diseños Industriales

Los diseños industriales se protegen por 15 años; esta propiedad intelectual es importante en la industria farmacéutica por el diseño del material de envase para los insumos para la salud.<sup>39</sup>

#### d) Patentes y su vinculación con el registro sanitario

La mayoría de los productos farmacéuticos están protegidos por una patente.

Las patentes farmacéuticas son consideradas patentes de composición por lo que posee características de formulación; en México se vinculan las patentes con el registro sanitario; cuando la patente vence puede existir otra formulación de un laboratorio o de un medicamento genérico y ambas se protegen por

patente; también se protegen las dosis, procesos de fabricación, composición, principio activo, usos terapéuticos, combinación de principios activos y material de envase y empaque.

Protección de la tecnología (Derechos patrimoniales) licencias de explotación para ser producida o distribuida.

Por cada patente de la vacuna en un país deben ir a las oficinas nacionales de solicitudes de patente reportando novedad, altura inventiva y aplicación industrial.<sup>40</sup>

### e) Dispositivos Médicos

En el área de la salud son útiles para diagnóstico, uso hospitalario, administrar diferentes tratamientos, como las agujas y las jeringas que se utilizan durante la aplicación de las vacunas, incluso muchas ya están fabricadas con la jeringa y con la dosis integrada; todos los dispositivos médicos se protegen por Derechos de Patente al igual que los principios activos de los medicamentos.<sup>41</sup>

### f) Transferencia de base tecnológica para la vacuna del SARS-Cov 2

Las vacunas tienen una red de patentes que incluyen adyuvantes, procesos de fabricación, purificación, conservación y congelación de las vacunas.<sup>9</sup>

Derechos de patente para poder comercializar, distribuir y relacionar los costos. Beneficio económico de las patentes, se desarrollaron diferentes vacunas para distribuirse a nivel mundial y la mayor parte de la población tenga acceso de estas de manera gratuita; al igual se han investigado muchos anticuerpos

monoclonales para neutralizar el virus causal de la Covid-19 una vez dentro del cuerpo; entre otras terapias por Ingeniería Genética e Inmunológicas.<sup>42</sup>

### g) Fases para el desarrollo de una vacuna

Fase preclínica: Animales de experimentación.

Se va a observar respuesta inmunológica y si obtenemos resultados positivos pasa a la siguiente fase.

Fase clínica consta de 3 fases: Vacunar voluntarios

Fase 1: 100 personas y se estudia la biodisponibilidad de la vacuna para así definir la vía de inoculación, dosis y efectos adversos.

Fase 2: 1000 voluntarios, se evalúa el efecto y la seguridad de la vacuna.

Fase 3: Efectividad de la vacuna<sup>43</sup>

## XI. Resultados

**Los resultados que se presentan son producto de la investigación bibliográfica realizada en las principales fuentes de información bibliográfica; y se presentan en forma de tabla la siguiente información.**

**Se muestra a continuación la efectividad de las diferentes vacunas COVID-19 frente a las variantes del virus en forma de tabla, dosis de refuerzo necesarios, eventos adversos comunes por la vacunación y las patentes revisadas en relación a las tecnologías de las diferentes vacunas COVID-19, las que ya están aprobadas y las que todavía están en ensayos clínicos.**

40 [Patentes de Composición y su vinculación con el Registro Sanitario \(farmazine.mx\)](#)  
41 (Romero, 2018)  
42 [Amgen Profits Get a Ride on Biosimilar Growth \(centerforbiosimilars.com\)](#)  
43 (UVG, 2020)

**TABLA 5. EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS COVID-19 APROBADAS ACTUALMENTE**

VACUNA	EFECTIVIDAD	EFECTIVIDAD FRENTE A OTRAS VARIANTES
Pfizer-Biontech (BNT162b2)	<b>95%</b>	Por parte de SAGE (Software de Gestión Empresarial) la vacuna es eficaz frente a todas las variantes de COVID-19 que circulan actualmente. <sup>44</sup>
Moderna (ARNm-1273)	<b>94%</b>	Es efectiva para prevenir enfermedad grave por COVID-19 frente a las variantes de preocupación (Delta y Ómicron). <sup>45</sup>
Gam-COVID-Vac (SputnikV)	<b>97.6%</b>	Conforme a las investigaciones del Instituto Gamaleya se demostró efectividad frente a otras variantes de COVID-19. <sup>46</sup>
Ad26.CoV. S de Janssen	<b>85.4% a 93.1%</b>	Eficaz frente a las variantes B.1.351, P.2; todavía no hay datos si es eficaz frente a la variante Ómicron. <sup>47</sup>
Sinopharm	<b>79%</b>	No se estudió la vacuna en lugares donde circularon variantes de preocupación. <sup>48</sup>
Oxford/AstraZeneca (vacuna ChAdOx1-S)	<b>76%</b>	Se siguen actualizando datos acerca de la eficacia de la vacuna frente a las variantes que existen actualmente. <sup>49</sup>
Sinovac (CoronaVac)	<b>51%</b> contra enfermedad sintomática. <b>100%</b> contra enfermedad grave.	No hay datos de eficacia en cuanto a la variante ómicron. <sup>50</sup>
Cansino (Ad5-nCoV)	<b>57.5%</b> contra enfermedad sintomática. <b>91.7%</b> contra enfermedad grave.	Disminuye su eficacia frente a la variante Ómicron. <sup>51</sup>

44 (Organización Mundial de la Salud, 2022)

45 (Organización Mundial de la Salud, 2022)

46 (Sputnik V the first registered COVID-19 vaccine proven human adenoviral vector technology, s.f.)

47 (Organización Mundial de la Salud, 2021)

48 (Organización Mundial de la Salud, 2021)

49 (Organización Mundial de la Salud, 2022)

50 (Organización Mundial de la Salud, 2021)

51 (El tiempo, 2022)

## Refuerzos de la vacuna COVID-19

Los refuerzos o 3<sup>a</sup> dosis de la vacuna se pensaban para personas con comorbilidades y el personal de salud, pero finalmente se demostró que 6 meses después de la aplicación de la 2<sup>a</sup> dosis disminuye la protección de la vacuna, y con el lapso del tiempo surgieron nuevas variantes por lo que eso disminuye o algunas veces evade la inmunidad de la vacuna; finalmente se demostró que la dosis de refuerzo eleva los niveles de anticuerpos post vacunación, sin embargo la dosis de refuerzo resultó eficaz para prevenir enfermedad grave y muertes

debido a que con el paso de los meses el virus sufre mutación.<sup>52</sup>

La 2<sup>a</sup> dosis de refuerzo es necesaria para personas con comorbilidades o el personal de salud.<sup>53</sup>

Efectos secundarios tras la aplicación de la vacuna

Los efectos secundarios de la vacuna se deben a que el organismo está desarrollando protección, los más importantes son fiebre, cansancio, dolor de cabeza, muscular, escalofríos, diarrea y dolor o enrojecimiento.<sup>54</sup>

**TABLA 6. PATENTES REVISADAS ACERCA DEL DESARROLLO DE LAS VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2.**

<p>Formulación de la vacuna del Coronavirus (Novavax)</p>	<p>Composición Inmunológica: La composición es de nanopartículas provenientes del virus SARS-CoV-2 para mejorar la respuesta como glicoproteínas antigénicas, secuencia de aminoácidos (polipéptidos), partícula de detergente no iónico, buffer grado farmacéutico y adyuvante con base de saponina; se muestran diferentes notas informativas de ensayos preclínicos y se observa la respuesta de las células y citocinas inmunológicas; se identificó el ARN viral, proceso de purificación de polipéptidos, procesos de mutación en sitios de aminoácidos (principalmente L-aminoácidos), replicación del ARN viral. Se identificaron de las reacciones adversas en pruebas clínicas de animales y seres humanos, se observaron sueros inmunizados con IgG en pacientes que recibieron la vacuna y los que fueron diagnosticados con Covid-19 mediante PCR.</p> <p>Pasos en la formulación de la vacuna y sus características con nanopartículas de polipéptidos en la Proteína Spike del virus: La presencia de un detergente facilita la formación de nanopartículas para la presencia de Antígenos, diferentes nanopartículas poseen más de 2 trómeros; se describen los análisis fisicoquímicos que se le desarrollaron a las nanopartículas antigénicas que se producen por la expresión recombinante de células hospederas, los polipéptidos del covid se expresan en células hospederas del insecto mediante el sistema de los baculovirus, este sistema es un doble noqueo entre Catepsina-L y Quitinasa.</p> <p>Los métodos se desarrollan a partir de un lote de cultivo celular pasa por biorreactores para reproducir células capaces de expresar, purificar y aislar proteínas, las condiciones deben ser estériles, considerando el monitoreo de temperatura atmosférica, temperatura del cultivo y el pH; las líneas celulares se purifican, los pH's de las nanopartículas utilizadas deben estar entre 5 y 8, las vacunas libres de aluminio poseen mejor respuesta inmune en personas mayores de 60 años al igual se evalúan diferentes adyuvantes para formular la vacuna y obtener respuesta inmune.</p> <p>Se estudiaron diferentes sueros y plasma de animales con anticuerpos del SARS, debido a que cuando se inoculan en el ser humano existía inmunidad, se evaluaron plásmidos de ADN codificados para la Proteína S del SARS y diferentes vías de administración, dosis y refuerzos para así generar respuesta inmune. 2.1</p>
---	--

52 (Cevallo)

53 (New York Times , 2022)

54 (Organización Mundial de la Salud , 2022)

ISSN VIRTUAL: 2708-0315

ISSN de enlace (ISSN-L) Impreso: 2225-8787

Revista Ciencia, Tecnología e Innovación.

Todos los derechos reservados.

**Desarrollo de Vacunas contra el SARS-COV-2:  
Relaciones entre Regulación Sanitaria y la Propiedad Intelectual**

Universidad Nacional Autónoma de México

Autores: Qfb. Antonio Hernández

Qfb. Ligia Mariana Murillo Cisneros

Dra. Patricia Parra Cervantes

Dr. Ramón Soto Vázquez

Dra. Alma X. Herrera Marquez

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza Carrera

<p>Anticuerpos Anti-SARS-CoV-2-Spike-Glicoproteína y fragmentos de unión a Antígenos</p>	<p>Este anticuerpo tiene la función de tratar o prevenir la enfermedad ocasionada por el virus SARS-CoV-2, se observa la capacidad que tienen los anticuerpos de neutralizar la glicoproteína Spike del SARS-CoV-2. Se aislaron los anticuerpos y se identifica la unión del antígeno-anticuerpo y la diferente composición de los aminoácidos que poseen los anticuerpos. El desarrollo de un anticuerpo monoclonal consta del proceso de hibridación, poseen una región de cadena ligera y una región de cadena pesada que anteriormente ya fueron clonadas; se obtienen mediante recombinación de ADN, mamíferos y ratones transgénicos.</p> <p>Los anticuerpos recombinantes Anti-SARS-CoV-2 tienen la capacidad de expresar E.Coli/T7, los Ácidos nucleicos codifican para el anticuerpo Anti-SARS-CoV (molécula de Inmunoglobulina) que podrá insertarse en el plásmido pET-base y expresar el bacteriófago de E.Coli/T7; en las células madre se expresa la T7 ARN polimerasa. Se explican diferentes métodos de unión entre anticuerpos y antígenos Anti-SARS-CoV-2, la expresión de los péptidos, polipéptidos, aminoácidos y proteínas; al igual que las diferentes mutaciones durante el desarrollo del anticuerpo monoclonal en ratones de laboratorio, se identificó la unión de la proteína Spike del SARS-CoV-2 con la Proteína ACE2 (produce muerte por la infección de Covid-19) y se determinaron diferentes dosis para observar la capacidad de neutralización y así evitar que el virus se replique en las células. Se utilizan anticuerpos de ratones transgénicos, la composición es seca y se conserva en congelación, las vías de administración pueden ser nasal, oral, intramuscular, intravenosa, inhalación y vía tópica. 2.2</p>
<p>Neo Glicoconjugados como vacunas y como una herramienta terapéutica</p>	<p>Los neo-glicoconjugados o glicoconjugados de síntesis son compuestos derivados de aminoazúcares y son productos formados por una parte de carbohidrato generalmente haptenos. Los glicoconjugados son carbohidratos naturales como oligosacáridos que son unidos covalentemente a otros componentes químicos.</p> <p>Para el tratamiento de SARS-CoV-2 lo descubrieron como inmunoterapia porque genera Respuesta inmune innata y adaptativa y se utiliza como inmunógeno que puede interactuar con otros aminoácidos, péptidos o grupo amino libres para generar respuesta inmune produciendo anticuerpos. La serie de reacciones de síntesis de un neo glicoconjugado posee 2 terminaciones, la primera es por vía thio éter y la segunda posee un grupo funcional y un amino libre, los grupos funcionales son --COX, --SO.sub.2X,-O--C(O)--X, --N.dbd.O, or -N.dbd.C.dbd.S (X es Halogenuro) otra forma es a partir de péptidos o proteínas con uno o más grupos amino libres interactuando de uno o más grupos de aminas libres mediante una amida, carbamato, sulfonamida, urea, tiourea para producir la neoglicoconjugación. La reacción tiol se conjuga directamente en la unión antigénica alquenal carbohidrato, puede ser fotocatalítica, produciendo una ligera radiación ultravioleta, al mismo tiempo catálisis y se da en un ph que va de 3 a 10. La unión covalente del alqueno por vía glucósido por la reacción de aminación reductiva por medio de un azúcar reductor, el glucósido impuro puede actuar como inmunógeno neo glicoconjugado con vida media más larga después de la administración, la unión glucosídica puede ser S-glucosídica, N-glucosídica, C-glucosídica.</p> <p>Anteriormente se han desarrollado carbohidratos antigénicos para otras vacunas de tipo viral, bacterianas, algunos se asocian a antígenos tumorales y diagnósticos inmunológicos, estos carbohidratos generan inmunidad humoral mediada por células B e inmunidad celular mediada por células T. 2.3</p>

<p>Vacuna contra el Coronavirus (Polipéptidos como inmunógenos)</p>	<p>Esta patente está documentada con la biotecnología que se basa en polipéptidos e interactúan como inmunógenos para prevenir o tratar la infección por COVID-19, se probaron diferentes vías de administración parenteral dentro de los órganos para que actúe como inmunoterapia dirigida en el órgano afectado por la infección. Cada polipéptido consta de diferentes cadenas de aminoácidos, la respuesta se da por los epítomos de las células T e interactúan múltiples alelos del Antígeno de Histocompatibilidad (HLA), las personas expresan 6 tipos de HLA clase I que dirigen respuesta a células T CD8+ citotóxicas y 8 tipos de HLA clase II por lo que su respuesta va dirigida a células T CD4+ Helper y poseen diferentes epítomos de la misma proteína antigénica; los genotipos HLA clase I y II de las personas hace referencia a la secuencia de aminoácidos.</p> <p>La vacuna a base de ARN se incorpora entre liposomas para facilitar la absorción de ARN y proteger la degradación; se incorporan de diferentes formas en liposomas protamina, partículas de polisacárido, nano emulsión catiónica, polímero liposómico catiónico, nanopartículas catiónicas, lípido catiónico, colesterol y nanopartículas de polietilenimina (PEG). 2.4</p>
<p>Expresión del receptor de unión de la proteína S del SARS-CoV-2 en Salmonella atenuada como vacuna</p>	<p>Consta de un vector bacteriano de plásmido que actúa como vacuna o una bacteria atenuada que expresa la porción del receptor de unión de la proteína S del SARS-CoV-2 por vía de administración oral y tiene efectividad preventiva. La Salmonella typhimurium es una bacteria intracelular facultativa que se replica en la unión del compartimento de la membrana celular hospedera, interactúa como vector plasmídico y va expresar proteínas bacterianas para producir la respuesta inmune frente a enfermedades infecciosas y cáncer (como se ha demostrado anteriormente). Las diferentes vías de administración pueden ser por vía parenteral, vía oral; con formas farmacéuticas sólidas (tabletas, cápsulas), formas farmacéuticas líquidas (suspensiones, emulsiones, soluciones y jarabes); por vía inhalatoria (aerosol o nebulizador). 2.5</p>

<p>Estabilidad de la Proteína Spike (S) del virus del SARS-CoV-2 para el desarrollo de la vacuna</p>	<p>La invención se refiere a la nanopartícula de la proteína S por 3 <math>\beta</math>-coronavirus SARS-CoV, MERS y SARS-CoV-2 basados en dos estrategias, la primera es la estabilidad de la proteína S trimérica por perfusión mediante eliminación de diferentes regiones HR1 y HR2 de la proteína S; la segunda estrategia utiliza la secuencia proteica SpyTag/SpyCatcher para crear la Unión Receptora Dominante presentadora de nanopartículas. La estabilidad de los trómeros de la proteína S y los receptores de unión proteica se utilizan como vacunas tipo VLP (partículas virales), que actúan como antígenos de la vacuna y se demuestran de forma multivalente en nanopartículas. Los polipéptidos de la proteína Spike desarrollados por Ingeniería Genética son más estables para el desarrollo de las vacunas, se observan mutaciones de polipéptidos en algunas regiones de la proteína al momento de evaluar la estabilidad de la proteína S; el objetivo de estabilizar la proteína es obtener respuesta inmune celular mediada por células Th1. Los trómeros S poseen nanopartículas producidas en línea celular Expi-CHO con un elevado rendimiento para la producción industrial. Las nanopartículas derivadas de la ferritina, E2p y I3-01 se auto ensamblan para la producción de una vacuna multivalente; las nanopartículas de las vacunas aseguran el dominio para su estabilidad, esta estabilidad presenta los polipéptidos inmunogénicos que tienen utilidad para la formulación, fabricación e inmunización. La trimerización de una cápside de la proteína viral SHP se añade en la terminación C para dar estabilidad a la proteína S de forma soluble; esta trimerización es capaz de insertar la corta unión GS para estabilizar al trómero e incrementar relación trimérica dentro del rendimiento proteico. Los polinucleótidos van a codificar a los inmunógenos o nanopartículas que actúan como inmunógenos, algunos van a codificar los polipéptidos inmunógenos de la proteína S (spike) y algunos no contienen la secuencia líder de N-terminal, algunos codifican a las secuencias de las nanopartículas para la producción de las vacunas y algunos codifican para la secuencia líder de la proteína S; en los vectores virales expresados se albergan algunos polinucleótidos y así las células huésped producen vacunas, la nanopartícula subunitaria se fusiona a los polipéptidos de la proteína S que tiene la capacidad de auto ensamblarse en nanopartículas de la vacuna incluyendo los polipéptidos inmunogénicos y las proteínas en superficie.</p> <p>Para que sea eficaz la vacuna debe existir una cantidad adecuada de nanopartículas inmunogénicas. 2.6</p>
<p>Vacuna del Coronavirus a base de Ácidos Nucleicos</p>	<p>Este tipo de vacunas se desarrollan a través de Ingeniería Genética e inducen respuesta inmune humoral y celular a través de células T CD8; aportando una idónea protección frente a la COVID-19 y las futuras variantes, es eficaz en infantes y personas adultas.</p> <p>El objetivo del desarrollo de este tipo de vacunas es que a partir del ARNm del virus que tiene capacidad de codificar a la proteína S que es la más inmunogénica del virus y tiene alta afinidad con la enzima ECA2 encontrada en el cerebro, pulmón, corazón y riñón. 2.7</p>

<p>Vacuna del Coronavirus consta de un agonista TLR9</p>	<p>El TLR9 como oligonucleótido de citidina-fosfo-guanosina no metilado.</p> <p>Los Receptores Tipo Toll se expresan a través de células dendríticas y tienen la función de responder frente a patógenos.</p> <p>Se realizaron pruebas con roedores de laboratorio para observar la capacidad de neutralizar el virus.</p> <p>La formulación farmacéutica es a base de solventes, buffer de fosfato, Cloruro de Sodio como solución salina, como vehículo agua esterilizada, solución de Ringer (Solución de Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio y Cloruro de Calcio en agua para preparaciones Inyectables). El Buffer controla el ph, inhibe la degradación de él agente activo durante la producción y el almacenamiento.</p> <p>Los buffers adecuados contienen sales como acetato, citrato, fosfato y sulfato y aminoácidos como arginina, lisina, histidina y glicina; el rango del pH es de 6 a 9.</p> <p>Los agentes de carga se utilizan para liofilizar la vacuna, previo a la administración para la estabilidad de los componentes durante la refrigeración; los componentes son carbohidratos como sucrosa, lactosa, trehalosa, manitol, sorbitol y glucosa.</p> <p>Los adyuvantes útiles son Aluminio, emulsión de agua en aceite, liposomas y micropartículas; el Antígeno del Virus del SARS-COV-2 es soluble en Aluminio. 2.8</p>
<p>Vacuna del Coronavirus utilizando la tecnología de Vector Viral</p>	<p>Como vector se utilizó el baculovirus y poxvirus que interactúan con los genes y las proteínas del virus SARS-COV-2; este tipo de vacunas puede llegar a ser menos efectiva en algunos grupos de personas debido al Adenovirus tipo 5 y tiene baja respuesta inmune de tipo humoral en algunos grupos de personas; este tipo de vacunas es recomendado en personas mayores de 18 años; sin embargo, se realizó la combinación del adenovirus con serotipo 26. 2.9</p>
<p>Patente Vacuna SINOVAC</p>	<p>Esta vacuna fue obtenida por tecnología de virus inactivado; este virus fue obtenido a través de muestras de personas infectadas en seguida este se cosechó en un cultivo celular de la línea VERO de 3 a 7 días en un biorreactor de 35 a 39°C y fué inactivado con agentes como B-propiolactona durante 24 horas, o formalina durante 3-13 horas a 4°C y en otros por purificación de Cromatografía de ión intercambiable, el virus inactivado se trata con una enzima de restricción de endonucleasa. Los principales adyuvantes son AIOH3 y Oligodeoxinucleótido, previamente el virus está filtrado a través de una membrana.</p> <p>Los ensayos preclínicos se hicieron en roedores de laboratorio; se le administraron las 2 dosis de vacunas y se determinaron concentraciones de anticuerpos en el suero por diferentes periodos después de haber sido inmunizados.3.1.1</p>

## XII DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA COVID 19 E IMPORTANCIA EN LA NUEVA NORMALIDAD

Diferentes licenciaturas como Química, especialidad son Inmunología, Microbiología, Farmacia, Biología, Medicina, Enfermería, Virología, Genética, Biología Molecular, e Ingenierías tienen una gran relevancia para enfrentar una pandemia; las áreas de Biotecnología y Bioinformática.

El área de estudio de Química y Farmacia tiene gran importancia en la formulación, fabricación, pruebas de control de calidad y estabilidad, regulación sanitaria y de patentes para que una vacuna llegue a su etapa final y sea segura y eficaz; Biología tiene relación en el análisis y cuantificación de la secuencia Genómica de los virus; en Medicina y Enfermería, además de que es la primera línea en el tratamiento y cuidado de los pacientes enfermos, hospitalizados y en terapia intensiva por causa de la COVID-19, los Médicos deben conocer el mecanismo de acción de las vacunas y las reacciones secundarias o ESAVI que pueden provocar las vacunas y darles un buen seguimiento; las Enfermeras colaboran con la administración de las vacunas y monitorean al personal vacunado durante 20 minutos después de recibir la vacuna; el área de las Ingenierías como Ingeniería Química ya que analizan la calidad de biorreactores que son indispensables en el desarrollo de productos biológicos a gran escala, el análisis de aguas y vapor en plantas farmacéuticas; Ingeniería Industrial en el desarrollo y análisis de diferentes procesos que se manejan en una planta industrial, como la calidad de los equipos críticos como ultra congeladores, congeladores y refrigeradores que son útiles para la estabilidad de las vacunas y así tener esa facilidad de transportarlas previniendo el daño de un lote o una vacuna; Ingeniería en Sistemas y en Computación para el desarrollo y funcionamiento de software para la base de datos de diferentes proteínas y secuencia genómica del virus.

Para el desarrollo de una vacuna previa a las fases preclínica y clínicas se requieren especialidades en Inmunología, Microbiología y Virología, colaborando con áreas de especialidad en Genómica, Biología Molecular y Biotecnología debido a que previo al desarrollo se debe

identificar, secuenciar, analizar y cuantificar detalladamente el Genoma viral, identificar el código genético viral, mutaciones y estabilidad del ARN; la Bioinformática es de gran utilidad para evitar a los animales de experimentación y así poder identificar diferentes proteínas y genes de los microorganismos desde el software o diferentes bases de datos.

### a) Ética en la vacunación

Debe existir prioridad en las etapas de vacunación; se consideró en primera etapa al personal de salud porque son los que están directamente atendiendo a los pacientes COVID, en segunda se consideraron a las personas mayores de 60 años porque son los que tienen un riesgo elevado de hospitalización por la enfermedad y en seguida se avanza la campaña de personas mayores a menores de 50 a 59 años, 40 a 49 años y el resto de la población; la inmunidad colectiva es el hecho de aceptar la aplicación de la vacuna en tu turno para evitar la propagación del virus, se considera la colaboración en la distribución de vacunas de países de primer mundo para los de bajos recursos.

Al personal de salud se les aplica las vacunas más efectivas porque están tratando constantemente con los enfermos de COVID, y además para que exista mayor disponibilidad de otros servicios de salud.

Se deben respetar las etapas de vacunación; el hecho de no respetarla va en contra de la ley.<sup>55</sup>

### b) ¿Cómo la educación cambió por el efecto de la pandemia?

La escuela se considera un espacio para convivir, aprender, crear ideas, hacer diferentes actividades y conocer diferentes personas;

incluso se considera un gran apoyo para los padres que tienen hijos en la etapa de la niñez y así ellos puedan realizar sus actividades laborales mientras los hijos asisten a la guardería, maternal, kínder y primaria; pero gracias a la tecnología se ha podido continuar con las clases a distancia. Sin embargo, no todos los estudiantes tienen acceso a internet, ni a una computadora o bien una Tablet.

Muchos estudiantes no se adaptan fácilmente al aprendizaje en línea porque no tienen un espacio propio para poder concentrarse en su clase, la plática y la convivencia con los compañeros de la escuela o Profesores se convirtió completamente de forma virtual, por medio de correos electrónicos y mensajes de whatsapp principalmente; y también para varios Profesores la educación a distancia se transformó completamente en una fase de adaptación al manejo adecuado de plataformas virtuales para dar clase, dejar trabajos, realizar exámenes, comunicarse con los alumnos e igual eso les lleva más tiempo del que tienen asignado los Profesores para trabajar.

Y en Licenciaturas que requieren prácticas y aprendizaje presencial como las ciencias Biológicas, Ingenierías, Ciencias Físico-Matemáticas, y Artes es distinto; porque se pierde el objetivo de estas áreas de Licenciatura de aprendizaje presencial debido a que tienen sesiones prácticas.

### **b.1. Propiedad Intelectual de la educación a distancia**

Los Derechos de Autor tienen relación con las actividades académicas, tanto de forma presencial y el uso de aulas virtuales, internet y educación a distancia; los tipos de referencias que se deben utilizar durante la clase, los

métodos de enseñanza. Los Derechos de explotación son necesarios para adquirir información confiable de libros, artículos de internet, incluso ahora durante la Pandemia el uso de videoconferencias para dar clase, plataformas virtuales, además de la información mencionada anteriormente a través de Internet ha sido práctico para el trabajo de los Profesores, Estudiantes e Investigadores; y estos requerirán autorización de los Derechos de Autor.<sup>56</sup>

### **c) El impacto de las vacunas covid-19**

El objetivo del desarrollo de las vacunas COVID-19 fue para reactivar las actividades de forma presencial (como el regreso a clases, o la recuperación de la economía mundial).

En el aspecto del regreso a clases es indispensable estar todos vacunados por nuestra seguridad y estado de salud; debido a que muchas actividades escolares se requieren de forma presencial.

## **XIII DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

Al momento que se autorizaron las vacunas contra el COVID-19 se hicieron ensayos clínicos hasta fase 3 con 2 dosis y se evaluó una eficacia elevada en cuanto a la prevención de hospitalizaciones y muertes por la COVID-19, debido a que con el paso de los meses una vez probadas estas vacunas surgieron diferentes variantes de COVID-19 y por lo que disminuyó la eficacia de las vacunas que se autorizaron de emergencia, y al mismo tiempo se empezó a estudiar la combinación de vacunas y si se requería una 3ª hasta 4ª dosis o bien un refuerzo del esquema de vacunación; en las patentes que se describieron se observa la tecnología del desarrollo de las vacunas y las fases de los ensayos clínicos que se realizaron.

56 (OMPI, Informe sobre prácticas y retos en relación con actividades de educación a distancia y de investigación en línea)

Existen múltiples opiniones (Correa, 2021) (Peiro, Valcarcel, B, & Ortún Rubio, V, 2021) en contra de la Propiedad Intelectual de las patentes de vacunas para COVID-19 fundamentalmente se acusa a la industria farmacéutica fabricante de las vacunas, porque consideran egoísta y falta de moral el aprovechamiento de la situación de pandemia; además la utilización de fondos públicos para la investigación necesaria lo cual son aseveraciones peligrosas ya que en el caso de licencias obligatorias es evidente que pocas empresas, instituciones de investigación y unidades públicas de salud tienen la capacidad de fabricar la vacuna a gran escala, la transferencia de la tecnología necesaria de una planta a otra planta requiere el tiempo mayor a un año, y la validación y calificación de instalaciones requieren un tiempo equivalente por lo que desde el punto de vista técnico una licencia obligatoria es una solución poco viable.

Adicionalmente en el caso de las vacunas de COVID-19 encontramos una problemática con la estabilidad y almacenamiento de las vacunas que requieren instalación refrigerada, transporte refrigerado que desafortunadamente no en todos los países están disponibles; en resumen, puede ser que no sea agradable el pago de regalías por uso de una patente a las empresas propietarias de la misma, aunque en este caso existen varias razones por las cuáles la propiedad intelectual es necesaria:

1. Tecnología de fabricación complicada.
2. Distribución mediante cadena fría.
3. Tecnología previa.
4. Estudios clínicos costosos y amplios.
5. Alta inversión económica.
6. Regulación sanitaria específica.

7. Investigación preclínica compleja.
8. Mutaciones víricas.
9. Presiones políticas, económicas y sociales para obtener una solución tempranamente.

Más allá de la discusión moral es importante mantener reglas claras y políticas apropiadas para la reducción de las desigualdades sociales y económicas que se presentan en este caso y en todos los casos de salud; en el caso de la Propiedad Intelectual recordemos que las patentes tienen una vigencia de 20 años, con lo cual hoy en día disfrutamos de un buen número de alternativas terapéuticas genéricas, en corto plazo de medicamentos intercambiables biotecnológicos incluyendo vacunas y múltiples alternativas terapéuticas; aunque por otro lado continúa la controversia de las patentes de vacunas COVID-19 porque la patente del desarrollo tecnológico, formulación requieren de presupuesto por parte del gobierno a los investigadores, desarrolladores de patentes y a las empresas farmacéuticas provocando que varios países no cuenten con el acceso a vacunas (Peiró, González López, & Órtun Rubio, 2021), (González Merino & Castañeda Zavala, 2021).

Muchos autores describen en sus artículos que no están a favor que las tecnologías, desarrollos y formulaciones para diferentes vacunas tengan varias patentes debido a las inversiones económicas que se deben hacer a la industria farmacéutica y eso hace que los países desarrollados tengan el acceso fácil y rápido a las vacunas en comparación de los países con bajo desarrollo; y en cuanto a esta situación estamos a favor de sus opiniones por la parte de la distribución de vacunas en varios países que es muy precaria debido a la carencia de recursos económicos y gracias a eso pueden surgir nuevas variantes que

modifican el mecanismo de replicación viral y pueden ser muy agresivas o escapar inmunidad en personas completamente vacunadas; pero también estamos en contra porque ésta solución es poco práctica ante la inexistencia de los recursos tecnológicos humanos y biológicos para la realización de vacunas en otras plantas, recordemos, la seguridad de un

producto farmacéutico es crucial y se consigue a través de rigurosos protocolos de validación de procesos, la finalidad de sus descripciones es que ellos quieren que se liberen las patentes cuando el reglamento implica que finalmente todo desarrollo y formulación de cualquier medicamento debe tener derechos de patente.

VENTAJAS DEL DERECHO DE PATENTES	DESVENTAJAS DEL DERECHO DE PATENTES
Legalmente se deben de proteger las patentes de cualquier desarrollo, formulación y componente activo de medicamentos y vacunas.	La distribución y desarrollo de medicamentos y vacunas es más carente en países de bajos recursos en comparación de los países desarrollados y el derecho de propiedad intelectual en materia de patentes.
Todos los medicamentos y vacunas para que salgan del mercado deben cumplir con el derecho de patente.	La mala distribución de medicamentos y vacunas pueden ocasionar futuras variantes de COVID y las vacunas pueden perder efectividad tempranamente.

Es necesario dejar las discusiones económicas y políticas para pensar que es más importante el mantenimiento de la salud y seguimiento de las actividades educativas en nuestra sociedad.

Es claro que la pronta respuesta en la obtención de vacunas contra COVID-19 es un logro sin precedentes en la historia de la humanidad, cabe recordar que la vacuna para la viruela tomó 3 siglos en ser solucionada, hoy en día poco más de un año hemos vuelto a la normalidad.

#### XIV CONCLUSIONES

En el presente artículo se presentan las principales características biológicas y mecanismo de acción del virus causante de la enfermedad de SARS-CoV-2, su forma de acción, mecanismo de infección, estructura y generalidades más importantes. Así mismo

se presentaron las diferentes plataformas tecnológicas de las vacunas contra el virus COVID 19 y la forma en que las figuras de la propiedad intelectual se utilizan para la protección de los desarrollos tecnológicos realizados, somos consiente de la polémica que existe en torno a la existencia de las patentes de las vacunas, y se analizaron los aspectos principales a favor y en contra.

Se presento una narrativa de los principales aspectos regulatorios involucrados en la autorización del registro sanitario de las vacunas y se discutió sobre el regreso a la normalidad; en general concluimos que:

Las vacunas Anti-COVID han sido autorizadas y algunas aprobadas por la OMS para su distribución y uso de emergencia; por otro lado, la Unión Europea (UE) ha restringido

la autorización y uso de otras vacunas; y las patentes de las vacunas que actualmente se autorizaron y están aprobadas en el mundo se liberaron para la distribución a diferentes países y finalmente son vacunas que se seguirán evaluando a través de los años, debido a que actualmente la mayoría de las vacunas que se han aplicado son de dos dosis, a excepción de la vacuna CanSino Biologics y Janssen; y debido a que las dos dosis pierden efectividad 6 meses después de la aplicación y frente al surgimiento de nuevas variantes se requirió la necesidad de refuerzos de la vacuna del SARS-CoV-2.

Existe una probabilidad media de que cada año surgirán diferentes variantes; quizá puedan ser de menor o mayor preocupación.

Para que una vacuna resulte efectiva se debe seguir con los protocolos de Bioseguridad que recomiendan las autoridades de salud, y para que el Sistema Inmunológico desarrolle los anticuerpos y células de memoria debe trabajar correctamente y por esa razón es importante tratar de tener un estilo de vida saludable (comer sanamente, practicar actividad física al menos 3 veces por semana con sesiones de 30 minutos, dormir por lo menos 7 horas, principalmente); aunque en personas con enfermedades crónico-degenerativas se ha visto que la respuesta Inmunológica frente a las vacunas ha sido disminuida.

Finalmente, las vacunas han demostrado una elevada efectividad para evitar el colapso de hospitalizaciones por la enfermedad COVID-19, y así poder retomar la educación de forma presencial y reactivar la economía de varios negocios.

Al momento de finalizar este artículo de opinión el mundo avanza lentamente hacia la nueva normalidad, con olas de COVID 19 que

poco a poco son menos mortales pero igual de contagiosas.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

A.C., C. N. (s.f.). El papel del Farmacéutico y Personal de Farmacia ante Coronavirus COVID-19.

Acosta, B., & Naranjo, M. (2022). Una panorámica sobre patentes, vacunas y COVID-19. . Prometeica-Revista de Filosofía y Ciencias , 131-142.

AstraZeneca. (s.f.). Obtenido de Centro de Información de la vacuna COVID-19 : <https://www.azmed.com.mx/vacuna-covid-astrazeneca.html>

AstraZeneca México.(s.f.). Obtenido de ¿Cómo funciona la vacuna contra COVID-19?: <https://www.facebook.com/168415820161183/videos/411066543407062/>

BBC News. (s.f.). Obtenido de China aprueba la primera patente de una vacuna para el Coronavirus .

BBC News Mundo. (s.f.). Obtenido de Vacuna contra COVID-19 en Reino Unido como primer país en probar la vacuna de Pfizer y Biontech: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-55159654>

Bermudes. (2021). United States Patente n° 10,973,908.

Canals, L. ., (2021). Revisión del concepto de inmunidad poblacional, a propósito de la epidemia COVID-19 y del desarrollo de vacunas. Scielo .

CDC. (1 de abril de 2022). Obtenido de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: <https://espanol.cdc.gov/>

coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Moderna.html

CDC. (4 de abril de 2022). Obtenido de Centro de Control y Prevención de Enfermedades: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/index.html>

Cevallo, M. Á. (s.f.). ¿Cómo ves? UNAM Revista digital. Obtenido de <http://www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/276/dosis-adicional-de-la-vacuna-contr-la-covid-19-si-o-no>

Cevallos, M. Á. (2020). Nuevo Coronavirus. La epidemia . ¿Cómo ves? UNAM, 8-13.

CNN Salud. (2021 ). Obtenido de Una por todas las variantes del nuevo Coronavirus identificadas hasta el momento : <https://cnnespanol.cnn.com/2021/06/23/todas-variantes-covid-19-identificadas-orix/>

COFEPRIS . (s.f.). Obtenido de Guía para modificaciones a las condiciones del registro sanitario : [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/525238/Gu\\_a\\_de\\_Modificaciones\\_de\\_Vacunas.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/525238/Gu_a_de_Modificaciones_de_Vacunas.pdf)

Comisión Europea . (s.f.). Obtenido de Vacunas seguras contra la COVID-19 para la población Europea: [https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans\\_es](https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_es)

Company Company, C., & Priede, C. J. (2011). Manual de Gramática Histórica. Ciudad de México: Primeros 100 años.

Convención de Inspección Farmacéutica. (s.f.). Obtenido de Notas explicativas para los fabricantes farmacéuticos sobre la preparación del Archivo Maestro en el Sitio: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/180174/anexositemasterfile.pdf>

Convención de Inspección Farmacéutica Régimen de Cooperación de la Inspección Farmacéutica. (s.f.). Obtenido de Guía para las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos (Anexos): [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/180173/anexo20PIC\\_.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/180173/anexo20PIC_.pdf)

Coronavirus. ¿Cómo aumenta la capacidad de infección del SARS-COV-2 con cada nueva variante? (s.f.).

Correa, J. (2021). Acceso a vacunas contra el COVID-19: el impacto de las patentes. Pensar en Derecho , 123.

Csiszovski, e. a. (2021). London Patente n° 10,973,909.

Csiszovszki. (2021). Inglaterra Patente n° 10,973,909.

Diario Oficial de la Federación. (s.f.). Obtenido de Programa de Precalificación para Medicamentos y Vacunas de la Organización Mundial de la Salud : [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5555923&fecha=29/03/2019](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5555923&fecha=29/03/2019)

Díaz, Q. J. (2021). Vacunas contra la COVID-19 y aparición de variantes del SARS-COV-2. Reflexionando sobre el caso de México . Scielo

Dynavax. (2021). Emeryville, California Patente n° 178396.

El tiempo . (13 de enero de 2022). Obtenido de <https://www.eltiempo.com/salud/omicron-estudios-determinan-la-eficacia-de-las-vacunas-contr-la-variante-644640>

Farmazine . (s.f.). Obtenido de Patentes de composición y su vinculación con su registro sanitario : <https://farmazine.mx/articulos/patentes-de-composicion-y-su-vinculacion-con-el-registro-sanitario>

Farmazine . (s.f.). Obtenido de Los Diseños Industriales y su importancia en la Industria Farmacéutica : <https://farmazine.mx/articulos/los-disenos-industriales-y-su-importancia-en-la-industria-farmaceutica>

Filosóficas, I. d. (Dirección). (2021). Ética y Vacunación [Película].

Food and Drug Administration (FDA). (s.f.). Obtenido de Autorización del uso de emergencia de la vacuna contra COVID-19 de Pfizer-Biontech para prevenir la COVID-19: <https://www.fda.gov/media/144625/download>

Fuentes, A. R. (2021). Características de la enfermedad por Coronavirus 2019: una revisión de literatura emergente. . Med Wave Revista Biomédica .

Fuentes. J, P. M. (s.f.). Genobiósidos N- y S- Funcionalizados y precursores Químicos. . Síntesis del Tiourienti-y Tetrasacáridos . Sevilla, España .

Glanville. (2021). Estados Unidos Patente n° 10,953.

Gobierno de México. (s.f.). Obtenido de Permiso de venta y distribución de Productos Biológicos y Hemoderivados : [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/584747/Gu\\_a\\_usuarios\\_para\\_liberacion\\_de\\_lotes.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/584747/Gu_a_usuarios_para_liberacion_de_lotes.pdf)

Gobierno de México . (s.f.). Obtenido de Guía técnica para la aplicación de la vacuna inactivada de células VERO SINOVAC .

Gobierno de México . (s.f.). Obtenido de Cómo proceder ante un resultado fuera de especificaciones para la liberación de lote de producto biológico: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/338521/Proceso\\_por\\_Fuera\\_Especificaciones.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/338521/Proceso_por_Fuera_Especificaciones.pdf)

Gobierno de México . (s.f.). Obtenido de Guía para el registro de Medicamentos .

Gobierno de México . (s.f.). Obtenido de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización : [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/287240/ESAVI\\_2014.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/287240/ESAVI_2014.pdf)

Gobierno de México . (s.f.). Obtenido de México participará en COVAX para facilitar la obtención de vacunas contra COVID-19 : <https://www.gob.mx/sre/prensa/mexico-participara-en-covax-facility-para-la-obtencion-de-vacunas-contra-covid-19>

González Merino, A., & Castañeda Zavala, Y. (2021). Propiedad Intelectual en época de SARS-COV-2 (COVID-19). La disyuntiva entre lo privado y el bienestar social. Sociología , 183-218.

Guía Tripartita Armonizada (ICH). (s.f.). Obtenido de Calidad de productos Biotecnológicos, Pruebas de estabilidad de productos Biotecnológicos/ Biológicos Q5C: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163167/Q5C\\_Guideline\\_esp.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163167/Q5C_Guideline_esp.pdf)

He, e. a. (2021). CA US Patente n° 10,906,944.

Inmunoprevenibles, D. d. (28 de febrero de 2021). Ministerio de Salud Argentina. Obtenido de [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-03/manual-vacunador-sinopharm\\_12-3-2021.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-03/manual-vacunador-sinopharm_12-3-2021.pdf)

ISO 9001. (s.f.).

ISO 9001. Sistemas de Gestión de Calidad. Requisitos. (2015).

Jackson, A. L., Anderson, E. J., Eaphael, N. G., Roberts, P. C., & Makhene, M. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-COV-2.

Laura, G. S. (2016). De los Corales a los rascacielos . ¿Cómo ves? Química , 42-45.

New York Times . (4 de abril de 2022). Obtenido de <https://www.nytimes.com/es/2022/04/04/espanol/segundo-refuerzo-covid.html>

OMPI. (s.f.). Obtenido de Informe sobre prácticas y retos en relación con actividades de educación a distancia y de investigación en línea.

OMPI. (s.f.). OMI. Obtenido de Informe sobre prácticas y retos en relación con actividades de educación a distancia y de investigación en línea: [https://www.wipo.int/edocs/mdocs/copyright/es/sccr\\_39/sccr\\_39\\_6.pdf](https://www.wipo.int/edocs/mdocs/copyright/es/sccr_39/sccr_39_6.pdf)

OMS.(s.f.)Obtenido de la vacuna e Inmunización: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-whata-isvaccination?adgroupsurvey=%7badgroupsurvey%7d&gclid=EAIaIQobChMI8cmZm>

O'Neill, L. (13 de septiembre de 2021). BBC News . Obtenido de <https://www.bbc.com/mundo/noticias-58544894>

Organización Mundial de la Propiedad Intelectual . (s.f.). Obtenido de Consideraciones en torno a la Propiedad Intelectual, la innovación, el acceso y la COVID-19 : [https://www.wipo.int/about-wipo/es/dg\\_gurry/news/2020/news\\_0025.html](https://www.wipo.int/about-wipo/es/dg_gurry/news/2020/news_0025.html)

Organización Mundial de la Salud . (s.f.). Obtenido de Directrices sobre la evaluación y estabilidad de las vacunas : [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163169/Annex\\_3\\_WHO\\_TRS\\_962-3\\_ES\\_REV.PDF](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163169/Annex_3_WHO_TRS_962-3_ES_REV.PDF)

Organización Mundial de la Salud . (21 de septiembre de 2021). Obtenido de OMS : [https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-](https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know?fbclid=IwAR3RvGXe9hS4WeqOG0gPb2D8bemCaCvC97pARrLoFLPh1ToHMBIpfafRa_I)

[what-you-need-to-know?fbclid=IwAR3RvGXe9hS4WeqOG0gPb2D8bemCaCvC97pARrLoFLPh1ToHMBIpfafRa\\_I](https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know)

Organización Mundial de la Salud . (9 de diciembre de 2021). Obtenido de OMS : <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>

Organización Mundial de la Salud . (23 de febrero de 2022). Obtenido de OMS: [https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know?gclid=EAIaIQobChMIk8OkwKzV9AIVwUQRCh0zXAXQEAAAYASAAEgKJ6\\_D\\_BwE](https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know?gclid=EAIaIQobChMIk8OkwKzV9AIVwUQRCh0zXAXQEAAAYASAAEgKJ6_D_BwE)

Organización Mundial de la Salud . (16 de marzo de 2022). Obtenido de OMS : <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>

Organización Mundial de la Salud. (7 de mayo de 2021). Obtenido de OMS: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>

Organización Mundial de la Salud. (21 de enero de 2022). Obtenido de OMS: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>

Organización Mundial de la Salud . (16 de marzo de 2022). Obtenido de [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMIo5mDIN7R9wIV8gl9Ch0LIgSSEAAAYASAAEgL5Nfd\\_BwE](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMIo5mDIN7R9wIV8gl9Ch0LIgSSEAAAYASAAEgL5Nfd_BwE)

- Pastrian, S. G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-COV-2). Mecanismos de patogénesis y respuesta inmune. *Int. Odontostomat*, 14.
- Peiro, S. G., Valcarcel, B, & Ortún Rubio, V. (2021). ¿Es la solución liberar las patentes de las vacunas COVID? The conversation.
- Peiró, S., González López, V., & Órtun Rubio, V. (2021). ¿Es la solución liberar las patentes de las vacunas COVID? The conversation.
- Pompo, M. L. (2008). Regulación de Productos Biológicos y Biotecnológicos en Latinoamérica y el Caribe .
- Quiang, e. a. (2021). Beijing Patente nº 087957.
- Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica . (s.f.). Obtenido de Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía de Preparación de una solicitud de registro sanitario: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Requisitos-armonizados-Red-PARF-Vacunas.pdf>
- Risco, A. L., León Risco, K., & Llamó Hoyos, G. (s.f.). Bases Moleculares de la Patogénesis del COVID-19 y estudios in-silico de posibles tratamientos farmacológicos .
- Robert. (2021). Estados Unidos Patente nº 10,975,139.
- Robert, e. a. (2021). United States Patente nº 10,975,139.
- Rule. (2021). Bureau Patente nº 156267 A1.
- Salud, O. M. (20 de mayo de 2009). Instrucciones para el almacenamiento y transporte de muestras de casos de humanos y animales sospechosos o confirmados y aislamientos del virus de gripe A(H1N1) .
- Salud, S. d. (s.f.). Automuestreo para la liberación de Productos Biológicos .
- Sánchez Romero, M., García Lechuz Moya, J., González López, J., & Orta Mira Nieves . (2019). Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras de laboratorio de Microbiología Clínica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* , 127-34. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-recogida-transporte-procesamiento-general-muestras-S0213005X17303907>
- Santos, S. N., & Salas, Coronado, R. (2020). Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. . *Med Wave*.
- Saudani, J. (7 de abril de 2022). National Geographic . Obtenido de [https://www.nationalgeographic.com/es/ciencia/xe-nueva-variante-covid-19-que-preocupa-a-oms\\_18126](https://www.nationalgeographic.com/es/ciencia/xe-nueva-variante-covid-19-que-preocupa-a-oms_18126)
- Scientific, T. F. (2020). Fisher scientific . Obtenido de Recipiente de congelación “Mr.Frosty”: <https://www.fishersci.es/shop/products/mr-frosty-freezing-container/11315674>
- Secretaría de Salud. COFEPRIS. (s.f.). Obtenido de Titulares de Registro de Medicamentos: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163173/FICHA\\_TECNICA.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163173/FICHA_TECNICA.pdf)
- Secretaría General de Salud, Diario Oficial de la Federación . (s.f.). Obtenido de Ley General de Salud en materia de Medicamentos de tipo Biológico .

- Shiao. (2021). Canada Patente nº 10.973,910. 2.5(United States Patente nº 10,973,908, 2021)
- Shiao, e. a. (2021). Montreal C.A Patente nº 10,973,910. 2.6 (CA US Patente nº 10,906,944, 2021)
- Smith, e. a. (2021). Gaithersburg Patente nº 10, 953. 2.7 (Bureau Patente nº 156267 A1, 2021)
- Sputnik V. (s.f.). Obtenido de The first registred COVID-19 vaccine. Proven Human Adenoviral Vector Technology. Vaccine. General Information. 2.8 (Emeryville, California Patente nº 178396, 2021)
- Sputnik V the first registered COVID-19 vaccine proven human adenoviral vector technology. (s.f.). Obtenido de <https://sputnikvaccine.com/esp/about-vaccine/> 2.9 (Moscow Patente nº 000591, 2021)
- Vaccines.gov. (s.f.). Obtenido de Vacunarse lo protege a usted y a su familia. Tipos de Vacunas : <https://www.hhs.gov/inmunizacion/basicos/tipos/index.html> 2.1.1 (Beijing Patente nº 087957, 2021)

### Referencias Imágenes

- World and Health Organization . (s.f.). Obtenido de Vacunas aprobadas contra COVID-19 por la OMS: <https://www.who.int/es/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>
- World and Health Organization. (2020 ). Obtenido de Seguimiento de las variantes del SARS-COV-2: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-COV-2-variants>
- Zubcova. (2021). Moscow Patente nº 000591.
- 3.1. Anthony León Risco, Kevyn León Risco, Gaby Llamo Hoyos. Bases Moleculares de la Patogénesis del Covid-19 y estudios in-silico de posibles tratamientos farmacológicos [Internet]. 2020 [citado 19 julio 2020]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312021000200417&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000200417&lng=es&nrm=iso)
- 3.2. Coronavirus: ¿Cómo aumenta la capacidad de infección del SARS-COV-2 con cada nueva variante? [Internet]. 2020 [citado 19 julio 2020]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-56348856>

### Patentes

- 2.1 (Gaithersburg Patente nº 10, 953, 2021)
- 2.2 (United States Patente nº 10,975,139, 2021)
- 2.3 (Montreal C.A Patente nº 10,973,910, 2021)
- 2.4 (London Patente nº 10,973,909, 2021)