

CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

SISTEMA DE FONDOS

IMPRESIÓN DE SOLICITUD

Fondo: C0003

Convocatoria: C0003-2012-01

Solicitud:
000000000178005Modalidad:
A1Estado de Solicitud: Aprobada / En
FormalizaciónPrograma
Institucional:

Evaluación y desarrollo de fármacos reguladores de la inflamación.

Datos Generales de la Propuesta

Título:	Determinación del mecanismo y posología del Matrikel en un modelo de CIA
Registró en otra convocatoria:	S
Convocatoria:	C003-2009-01
Registro Nacional de Instituciones y Empresas:	Si
Número de RENIECyT:	1108
Institución:	ASPID, S.A DE C.V.
Áreas PECyT:	Diseño de productos de alto valor agregado y procesos avanzados de manufactura
Tipo de investigación:	02 - Aplicada
Áreas de conocimiento:	Medicina y Salud
Áreas de desarrollo:	Salud
Demandas Específicas:	
Fecha de Alta:	31/01/2012 11:28:21
Fecha de Envío:	09/03/2012 05:39:38

Breve Descripción:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por inflamación articular crónica y cuya prevalencia en población mexicana es del 0.3%. Los pacientes que padecen esta enfermedad cursan con dolor crónico y discapacidad. La AR tiene un impacto significativo en la calidad de vida de estos pacientes, no sólo en el ámbito de la salud, sino en el social y económico ya que se asocia al incremento en los costos del tratamiento. Como resultado del progreso de la enfermedad, muchos de los pacientes son incapacitados en sus empleos y dependen del estado para obtener los servicios de salud y seguridad social, produciendo un incremento en el presupuesto destinado a servicios de atención a la salud. Cabe mencionar que la tasa de mortalidad, en estos pacientes es mayor cuando se compara con la de la población general y que la incidencia de nuevas infecciones es de 17/100 pacientes por año, de las cuales las más frecuentes son las del tracto respiratorio superior, las de la piel, tracto urinario y herpes zoster, asociadas en el 95% de los casos al tratamiento de metotrexato y esteroides, cifra que se incrementa con el uso de terapias biológicas, sin tomar en cuenta la etnicidad, el bajo nivel educacional, la sobrepoblación y el inadecuado acceso a los cuidados médicos. Por ello, en la última década muchas de las investigaciones de la industria farmacéutica mundial se han enfocado al desarrollo de estrategias terapéuticas costo-efectivas para el tratamiento de enfermedades crónicas, particularmente de la AR. Para nuestro país, el desarrollar nuevos medicamentos para el tratamiento de la AR, se traduce en una necesidad imperiosa si consideramos que nos encontramos limitados a la adquisición, no sólo de los medicamentos convencionales, sino peor aún, de las terapias biológicas que resultan excesivamente onerosas. Durante la última década, una de las líneas de investigación que llevamos a cabo contempla el empleo de proteínas de matriz extracelular modificadas en la regulación de la inflamación, tema del que se deriva la actual propuesta. En estudios preliminares en un modelo de artritis inducida por colágeno (CIA), se evaluó el efecto de la aplicación subdorsal de la colágena polimerizada tipo I, o su combinación con

matricinas (Matrikel). El análisis clinimorfológico mostró que los tratamientos a base de colágena polimerizada tipo I o de Matrikel con o sin metotrexato regularon negativamente la inflamación y la destrucción articular vs. Placebo ($p < 0.05$). El análisis histológico demostró que en el grupo con CIA la erosión ósea, el pannus y la degradación del cartilago articular era intensa y correlacionaba con el grado de inflamación. Mientras que los ratones tratados con colágena polimerizada tipo I o Matrikel con o sin metotrexato presentaban una arquitectura tisular normal, mientras que los ratones bajo tratamiento de metotrexato presentaban una arquitectura tisular con infiltrados inflamatorios, fibrosis y presencia de cuerpos hialinos. La colágena polimerizada tipo I y el Matrikel modularon las proporciones de células Th1, Treg y Th17 sin producir modificación de las Th2. Conduciendo, la colágena polimerizada tipo I y el Matrikel ejercieron un efecto antiinflamatorio inhibiendo el daño articular en el modelo de CIA sin producir eventos adversos. Los resultados anteriores sugieren que estas moléculas podrían estar actuando como tolerágenos. Metodología El estudio contemplará la evaluación del Matrikel preparado en 3 proporciones distintas de derivados peptídicos de colágena y elastina (matricinas) / colágena polimerizada tipo I (1.0 / 9.0, 1.5 / 8.5 y 3.0 / 7.0). Para ello, se emplearán 55 ratones machos de la cepa DBA1/Holas de 8 semanas de edad. Las aplicaciones de los medicamentos serán semanales durante 6 semanas, iniciando los tratamientos dos semanas después de la aplicación del refuerzo. Cinco animales de cada uno de los grupos, serán sacrificados en la sexta y la décimo tercera semanas con el fin de obtener, el tejido articular y las células del bazo, para valorar infiltrado inflamatorio, las poblaciones celulares predominantes, expresión de citocinas y el recambio de la matriz extracelular. Se obtendrán las patas de cada sacrificio, se fijarán, cortarán y teñirán por la técnica de HyE y PAS. En estos mismos tejidos se determinará la presencia de IL-17, SDF-1, Foxp3 e IDO por medio de la técnica de inmunoperoxidasa. Se obtendrán las células mononucleares del bazo y se teñirán con los anticuerpos mencionados anteriormente para ser evaluadas por citometría de flujo.

Objetivo General:

Objetivo general: Evaluar si la aplicación subcutánea dorsal del Matrikel es capaz de modificar la progresión de la artritis inducida por inyección de colágena en roedores. El efecto se determinará a nivel clínico, histológico y molecular comparando los resultados con el tratamiento estándar de oro: el Metotrexato. Objetivos secundarios Determinar que proporción de matricinas con colágena polimerizada tipo I tendrá mejor efecto para modificar la progresión de la artritis inducida por inyección de colágena (Matricinas / Colágena polimerizada: 1.0 / 9.0, 1.5 / 8.5 y 3.0 / 7.0) a través de evaluar: ¿ Clinimétricamente la eficacia terapéutica del Matrikel (grosor de la patas, peso, temperatura, grado de artritis, etc.). ¿ Histológicamente la arquitectura tisular de la cavidad articular y si existen modificaciones de la matriz extracelular en la articulación de los ratones con CIA. ¿ Inmunohistoquímicamente la presencia de IL-17, IL-10, Foxp3 e IDO, en el tejido articular. ¿ Por citometría de flujo la presencia de células Th1 (CD4+/CD14-/IFN-gamma+); Th2 (CD4+/CD14-/IL-4+); Th17 totales (CD4+/CCR6+/IL-17+); Tregs (CD4+/CD127low/FOXP3+); Tregs (CD8+/CD28-/Foxp3+), Bregs (CD19+/CD5+/IL-10+) y CDregs (CD123+/CCR6+/IDO+) las células del bazo de los ratones.

Resultados Esperados:

Se determinará la proporción más efectiva del Matrikel para la modificación de la progresión de la artritis. Se elucidará si esta nueva opción terapéutica induce la tolerancia periférica mediada por células Tregs, Bregs y/o DCregs y proporcionará resultados sólidos para la aprobación de protocolos clínicos de fase I. Obtención de un biofármaco único en el mundo, para el tratamiento de la AR y otras enfermedades inflamatorias, que no produce efectos adversos y de costo menor, comparativamente a las bioterapias actuales. Se iniciará la apropiabilidad de los resultados obtenidos mediante el registro de la propiedad intelectual, el desarrollo de una patente mexicana y patentes PCT.

Periodo de Ejecución (meses):

12

Palabras Clave:

Matrikel
-CIA
-Bioterapia

Descripción de la Propuesta

Antecedentes:	ORA-06502: PL/SQL: error : buffer de cadenas de caracteres demasiado pequeño numérico o de valor
Objetivos Científicos y Tecnológicos:	v:1 Evaluar si la aplicación subcutánea dorsal del Matrikel es capaz de modificar la progresión de la artritis inducida por inyección de colágena en roedores. El efecto se determinará a nivel clínico, histológico y molecular comparando los resultados con el tratamiento estándar de oro: el Metotrexato. Determinar si el Matrikel es un fármaco inductor de la tolerancia inmune periférica. Realizar el desarrollo tecnológico de un biofármaco regulador de inflamación. Obtener de una patente mexicana y PCT.
Descripción del Consorcio:	ASPID SA de CV desarrollará las formulaciones del biofármaco requeridas para el tratamiento de la artritis. El INCMNSZ desarrollará el modelo de CIA y evaluará la

	efectividad de los diferentes biofármacos.
Actividades:	Programa de actividades anual 1. Preparación del material. (Duración 2 meses). Durante esta etapa se solicitará los reactivos y animales necesarios para el desarrollo del modelo y procesamiento de las muestras y se estandarizarán los métodos de tinción celular. Se determinarán todas las evaluaciones cinimétricas. 2. Desarrollo del modelo (Duración 6 meses). En esta etapa se realizarán la tipificación de subpoblaciones celulares mediante FACS. Se obtendrán los tejidos que se teñirán con H&E y se realizarán las inmunohistoquímicas propuestas. 3. Análisis de resultados. (Duración 4 meses). En esta fase se reunirán todos los resultados de laboratorio y los datos cinimétricos y se presentarán para su discusión por los participantes del proyecto. También se prepararán informes y presentaciones de resultados preliminares en juntas y reuniones científicas. 4. Preparación del manuscrito para publicación (Duración 3 meses). Se discutirán los resultados finales entre los participantes del proyecto y se redactarán el/los manuscrito(s) que se deriven del proyecto. Se enviarán a publicación en revistas indizadas. Se llevará a cabo el trámite de las patentes.
Resultados:	Obtención de la patente de molécula y de uso del Matrikel (Patente PCT). Desarrollo de estudios clínicos fase I, II, III y IV, empleando el biofármaco de estudio (Matrikel) en el tratamiento de pacientes con AR. Obtención de un biofármaco único en el mundo para el tratamiento de la AR y otras enfermedades inflamatorias, que no produce efectos adversos y de costo menor comparativamente a los tratamientos actuales con biológicos.
Impactos:	Obtención de un biofármaco único en el mundo para el tratamiento de la AR y otras enfermedades inflamatorias, que no produce efectos adversos y de costo menor comparativamente a los tratamientos actuales con biológicos. a) Publicación de artículo(s) original (es) en revistas científicas con arbitraje estricto. Esperamos publicar nuestros resultados en la revista Arthritis & Rheumatism, que cuenta con el mayor factor de impacto en el área de Reumatología. b) Graduados de doctorado y maestría. El proyecto incorporará y permitirá la graduación de un alumno de doctorado. c) Presentación de trabajos arbitrados, en Congresos Científicos de reconocido prestigio. Los resultados se presentarán en al menos una reunión internacional y una nacional del área de Reumatología y/o Inmunología. d) Se determinará la proporción más efectiva del Matrikel para la modificación de la progresión de la artritis inducida por colágena. Se elucidará si esta nueva opción terapéutica induce la tolerancia periférica por células Tregs, Bregs o DCregs. e) Se iniciará la apropiabilidad de los resultados obtenidos mediante el registro de la propiedad intelectual, el desarrollo de una patente mexicana y patentes PCT. Acciones encaminadas a la explotación de los resultados del proyecto Desarrollo de estudios clínicos fase I, II, III y IV, empleando el biofármaco de estudio (Matrikel) en el tratamiento de pacientes con AR.

Impactos para la sociedad

Impacto Cualitativo	
Impacto Tecnológico:	Obtención de un fármaco de molécula nueva derivado de un desarrollo biotecnológico único en el mundo, para el tratamiento de la AR, que no produce efectos adversos y de costo menor comparativamente a los tratamientos actuales con biológicos.
Impacto Económico:	El Matrikel podría ser administrado a toda la población que lo requiriese, sin menoscabar el presupuesto destinado al sector salud para el tratamiento de la AR y otras enfermedades inflamatorias.
Impacto Científico:	Se determinará la eficacia de un compuesto biotecnológico nuevo y su posible participación como un tolerágeno.
Impacto Social:	La administración de Matrikel produciría un impacto social al limitar las discapacidades físicas que afectan a los pacientes con AR y en consecuencia repercutiría favorablemente en el mercado laboral y productivo del país.
Impacto Cuantitativo	
Impacto Tecnológico:	Desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas.
Cantidad:	3
Medida:	Molécula
Impacto Económico:	Disminuiría el costo de tratamiento por paciente, ya que al no producir efectos adversos y al ser un medicamento eficaz podría decrementar la dosis de metotrexato, otros FARMES y AINES y en consecuencia los tratamientos para los efectos adversos.
Cantidad:	60

Medida:	por ciento
Impacto Científico:	Determinación de los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad.
Cantidad:	2
Medida:	manuscrito
Impacto Social:	Reincorporaría a los pacientes a la vida laboral y cotidiana. Mejoraría la calidad de vida.
Cantidad:	80
Medida:	por ciento
Entidades Federativas Mexicanas:	Aguascalientes , Baja California , Baja California Sur , Campeche , Chihuahua , Chiapas , Coahuila , Colima , Distrito Federal , Durango , Estado de México , Guerrero , Guanajuato , Hidalgo , Jalisco , Michoacan , Morelos , Nayarit , Nuevo León , Oaxaca , Puebla , Queretato , Quintana Roo , Sinaloa , San Luis Potosi , Sonora , Tabasco , Tamaulipas , Tlaxcala , Veracruz , Yucatan , Zacatecas
Union Europea:	
Descripción de Impacto Geográfico:	Seña un medicamento cuya factibilidad de uso se extendería no solo a la república mexicana, sino a nivel mundial.

Instituciones Participantes

Secuencia:	1
Caracter de la Organización:	Privada
Tipo de Organización:	Small and Medium Enterprise
Nación de Origen:	México
Nombre o Razón Social:	ASPID, S.A DE C.V.
Clave Organización:	001525000000000 -
Montos requeridos (pesos):	\$.00
Tiempo de ejecución (meses):	12
Describe actividades a desarrollar:	Desarrollo tecnológico del fármaco inyectable. Preparación del vehículo o placebo, así como las combinaciones del Matrikel en forma ciega para el desarrollo del proyecto. Promover la investigación de desarrollos biotecnológicos.
Entregables comprometidos:	Medicamento y placebo etiquetados con claves para desarrollar el estudio de forma ciega.
Descripción de la participación:	Desarrollo tecnológico del biofármaco y de los inyectables.
Calle:	BÉLGICA NO. 518
Número Exterior:	
Número Interior:	
Colonia:	PORTALES
Código Postal:	03300
Ciudad:	MEXICO
País:	MEX
Estado:	DF
Código Internacional:	00
Código País:	
Código Área:	
Número Telefónico:	55.25950970.135
Extensión:	
Código Internacional:	00
Código País:	
Código Área:	
Número Fax:	

Representante Legal:	
Representante legal:	NANTZIN MARTINEZ FLEISCHER
Correo Electrónico:	nantzin@aspid.com.mx
Teléfono:	55.25950970.135
Datos de contacto de esta institución participante:	
Nombre de Persona de Contacto:	JANETTE FURUZAWA CARBALLEDA
Dirección correo electrónico:	jfuruzawa@gmail.com
Número Telefónico:	54850765
Secuencia:	2
Caracter de la Organización:	Pública
Tipo de Organización:	Not Specified
Nación de Origen:	México
Nombre o Razón Social:	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
Clave Organización:	0002640000000000 -
Montos requeridos (pesos):	\$ 3,822,000.00
Tiempo de ejecución (meses):	12
Describe actividades a desarrollar:	Este proyecto es la continuación de un estudio previamente apoyado por el fondo (Fondo: C003, Convocatoria: C0003-2009-01, Solicitud: 114951, Modalidad: INPYM). Desarrollo del modelo murino con artritis y evaluación de la posología del matrikel incluyendo la clinimetría, histomorfología, inmunohistoquímica y citometría de flujo.
Entregables comprometidos:	Estrategia de apropiación de la propiedad intelectual de los resultados del proyecto tecnológico Obtención de la patente de molécula y de uso del Matrikel (Patente PCT). Descripción de los impactos y los beneficios del proyecto tecnológico Obtención de un biofármaco único en el mundo para el tratamiento de la AR, que no produce efectos adversos y de costo menor comparativamente a los tratamientos actuales con biológicos. a) Publicación de artículo(s) original (es) en revistas científicas con arbitraje estricto. Esperamos publicar nuestros resultados en la revista Arthritis & Rheumatism, que cuenta con el mayor factor de impacto en el área de Reumatología. b) Graduados de doctorado y maestría. El proyecto probablemente incorporará y permitirá la graduación de un alumno de doctorado. c) Presentación de trabajos arbitrados, en Congresos Científicos de reconocido prestigio. Los resultados se presentarán en al menos una reunión internacional y una nacional del área de Reumatología y/o Inmuno
Descripción de la participación:	Desarrollar el modelo de artritis temprana y establecida. Determinar el mecanismo de acción del matrikel, evaluar los efectos adversos. Determinar la eficiencia clínica del matrikel. Generar el material suficiente para sustentar una patente PCT y pub
Calle:	VASCO DE QUIROGA
Número Exterior:	15
Número Interior:	
Colonia:	SECCION XVI
Código Postal:	14000
Ciudad:	MEXICO
País:	MEX
Estado:	DF
Código Internacional:	00
Código País:	
Código Área:	
Número Telefónico:	55.55731127.
Extensión:	
Código Internacional:	00
Código País:	

Código Área:	Dato requerido
Número Fax:	Dato requerido
Representante Legal:	
Representante legal:	FERNANDO GABILONDO NAVARRO
Correo Electrónico:	fgab@quetzal.innsz.mx
Teléfono:	55.55731127.

Datos de contacto de esta institución participante:	
Nombre de Persona de Contacto:	JANETTE FURUZAWA CARBALLEDA
Dirección correo electrónico:	jfuruzawa@gmail.com
Número Telefónico:	54850766

Secuencia:	3
Caracter de la Organización:	Pública
Tipo de Organización:	Not Specified
Nación de Origen:	México
Nombre o Razón Social:	SECRETARIA DE SALUD / INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION
Clave Organización:	0001871180000000 -
Montos requeridos (pesos):	\$.00
Tiempo de ejecución (meses):	0
Describe actividades a desarrollar:	Histología del modelo murino. Inmunohistoquímica del modelo murino.
Entregables comprometidos:	Evaluación y análisis histomorfométrico de las patas de los ratones.
Descripción de la participación:	

Calle:	Av. México-Xochimilco
Número Exterior:	289
Número Interior:	
Colonia:	Arenal de Guadalupe
Código Postal:	14389
Ciudad:	México
País:	MEX
Estado:	DF
Código Internacional:	00
Código País:	Dato requerido
Código Área:	55
Número Telefónico:	59990838
Extensión:	Dato requerido
Código Internacional:	00
Código País:	Dato requerido
Código Área:	Dato requerido
Número Fax:	Dato requerido

Representante Legal:	
Representante legal:	Luis Guillermo Ibarra Ibarra
Correo Electrónico:	libarra@inr.gob.mx
Teléfono:	59990838

Datos de contacto de esta institución participante:	
Nombre de Persona de Contacto:	Fernando Edgar Kröttsch Gómez
Dirección correo electrónico:	kroted@yahoo.com.mx
Número Telefónico:	59990626
Responsables de la Propuesta	
DATOS DEL RESPONSABLE ADMINISTRATIVO	
Nombre:	NANTZIN
Apellido Paterno:	MARTINEZ
Apellido Materno:	FLEISCHER
Adscripción:	
Cargo:	
Calle:	BELGICA
Número Exterior:	518
Número Interior:	
Código Postal:	03300
Colonia:	PORTALES
Ciudad:	MEXICO
Estado:	DF
Delegación:	BENITO JUAREZ
Teléfono:	55.25950970
Extensión:	135
Fax:	
e-mail:	nantzin@aspid.com.mx
DATOS DEL RESPONSABLE TÉCNICO	
Nombre:	NANTZIN
Apellido Paterno:	MARTINEZ
Apellido Materno:	FLEISCHER
Calle:	BELGICA
Número Exterior:	0
Número Interior:	
Código Postal:	03300
Colonia:	PORTALES
Ciudad:	MEXICO
Estado:	DF
Delegación:	BENITO JUAREZ
Teléfono:	55.25950970
Extensión:	135
Fax:	
e-mail:	nantzin@aspid.com.mx
Pertenece al SNI:	NO
Edad:	65
Grado de estudios:	Especialidad
DATOS DEL RESPONSABLE LEGAL	
Nombre:	LAURA

Apellido Paterno:	RAMIREZ
Apellido Materno:	TELLEZ
Calle:	BÉLGICA NO. 518
Número Exterior:	0
Número Interior:	Dato req. Cédula
Código Postal:	03300
Colonia:	PORTALES
Ciudad:	MEXICO
Estado:	DF
Delegación:	BENITO JUAREZ
Teléfono:	55:25950970.108
Extensión:	108
Fax:	
e-mail:	iramirez@aspid.com.mx

Grupo de Trabajo

Usuario:	X_gfuruzawa21127
Nombre:	GUADALUPE JANETTE FURUZAWA CARBALLEDA
Grado Máximo de Estudios:	Doctorado
Campo de Conocimiento:	240000 - CIENCIAS DE LA VIDA
Disciplina:	241200 - INMUNOLOGIA
Subdisciplina:	241299 - OTROS
Especialidad:	INMUNOLOGIA CELULAR
Institución:	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
Usuario:	X_llorente8158
Nombre:	LUIS GUILLERMO LLORENTE PETERS
Grado Máximo de Estudios:	Doctorado
Campo de Conocimiento:	320000 - MEDICINA Y PATOLOGIA HUMANA
Disciplina:	320500 - MEDICINA INTERNA
Subdisciplina:	320509 - REUMATOLOGIA
Especialidad:	INMUNOLOGIA MOLECULAR, CELULAR Y HUMORAL
Institución:	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
Usuario:	
Nombre:	Fernando Edgar Kröttsch
Grado Máximo de Estudios:	Doctorado
Campo de Conocimiento:	240000 - CIENCIAS DE LA VIDA
Disciplina:	240700 - BIOLOGIA CELULAR
Subdisciplina:	240705 - CULTIVO DE TEJIDOS
Especialidad:	
Institución:	SECRETARIA DE SALUD / INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION

Cronograma de Actividades

Presupuesto Solicitado

Número de Etapa:	001
Descripción:	Evaluación del matrikel
Duración (meses):	12
Descripción de la Etapa:	Evaluar cual proporción de matrikel aplicada por vía subcutánea dorsal es más efectiva para modificar la progresión de la artritis inducida por inyección de colágena en ratones. El efecto se determinará a nivel clínico histológico y molecular comparando el resultado con el tratamiento estándar de los el MetDrexat
Descripción de la Meta:	Determinar la proporción de matricinas con colágena polimerizada tipo I que tenga mejor efecto en la progresión de la artritis inducida por inyección de colágena (Matricinas / Colágena polimerizada: 1.0 / 9.0, 1.5 / 8.5 y 3.0 / 7.0) a través de evaluar: Clínicamente la eficacia terapéutica del Matrikel (grasa de la patas, peso, temperatura, grado de artritis, etc.). Histológicamente la arquitectura tisular de la cavidad articular y si existen modificaciones de la matriz extracelular en la articulación de los ratones con CIA. Inmunohistoquímicamente la presencia de IL-17, Foxp3 e IDO en el tejido articular. Por citometría de flujo la presencia de células Th1 (CD4+/CD14-/IFN-gamma+); Th2 (CD4+/CD14-/IL-4+ ó IL-10+); Th17 totales (CD4+/CCR6+/IL-17+); Tregs (CD4+/CD127low/FOXP3+); Tregs (CD8+/CD28-/Foxp3+) y CDregs (CD123+/CCR6+/IDO+) las células del bazo de los ratones.
Descripción de la Actividad:	1. Preparación del material. Durante esta etapa se solicitará los reactivos y animales necesarios para el desarrollo del modelo y procesamiento de las muestras y se estandarizarán los métodos de tinción celular. Se determinarán todas las evaluaciones clínicas. 2. Desarrollo del modelo En esta etapa se realizarán la tipificación de subpoblaciones celulares mediante FACS. Se obtendrán los tejidos que se teñirán con H&E y se realizarán las inmunohistoquímicas propuestas. 3. Análisis de resultados. (Duración 6 meses). En esta fase se reunirán todos los resultados de laboratorio y los datos clínicos y se presentarán para su discusión por los participantes del proyecto También se prepararán informes y presentaciones de resultados preliminares en juntas y reuniones científicas. 3. Análisis de resultados. En esta fase se reunirán todos los resultados de laboratorio y los datos clínicos y se presentarán para su discusión por los participantes del proyecto También se prepararán informes y presentaciones de resultados preliminares en juntas y reuniones científicas. 4. Preparación del manuscrito para publicación. Se discutirán los resultados finales entre los participantes del proyecto y se redactarán el/los manuscrito(s) que se deriven del proyecto Se enviarán a publicación en revistas indexadas.
Productos de la Etapa:	Se determinará la proporción más efectiva del Matrikel para la modificación de la progresión de la artritis. Se elucidará si esta nueva opción terapéutica induce la tolerancia periférica y producirá resultados sólidos para la aprobación de productos clínicos de fase I. Obtención de un biológico único en el mundo para el tratamiento de la AR, que no produce efectos adversos y de costo menor, comparativamente a los tratamientos actuales. Obtención de la patente de molécula y de uso del Matrikel (Patente PCT) Publicación de artículo(s) original (es) en revistas científicas con arbitraje estricto

Desglose Financiero Propuesta

Presupuesto Solicitado

Etapa	Periodo	Tipo de Aportación	Tipo de Gasto	Centro	Importe
001	001	CONCURRENTES	CORRIENTE	Centros de Investigación	\$ 1,150,000.00

Justificación: Gasto corriente comprende los materiales y reactivos para el desarrollo del modelo de CIA (adquisición de ratones, adyuvantes y colágena tipo I, cajas con microislados, alimento agua estéril, así como del pago el mantenimiento de los mismos). Obtención y procesamiento de las muestras, tales como Anticuerpos (IL-4PE, IFN-gammaPE, IFN-gammaFITC, CD4PE, CCR6PE, CD127PE, CD14PE, IDOFITC, CD8FITC, CD8PeCys, IL-17APE, FoxP3PE), Cytotoxic/Perm, Gbi Plug, tubos de plástico de fondo redondo para citometría, BDFACSflow Sheath Fluid 20l, lymphprep Axis-Shield PCC AS Osi Norway, pipetas de 2, 5, 10 y 25 ml estériles empaquetadas individualmente, Tubos Falcón de 15 y 50 ml, cajas petri, jeringas de insulina, medio de cultivo RPMI-1640, albúmina micropipetas, puntas para micropipetas, guantes, placas, papelería, trámite de patente, medicamentos (matricinas y colágena polimerizada tipo I)

D).					
001	001	SOLICITADAS AL FONDO	CORRIENTE	Pasajes	\$ 35,000.00
Justificación: Asistir a d[] c[]gres[] internaci[]nales (FOCIS y Inmun[]l[]g[]a)					
001	001	SOLICITADAS AL FONDO	CORRIENTE	Regi de patentes y pr[]. inte.	\$ 45,000.00
Justificación: Trámite de la patente mexicana y PCT					
001	001	SOLICITADAS AL FONDO	CORRIENTE	Viatic[]	\$ 60,000.00
Justificación: Pag[]de inscripción, al[]amient[]y aliment[]s para asistir a d[] c[]gres[] internaci[]nales (FOCIS y de Inmun[]l[]g[]a)					
001	001	SOLICITADAS AL FONDO	INVERSION	Equip[]de cómput[]	\$ 32,000.00
Justificación: Se requiere de un equip[]de cómput[]que tenga suficiente capacidad y el pr[]grama de análisis FID[]					

FONDO		CONCURRENTE	OTRAS
Gast[]CC[]riente: \$ 140,000.00		Gast[]CC[]riente: \$ 1,150,000.00	Gast[]CC[]riente: \$
Gast[]Inversión: \$ 32,000.00		Gast[]Inversión: \$	Gast[]Inversión: \$
T[]tal: \$ 172,000.00		T[]tal: \$ 1,150,000.00	T[]tal: \$

Cronograma de Actividades

Pres[]p[]esto Aprobado

Desglose Financiero Prop[]esta

Pres[]p[]esto Aprobado

Etapas	Tipo de Aportación	Tipo de Gasto	R[]bro	Importe
001	APORTACIONES CONCURRENTES	GASTO CORRIENTE	Centr[] de Investigación	\$ 1,150,000.00
001	APORTACIONES FONDO	GASTO CORRIENTE	Pasajes	\$ 35,000.00
001	APORTACIONES FONDO	GASTO CORRIENTE	Regi de patentes y pr[]. inte.	\$ 45,000.00
001	APORTACIONES FONDO	GASTO CORRIENTE	Viatic[]	\$ 60,000.00
001	APORTACIONES FONDO	GASTO DE INVERSION	Equip[]de cómput[]	\$ 32,000.00
FONDO		CONCURRENTE	OTRAS	
Gast[]CC[]riente: \$ 140,000.00		Gast[]CC[]riente: \$ 1,150,000.00	Gast[]CC[]riente: \$.00	
Gast[]Inversión: \$ 32,000.00		Gast[]Inversión: \$.00	Gast[]Inversión: \$.00	
T[]tal: \$ 172,000.00		T[]tal: \$ 1,150,000.00	T[]tal: \$.00	

Aspectos Económicos

El pr[]yect[]es:

Continuaci[]	Pr[]yect[] 000000000114951	C[]av[]cat[]ia: C0003-2012-01
T[]tul[]	Determinaci[]n del mecanism[] y p[]s[][]ria del Matrikel en un m[]del[]de CIA	
Resp[]sable	X_nmartinez161322	NANTZIN MARTINEZ FLEISCHER

Descripción de la propuesta: Los modelos murinos de artritis inducida por colágena (CIA) son los más aceptados para valorar la patogenia y buscar blancos terapéuticos para la artritis reumatoide (AR), dado a que las similitudes son de un 80 a un 90% con las condiciones humanas, incluyendo genes de histocompatibilidad, erosión del cartilago y el pannus sinovial. La AR es una enfermedad autoinmune de origen desconocido, se manifiesta por la inflamación de las articulaciones, hiperplasia sinovial, fibrosis, degradación del cartilago articular y erosión del hueso subcondral. Dentro de los diversos tratamientos para el control de la inflamación y la progresión de la sinovitis crónica en la AR se incluyen los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) como el metotrexate; las inmunoterapias o terapias biológicas, todos ellos con efectos secundarios graves y poco tolerados dada a su gran toxicidad. Debido a lo anterior, la búsqueda de fármacos y estrategias terapéuticas que puedan tener un impacto benéfico en el desarrollo y progresión de la enfermedad se ha convertido en una de las prioridades del sector salud a nivel mundial.

Resultados Esperados: Con el modelo de toxicidad se pudo comprobar que no hubo daño a los órganos evaluados, ni toxicidad alguna. Con el modelo de artritis temprana se determinó que la incidencia de CIA fue del 100% al día 28. El análisis dinimorfométrico mostró que el mejor tratamiento fue el de la combinación de matricinas con colágena polimerizada tipo I seguido de la combinación de matricinas, colágena polimerizada tipo I y metotrexate, después el de colágena polimerizada tipo I, finalmente el de colágena polimerizada tipo I con metotrexate y el peor tratamiento fue el de metotrexate como monoterapia ($p < 0.05$).

Estrategia de innovación de la empresa: Ampliación del portafolio de productos para el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas

Explotación de los resultados del proyecto

Justifique, si aplica, la posibilidad de realizar un proceso de protección industrial derivado de los resultados del proyecto: Si

Mencione el número y modalidades de protección industrial que solicitará de obtener los resultados del proyecto: Patente de Molécula, de Forma Farmacéutica y de Indicación

¿La solicitud de protección industrial sería compartida con otros socios, ya sea empresas, IES o CI? Mencione para cada uno: No

En caso de que aplique, ¿realizará transferencia tecnológica derivado de los resultados del proyecto al interior de la empresa o corporativo en el que se encuentra? Detalle la transferencia: SI, con base los resultados se elaborará el producto final

Aspectos Técnicos

Orientación Competitiva de la Red

Descripción de la estrategia para la competitividad

EL BIOFÁRMACO ES UN INDUCTOR DE LA TOLERANCIA INMUNE PERIFÉRICA.

Alternativas previstas para generar valor agregado

DEFINIR Y PUNTUALIZAR EL MECANISMO DE ACCIÓN DEL MATRIKEL.

Descripción de la problemática enfrentada y solución del problema.

Dado a las características clínicas de la AR y a las propiedades que han mostrado el uso de matricinas (derivados

peptídicos de colágena y elastina) y colágena polimerizada tipo I podemos inferir que la mezcla de estas proteínas de matriz extracelular modificadas podría ser de gran utilidad modificando el curso y comportamiento de la inflamación así como el recambio de la matriz extracelular. Por lo tanto nuestro objetivo es evaluar el efecto regulador negativo de la inflamación de la mezcla de estas proteínas de matriz extracelular modificadas (Matrikel) en un modelo murino de CIA desde un punto de vista clínico, histológico y molecular.

Creación y/o generación de nuevos productos, procesos o plataformas tecnológicas.

DESARROLLO DE UN NUEVO BIOFÁRMACO INDUCTOR DE TOLERANCIA PERIFÉRICA CAPAZ DE REGULAR PROCESOS INFLAMATORIOS.

Alcances de los beneficios

Nombre o razón social

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN E INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

Establecer indicadores de medición que se relacionen con el alcance de los beneficios.

DETERMINACIÓN DE LA POSEOLOGÍA Y PROPORCIÓN MÁS EFECTIVA DEL MATRIKEL

Descripción funcional de las entidades involucradas.

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DEL MATRIKEL EN EL MODELO MURINO CON ARTRITIS

Monto de Inversión en la Red.

\$ 3,440.00

Tipo de Impacto del beneficio final económico.

Economico

Control del programa de trabajo del proyecto

Criterios de calidad y control en la ejecución del proyecto.

MONITOREO E INFORME DE AVANCE TÉCNICO

Frecuencia en la revisión del desarrollo del proyecto.

1 EVALUACIÓN

Evaluaciones e instrumentos considerados para monitorear los avances del proyecto.

NINGUNO

Identificación de riesgos y puntos críticos.

NINGUNO

Giro

Giro de la empresa

Clave Sector Industrial: 32 INDUSTRIA MANUFACTURERA DE MADERA, PAPEL, DERIVADOS DEL PETRÓLEO E INDUSTRIA QUÍMICA

Clave Subsector Industrial: 325 INDUSTRIA QUÍMICA

Clave Rama: 3259 FABRICACION DE OTROS PRODUCTOS QUÍMICOS

Clave Clase: 325999 FABRICACION DE OTROS PRODUCTOS QUÍMICOS

Área industrial del proyecto que aplica.

División: 0 Farmacéutica

Subdivisión: 010 Otros materiales, procesos y productos relacionados

Disciplinas Involucradas en el Proyecto:

Disciplina: 25 - Medicina Básica
26 - Medicina Clínica
27 - Ciencias de la Salud
28 - Biotecnología de la Salud

Documentos Anexos

Clave Anexo:

ANX00001

Descripción:
INFORMACIÓN DE LA EMPRESA
Descripción Archiv
Información de la empresa
ArchivAnex
C0003_000000000178005_43_2_2012C0003_2012_Anexo_I_Informacion_de_la_Empresa.pdf
Clave Anex
ANX00002
Descripción:
DESCRIPCIÓN DE LA PROPUESTA
Descripción Archiv
Protocolo
ArchivAnex
C0003_000000000178005_12_16_2012Matrikel_2012.pdf
Clave Anex
ANX00010
Descripción:
CARTA DE CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES
Descripción Archiv
Carta de cumplimiento
ArchivAnex
C0003_000000000178005_53_5_2012Adaracion_Credito_2787501_Respuesta.pdf
Clave Anex
ANX00010
Descripción:
CARTA DE CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES
Descripción Archiv
Carta de cumplimiento
ArchivAnex
C0003_000000000178005_63_5_2012Aclaracion_Credito_2787501.pdf
Clave Anex
ANX00010
Descripción:
CARTA DE CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES
Descripción Archiv
Carta de cumplimiento
ArchivAnex
C0003_000000000178005_73_5_2012generarReporteOpinion32d.pdf
Clave Anex
ANX00003
Descripción:
CARTA DE LIBERACIÓN
Descripción Archiv
Carta de liberación
ArchivAnex
C0003_000000000178005_33_2_2012Anexo_IV_Proyecto_178005.pdf
Clave Anex
ANX00004
Descripción:
INSTITUCIÓN VINCULADA
Descripción Archiv
Carta de capacidades

Archivo Anexo:
C0003_000000000178005_83_5_2012C0003_2012_Anexo_IV_Cometencias_y_capacidades_IES_o_CI-2.doc
Clave Anexo:
ANX00005
Descripción:
CARTA DE INTENCIÓN
Descripción Archivo:
Carta vinculación INCMNSZ
Archivo Anexo:
C0003_000000000178005_23_5_2012carta_vinculacion.pdf
Clave Anexo:
ANX00012
Descripción:
CARTA DE INTENCIÓN MAESTROS DOCTORES
Descripción Archivo:
Carta vinculación maestros doctores
Archivo Anexo:
C0003_000000000178005_93_6_2012Maestros_y_Doctores.JPG

CON FUNDAMENTO EN EL ARTÍCULO 14, FRACCIÓN VI, ARTÍCULO 18, FRACCIONES I Y II, Y ARTÍCULO 21 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA GUBERNAMENTAL, EL TIEMPO DE RESERVA DE LA PRESENTE INFORMACIÓN, QUE ES DE CARÁCTER CONFIDENCIAL, ES DE 10 AÑOS.



PROGRAMA DE ESTÍMULOS A LA INVESTIGACIÓN,
DESARROLLO TECNOLÓGICO E INNOVACIÓN



1	175652	3,764,991.20
2	175655	4,586,604.00
3	175662	4,576,550.70
4	175721	4,227,150.00
5	175730	1,674,208.00
6	175735	4,121,937.60
7	175770	8,126,250.00
8	175791	1,554,200.00
9	175795	1,330,000.00
10	175851	2,184,526.00
11	175872	3,839,256.80
12	175873	3,053,582.40
13	175898	2,685,756.90
14	175910	14,607,202.50
15	175943	6,771,875.00
16	175976	374,000.00
17	175990	1,999,350.00
18	176011	1,107,710.80
19	176012	1,083,542.80
20	176027	4,161,000.00
21	176029	8,327,804.70
22	176031	6,071,309.20
23	176116	5,124,784.80
24	176206	940,332.75
25	176285	3,331,148.40
26	176295	3,854,144.00
27	176328	3,273,159.75
28	176337	3,815,958.50
29	176386	176,248.82
30	176504	6,968,864.75
31	176525	1,620,150.00
32	176530	457,866.90
33	176752	3,134,776.83
34	176756	6,113,093.08
35	176759	2,146,600.00
36	176778	1,494,000.00
37	176909	556,305.60
38	177023	6,124,391.20
39	177132	8,996,614.93
40	177136	4,836,000.00
41	177289	408,000.00
42	177355	3,261,735.60
43	177371	2,574,500.00
44	177374	2,195,500.00
45	177377	963,360.00
46	177388	7,086,912.40
47	177394	2,177,119.20
48	177423	2,536,400.00
49	177471	2,554,000.00
50	177505	994,945.93

51	177514	3,591,766.51
52	177542	12,266,000.00
53	177580	1,323,518.40
54	177598	4,347,000.00
55	177642	5,897,169.65
56	177673	1,498,518.37
57	177696	2,715,360.00
58	177801	2,190,650.00
59	177815	2,085,830.49
60	177824	3,780,660.00
61	177825	6,279,931.40
62	177827	3,021,892.00
63	177875	3,470,400.00
64	177893	3,730,677.00
65	177896	1,167,266.70
66	177899	1,075,712.43
67	177944	10,270,216.40
68	177977	3,810,858.50
69	177992	589,500.00
70	178005	936,800.00
71	178035	9,997,993.00
72	178041	783,300.00
73	178105	6,559,732.15
74	178117	271,482.42
75	178136	2,359,772.52
76	178161	1,962,500.00
77	178169	1,930,500.00
78	178170	1,481,400.00
79	178211	3,047,563.86
80	178229	10,650,711.00
81	178262	1,729,200.00
82	178263	2,645,550.00
83	178272	3,770,726.95
84	178284	1,994,339.43
85	178287	3,060,783.00
86	178298	2,905,200.00
87	178299	3,748,662.50
88	178333	2,467,213.60
89	178361	1,363,300.00
90	178405	5,500,300.00
91	178416	638,566.50
92	178466	4,862,250.00
93	178479	7,555,590.00
94	178480	3,988,000.00
95	178548	4,000,000.00
96	178561	3,792,439.50
97	178571	924,513.25
98	178574	7,640,796.60
99	178579	2,294,000.00
100	178611	9,210,464.64

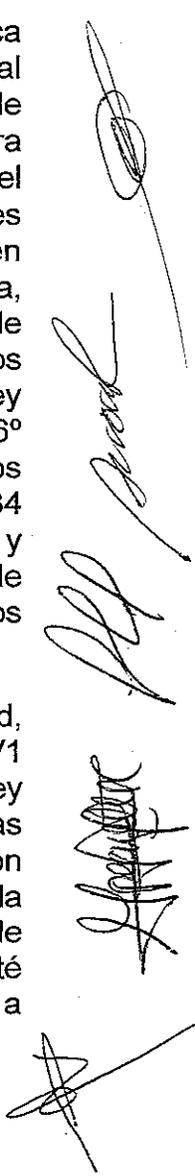
CONVENIO DE CONCERTACIÓN PARA LLEVAR A CABO UN PROYECTO, O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL CAMPO DE LA SALUD, EN ADELANTE "EL PROTOCOLO", QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN", EN ADELANTE "EL INSTITUTO", REPRESENTADO POR SU DIRECTOR GENERAL EL DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ; POR UNA SEGUNDA PARTE ASPID, S.A. DE C.V., EN SU CALIDAD DE PATROCINADOR, EN ADELANTE "EL PATROCINADOR", REPRESENTADO POR LA C. LIC. LAURA RAMÍREZ TELLEZ, CON LA INTERVENCIÓN DE UNA TERCERA PARTE, REPRESENTADA POR LA DRA. GUADALUPE JANETTE FURUZAWA CARBALLEDA, EN SU CALIDAD DE INVESTIGADORA RESPONSABLE EN ADELANTE "EL INVESTIGADOR", AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES, CONCEPTOS Y CLÁUSULAS:

DECLARACIONES

I. DECLARA EL INSTITUTO POR CONDUCTO DE SU DIRECTOR GENERAL:

I.1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, con criterios de gratuidad fundada en las condiciones socioeconómicas de los usuarios, sin que las cuotas de recuperación desvirtúen su función social, mediante la prestación de servicios profesionales de medicina, hospitalarios, de laboratorios y estudios clínicos y por ello realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º, 2, fracciones III, IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 7º fracción I; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y de los Artículos 3 fracciones I, II y XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

I.2. Que "EL INSTITUTO" realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en las disposiciones contenidas en el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud y Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud, el Manual del Comité Encargado de Vigilar el Adecuado Uso de los Recursos de Terceros Destinados a



Financiar Proyectos de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, mediante fondos externos que proporcionan los Patrocinadores; mediante la celebración de Convenios de Concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio del Instituto, sino que los administra conforme a lo establecido en la Ley de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, su propio Reglamento y la Ley de Institutos Nacionales de Salud, para financiar proyectos o protocolos de investigación.

I.3. Que los fondos externos o recursos que "EL INSTITUTO" percibirá de "EL PATROCINADOR" para la realización "EL PROTOCOLO" de Investigación Científica, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

I.4. Que la realización del Proyecto de Investigación se llevará a cabo, conforme a lo dispuesto en el Protocolo "DETERMINACIÓN DEL MECANISMO Y POSOLOGÍA DEL MATRIKEL EN UN MODELO DE CIA", en adelante "EL PROTOCOLO", el cual describe su naturaleza y alcance.

I.5. Que cuenta con las atribuciones suficientes para celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19, fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación.

I.6. Que el Instituto tiene su domicilio en la Calle de Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, en México D.F., con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

I.7. Que el Instituto cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

II. DECLARA EL PATROCINADOR POR CONDUCTO DE SU APODERADO.

II.1. Que su representada es una Sociedad Anónima constituida conforme a las Leyes de la República Mexicana, lo cual tiene constancia en la Escritura Pública número 36,143, de fecha 24 de junio de 1975, otorgada ante la fe del Licenciado Adolfo Contreras Nieto. Notario Público número 128 del Distrito Federal e inscrito en el Registro Público de Comercio, cuyo primer testimonio quedó debidamente inscrito en el Registro Público de Comercio en el Folio Mercantil número 116, foja 136, volumen 954 libro 3. Que habiendo sido constituida como Sociedad Anónima, posteriormente adoptó el régimen de Capital Variable como consta en la escritura número 3,357 del 24 de Junio de 1986, otorgada ante la fe del Licenciado Javier Palazuelos Cinta, Notario Público número 10 de Cuernavaca Morelos, e inscrito en



el Registro Público de Comercio, con el Folio Mercantil número 9015850 de fecha 17 de Noviembre de 1986.

Que cuenta con las facultades suficientes para la celebración de la presente la cual no le ha sido modificada, reformada o revocada de forma alguna y que consta en la escritura número 62,055, del 18 de agosto de 2006, otorgada ante la fe del licenciado Javier Ceballos Lujambio, Notario Público número 110 del Distrito Federal e inscrita en el Registro Público de Comercio bajo el folio mercantil 9015850 del 13 de septiembre de 2006.

II.2. Que el objeto social de su representada es la elaboración de material de curación y biofármacos en su división farmacéutica, el cual tiene constancia en la escritura indicada, descrita en el inciso anterior.

II.3. Que cuenta con las facultades suficientes para celebrar el presente Convenio, las cuales tienen constancia en la escritura pública, descrita en el inciso a), mismas que no le han sido revocadas, limitadas ni restringidas a la fecha.

II.4. Que su representada tiene interés en celebrar con "EL INSTITUTO" el presente Convenio de Concertación, para encomendarle la realización de "EL PROTOCOLO" conforme al proyecto correspondiente, en los términos que más adelante se señalan.

II.5. Que el domicilio de su representada se encuentra ubicado en Bélgica 518, Colonia Portales, CP 03300, México, D.F. y su Registro Federal de Contribuyentes es ASP750624QS1, mismo que señala para todos los efectos legales del Convenio.

II.6. Que su representada tiene pleno conocimiento que los fondos o recursos que aportará a "EL INSTITUTO" para la realización del Proyecto o Protocolo de Investigación, no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

III. DECLARA "EL INVESTIGADOR", POR SU PROPIO DERECHO.

III.1. Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio.

III.2. Que actualmente ejerce la profesión de Investigador en Ciencias Médicas "C", y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

Handwritten signatures and initials on the right margin of the page, including a large signature at the top, a signature in the middle, and initials at the bottom.

III. DECLARAN "AMBAS PARTES"

III.1. Que han negociado de buena fe los términos y condiciones del presente Convenio, a través de sus representantes debidamente acreditados, y que tienen pleno conocimiento de sus implicaciones jurídicas.

IV. DEFINICIONES:

IV.1. CONVENIO DE CONCERTACIÓN: Es el instrumento que se celebra entre "EL INSTITUTO" y "EL PATROCINADOR", de conformidad con las atribuciones que le confieren los artículos 9º. de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación, 3º fracción XI, 96, 100 fracción VI de la Ley General de Salud; 3º; 113; 114; 115; 116 y 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con las atribuciones conferidas a "EL INSTITUTO" por los artículos 1º y 9º de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 5º; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2º fracciones III, IV; V, VI, VII y IX; 7º fracción I; 9º fracción V; 37; 38; 39 fracción IV; 41 fracciones V, VII, VIII, IX, X; 42; 43; 44 y 45 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud; artículos 3º fracciones I, II, XIV y 34 fracción I del Estatuto Orgánico del Instituto y las disposiciones contenidas en los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

IV.2. INSTITUTO: Es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

IV.3. LINEAMIENTOS: Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros destinados a Financiar Proyectos de Investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con vigencia a partir del 25 de noviembre del 2010.

IV.4. DICTAMEN COFEPRIS: El dictamen previo que emita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, de la Secretaría de Salud (COFEPRIS) al inicio de la vigencia del Convenio, a través de su Comisión de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 14 fracciones VI; VII; VIII; 18, 19, 62, fracciones II, III, IV, V, VI, VII; 64 fracciones I, II, III, IV, V y 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

IV.5. PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Documento que especifica los antecedentes y objetivos del estudio o investigación a realizar, describiendo con claridad la metodología a seguir.

IV.6. PATROCINADOR: Será la persona física o moral, pública o privada, nacional o internacional, con la que se celebre el presente Convenio que proporcione a "EL INSTITUTO" los recursos para la realización del "EL PROTOCOLO".



IV.7. RECURSOS: Serán las aportaciones que entregará "EL PATROCINADOR" al "EL INSTITUTO" para la realización de "EL PROTOCOLO", los cuales se consideran fondos externos y no del patrimonio de "EL INSTITUTO", mismos que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

IV.8. "EL INVESTIGADOR": Será el profesionista que estará a cargo de la realización y supervisión de "EL PROTOCOLO".

IV.9. PERSONAL DEL INSTITUTO: Será el personal médico y clínico de apoyo, que "EL INSTITUTO" asignará para que se lleve a cabo "EL PROTOCOLO".

IV.10. INSTALACIONES: Será el lugar donde se conduce o ejecuta "EL PROTOCOLO", incluyendo si es necesario, las instalaciones, equipos y suministros, de conformidad a lo establecido en el mismo Proyecto o Protocolo de Investigación.

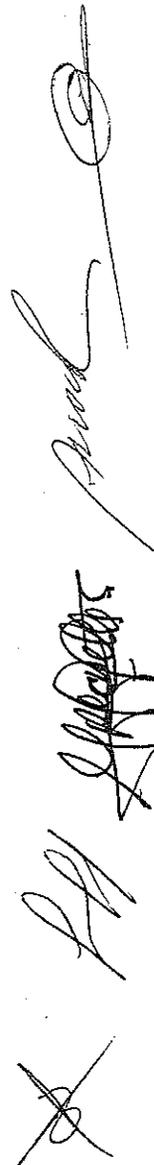
IV.11. PARTICIPANTE: Será la persona física, sana o enferma, elegida como sujetos de la investigación en el Proyecto o Protocolo, conforme a los criterios de selección establecidos en el mismo.

IV.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES: Será el consentimiento por escrito de los participantes en "EL PROTOCOLO", que deberá obtener EL INVESTIGADOR o la persona que designe "EL INSTITUTO" para tal efecto, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-168SSA1-98, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29ª Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35ª Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48ª Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo Escocia que se efectuó en octubre 2000, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Participante.

IV.13. RECURSOS A LOS PARTICIPANTES: Serán los recursos aportados por "EL PATROCINADOR" para sufragar los gastos de los Participantes, en cada Proyecto o Protocolo de Investigación, cuando esto se requiera.

IV.14. COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: Son los encargados de aprobar y supervisar "EL PROTOCOLO", conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Harmonization (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica.

IV.15. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: Serán los fármacos, materiales y equipos que se requieran para desarrollar "EL PROTOCOLO", los cuales, serán



proporcionados por "EL PATROCINADOR", conforme a los límites y pautas establecidas en "EL PROTOCOLO"

IV.16. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL: Serán todos los formatos, reportes, contenidos e información de "EL PROTOCOLO" y que se generen como resultado de la ejecución del mismo, conforme al presente Convenio de Concertación, hasta que los mismos hayan sido publicados por "EL INSTITUTO".

IV.17. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Será el derecho que tiene "EL INVESTIGADOR" responsable para publicar los resultados de "EL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" a la comunidad científica.

IV.18. CONACYT: Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

IV.19. INSTITUTO: Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

IV.20. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA: Es aquella con la que se relaciona con el estudio en seres humanos, la cual debe concordar con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentos de laboratorio y en animales, así como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.]

IV.21. INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD: Aquella que comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; a la prevención y control de los problemas de salud; al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud; al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y a la producción de insumos para la salud.

IV.22. SECRETARÍA: A la Secretaría de Salud.

IV.23. RESPONSABLE DEL PROYECTO: es "EL INVESTIGADOR" que dirige y coordina el desarrollo del proyecto hasta su conclusión, financiado con recursos de terceros, así como quien logre obtener los recursos o fuera designado por el Director General de "EL INSTITUTO".

IV.24. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Al desarrollo articulado, con metodología científica y protocolo autorizado, por las Comisiones Internas de Investigación, de Ética y, en su caso, de Bioseguridad y de Investigación en Animales del Instituto, cuya finalidad es hacer avanzar el conocimiento científico sobre la salud o la enfermedad y su probable aplicación en la atención médica; incluye la investigación en salud aplicada, básica en salud, biomédica y para la salud.

The right margin of the page contains several handwritten signatures and initials. From top to bottom, there is a signature that appears to be 'S. Zubirán', followed by a signature that looks like 'S. Zubirán', then a signature that looks like 'S. Zubirán', and finally a signature that looks like 'S. Zubirán'. There are also some initials and marks at the bottom right corner.

IV.25. APOYO A LA INVESTIGACIÓN: Todas aquellas actividades administrativas y operativas que se relacionen con un proyecto de investigación.

Que en este acto comparecen "LAS PARTES", quienes se reconocen mutuamente la personalidad con que se ostentan, con la intención de quedar legalmente obligados bajo los términos del presente instrumento, y por lo tanto proceden a celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con las siguientes:

CLÁUSULAS

PRIMERA. OBJETO: En virtud de que "LAS PARTES" han obtenido el dictamen previo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el cual, se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo A, "EL INSTITUTO"** se compromete a llevar a cabo "EL PROTOCOLO", de investigación en materia de Investigación preclínica (modelo animal), que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, mediante el desarrollo científico y tecnológico, en áreas biomédicas, clínicas, socio médicas y epidemiológicas, conforme a lo establecido estrictamente en el Protocolo, mediante los recursos que le proporcione "EL PATROCINADOR", los que en ningún caso formaran parte del patrimonio del Instituto, y sólo estarán bajo la administración del mismo para el objeto convenido, en los términos que más adelante se especifican.

SEGUNDA: "LAS PARTES" acuerdan que se llevará a cabo "EL PROTOCOLO" conforme a las Guías de la Conferencia Internacional de Harmonization (ICH) de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación Clínica y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se aplique para "EL PROTOCOLO".

Cualquier modificación a "EL PROTOCOLO" que proponga alguna de "LAS PARTES", deberá ser por escrito y aceptada de conformidad por las mismas, en el entendido de que por parte de "EL PATROCINADOR", en este supuesto, deberá intervenir un miembro designado y autorizado por su Director Médico para intervenir en estos efectos.

TERCERA: MONTO DE LA APORTACIÓN: "EL PATROCINADOR" entregará a "EL INSTITUTO" los recursos para llevar a cabo "EL PROTOCOLO", conforme a los montos y plazos establecidos en el uso de recursos estipulados en el **Anexo C**, que forma parte integrante del presente Convenio.

Dichos recursos se consideran fondos externos y no del Patrimonio del Instituto, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15, fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado, por lo que el presente Convenio servirá como el recibo más amplio que en derecho corresponda de todos los recursos que "EL



PATROCINADOR” entregue a “EL INSTITUTO” para llevar a cabo “EL PROTOCOLO”.

Dicho monto se empleara en los siguientes rubros:

- 1) Gastos indirectos: 0% hasta el 30%, a favor de “EL INSTITUTO”
- 2) El porcentaje que se encuentra destinado a financiar el gasto del proyecto de acuerdo a lo programado, si quedara un remanente una vez concluido el proyecto, éste pasaría al fondo de apoyo del departamento que realiza la investigación (100%).
- 3) Gastos de carácter urgente: 0%.
- 4) Gastos de operación: 15%, mediante programa aprobado.
- 5) Adquisiciones de insumos y equipos: 85% (**Anexo d**).
- 6) Gastos de inversión: 0%.
- 7) Apoyos económicos al personal participante en el proyecto de investigación: 0%.
- 8) Contratación de colaboradores: 0%.

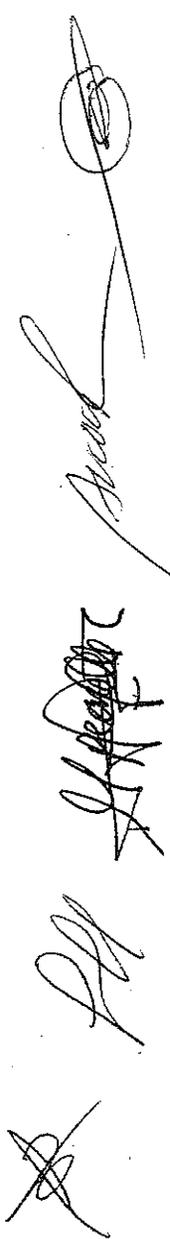
CUARTA. VIGENCIA: “EL INSTITUTO” conviene con “EL PATROCINADOR” que la vigencia del Convenio será de 24 meses forzosos, misma que podrá ser ampliada de común acuerdo entre “LAS PARTES”, siempre y cuando “EL INSTITUTO” le notifique por escrito a “EL PATROCINADOR” la necesidad de su ampliación, con 15 días naturales de anticipación.

QUINTA. LAS OBLIGACIONES DE “EL PATROCINADOR”:

1. “EL PATROCINADOR” aportará a “EL INSTITUTO”, de acuerdo a los montos y plazos convenidos, los recursos en cantidad suficiente para desarrollar y concluir el proyecto de investigación respectivo, con el fin de que “EL PROTOCOLO” no se suspenda.

a). En el supuesto de que se suspenda “EL PROTOCOLO” porque “EL PATROCINADOR” de los recursos no los suministre y el proyecto de investigación sea considerado por la Comisión Interna de Investigación del Instituto como prioritario o de alto impacto social y/o económico, podrá continuar siendo financiado con cualquier otra de las fuentes de financiamiento señaladas en el artículo 39 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud.

b). Cuando “EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN” continúe su desarrollo en un Instituto Nacional de Salud, distinto al que originalmente se le



designó, los recursos se transferirán al Instituto Nacional de Salud que tome el proyecto de investigación a su cargo, en los términos del artículo 48 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud.

c). Cuando se realicen proyectos de investigación financiados con recursos de terceros, **EL RESPONSABLE DEL PROYECTO** y **"EL PATROCINADOR"** de los recursos, se registrarán por lo dispuesto a la normatividad y disposiciones jurídicas vigentes en materia de derechos de autor y propiedad industrial vigentes en México.

2. Los apoyos económicos temporales para el personal de apoyo a la investigación, se pagarán en forma mensual, mediante cheque o transferencia electrónica por horas efectivas empleadas en el proyecto, para lo cual se contratarán colaboradores bajo el régimen de honorarios por tiempo o por obra determinada, debiendo establecerse en el Convenio respectivo, el objeto a desarrollar, así como los informes que deben ser presentados en relación con el cumplimiento del mismo.
3. Reconocer que los bienes adquiridos por **"EL INSTITUTO"** con recursos de terceros, formarán parte del patrimonio de **"EL INSTITUTO"**, mismos que deberá tener debidamente inventariados y resguardados conforme a la normatividad vigente.
4. En el supuesto de que al término de **"EL PROTOCOLO"** exista algún remanente, el mismo pasará a formar parte del fondo de apoyo del Departamento donde se llevó a cabo la investigación.

SEXTA. LAS OBLIGACIONES DEL INSTITUTO: **"EL INSTITUTO"** se compromete a que los proyectos de investigación y actividades docentes relacionadas con **"EL PROTOCOLO"**, financiados con recursos de terceros, se sujetaran a lo siguiente:

a). Deberán ser autorizados por el Director General de **"EL INSTITUTO"**, previos dictámenes favorables de las Comisiones Internas de Investigación que correspondan.

b). **"EL INSTITUTO"**, a través de su Director General, informará a la Junta de Gobierno, una vez al año, a través de la carpeta institucional, sobre el grado de avance en el desarrollo de los proyectos de investigación, durante el tiempo convenido. El reporte deberá incluir el título del proyecto, centro de adscripción, investigadores participantes, línea de investigación, fecha programada de inicio y término, financiamiento interno y externo, avance al primero y segundo semestre, objetivos, detalles del avance en el período de informe y observaciones.

c). La Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, se dará por informada de los proyectos de investigación del Instituto, a través de la carpeta de la Junta de Gobierno

Handwritten signatures and initials on the right margin, including a large signature at the top, a signature in the middle, and initials at the bottom.

que reciba el funcionario de esta Dependencia, en su calidad de Secretario de la misma.

d). El desarrollo de los proyectos de investigación, será evaluado por el Comité Interno encargado de vigilar el uso de los recursos destinados a la investigación y/o por la Comisión Interna de Investigación en cualquier tiempo y el Director General de "EL INSTITUTO" informará de los resultados a la Junta de Gobierno.

e). La investigación para la salud, se llevará a cabo conforme a los lineamientos generales siguientes:¹

- Se deberá realizar en estricto apego a la Ley General de Salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, así como a las Normas Oficiales Mexicanas y demás disposiciones aplicables.

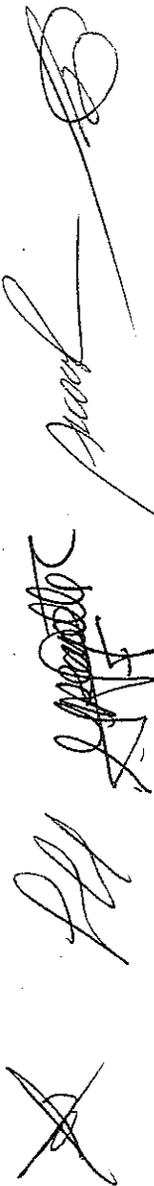
- En materia de investigación biomédica, "EL INSTITUTO" se sujetará para tal efecto, a la Norma Oficial Mexicana NOM-168SSA1-98, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29ª Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35ª Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48ª Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo Escocia que se efectuó en octubre 2000, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Participante.

f). Los investigadores podrán presentar los proyectos de investigación ante las Comisiones descritas en el inciso a) del presente numeral en cualquier tiempo, para efectos de que rindan el dictamen respectivo.

SÉPTIMA. PARTICIPACIÓN DE "EL INSTITUTO" EN LOS DERECHOS PATRIMONIALES DERIVADOS DE LOS DERECHOS DE AUTOR E INDUSTRIALES QUE SE DERIVEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: "EL INSTITUTO" se beneficiará por un periodo de 0 (cero) años, de las regalías que resulten de aplicar o explotar los derechos de propiedad industrial o intelectual, derivados del proyecto realizado en "EL INSTITUTO", en una proporción de (0)%, ajustándose al efecto a lo dispuesto por las disposiciones jurídicas vigentes en materia de Derechos de Autor y de Propiedad Industrial en México.

OCTAVA. IMPUESTOS: Los Recursos que "EL PATROCINADOR" entregará a "EL INSTITUTO" para llevar a cabo "EL PROTOCOLO", se consideran fondos

¹ Este Convenio de Concertación se deberá someter a la Junta de Gobierno para que se le otorgue certeza jurídica.



externos y no del Patrimonio del Instituto, el cual únicamente los administra, por lo que no son gravables y por lo mismo no constituyen base para el pago del Impuesto al Valor Agregado, en términos del artículo 15 fracción IV de la Ley del Impuesto al Valor Agregado.

En tal virtud, "LAS PARTES" están de acuerdo en que para efectos de que "EL PATROCINADOR" pueda acreditar la aportación de los Recursos a "EL PROTOCOLO", el presente Convenio servirá de recibo más amplio que en derecho corresponda, para todos los efectos legales a que haya lugar.

NOVENA. DEL PROTOCOLO: "EL INSTITUTO" conviene previamente con el "EL PATROCINADOR", que los procedimientos establecidos en "EL PROTOCOLO", mediante el cual se desarrollará "EL PROTOCOLO", se adjunta al presente Convenio de Concertación como **Anexo C**, pasando a formar parte integrante del presente Convenio.

"LAS PARTES" convienen que en el supuesto de que surgiera alguna diferencia o conflicto entre el Protocolo y el presente Convenio, prevalecerá lo acordado en el Convenio.

DÉCIMA. DEL INVESTIGADOR: "EL INVESTIGADOR" se obliga a llevar a cabo "EL PROTOCOLO" y podrá recibir apoyos económicos en términos del Capítulo III, Apartado 10, Apartado A, Fracción I, de los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación.

DÉCIMA PRIMERA. AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN: "LAS PARTES" han obtenido la autorización del o de los Comités correspondientes para iniciar "EL PROTOCOLO", autorización que se adjunta al presente como **Anexo D**.

DÉCIMA SEGUNDA. DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. "EL INSTITUTO" se compromete a que durante la realización de "EL PROTOCOLO", se sujetará a la vigilancia del o los Comités de Investigación pertinentes, mismos que operarán de acuerdo con las Guías de la "Conferencia Internacional de Harmonization (ICH)" de la Buena Práctica de Investigación Clínica y a lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de Investigación clínica.

DÉCIMA TERCERA. RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES. Una vez que inicie la vigencia del Convenio, "EL INSTITUTO" comenzará el reclutamiento de los Participantes, conforme a lo establecido en "EL PROTOCOLO" que forma parte integrante del presente Convenio.

DÉCIMA CUARTA. CONSENTIMIENTO DE LOS INVESTIGADORES. Antes de comenzar cualquier procedimiento específico del Protocolo, el Investigador o la persona que designe "EL INSTITUTO", deberá obtener por escrito el consentimiento de "EL PARTICIPANTE". Esta obligación también se hace



extensiva para aquellos sujetos que resultaren no elegibles después del proceso de escrutinio.

El método de investigación que se deberá llevar a cabo con "EL PARTICIPANTE" es obtener su consentimiento, de acuerdo a lo previsto en la Norma Oficial Mexicana NOM-168SSA1-98, al Expediente Clínico y a los Principios Éticos convenidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia efectuada en junio de 1964, enmendada en la 29ª Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Tokio Japón en octubre de 1975 y la 35ª. Asamblea Médica Mundial que se realizó en Venecia Italia en octubre de 1983; Así como la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong que se efectuó en septiembre de 1989; la 48ª Asamblea General Somerset West, que se realizó en Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo Escocia que se efectuó en octubre 2000, aplicando en cualquier caso, la norma que confiera el grado más alto de protección para el Participante.

DÉCIMA QUINTA. INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR EL MEDICAMENTO: "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO", en obligarse a asumir la responsabilidad de los costos derivados del cuidado médico requerido por "LOS PARTICIPANTES", así como a proporcionar una compensación a los mismos incluidos en "EL PROTOCOLO" en el caso, de que hayan sufrido algún daño por los medicamentos que se le hayan suministrado conforme a "EL PROTOCOLO", siempre que el daño sea causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de "EL PROTOCOLO", en la medida que las lesiones no hayan sido causadas por una violación a los lineamientos de "EL PROTOCOLO" o por no cumplir "EL PARTICIPANTE" con las instrucciones de los investigadores; asimismo no se aplicará compensación alguna a los participantes por concepto de pérdida de ingresos económicos, pérdida de tiempo o molestias a los mismos.

Si los daños o lesiones que se llegaran a presentar no son el resultado directo del medicamento y/o procedimiento del Proyecto o Protocolo de Investigación, los gastos que se generen por otras causas ajenas, deberán ser cubiertos directamente por "LOS PARTICIPANTES" del Proyecto o Protocolo de Investigación.

DÉCIMA SEXTA. MEDICAMENTOS Y SUMINISTROS: "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO" que proporcionará los fármacos, materiales y equipos necesarios para "EL PROTOCOLO", en los términos establecidos por éste.

Todo medicamento y material suministrado por "EL PATROCINADOR" a "EL INSTITUTO" para realizar "EL PROTOCOLO" no podrá ser utilizado para ningún otro fin.

El medicamento y material suministrado por "EL PATROCINADOR" deberá ser almacenado por "EL INSTITUTO" en un lugar seco, seguro y bajo resguardo.

A vertical column of handwritten signatures and initials on the right margin. From top to bottom, there is a circled signature, a long signature, a signature with a large flourish, a signature with a large flourish, and a signature with a large flourish.

Será responsabilidad de "EL INVESTIGADOR" llevar a cabo la contabilidad del medicamento recibido por "EL PATROCINADOR" para aplicarse a "LOS PARTICIPANTES".

DÉCIMA SÉPTIMA. CUSTODIA Y CONSERVACIÓN DE DOCUMENTOS ESENCIALES Y DOCUMENTOS FUENTE: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR" que se compromete a mantener en custodia los documentos catalogados por la legislación nacional e internacional como esenciales y fuente de todos los Participantes del "EL PROTOCOLO", entre otros los expedientes clínicos, por un período de 5 años, a partir de la conclusión de "EL PROTOCOLO".

DÉCIMA OCTAVA. PROPIEDAD INTELECTUAL: En caso de que "EL PATROCINADOR" sea una persona moral perteneciente a la industria farmacéutica; todos los formatos, reportes, contenidos e información que sean generados como resultado de "EL PROTOCOLO" serán propiedad de "EL PATROCINADOR" y por lo tanto no otorgará regalía alguna ni a "EL INSTITUTO".

En el supuesto de que de "EL PROTOCOLO" se deriven invenciones o mejoras, "EL PATROCINADOR" tendrá el derecho de solicitar a su nombre el registro de las mismas ante las autoridades competentes, por lo que "EL INSTITUTO" le proporcionará toda información y/o documentación que requiera para tal efecto.

DÉCIMA NOVENA. CONFIDENCIALIDAD: "LAS PARTES" acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las actividades y la información que se proporcionen mutuamente, derivada de la ejecución de "EL PROTOCOLO" y del presente Convenio, por lo que no se podrá revelar a terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en "EL PROTOCOLO". Por su parte, "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" utilizarán exclusivamente la información en términos de lo establecido en el presente Convenio, considerando dicha información como Secreto Industrial en términos de los artículos 82, 83, 85 y 86 de la Ley de la Propiedad Industrial.

La obligación de confidencialidad tendrá una vigencia indefinida en términos de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

VIGÉSIMA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS: Al concluir el Proyecto o Protocolo de Investigación, "EL PATROCINADOR" proporcionará a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" la autorización para publicar los resultados de "EL PROTOCOLO" reconociendo el derecho de ambos.

VIGÉSIMA PRIMERA. CONTROL, ASEGURAMIENTO Y AUDITORÍAS DE GARANTÍA DE CALIDAD: "EL PATROCINADOR" conviene con "EL INSTITUTO" que bajo su responsabilidad designará al personal calificado, quien será responsable del control y aseguramiento de la calidad del Proyecto o



Protocolo de Investigación, por lo que "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" facilitaran el acceso a toda información resultante de "EL PROTOCOLO", incluyendo todos los documentos que sirvieron de base como fuente original de la información, tales como expedientes clínicos, imágenes, reportes de laboratorio, etc.

"LOS PARTICIPANTES" en "EL PROTOCOLO", serán informados que sus datos podrán ser revisados en cualquier momento por el personal designado por "EL PATROCINADOR" y por las autoridades competentes, tanto nacionales como internacionales.

El anonimato de LOS PARTICIPANTES en "EL PROTOCOLO" será respetado de acuerdo a las normas de ética y a la legislación aplicable.

VIGÉSIMA SEGUNDA. GENERACIÓN Y TRANSMISIÓN DE DATOS CLÍNICOS: "LAS PARTES" convienen que "EL INVESTIGADOR" deberá de registrar y documentar en el expediente clínico, toda la información que sea transcrita al formato de reporte de caso, excepto aquella que "EL PATROCINADOR" señale por escrito y que se encuentre en el plan de documentación de "EL PROTOCOLO". La información transcrita al formato de reporte de caso, deberá ser enviada al centro de acopio de datos, dentro de los tiempos estipulados por "EL PATROCINADOR".

VIGÉSIMA TERCERA. CORRECCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS: "EL INSTITUTO" conviene con "EL PATROCINADOR", que en caso de ocurrir omisiones, errores o ambigüedades en los datos clínicos transmitidos, "EL PATROCINADOR" enviará a "EL INVESTIGADOR" un reporte de los datos que ameriten reevaluación o corrección. "EL INVESTIGADOR" atenderá y dará respuesta a este reporte en los tiempos estipulados por el Patrocinador.

VIGÉSIMA CUARTA. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS: "EL INSTITUTO" y "EL INVESTIGADOR" deberán reportar los eventos que de acuerdo a las Guías de la "International Conference of Harmonization (ICH)" y a las Buenas Prácticas Clínicas, así como a "EL PROTOCOLO", se consideren como eventos adversos, a partir del inicio y durante el desarrollo del Proyecto o Protocolo de Investigación. El reporte de estos eventos adversos, deberá realizarse en un lapso no mayor de 24:00 horas después de que "EL INVESTIGADOR" y/o "EL INSTITUTO" hayan tenido conocimiento del evento.

VIGÉSIMA QUINTA. RESPONSABILIDAD LABORAL: "EL INVESTIGADOR" conviene con "EL PATROCINADOR" que queda expresamente entendido, reconocido y convenido que cada una de "LAS PARTES" de este Convenio, son y serán los patrones de sus empleados que participen en "EL PROTOCOLO" y por lo tanto, cada una de "LAS PARTES" en forma independiente, son y serán las responsables con relación a su personal por el pago de los sueldos, prestaciones, contribuciones, indemnizaciones por despido u otras contribuciones, obligaciones

The right margin of the page contains several handwritten signatures and initials. At the top, there is a signature that appears to be 'J. García'. Below it, there is another signature that is less legible but seems to start with 'P.'. Further down, there are initials 'R.P.' and 'A.F.'. At the bottom of the margin, there is a large, stylized signature or mark that is difficult to decipher.

pagaderas a sus respectivos empleados que sea resultado de sus actividades realizadas conforme al presente Convenio.

VIGÉSIMA SEXTA. INDEMNIZACIÓN POR DEMANDAS INTERPUESTAS A CAUSA DE DAÑOS OCASIONADOS POR EL MEDICAMENTO Y/O LOS PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE "EL PROTOCOLO": "EL INSTITUTO" Con independencia de lo establecido en la Cláusula Trigésima de este Convenio, conviene con "EL PATROCINADOR" en que se obliga a liberar de toda obligación y responsabilidad a "EL INSTITUTO" y a "EL INVESTIGADOR" de cualquier acción y/o demanda y/o denuncia que pudiera interponer en su contra cualquiera de los sujetos participantes en "EL PROTOCOLO", siempre y cuando, el daño haya sido causado directamente por el medicamento y/o procedimientos propios de "EL PROTOCOLO"; como una reacción a las sustancias comparativas incluidas en "EL PROTOCOLO" o a una combinación de las sustancias utilizadas y aprobadas por "EL PATROCINADOR" conforme al Protocolo.

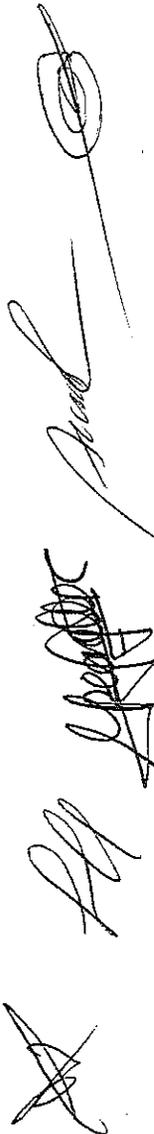
Si el daño fue causado como consecuencia de los procedimientos de diagnósticos ejecutados, conforme a lo indicado en el "EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" y que el daño haya sido causado por medidas terapéuticas o de diagnóstico legítimamente requeridas, como consecuencia de un efecto adverso inesperado, causado por el fármaco en estudio; por medicación comparativa; por la combinación de sustancias o por procedimientos de diagnóstico previstos y acordados en "EL PROTOCOLO".

En tal virtud, "EL PATROCINADOR" se obliga a cubrir los honorarios legales; honorarios de peritos médicos; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de los sujetos participantes en "EL PROTOCOLO", que "EL INSTITUTO" tuviera que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

Ni "EL PATROCINADOR", ni "EL INSTITUTO" serán responsables por los daños causados a **LOS PARTICIPANTES** en forma enunciativa más no limitativa, por los siguientes supuestos:

- a) Por dolo, culpa, negligencia y/o mala práctica médica de "EL INVESTIGADOR" con los PARTICIPANTES de "EL PROTOCOLO";
- b) Por el uso indebido del fármaco en la investigación por parte de "EL INVESTIGADOR";
- c) Por utilización de medidas diagnósticas y/o terapéuticas no requeridas expresamente en el Protocolo por parte de "EL INVESTIGADOR";
- d) Por violación a los lineamientos de "EL PROTOCOLO DEL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" por parte de "EL INVESTIGADOR".

En estos casos, "EL INVESTIGADOR" será el responsable directo ante "EL INSTITUTO", "EL PATROCINADOR", "EL PARTICIPANTE" o cualquier



TERCERO, por lo que será responsable de los daños y perjuicios causados, obligándose a cubrir los honorarios de abogados; de peritos médicos; indemnizaciones; gastos y demás que se puedan causar en la defensa de las acciones y/o demandas y/o denuncias que pudiera interponer en su contra cualquiera de **LOS PARTICIPANTES** en **"EL PROTOCOLO"**, que **"EL PATROCINADOR"** o **"EL INSTITUTO"** tuvieren que cubrir como consecuencia de dichas acciones.

VIGÉSIMA SÉPTIMA: REGISTRO DE PROYECTOS O PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: **"LAS PARTES"** acuerdan, autorizan y facultan a **"EL INSTITUTO"** para que lleve un registro público de los datos de los proyectos o protocolos de investigación, en el que se contendrá, entre otros datos, el nombre de **"EL PROTOCOLO"**, los datos de los investigadores participantes y un resumen del Proyecto o Protocolo de Investigación; dicho registro no incluirá detalles metodológicos, ni resultados de **"EL PROTOCOLO"**.

VIGÉSIMA OCTAVA. INTEGRIDAD E INTERPRETACIÓN DEL CONVENIO: **"LAS PARTES"** convienen que los términos y condiciones de este Convenio y sus Anexos constituyen el acuerdo íntegro entre **"LAS PARTES"** y reemplaza todas las afirmaciones, declaraciones o acuerdos previos o contemporáneos, orales o escritos, celebrados entre **"LAS PARTES"** con respecto a la materia del presente documento, y ningún Convenio o Acuerdo reciente o subsiguiente podrá modificar o expandir el mismo o ser vinculante para **"LAS PARTES"**, a menos que el mismo se realice por escrito y sea firmado por los representantes debidamente autorizados de **"LAS PARTES"**. Está expresamente acordado por **"LAS PARTES"** que este documento y sus 4 anexos, constituye el único Convenio entre **"LAS PARTES"** y que no existen otros Convenios o Acuerdos entre las mismas, de ningún tipo, naturaleza o descripción, expresos o implícitos, orales o de otra naturaleza que no se hubieran incorporado en el presente documento.

VIGÉSIMA NOVENA. PROHIBICIÓN PARA CESIÓN DE DERECHOS DEL CONVENIO: Ninguna de **"LAS PARTES"** podrá ceder el presente Convenio, sus derechos u obligaciones, total o parcialmente, salvo en caso de que cuente con el consentimiento previo y por escrito de las otras Partes.

TRIGÉSIMA. CAUSAS DE TERMINACIÓN: **"LAS PARTES"** convienen que se podrá dar por terminado el presente Convenio en los siguientes supuestos:

- a). Que **"LAS PARTES"** lo acuerden por escrito;
- b). Que el plazo llegue a su término y **"LAS PARTES"** no renueven el presente Convenio por escrito antes de su vencimiento;
- c). Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio por un plazo mayor a 6 (seis) meses, para lo cual, **"LAS PARTES"** podrán estipular si se prórroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido;



d). Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento;

e). Por haberse ejercido el presupuesto para los fines del objeto del presente Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento;

f). En el supuesto de que alguna de "LAS PARTES" incumpla con cualquiera de las obligaciones derivadas de este Convenio o de los ordenamientos legales que resulten aplicables, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a 20 (veinte) días hábiles, a partir de haber sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.

Si la parte que incurrió en incumplimiento no aclara, rectifica o repara sus omisiones en el plazo señalado, entonces la otra parte podrá exigir el cumplimiento forzoso o rescindir el presente Convenio sin necesidad de declaración judicial y mediante simple notificación por escrito.

TRIGÉSIMA PRIMERA. ANEXOS: Forman parte del Convenio los siguientes anexos:

Anexo A: En su caso, la autorización sanitaria de la investigación, se tramitará ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), en aquellos casos en que la ley lo establezca o cuando el caso lo requiera.

Anexo B: Protocolo de Investigación.

Anexo C: Uso de los Recursos.

Anexo D: Autorización de los Comités Pertinentes.

TRIGÉSIMA SEGUNDA. DOMICILIOS: Todos los avisos y notificaciones que "LAS PARTES" deben darse en relación con el presente Convenio, se harán por escrito y se enviarán por correo certificado con acuse de recibo o por cualquier otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, "LAS PARTES" señalan como sus domicilios los siguientes:

El Patrocinador: Que el Patrocinador tiene su domicilio en la calle de Bélgica 518, Colonia Portales, Delegación Benito Juárez, C.P. 03300, en México, D.F.

El Instituto: Que el Instituto tiene su domicilio en la calle de Vasco de



Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan,
C.P. 14000, en México D.F.

El Investigador: Calle de Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI,
Delegación Tlalpan, C.P. 14000, en México D.F.

TRIGÉSIMA TERCERA. JURISDICCIÓN Y COMPETENCIA: Para la interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, "LAS PARTES" se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales, por lo tanto renuncian al fuero que por razón de su domicilio presente o futuro, pudiere corresponderles.

Leído que fue el presente instrumento y enteradas "LAS PARTES" que intervienen en este acto sobre su alcance y contenido, lo firman y ratifican por cuadruplicado en la Ciudad de México, Distrito Federal el 09 de Julio de 2012.

POR EL INSTITUTO



DR. DAVID KERSHENOBICH
STALNIKOWITZ

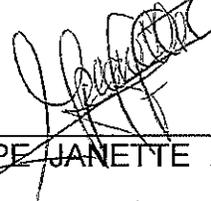
POR EL PATROCINADOR



C. LIC. LAURA RAMÍREZ TELLEZ

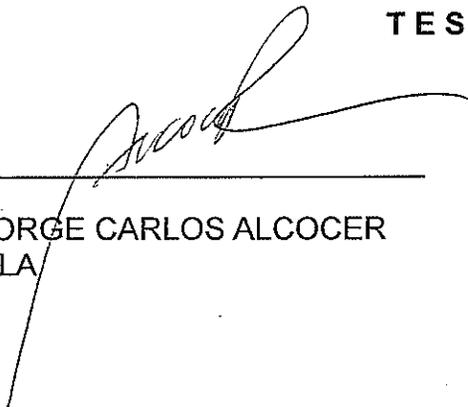
POR EL INVESTIGADOR

Y RESPONSABLE DEL PROYECTO

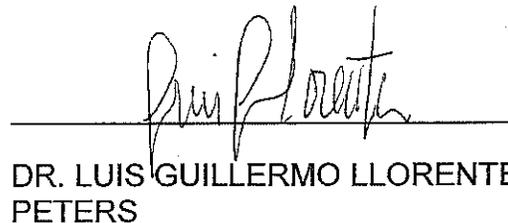


DRA. GUADALUPE JANETTE FURUZAWA
CARBALLEDA

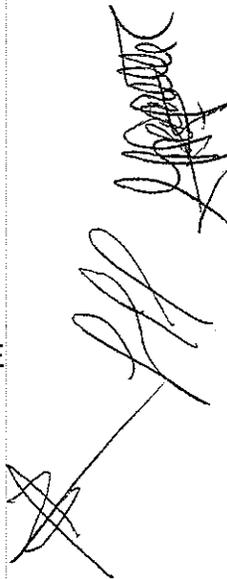
TESTIGOS



DR. JORGE CARLOS ALCOCER
VARELA



DR. LUIS GUILLERMO LLORENTE
PETERS



ANEXO A

NO APLICA.

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

ANEXO C

USO DE RECURSOS

COMPRA DEL CITÓMETRO ACCURI™ C6: \$864,000.00 SIN IVA

[Handwritten signatures and initials]