



No. 11-097312-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 16:10:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE(IYI) Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-97312

54. TITULO

COMPOSICIÓN DE COMPUESTOS FENÓLICOS**QUE CONTIENEN PALMA ACEITERA PARA EL SUMINISTRO DE****EFFECTOS NEUROPROTECTORES Y MEJORA COGNITIVA**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MALAYSIAN PALM OIL BOARD

DOMICILIO

SELANGOR, MALAYSIA

74. APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTA, D.C.,

Carri, R...
29-08-2011

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097312- -00000-0000

Fecha: 2011-08-02 16:10:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **MALAYSIAN PALM OIL BOARD**
Dirección: **No. 6, Persiaran Institusi, Bandar Baru Bangi, 43000 Kajang, SELANGOR, MALAYSIA**
Nacionalidad o domicilio: **SELANGOR, MALAYSIA**
Lugar de Constitución: **SELANGOR, MALAYSIA**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**
Dirección: **Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA**
Teléfono: **2444096** Fax: **2442496**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cuál

Número: **19.270.955** T.P. **43.308 C.S BOGOTA**

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**
Dirección:
Nacionalidad o Domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/MT10/000019** Fecha: **29 - 01 - 10**
Publicacion Internacional No. **WO/2010/087693 A1** Fecha: **05- 08 - 10**

6

Título (54):

COMPOSICIÓN DE COMPUESTOS FENÓLICOS QUE CONTIENEN PALMA ACEITERA PARA EL SUMINISTRO DE EFECTOS NEUROPROTECTORES Y MEJORA COGNITIVA

7

Clasificación Internacional (51) **A61K 36/889 - A61K 31/05 - A61P 25/16 - A61P 25/28**

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

MY

29.01.2009

PI20090368

9

Comprobante de pago No.

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES

1. **SAMBANTHAMURTHI, Ravigadevi**
3, Jalan 17/33, 46400 Petaling Jaya
Selangor Darul Ehsan, MALAYSIA
Nationality: Malaysian
2. **LEOW, Soon-Sen**
Malaysian Palm Oil Board
No. 6, Persiaran Institusi, Bandar Baru Bangi,
43000 Kajang, Selangor, MALAYSIA
Nationality: Malaysian
3. **TAN, Yew Ai**
15, Jalan Serai Wangi,
Taman Cheras,
56000 Kuala Lumpur, MALAYSIA
Nationality: Malaysian
4. **P. MANICKAM, Kalyana, Sundram**
32, SS1/11A, Kampong Tunku,
47300 Petaling Jaya,
Selangor Darul Ehsan, MALAYSIA
Nationality: Malaysian
5. **WAHID, Mohd, Basri**
11, Jaslau SG 4/5 Taman Seri Gombak,
68100 Batu Caves,
Selangor Darul Ehsan, MALAYSIA
Nationality: Malaysian

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPER).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☐ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO/2010/087693 A1

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073111

Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 13:29:53

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	403014905	29/07/2011	9.544.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
9 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	243.000.00
				\$243.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PC1 / MY 2010 / 000019
Expediente: _____*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097312- -00000-0000

Fecha: 2011-08-02 16:10:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 010000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 29 de 2011 - 13:29:57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0070756

Bogotá D.C., Julio 22 de 2011 - 11:33:22

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444386670	22/07/2011	16.423.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: Pc1/Hy 2010/000019
Expediente: _____*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097312-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 16:10:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 22 de 2011 - 11:33:25

Composición de Compuestos fenólicos que Contienen Palma Aceitera para el Suministro de Efectos Neuroprotectores y Mejora Cognitiva

5

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona a una composición con base en extracto (s) de palma aceitera y más particularmenté a un compuesto para el suministro de efectos neuroprotectores y propiedades de mejora cognitiva.

10

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

Los radicales libres nocivos y las especies de oxígeno reactivo están implicados en el envejecimiento y las enfermedades crónicas [1]. Por ejemplo, el
15 daño oxidativo es particularmente nocivo para el cerebro, en donde las células neuronales son ampliamente posmitóticas y cuyo daño no puede ser reparado fácilmente por la mitosis [2]. Durante el envejecimiento normal, el cerebro emprende cambios morfológicos y funcionales que resultan en declines neurocomportamentales observados como la disminución en el funcionamiento
20 cognitivo y motriz, que produce la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) respectivamente. Los síntomas principales de la Enfermedad de

Alzheimer incluyen pérdida de la memoria y confusión, mientras que los síntomas de la Enfermedad de Parkinson incluyen entre otros temblor en las manos, brazos y rostro. Se entiende que estos síntomas son nocivos para el paciente, particularmente si no se suministra un medicamento apropiado para aliviarlos.

5

Con base en lo anterior, se han sugerido varias medidas preventivas que involucran esfuerzos para ofrecer resistencia contra el estrés oxidativo, incluyendo actividad física e intervención dietaria para combatir el avance de la enfermedad crónica a medida que envejecemos.

10

Una de las resoluciones efectivas que evidentemente se basa en los estudios realizados, suministra dietas que contienen altas cantidades de fitoquímicos, mediante los cuales se observaron actividades relacionadas con la protección contra estas enfermedades inducidas por radicales libres debido a sus altas actividades antioxidantes [3]. Los compuestos fenólicos de las plantas son antioxidantes especialmente importantes debido a su alto potencial de oxidoreducción, la que permite que actúen como agentes reductores, donantes de hidrógeno, agentes de reducción de extinción de oxígeno singlete y quelantes de metales [3]. Los antioxidantes que se acumulan en los tejidos neuronales son candidatos potenciales para la prevención y tratamiento de desórdenes neuronales que involucran estrés oxidativo. Los antioxidantes fenólicos pueden o no cruzar la barrera cerebral,

20

dependiendo de sus propiedades, tales como el estado de carga, la lipofilidad y las interacciones con transportadores de salida, con posible especificidad relativa de los compuestos para distintas áreas del cerebro [4]. Por ejemplo, las proantocianidinas de la mora azul pueden encontrarse en el cuerpo estriado mientras que las elagitaninas de las fresas pueden estar encontrarse en el hipocampo [5]. Muchos estudios han mostrado recientemente que los compuestos fenólicos de las plantas pueden mejorar el funcionamiento cognitivo mediante su capacidad de reducir el estrés oxidativo [2, 5-12].

10

En vista de lo anterior, es claro que hay una necesidad de un compuesto antioxidante que se base preferiblemente en extracto(s) que puedan suministrar efectos neuroprotectores significativos y que por lo tanto mejore el funcionamiento cognitivo.

15

Por lo tanto, el objetivo principal de la presente invención es suplir esta necesidad y en particular brindar un método efectivo para la prevención de padecimientos neurodegenerativos en adición al mejoramiento de la función cognitiva debido al estrés oxidativo.

20

Con base en que los compuestos fenólicos de las plantas aceiteras poseen actividades antioxidantes significativas [13, 14], se ha hipotetizado que pueden tener efectos neuroprotectores importantes *in vivo*. Los experimentos fueron conducidos en ratones *Balb/c* alimentados con una dieta normal con compuestos fenólicos de palma aceitera por seis semanas para la observación y para así verificar los signos de mejora en las funciones cerebrales.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida al compuesto para uso en la prevención de padecimientos neurodegenerativos y el mejoramiento de la función cognitiva que comprende compuestos fenólicos derivados de un extracto de palma aceitera.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos fenólicos se derivan de un extracto de subproductos de la palma aceitera incluyendo licor vegetal del proceso de molienda del aceite de palma, el follaje de la palma aceitera o el fruto de la palma aceitera y racimos de frutas frescas.

Se suministra un compuesto que comprende compuestos fenólicos derivados de un extracto de palma aceitera usado para suministrar efectos neuroprotectores y mejorar las funciones cognitivas y motrices.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Esta invención se describirá mediante formas de realización no
5 limitantes, con referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales:

La figura 1A a la figura 1C representan los resultados obtenidos con
base en el experimento de laberinto de agua para fines de la presente invención;

10 La figura 2A a 2C representan los resultados obtenidos con base en el
experimento de Rotarod para fines de la presente invención;

La figura 3 ilustra la sobrerregulación del gen en la red neurotrófica
cerebral de acuerdo con una de las formas de realización de la presente
15 invención;

La figura 4 ilustra la bajoregulación en la red inflamatoria cerebral de
acuerdo con una de las formas de realización de la presente invención; y

La figura 5 suministra un gráfica de barras que muestra los cambios de dos veces la expresión genética de los dos genes diana determinados por microarrays y experimentos qRT-PCR en tiempo real para fines de la presente invención.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

En línea con el resumen anterior, la descripción y los ejemplos se relacionan a un compuesto y método del mismo para uso en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y el mejoramiento de la función cognitiva. Será aparente para los versados en el arte que los ejemplos se suministran para elucidar mejor las formas de realización de la presente invención y por lo tanto no se interpretarán como limitantes del alcance de la protección.

15

Todos los métodos descritos como ejemplos pueden ser realizados en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario.

Para los ejemplos experimentales, los inventores aislaron extractos botánicos que consistían de compuestos fenólicos, ácidos de frutas, azúcares de frutas y glicerol del licor vegetal de la palma aceitera del proceso de molienda del

20

aceite de palma y prepararon fórmulas que contenían estos extractos. Se entiende que los extractos pueden prepararse mediante los métodos convencionales.

Todos los ratones *balb/c* machos congénitos que fueron designados para fines de la presente invención fueron comprados al Instituto de Investigación Médica de Kuala Lumpur, Malaysia, de aproximadamente 5 semanas de edad justo después del destete. Todos los procedimientos de los animales fueron aprobados por el Comité de Cuidado y Uso Animal de la Universidad de Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. Los animales fueron asignados aleatoriamente en jaulas (5 animales/jaulas) y fueron aclimatados por 1 semana, durante la cual se administró dieta de comida estándar comprada de la Universidad de Malaya, y agua destilada.

Se observe que al inicio del experimento, la dieta de los animales se cambió a una dieta normal estándar personalizada (58.2% kcal/kcal de carbohidratos, 27.2% kcal/kcal de proteína y 14.6% kcal/Kcal de grasa, incluyendo celulosa, mezcla mineral, mezcla de vitaminas y DL-metionina). El grupo de control ($n = 5$) fue suplementado con agua destilada ya que bebía *ad libitum* mientras que el grupo de tratamiento ($n = 5$) fue suplementado con compuestos fenólicos de palma aceitera. El contenido de antioxidantes de los compuestos fenólicos de la palma aceitera fue de alrededor de 1500 ppm equivalentes de ácido gálico. Los compuestos fenólicos de la palma aceitera fueron cambiados al menos una vez al día ya que la oxidación

de estos compuestos fue rápida debido a sus altas actividades antioxidantes. Los ratones fueron sometidos al laberinto de agua y a pruebas en rotarod una vez a la semana a lo largo del periodo de alimentación. Después de 6 semanas de alimentación, todos los ratones fueron sacrificados por eutanasia con ester dietílico.

5 Sus cerebros fueron removidos por incisión, secados, congelados rápidamente en nitrógeno líquido y almacenados a -80°C hasta completar el proceso de extracción total de ARN para el análisis de microarrays. Los experimentos realizados serán elucidados brevemente en este documento.

10 **Laberinto de Agua**

Mejoramiento de la Función Cognitiva y Análisis de Memoria

El experimento de laberinto de agua se basa en que los animales son involucrados en una estrategia óptima para explorar su ambiente y escapar del agua con mínimo esfuerzo al nadar la distancia más corta posible. Las dos principales ventajas del laberinto de agua sobre los laberintos secos tales como el laberinto de brazo radial es que los animales no necesitan estar privados de agua o comida que están bastante motivados a escapar del agua, y la tarea del laberinto de agua también está libre de errores de omisión o elecciones abortivas ya que el animal definitivamente hará un intento por hallar la plataforma en cada prueba.

Los ratones en los grupos de control y tratamiento fueron probados en el laberinto de agua cada semana a la largo del periodo de alimentación. El laberinto de agua ((100 cm de diámetro y 60 cm de altura) fue llenado con 1cm de agua sobre una plataforma transparente (11 cm de diámetro y 30 cm de altura), con una temperatura de 26°C. La plataforma fue colocada en una posición permanente en el cuadrante nororiental del laberinto mientras que cada ratón fue liberado en la misma posición en cada prueba en el cuadrante suroriental del laberinto, con su cabeza apuntando hacia un lado del laberinto de agua. Estuvieron disponibles y visibles varias pistas exteARNs para cada ratón que nadaba en el laberinto de agua, tales como las puertas, luces, varios equipos, el computador y el experimentador. Cada ratón fue rastreado usando una cámara CCTV a color Panasonic WV-CP280/G, que fue suspendida a 90° aproximadamente 200 cm por encima del centro del nivel del agua y conectada a una tarjeta capturadora de cuadros TV Euresys Picolo Diligent sn/219 instalada en un computador de escritorio con Microsoft® Windows XP.

Cada prueba inició 3 segundos después de que el ratón estuviera en la arena (la cual definía una orilla de agua circular en el laberinto) y se detuvo a un máximo de duración de 60 segundos (después de los cuales el ratón fue guiado a la plataforma y dejado allí por 10 segundos) o 10 segundos después de que el ratón la encontrara y se quedara en la plataforma. Se registró el periodo de inactividad en la plataforma, la distancia media hasta la plataforma y la velocidad media de cada

ratón mediante el sistema de rastreo de vídeo Ethovision XT y el software (Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands). Cada ratón fue probado cuatro veces durante cada punto de tiempo con un period de descanso de 5 minutos entre las pruebas. Cada ratón fue secado con toalla después de cada prueba antes de
5 regresa a la jaula de espera. La primera prueba fue excluida durante el análisis de datos ya que sirvió para aclimatar al ratón al laberinto después del intervalo de una semana desde la última prueba. Las tres pruebas restantes para cada ratón fueron promediadas y se realizó un análisis estadístico usando la prueba T de Student de dos colas sobre estos valores promedios en Microsoft Excel con un $P < 0.05$
10 considerado significativo.

Resultados

La figura 1 proporciona los resultados representados de las pruebas del
15 laberinto de agua, en las cuales los ratones a los que se les suministró compuestos fenólicos de palma aceitera mostraron disminución significativa en el periodo de inactividad hasta la plataforma (Figura 1A) y la distancia media hasta la plataforma (Figura 1B), comparados con los ratones de control. Se observó que los efectos de mejora cognitiva están en línea con los arrojados por otros antioxidantes compuestos
20 fenólicos como los del jengibre [6], ginkgo [6, 15], manzana [7], mora [2, 5, 8], te verde [9, 10], vino rojo [11] y la granada [12]. Aunque la velocidad media de los

ratones en el grupo de tratamiento aumentó ligeramente al inicio del tratamiento (Figura 1C), puede verse que el cambio no fue significativo hacia el final del periodo de alimentación, indicando así una mejora en la memoria en lugar de la velocidad de nado en estos ratones hacia el final del tratamiento. Esto está de acuerdo con los efectos de Zingicomb, una mezcla de extractos de jengibre y ginkgo [6].

Rotarod

Mejoramiento de la Función Motriz y Análisis de Equilibrio

En el segundo análisis ambos grupos de ratones fueron probados en un rotarod de cinco carriles IITC 755 Serie 8 (IITC Life Science, Inc., Woodland Hills, CA) cada semana a lo largo del periodo de alimentación periodo de alimentación. El rotarod fue iniciado a 4 rpm y acelerado a 40 rpm en un periodo de 5 minutos en modo hacia adelante, con un periodo de descanso de aproximadamente 3 minutos entre las pruebas. Cada ratón fue probado cuatro veces durante cada punto de tiempo, pero se excluyó la primera prueba durante el análisis de datos ya que sirvió para aclimatar a los ratonas al rotador después de un intervalo de una semana desde la última prueba. Las tres pruebas restantes para cada ratón fueron promediadas y se realizó un análisis estadístico usando la prueba T de Student de dos colas sobre estos valores promedios en Microsoft Excel con un $P < 0.05$ considerado significativo.

Resultados

La figura 2 proporciona los resultados representados para este experimento en el cual los ratones suplementados con los compuestos fenólicos de la palma aceitera
5 tenían mejor equilibrio y coordinación motriz, ya que su tiempo promedio (Figura 2A), distancia promedio recorrida (Figura 2B) y la velocidad de detención promedio (Figura 2C) antes de caer de los tambores de rotación del rotarod fueron mayores comparados con los ratones de control. Estos datos están en línea con
10 varios estudios que mostraron que resveratrol [16] y varios extractos de plantas como los de *Cistanches salsa* [17], *Polygala paniculata* [18], *Hypericum perforatum* [19] y *Withania somnifera* [20], were able to improve the performance of mice on rotarods.

Análisis de Microarrays

15 *Sobrerregulación de los Genes de Sinaptogénesis y Neurotransmisión y*
Bajoregulación de los Genes Inflamatorios en el Cerebro

Para este primer experimento, se prefirió el análisis de microarrays, siendo esta una de las herramientas principales para analizar los mecanismos moleculares
20 con relación a los antioxidantes y la modulación de la expresión genética. Generalmente los microarrays son conocidos por la identificación de importantes

genes regulados o biomarcadores, en adición a la detección del efecto combinado de varios genes que pertenecen a un paso biológico similar. [22]. Adicionalmente, los fitoquímicos son también conocidos por influenciar la expresión genética [23]. El análisis de microarrays se convirtió así en una herramienta importante para

5 identificar las modulaciones de distintas redes genéticas causadas por micronutrientes antioxidantes [25]. De común acuerdo, con el fin de identificar los posibles mecanismos moleculares involucrados en las propiedades neuroprotectoras de los compuestos fenólicos de la palma aceitera, se realizaron análisis de microarrays en los cerebros cultivados de los ratones en los grupos de control y

10 tratamiento. Además, se prefiere este enfoque de análisis considerando el hecho que las terapias con multi componentes y botánicos multiobjetivos administrados en las intervenciones dietarias son altamente valiosas [21], para la prevención y tratamiento a largo plazo de enfermedades complejas, a pesar de los pocos efectos en el número sustancial de genes de las intervenciones dietarias comparado con las

15 intervenciones farmacéuticas.

El aislamiento de ARN total de los cerebros de los ratones se realizó primero usando el Mini Kit RNeasy (Qiagen, Inc., Valencia, CA) y el homogenizador

20 QIAshredder (Qiagen, Inc., Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras de ARN total obtenidas fueron sometidas al

Espectrofotómetro NanoDrop 1000A para la evaluación de eficiencia y pureza. Todas las muestras de ARN total luego fueron evaluadas usando el Bioanalizador Agilent 2100 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) y el Kit de Ensayos de Nano Chip RNA 6000 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA). Luego se seleccionaron
5 cuatro muestras de ARN total con los números de integridad de ARN más altos y proporciones de ARN 28S/18S dentro de cada condición (control o tratamiento) para los estudios de microarrays.

Se realizó la amplificación de las muestras de ARN total que tuvieron alta
10 eficacia, pureza e integridad usando el Kit de Amplificación Illumina TotalPrep RNA (Ambion, Inc., Austin, TX) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El cARN producido fue luego hibridizado para el Illumina MouseRef-8 Expression BeadChip (Illumina, Inc., San Diego, CA), usando el Ki de Hibridación Directa (Illumina, Inc., San Diego, CA). El BeadChips Illumina MouseRef-8 Expression
15 contenía 50 sondas genéticas específicas par más de 24000 genes que fueron designados con base en el set de Oligonucleótidos de Evidencia Exónica de Ratón (MEEBO), la base de datos RIKEN FANTOM 2 y el Centro Nacional de Información en Biotecnología (NCBI) y la base de datos de transcripción RefSeq (Release 5). Se realizó la hibridación de Microarray, el lavado y el escaneo de
20 acuerdo con las instrucciones del fabricante.

El control de calidad de la hibridación, la extracción de datos del microarray y el análisis inicial se realizaron usando el software Illumina BeadStudio (Illumina, Inc., San Diego, CA). Las muestras con valores atípicos fueron quitadas mediante el análisis de agrupamiento jerárquico suministrado por el software Illumina BeadStudio y también usando el software TIGR MeV [26], mediante distintas métricas de distancia. Luego se consideraron tres duplicados por condición (sin los valores atípicos) para el análisis adicional. Los valores de la expresión genética fueron normalizados usando el método de invariante de rango y los genes que tuvieron un Nivel de Detección de más de 0.99 en las muestras de control o tratamiento se consideraron detectados significativamente. Para filtrar los datos de los genes que cambiaron significativamente en términos de estadística, se usó el modelo de error de Illumina Custom y los genes se consideraron cambiados significativamente en $|\text{Puntaje Diferencial}|$ de más de 13, lo que fue equivalente al Valor P de menos de 0.05 [27]. Usando esta severidad de filtración, se encontró que 113 genes fueron sobrerregulados mientras que 145 fueron regulados descendentemente en los cerebros de los ratones en una dieta normal estándar con compuestos fenólicos de la palma aceitera comparados con los de control, como lo muestra la figura 3.

Los genes y sus datos correspondientes fueron luego exportados en el software Microsoft Excel para análisis adicional. Para calcular los cambios de

número de veces, se dio un valor arbitrario de 10 a los valores de la expresión que fueron menores a 10. Los cambios de número de veces se calcularon al dividir las medias de la Señal Y (tratamiento) con las medias de la señal X (control) si los genes fueron sobrerregulados y vice versa si los genes fueron bajoregulados. Se realizó una agrupación jerárquica de dos vías (gen y muestra) de los genes significativos usando el software TIGR MeV para asegurar que los duplicados de cada condición fueron agrupados a otros. La métrica de distancia Euclidiana y el método de ligamiento promedio se usaron para realizar el análisis de agrupación jerárquica.

Los cambios en los pasos biológicos y las ontologías genéticas se evaluaron mediante análisis funcional usando los software GenMAPP [28] and MAPPFinder [29]. Los rangos de los software MAPPFinder GenMAPPs (pathways) y las ontologías genéticas se basaron en la distribución hipergeométrica. Se refiere a los lectores al punto [29] para mayores explicaciones de los términos usados en el software MAPPFinder. El GenMAPPs y las ontologías genéticas que habían combinado Valores P de menos de 0.05, los números de los genes cambiados por más o igual a 2 y los Valores Z de más de 2 se consideraron significativos. Los genes sobre y bajo regulados fueron analizados por separado en este análisis de enriquecimiento funcional. Debe notarse que el software MAPPFinder agrupa las sondas múltiples de un gen definido en un grupo de un solo gen con el fin de

calcular el número de genes que cumplen con los criterios definidos por el usuario y no las sondas.

El GenMAPPs y las ontologías genéticas consideradas significativamente
5 bajoreguladas se muestran en la TABLA 1. La mayoría de las funciones
significativas bajoreguladas en los cerebros de los ratones incluyeron las
involucradas en la actividad neurotrófica. Estas funciones incluyen el desarrollo del
sistema nervioso, el transporte de neurotransmisores, la contracción del músculo
estriado, la transmisión sináptica, la sinaptogénesis, la ligación del ión de calcio, la
10 ligación de la calmodulina, el transporte del ión de potasio y la actividad del
receptor transmembrana de la proteína tirosina fosfatasa.



TABLA 1

*GenMAPPs y Ontologías Genéticas Significativamente Sobrereguladas por los
Compuestos fenólicos de la Palma aceitera en el Cerebro*

GENMAPP									
No.	Nombre de MAPP	Número cambiado	Número medido	Número en el MAPP	Porcentaje cambiado	Porcentaje presente	Puntaje Z	Valor P combinado	
1	Mm_Contracción del Músculo Estriado	3	42	45	7.1429	93.3333	4.8690	0.0010	
2	Mm_IL-6_NetPath_18	5	96	97	5.2083	98.9691	5.1700	0.0030	
3	Mm_Wnt_NetPath_8	4	106	109	3.7736	97.2477	3.6930	0.0070	
4	Mm_Delta-Notch_NetPath_3	3	78	80	3.8462	97.5000	3.2330	0.0230	
5	Mm_TGF-beta-Receptor_NetPath_7	4	141	148	2.8369	95.2703	2.9570	0.0270	
6	Mm_EGFR1_NetPath_4	4	166	171	2.4096	97.0760	2.5620	0.0290	
7	Mm_Señalización de la Insulina	4	152	159	2.6316	95.5975	2.7730	0.0320	
ONTOLOGÍA GÉNICA									
No.	Nombre de la OG	Tipo de GO	Número cambiado	Número medido	Número en el GO	Porcentaje Cambiado	Porcentaje presente	Puntaje Z	Valor P combinado
1	exocitosis	P	5	67	70	7.4627	95.7143	6.9960	0.0000
2	Sinapsis	C	6	143	152	4.1958	94.0790	5.3380	0.0000
3	Respuesta humoral antimicrobiana (sensu Vertebrata)	P	3	48	51	6.2500	94.1177	4.8660	0.0010
4	actividad del receptor transmembrana la proteína tirosina fosfatasa.	F	2	13	14	15.3846	92.8571	6.6500	0.0020
5	Transmisión sináptica	P	7	232	254	3.0172	91.3386	4.5580	0.0020
6	Ligación del ión de calcio	F	12	742	812	1.6173	91.3793	3.4040	0.0030
7	Actividad del canal de potasio	F	4	119	139	3.3613	85.6115	3.7230	0.0040
8	Señalización célula-célula	P	9	496	530	1.8145	93.5849	3.3180	0.0050
9	Citoesqueleto	C	11	743	859	1.4805	86.4959	2.9280	0.0060
10	Desarrollo del sistema nervioso	P	10	585	624	1.7094	93.7500	3.2900	0.0070
11	Transporte del ión de potasio	P	4	144	166	2.7778	86.7470	3.2190	0.0090

12	Sinaptogénesis	P	2	22	23	9.0909	95.6522	4.9590	0.0100
13	Ligación del ión de metal	F	29	2931	3379	0.9894	86.7416	2.6160	0.0100
14	Actividad de la proteína tirosina fosfatasa	F	3	68	79	4.4118	86.0760	3.8950	0.0110
15	Fracción de membrana	C	9	588	630	1.5306	93.3333	2.7450	0.0110
16	Sinaptosoma	C	2	31	33	6.4516	93.9394	4.0480	0.0130
17	Integral a la membrana plasmática	C	13	966	1029	1.3458	93.8776	2.8240	0.0130
18	Ligación del ión de potasio	F	3	85	88	3.5294	96.5909	3.3370	0.0170
19	Actividad del canal catión	F	5	234	265	2.1368	88.3019	2.8800	0.0180
20	Ligación de proteína	F	42	4724	5185	0.8891	91.1090	2.5600	0.0180
21	Membrana plasmática	C	18	1634	1760	1.1016	92.8409	2.4560	0.0180
22	Actividad del canal de potasio con puerta de voltaje	F	3	91	105	3.2967	86.6667	3.1750	0.0210
23	Transporte de neurotransmisor	P	2	41	42	4.8780	97.6191	3.3960	0.0260
24	Transporte de catión	P	7	457	529	1.5317	86.3894	2.4120	0.0270
25	Ligación de diacilglicerol	F	2	40	41	5.0000	97.5610	3.4500	0.0320
26	Ligación de calmodulina	F	3	98	102	3.0612	96.0784	3.0030	0.0320
27	Cascada de señalización intracelular	P	13	1106	1204	1.1754	91.8605	2.3000	0.0350
28	Desfosforilación de proteína amino ácido	P	3	122	136	2.4590	89.7059	2.5180	0.0440
29	Ligación de GTP	F	5	301	335	1.6611	89.8508	2.2310	0.0490

Por otra parte, los genes involucrados en la respuesta de la fase aguda, el metabolismo de aldehído, la señalización mediada por hormonas, el metabolismo de

5 lípidos, la actividad de la oxidoreductasa, la regulación de la síntesis de la prostaglandina, el factor de necrosis tumoral alfa/nuclear, señalización del factor-kappaB (TNF- α /NF- κ B), la adhesión focal y el metabolismo del amino ácido fueron bajo reguladas como se muestra en la TABLA 2.

TABLA 2

GenMAPPs y Ontologías Génicas Significativamente Bajoreguladas por los
Compuestos fenólicos de la
Palma aceitera en el Cerebro

GENMAPP									
No.	Nombre del MAPP	Número cambiado	Número medido	Número en el MAPP	Porcentaje cambiado	Porcentaje presente	Puntaje Z	Valor P combinado	
1	Mm_regulación de la síntesis de la prostaglandina	3	31	31	9.6774	100.0000	4.1950	0.0080	
2	Mm_TNF-alpha-NF-kB_NetPath_9	6	167	176	3.5928	94.8864	2.7330	0.0100	
3	Mm_metabolismo_de_alanina_y_aspartato	2	13	42	15.3846	30.9524	4.5510	0.0110	
4	Mm_adhesión_celular_mediada_por_integrina _KEGG	4	90	98	4.4444	91.8367	2.7170	0.0190	
5	Mm_T-Cell-Receptor_NetPath_11	5	124	126	4.0323	98.4127	2.7860	0.0260	
6	Mm_adhesión_focal_KEGG	6	181	190	3.3149	95.2632	2.5090	0.0260	
7	Mm_Hedgehog_Netpath_10	2	21	22	9.5238	95.4545	3.3850	0.0330	
8	Mm_degradación_de_valina_leucina_y_isoleucina	2	27	44	7.4074	61.3636	2.8560	0.0390	
ONTOLOGÍA GÉNICA									
No.	Nombre de la OG	Tipo de GO	Número cambiado	Número medido	Número en el GO	Porcentaje Cambiado	Porcentaje presente	Puntaje Z	Valor P combinado
1	Metabolism de aldehidos	P	3	9	10	33.3333	90.0000	10.3410	0.0000
2	Actividad de oxidoreductasa	F	17	663	775	2.5641	85.5484	4.6740	0.0000
3	Actividad de reductasa aldehido	F	2	5	5	40.0000	100.0000	9.2900	0.0010
4	Fracción de membrana	C	13	588	630	2.2109	93.3333	3.4610	0.0010
5	Citoplasma	C	48	3488	3969	1.3761	87.8811	3.4600	0.0010
6	Réticulo endoplásmico	C	11	529	561	2.0794	94.2959	2.9490	0.0050
7	Actividad del activador Rho GTPase	F	2	17	17	11.7647	100.0000	4.7640	0.0060
8	Actividad del transportador de electrones	F	6	175	195	3.4286	89.7436	3.5830	0.0060
9	Organización de filamento de actina	P	3	45	47	6.6667	95.7447	4.1200	0.0070
10	Señalización mediada por hormona	P	2	10	11	20.0000	90.9091	6.4200	0.0080

11	Metabolism de lípidos	P	11	581	616	1.8933	94.3182	2.6100	0.0110
12	Ligación de la proteína quinasa	F	3	53	62	5.6604	85.4839	3.6920	0.0130
13	Ruffle	C	2	23	26	8.6957	88.4615	3.9770	0.0140
14	Adhesión focal	C	2	24	26	8.3333	92.3077	3.8740	0.0200
15	Actividad del activador de GTPase	F	4	119	132	3.3613	90.1515	2.8700	0.0210
16	Respuesta de fase aguda	P	2	23	26	8.6957	88.4615	3.9770	0.0240
17	Filament de actina	C	2	25	27	8.0000	92.5926	3.7770	0.0250
18	Actividad catalítica	F	54	4696	5420	1.1499	86.6421	2.2540	0.0260
19	Citosol	C	7	345	383	2.0290	90.0783	2.2660	0.0270
20	Actividad de la NADH deshidrogenasa	F	2	31	43	6.4516	72.0930	3.2900	0.0290
21	Actividad de isomerasa	F	4	136	153	2.9412	88.8889	2.5480	0.0310
22	Ligación de NAD	F	2	30	53	6.6667	56.6038	3.3620	0.0360
23	Microsoma	C	4	138	148	2.8986	93.2432	2.5130	0.0380
24	Transporte de neurotransmisor	P	2	41	42	4.8780	97.6191	2.7130	0.0470
25	Actividad de liasa	F	4	149	165	2.6846	90.3030	2.3330	0.0470
26	Cascada de señalización intracelular	P	16	1106	1204	1.4467	91.8605	2.0290	0.0480

Los cambios en las redes regulatorias también se analizaron mediante el uso del software Ingenuity Pathways Analysis software (Ingenuity® Systems, Redwood City, CA) [30]. Se cargó a la aplicación un juego de datos que contenía los genes expresados diferencialmente y sus correspondientes cambios de número de veces. Se realizó el análisis de los genes sobre y bajo regulados por separado. Cada identificador del gen se mapeó a su correspondiente objeto de gen en el Ingenuity Pathways Knowledge Base. Estos genes fueron cubiertos en una red molecular global desarrollada a partir de la información contenida en el Ingenuity Pathways Knowledge Base. Las redes de estos genes núcleo se generaron algorítmicamente con base en su conectividad.

Puede usarse una red para suministrar una representación gráfica de la relación molecular entre los genes/productos de genes. Los genes o productos de genes son representados como nodos, y la relación biológica entre los dos nodos se representa como un borde (línea). La intensidad del color del nodo indica el grado de sobre (rojo) o bajo (verde) regulación. Los nodos se muestran usando varias formas que representan la clase funcional del producto del gen. Los bordes se muestran con varias etiquetas que describen la naturaleza de la relación entre los nodos. Las descripciones de los genes que no se referenciaron se desprendieron directamente del software Ingenuity Pathways Analysis.

La red sobrerregulada obtenida mediante este análisis se muestra en la figura 3. Se observe que *Arc*, *Cast*, *Gria3*, *Kcnb1*, *Kcnab1*, *Homer1*, *Dlgap2*, *Dlgh4*, *Sv2b*, *Stx1a*, *Gucylb3*, *Ncald*, *Bzrap1* y *Pclo* están bajo la regulación del factor neurotrófico derivado del cerebro (*Bdnf*), y esto representa una red mediante la cual los compuestos fenólicos de la palma aceitera se involucran en el mantenimiento y señalización de la red neuronal.

La figura 4 muestra una red bajoregulada mediante la cual los genes bajo la regulación de *Tnf* como *Vwf*, *Tnfrsf1a* y *Saa* fueron bajoregulados, indicando una

reducción en la inflamación de los cerebros de los ratones a los que se les dio compuestos fenólicos de palma aceitera.

En general, se encontró que los genes en varios pasos fueron regulados en los cerebros de los ratones suplementados con los compuestos fenólicos de la palma aceitera. Por ejemplo, los genes que están involucrados en la ligación del ión del calcio, la ligación de la calmodulina, el transporte del ión de potasio y la actividad del receptor transmembrana de la proteína tirosina fosfatasa fueron sobrerregulados. Es interesante notar que estos genes están implicados al tener papeles neuroprotectores, ya que se encontraron genes similares sobrerregulados por los extractos de las hojas del *Gingko biloba* [31], que ya son comercializadas como suplementos para combatir la enfermedad de Alzheimer, la depresión, la pérdida de memoria a corto plazo así como la falta de atención y vigilancia. La fosfatasa tirosina está asociada con la formación o rompimiento de los enredos neurofibrilares intracelulares, una lesión marcada de la enfermedad de Alzheimer, mientras que el receptor de glutamato ionotrópico juega un papel integral en la sinaptogénesis y la formación del circuito neuronal [31]. Se ha encontrado que ambos tipos de genes (*Ptprn*, *Ptppt* y *Gria3*) fueron sobrerregulados por los compuestos fenólicos de la palma aceitera.

Incidentalmente, los genes involucrados en el desarrollo del sistema nervioso, el transporte de neurotransmisores, la contracción del músculo estriado, la transmisión sináptica y la sinaptogénesis también fueron sobrerregulados, y estos en consecuencia soportan la observación de que los compuestos fenólicos de la palma
5 aceitera mejoraron la memoria y la función cognitiva. Interesantemente, muchos de estos genes estuvieron bajo la regulación del *Bdnf* como puede verse en la Figura 3, lo que influencia la diferenciación y supervivencia de la neuronas y el mantenimiento de sus arborizaciones. El *Bdnf* también está involucrado en la plasticidad a corto y largo plazo de la sinapsis glutamatérgica así como la mejora de
10 la maduración sináptica, aumenta la densidad sináptica en el hipocampo e induce la síntesis de proteínas locales dirigidas dendriticamente [32]. Aunque no se encontró que el gen *Bdnf* fuera sobrerregulados significativamente en este estudio, la sobrerregulación de los genes directamente bajo esta regulación sugiere que este gen puede jugar un papel probable posiblemente a nivel de proteínas.

15

Los factores de transcripción involucrados en la síntesis de proteína tales como *Fos*, *Egr1* y *Egr4* también fueron sobrerregulados (1.95-veces, 1.68-veces y 1.75-veces respectivamente). Incidentalmente, se encontró que la velocidad de la síntesis de proteína en los cerebros de las ratas ovariectomizadas también fue
20 sobrerregulada por la quercetina [33], un antioxidante encontrado en las manzanas, y esto sugiere que los compuestos fenólicos de la palma aceitera pueden aumentar la

síntesis de proteínas requerida para las funciones cerebrales. El gen *Fos* por ejemplo, es un marcador de la actividad y plasticidad neuronal. También se encontró que la disminución relacionada con la edad del *Fos* en el hipocampo de las ratas envejecidas fue atenuada por el ginsenosida Rg1 del *Panax ginseng* [34].

5

La neuroplasticidad asociada al gen *Arc* que es una diana transcripcional directa de los factores de transcripción de *Egr* también fue sobrerregulada por los compuestos fenólicos de la palma aceitera. Similar al *Egrs*, el gen *Arc* es inducido rápidamente por la actividad sináptica, y su expresión depende de la activación del receptor NMDA sináptico excitatorio y la señalización MAPK intracelular, y juega un papel crítico en mantener la potenciación a largo plazo y la memoria a largo plazo [35]. El *Dlg4* o *Psd-95*, es un marcador pos sináptico que fue disminuido significativamente por los beta amiloides pero fue inducido por los withanólidos de la Ashwagandha (raíz de la *Withania somnifera*), que es un fármaco herbal en medicina ayurvédica usado comúnmente como agente tónico y nootrópico [36].

15

Por otro lado, los genes involucrados en la respuesta de la fase agua, el metabolismo del aldehído, la señalización mediada por hormonas, el metabolismo del lípido, la actividad de la oxidoreductasa, la regulación de la síntesis de la prostaglandina y el factor alfa/nuclear de la necrosis tumoral, señalización del factor kappaB (TNF- α /NF- κ B), fueron bajoregulados en los cerebros de los ratones

20

suplementados con los compuestos fenólicos de la palma aceitera. Por ejemplo, el gen que codifica la fosfoproteína secretada 1 o la osteopontina (*Spp1*), el gen que codifica el suero amiloide A 3 (*Saa3*) y el gen que codifica la apolipoproteína D (*Apod*) fueron bajoregulados.

5

La Osteopontina es una proteína pro inflamatoria que ha sido reportada como sobrerregulada en varios tipos de cáncer y esclerosis múltiple [37]. Los niveles de las proteínas del suero amiloide A que son miembros de la familia de proteínas de fase agua son aumentados en respuesta a varias lesiones y han estado implicados en la patogénesis de las enfermedades crónicas [38]. Por ejemplo, el suero amiloide A 2 isoforme está involucrado en la formación de amiloide en el envejecimiento del cerebro [39]. Por otra parte, la apolipoproteína D está asociada con el estrés excitotóxico que resultan en envejecimiento del cerebro [41]. Otros genes involucrados en la inflamación tales como el *Vwf* y *Tnfrsf1a* también fueron bajoregulados como se muestra en la Figura 4.

15

Los genes involucrados en la adhesión focal también fueron bajoregulados en los cerebros de los ratones a los que se les suministró compuestos fenólicos de la palma aceitera. La adhesión focal es un mecanismo que envuelve las conexiones celulares de la actina y el citoesqueleto de una célula a la matriz extracelular. También se encontró que el *Actb*, un gen de mantenimiento normal usado en los

20

estudios de reacción de la cadena de polimerasa en tiempo real (PCR) e involucrado en la adhesión focal, fue bajoregulado. La actina es una proteína citoesquelética que se encontró en elevadas cantidades en la enfermedad de Alzheimer y en la glia reactiva. Se encontró que su expresión en el cerebro fue bajoregulada por el extracto de semilla de uva, el cual está enriquecido con proantocianidinas [42]. El *Bcar1*, un gen implicado en la inducción de la migración celular y de conferir Resistencia anti estrógeno en las células del cáncer de mama cuando son sobreexpuestas [43], también fue bajoregulado.

Adicionalmente, los genes involucrados en el metabolismo de la alanina, aspartato, valina, leucina e isoleucina fueron bajoregulados. La prevención de la oxidación de algunos amino ácidos por el *Gingko biloba* ha estado implicada en la prevención de la formación de fibrillas de amiloide β en la Enfermedad de Alzheimer [44]. Otras funciones bajoreguladas incluyeron la actividad del transportador del electrón, la actividad del activador de la GTPase y la cascada de señalización intracelular. El *Dnaje4* que codifica una proteína chaperona, fue bajoregulado. La sobrerregulación del gen relacionado que expresa el homólogo DnaJ 1 (Hsp40), también fue atenuado un 100% por la restricción calórica [39]. En adición, dos genes homeobox (*Hoxa5* y *Hoxb5*) han sido apagados ya que su expresión en el cerebro no pudo ser detectada después de la suplementación de los

compuestos fenólicos de la palma aceitera. El *Hoxb5* es sobrerregulado en la enfermedad de Alzheimer incipiente [45].

La sobrerregulación de los genes involucrados en el desarrollo y actividad cerebral así como la bajoregulación de los genes involucrados en la inflamación de los cerebros de los ratones soportan que los compuestos fenólicos de la palma aceitera tienen efectos neuroprotectores y antiinflamatorios. Esto está en línea con las observaciones hechas cuando se suplementaron antioxidantes de la mora azul a ratas F344, en las que la mejora en la función cognitiva estuvo relacionada con un aumento en la señalización neuronal y la neurogénesis [2]. Adicionalmente, estos resultados de microarray también se correlacionan con los resultados de la suplementación de epicatequina a los ratones C57BL/6, en los cuales los genes involucrados en el aprendizaje fueron sobrerregulados mientras que los involucrado en la inflamación fueron bajoregulados [10].

Análisis de qRT-PCR en Tiempo Real

Confirmación del Análisis de Microarray

Se realizaron estudios de dos pasos de qRT-PCR en tiempo real en dos genes Diana seleccionados usando los Ensayos de Expresión Génica TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA). Las mismas alicuotas de las muestras de ARN total

usadas en los experimentos de microarray fueron usadas para este análisis. Los juegos de primer y sonda para los genes seleccionados se obtuvieron de ABI Inventoried Assays-On-Demand (Applied Biosystems, Foster City, CA). La transcripción de reversa para generar el cADN de primer hilo del ARN total fue
5 realizada usando el Kit de Transcripción Reversa de cADN de alta capacidad (Applied Biosystems, Foster City, CA). Luego se realizó la reacción de cadena de polimerasa en el cADN de primer hilo generado usando un volumen de reacción de 25 μ L en el Sistema ABI 7000 Real-Time PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las reacciones de cada
10 duplicado biológica y los controles blanco (NTC) fueron realizadas en duplicados.

El control de calidad de los duplicados usado, la extracción de datos qRT-PCR en tiempo real y el análisis inicial fueron realizados usando el software 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA). Se aplicó un
15 umbral manual de 0.6000 y una línea base automática con el fin de obtener el ciclo umbral (Ct) para cada medición tomada. El umbral fue escogido a medida que interceptaba la fase exponencial de los gráficos de amplificación [46]. Los criterios del control de calidad de los datos obtenidos incluyeron Δ Ct de menos de 0.5 entre
20 los duplicados técnicos y Δ Ct de más de 5.0 entre las muestra y los controles blanco (NTC) [47].

La cuantificación relativa de los genes Diana de interés se realizó usando el software qBase 1.3.5 [48], el cual tiene en cuenta los cálculo de las eficiencia de amplificación y los genes de mantenimiento múltiple. Los niveles de los genes Diana se normalizaron a la media geométrica de los tres genes de mantenimiento, *Sfrs9*, *Gukl* y *Hnrpab*. La estabilidad de estos genes de mantenimiento se evaluó usando el software [49]. Se usó un modelo estadístico para la comparación de pares por grupo, se usó la Prueba de Randomización de Reasignación Fija por Pares incluida en el software REST-384 2.0 [50] para el análisis estadístico de los datos obtenidos.

Resultados

Los cambios obtenidos de la técnica de qRT-PCR en tiempo real comparados con los obtenidos de la técnica de microarray observados y graficados en la Figura 5 evidencian que el análisis de datos de microarray realizado es confiable.

Dosis y Formulación

Generalmente, la composición que comprende los compuestos fenólicos de la palma aceitera puede prepararse en varias formas apropiadas para la administración directa u oral en un paciente con necesidad de ésta, eficiente al suministrar efectos neuroprotectores, prevención de enfermedades degenerativas y enfermedades relacionadas y al mejorar las funciones cognitivas y motrices.

La composición que comprende los compuestos fenólicos de la palma aceitera de la presente invención puede prepararse para uso en cantidad farmacéuticamente efectiva o nutracéuticamente efectiva, ya sea sola o en combinación con otros agentes o compuestos considerados apropiados por una personas versadas en el arte.

Debe notarse que el término cantidad 'farmacéuticamente efectiva' y 'nutracéuticamente efectiva' incluye una cuantificación que es aceptable al proporcionar efectos neuroprotectores, prevención de enfermedades neuroprotectoras, prevención de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades relacionadas y proporciona mejora de las propiedades de las funciones cognitivas y motrices.

En una forma de realización la composición que comprende los compuestos fenólicos de la palma aceitera puede administrarse en forma de dosis, dentro de un

periodo de tiempo predeterminado, el cual puede administrarse pro ejemplo pero sin limitarse a dosis diarias, semanales o mensuales.

En otra forma de realización la composición que comprende los compuestos
5 fenólicos de la palma aceitera puede suministrarse en formas de tratamiento convencionales, formulaciones farmacéuticas o como suplemento nutricional.

En una forma de realización la composición de la presente invención puede administrarse en forma nutracéutica.

10

La persona versada en el arte entenderá que los métodos de los experimentos y estudios son descritos como ejemplos y por lo tanto los resultados no pretenden, sin embargo, limitar o restringir el alcance de la invención en ninguna forma y no
15 deben interpretarse como condiciones, parámetros, agentes o material de inicio que deban ser utilizados exclusivamente con el fin de practicar la presente invención. Por lo tanto se entiende que la invención puede practicarse, dentro del alcance de las reivindicaciones anexas, con métodos equivalentes para experimentos más que para lo específicamente descrito y lo declarado en las reivindicaciones.

Reivindicaciones

1. Una composición para proporcionar efectos neuroprotectores y mejorar las funciones cognitivas y motrices que comprende compuestos fenólicos derivados de un extracto de la palma aceitera.
5
2. Una composición como la afirmada en la Reivindicación 1 para uso en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades relacionadas.
3. Una composición como la afirmada en la Reivindicación 1 donde el extracto proviene del licor vegetal del proceso de molienda del aceite de palma.
10
4. Una composición como la afirmada en la Reivindicación 1 donde el extracto proviene del fruto de la palma aceitera o de racimos de frutos frescos.
- 15 5. Una composición como la afirmada en la Reivindicación 1 donde el extracto proviene del follaje de la palma aceitera.
6. Una composición como la afirmada en la Reivindicación 1 donde las enfermedades degenerativas incluyen Enfermedad de Alzheimer (EA) y enfermedad de Parkinson.
- 20 7. Una composición como la afirmada en la Reivindicación 1 donde la composición se usa para mamíferos.

8. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos fenólicos derivados de un extracto de la palma aceitera en la preparación de un medicamento que proporciona efectos neuroprotectores y mejora las funciones cognitivas y motrices.
- 5 9. Un uso como el afirmado en la Reivindicación 7 para uso en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades relacionadas en un paciente con necesidad de éste.
- 10 10. Un uso como el afirmado en la Reivindicación 7, donde la composición se usa para la prevención de la Enfermedad de Alzheimer (AD) y la enfermedad de Parkinson (EP).
- 10 11. Un uso como el afirmado en la Reivindicación 7, donde la composición se usa para funciones cognitivas y motrices en un paciente con necesidad de éste.
- 15 12. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 10 donde la composición es suministrada en forma dosis dependiente.
13. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 11 donde la composición es suministrada en forma de dosis sólida.
14. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 12 donde la composición es suministrada en forma de dosis líquida.
- 20 15. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 13 donde la composición es suministrada en forma de solución.

16. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 14 donde la composición es suministrada en forma farmacéuticamente efectiva.
- 5 17. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 15 donde la composición es suministrada en forma nutracéutica.
18. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 16 donde la composición es una forma de suplemento nutricional.
19. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 17 donde la composición es en forma de supositorio.
- 10 20. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 18 donde la composición es suministrada en forma apropiada para la administración oral.
- 15 21. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicaciones 1 a 19 donde la composición es suministrada in a forma apropiada para la administración intravenosa.
22. El use como el afirmado en las Reivindicaciones 1 a 20, donde la composición se prepara en las formas apropiadas para la administración directa o oral en un paciente con necesidad de ésta.

RESUMEN

Composición que comprende los Compuestos fenólicos de la palma aceitera para uso al Proporcionar Efectos Neuroprotectores y Mejora Cognitiva

5

La presente invención se relaciona con una composición que comprende los compuestos fenólicos de la palma aceitera para uso al proporcionar efectos neuroprotectores y mejora de las capacidades cognitivas y motrices.

10

FIG 1A

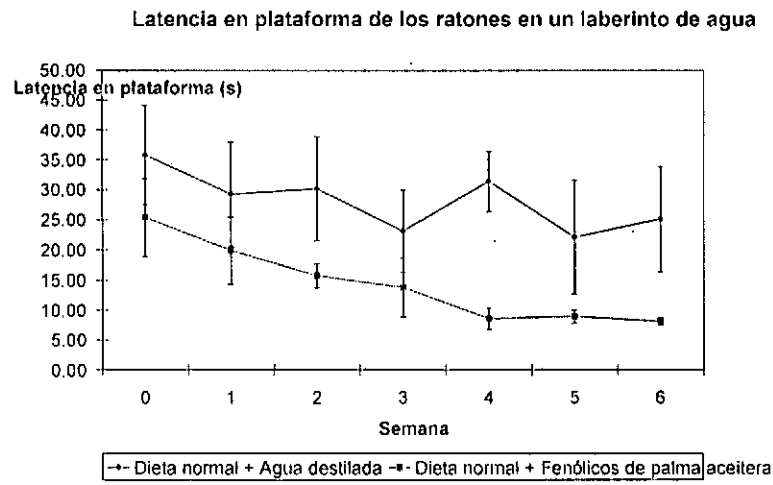


FIG 1B

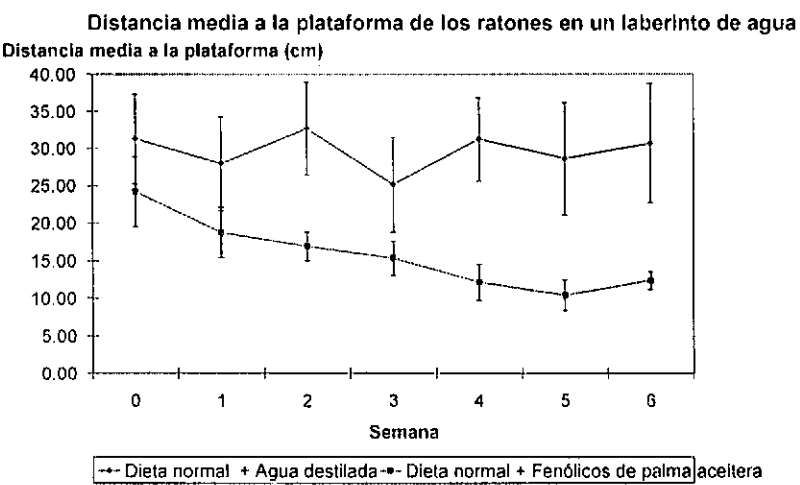


FIG 1C

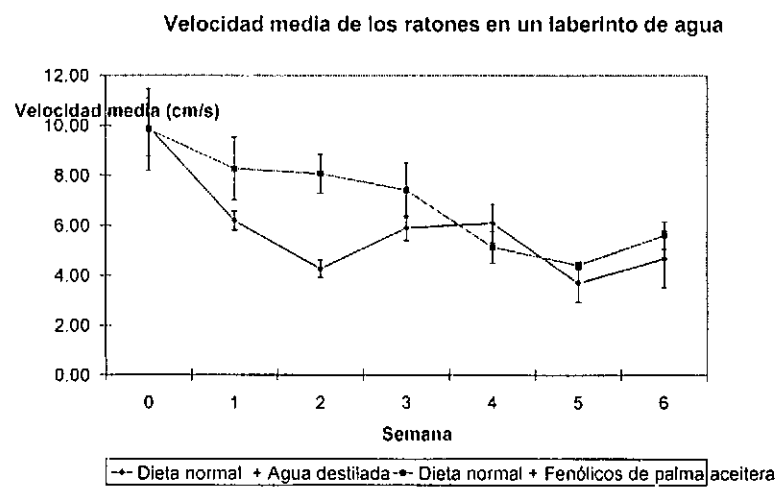


FIG 1

FIG 2A

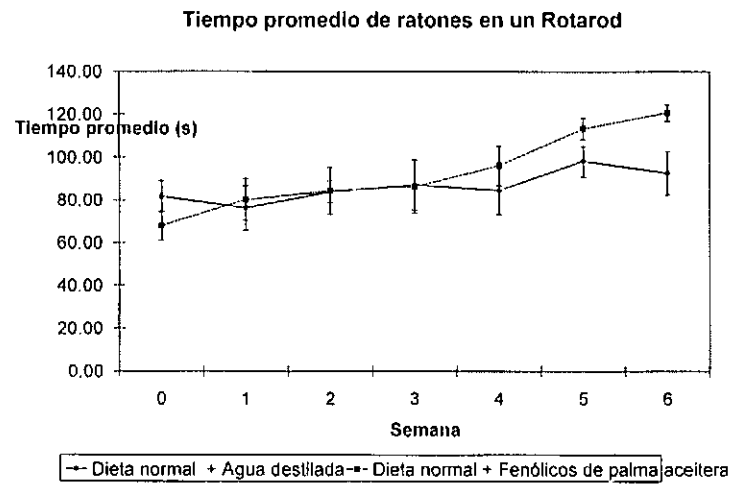


FIG 2B

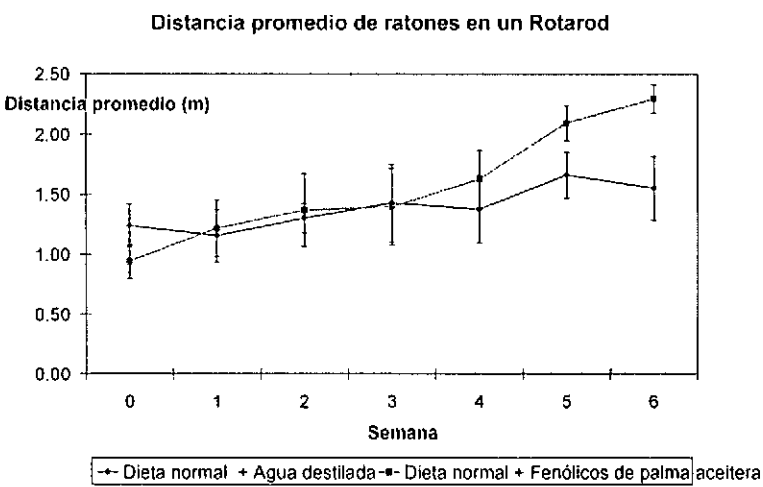


FIG 2C

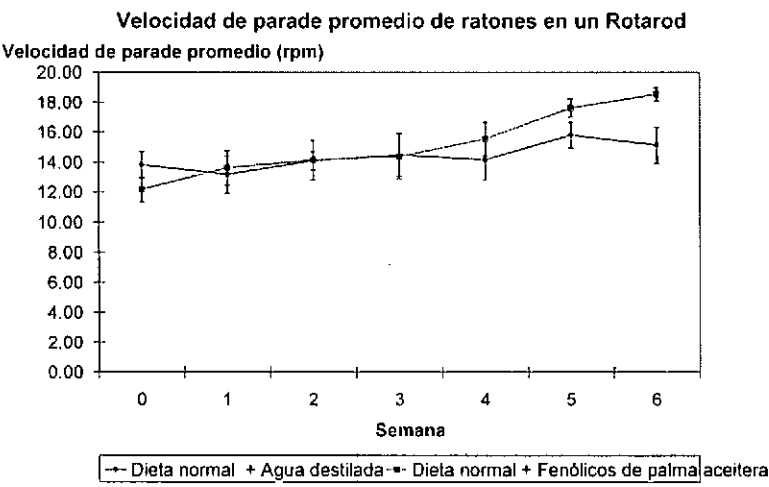
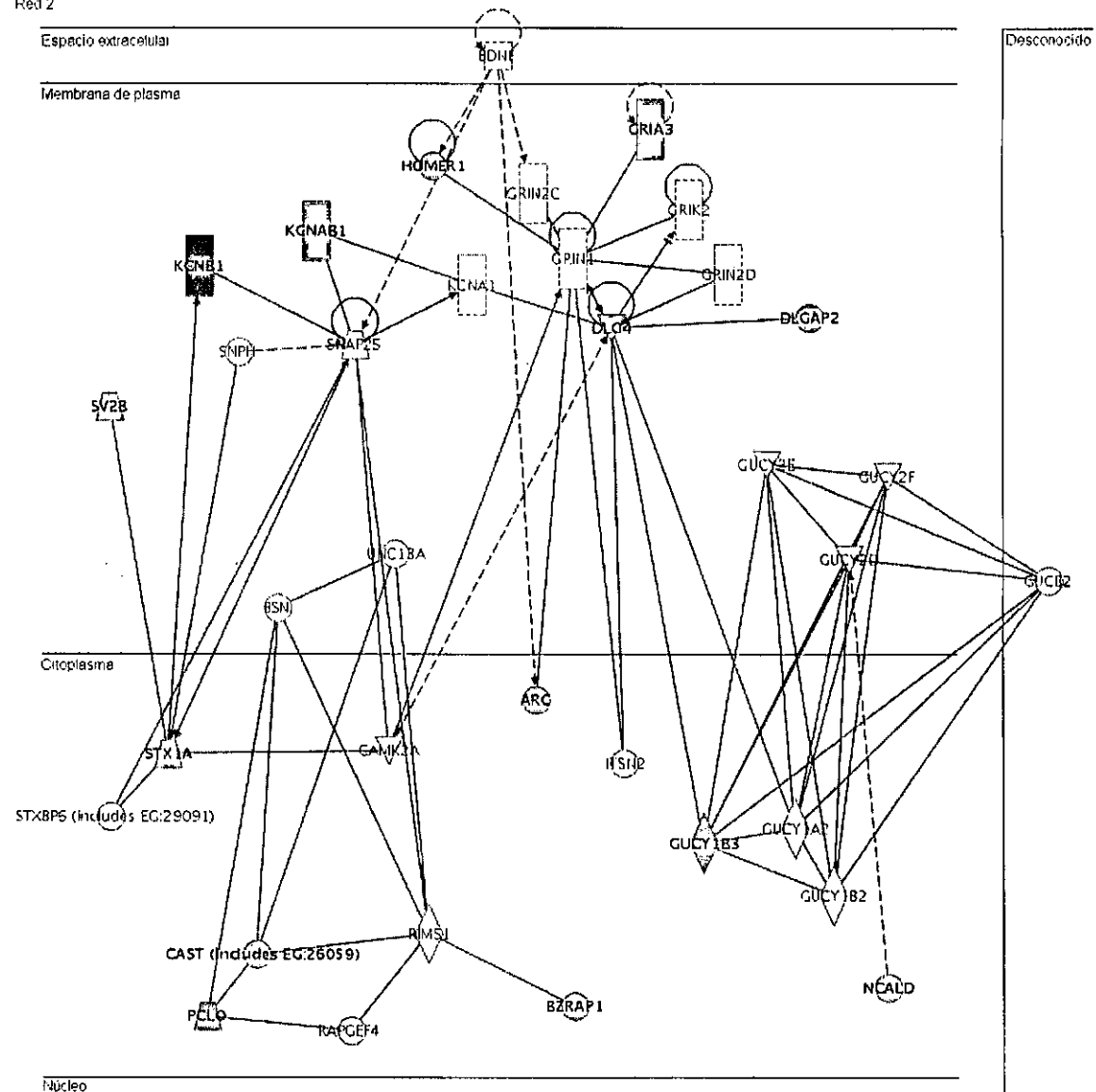


FIG 2

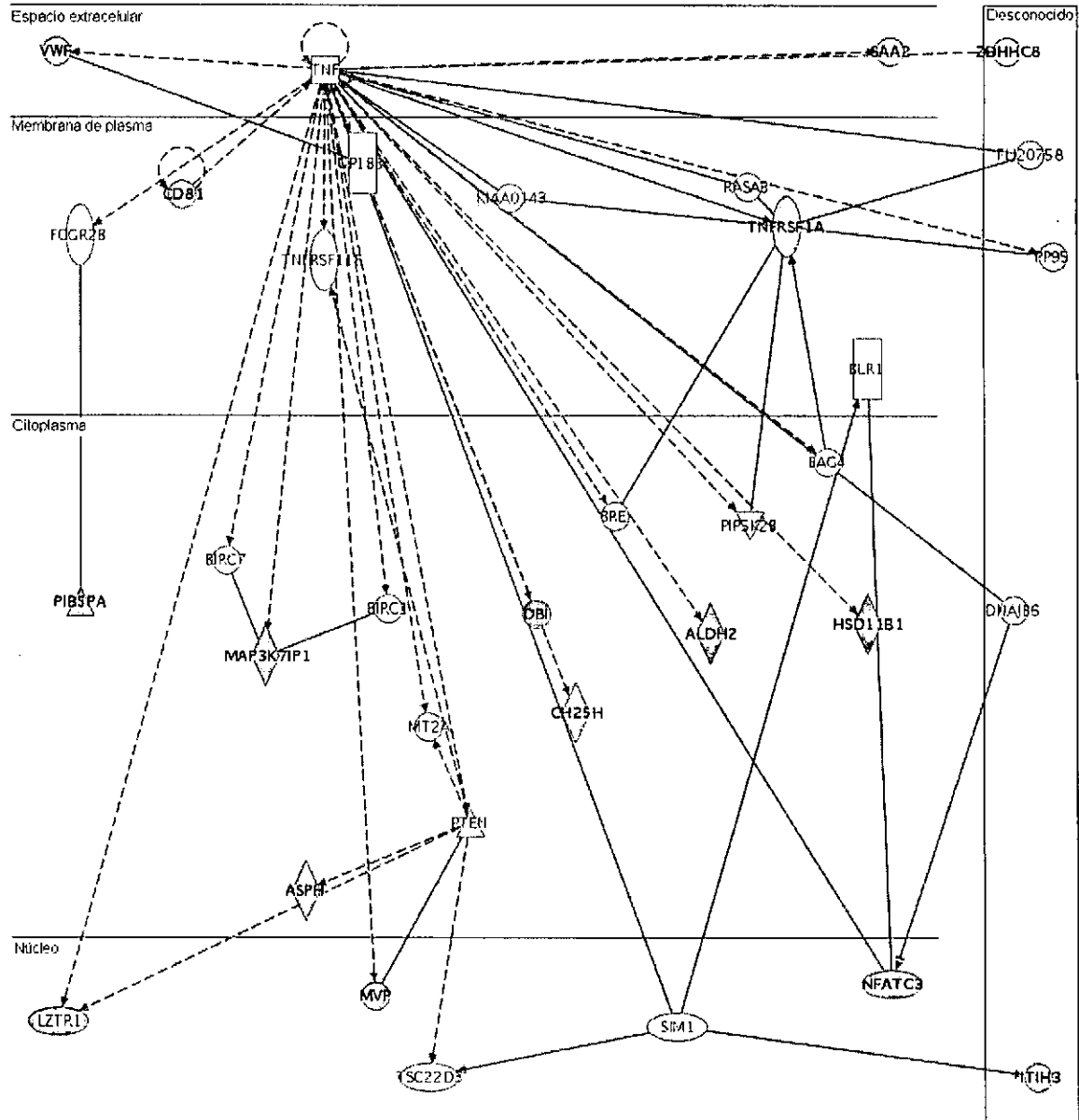
ND8 - 2007-03-23 06:34 PM: ND8.xls
Red 2



©2000-2007 Ingenuity Systems, Inc. All rights reserved.

FIG 3

NDB - 2007-03-23 06:39 PM: NDB.xls
Red 2



©2000-2007 Ingenuity Systems, Inc. All rights reserved.

FIG 4

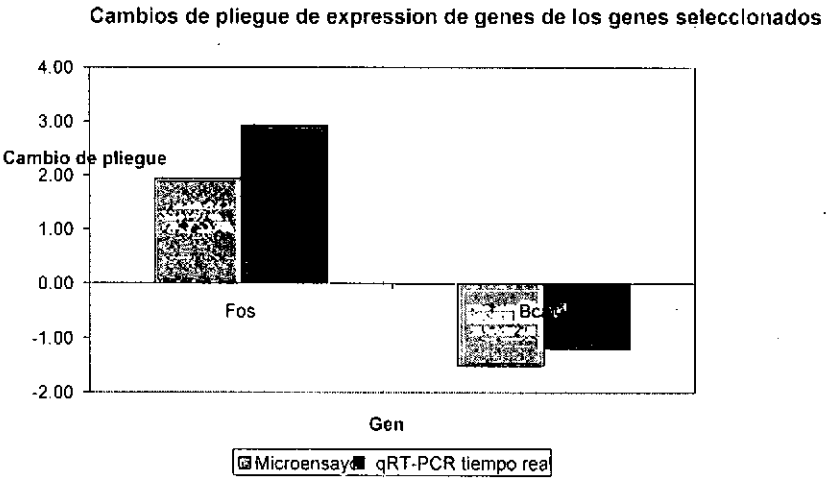


FIG 5

Hoja de Reemplazo (PCT/MY2010/000019)

REIVINDICACIONES

1. Una composición usada para proporcionar efectos neuroprotectores y mejorar las funciones cognitivas y motrices, dicha composición comprende los extractos obtenidos del licor vegetal de la palma aceitera.
2. La composición afirmada en la Reivindicación 1 donde el extracto comprende compuestos fenólicos de la palma aceitera.
3. La composición afirmada en la Reivindicación 1 para uso en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades relacionadas.
4. La composición afirmada en la Reivindicación 1 donde el extracto proviene del follaje de la palma aceitera.
5. La composición afirmada en la Reivindicación 1 donde las enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedad de Alzheimer (EA) y enfermedad de Parkinson.
6. La composición afirmada en la Reivindicación 1 donde la composición se usa para mamíferos.
7. El uso de una cantidad terapéuticamente efectiva que comprende los extractos obtenidos del licor vegetal de la palma aceitera en la preparación de un medicamento que provee efectos neuroprotectores y mejora las funciones cognitivas y motrices.
8. El uso como el afirmado en la Reivindicación 7 para uso en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades relacionadas, en un paciente con necesidad de éste.

9. El uso como el afirmado en la Reivindicación 7, donde la composición se usa para la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP).
10. El uso como el afirmado en la Reivindicación 7, donde la composición se usa para mejorar las funciones cognitivas y motrices en un paciente con necesidad de éste.
11. El uso de una composición como la afirmada en la Reivindicación 7 donde la composición es suministrada en forma de dosis dependiente.
12. El uso de una composición como la afirmada en las Reivindicaciones 1 a 12 donde la composición es suministrada en forma de dosis líquida.
13. El uso de una composición como la afirmada en las Reivindicaciones 7 donde la composición es suministrada en forma farmacéuticamente efectiva.
14. El uso de una composición como la afirmada en las Reivindicaciones 7 donde la composición es suministrada en forma nutracéutica.
15. El uso de una composición como la afirmada en las Reivindicaciones 7 donde la composición es en forma de suplemento nutricional.
16. El uso de una composición como la afirmada en las Reivindicaciones 7 donde la composición es en forma de supositorio.
17. El uso de una composición como la afirmada en las Reivindicaciones 7 donde la composición es suministrada en forma apropiada para la administración oral.
18. El uso de una composición como la afirmada en las Reivindicaciones 7 donde la composición es suministrada en forma apropiada para la administración intravenosa.

13

19. El uso como el afirmado en la Reivindicación 7 donde la composición es preparada en formas apropiadas para la administración directa u oral en un paciente con necesidad de ésta.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s) **MALAYSIAN PALM OIL BOARD**(72) Inventor(es) **SAMBANTHAMURTHI, Ravigadevi; LEOW, Soon-Sen; TAN, Yew Ai; P. MANICKAM, Kalyana, Sundram; WAHID, Mohd, Basri**(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		PI20090368		29/01/2009		MY

(85) Fecha inicio fase nacional: **29/08/2011**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **29-01-10**No. de solicitud **PCT/MT10/000019**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **05 - 08 - 10** Fecha (dd/mm/aa)N° publicación: **WO/2010/087693 A1**(54) Título: **COMPOSICIÓN DE COMPUESTOS FENÓLICOS QUE CONTIENEN PALMA ACEITERA PARA EL SUMINISTRO DE EFECTOS NEUROPROTECTORES Y MEJORA COGNITIVA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s)

MALAYSIAN PALM OIL BOARD

(72) Inventor(es): **SAMBANTHAMURTHI, Ravigadevi; LEOW, Soon-Sen; TAN, Yew Ai; P. MANICKAM, Kalyana, Sundram; WAHID, Mohd, Basri**

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		PI20090368		29/01/2009		MY

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **29/08/2011**

(86) Datos relativos a la presentación de la sol. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **29-01-10**

No. de solicitud **PCT/MT10/000019**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **05-08-10**

No. Publicación: **WO/2010/087693 A1**

Título: **COMPOSICIÓN DE COMPUESTOS FENÓLICOS QUE CONTIENEN PALMA ACEITERA PARA EL SUMINISTRO DE EFECTOS NEUROPROTECTORES Y MEJORA COGNITIVA**

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con una composición que comprende los compuestos fenólicos de la palma aceitera para uso al proporcionar efectos neuroprotectores y mejora de las capacidades cognitivas y motrices. **CONTINUA AL RESPALDO**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT				
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) MALAYSIAN PALM OIL BOARD				
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) Pais	(72) Inventor(es)
		P/20090368		29/01/09	MY	SAMBANTHAMURTHI, Ravigadevi LEOW, Soon-Sen; TAN, Yew Ai; P. MANICKAM, Kalyana, Sundram WAHID, Mohd, Basri
						(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
(85) Fecha limite inicio fase nacional:		29/08/2011		(87) Publicación Internacional		
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 05- 08 - 10 Fecha (dd/mm/aa)		
Fecha de presentación de la solicitud		29 -01-10		N° publicación: WO/2010/087693 A1		
No. de solicitud		PCT/MT10/000019				
(54) Título: COMPOSICIÓN DE COMPUESTOS FENÓLICOS QUE CONTIENEN PALMA ACEITERA PARA EL SUMINISTRO DE EFECTOS NEUROPROTECTORES Y MEJORA COGNITIVA						

Resumen

La presente invención se relaciona con una composición que comprende los compuestos fenólicos de la palma aceitera para uso al proporcionar efectos neuroprotectores y mejora de las capacidades cognitivas y motrices.

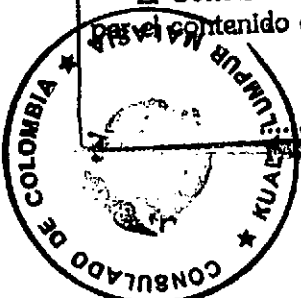
MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mude@mdelaw.com

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

23 DEC 2009

CONSULADO DE COLOMBIA
KUALA LUMPUR
No. 199 23 Dic 09
El suscrito Consul de Colombia CERTIFICA
que el señor Aliman Md. Saad
que autoriza el presente documento, ejercia
legalmente, en la fecha allí expresada, las
funciones de oficial consular, M. A.
Rel. G. T. de Malasia
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y
agostumbra en sus actos oficiales.
El Consul no assume responsabilidad alguna
por el contenido del documento



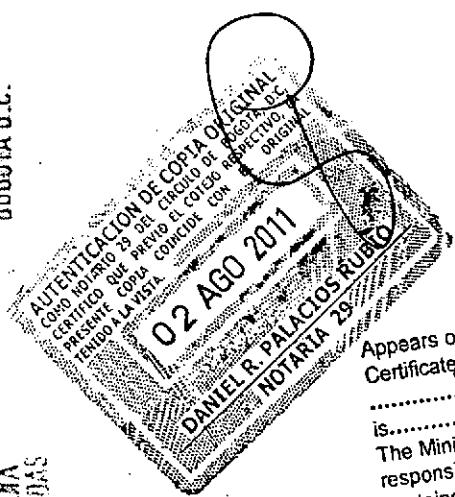
Consejero E.F.C.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 1,50
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 2,00

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2010 JAN 20 A 8:55

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



This is to certify that signature that
Appears on this document/Certificate/Marriage
Certificate/Birth/Death Certificate is that of
Ian Seok Kett who
is Notary Public
The Ministry of Foreign Affairs, Malaysia is not
responsible of the accuracy of the information
contained therein.



ALIMAN MD. SAAD
Executive Officer
Consular Division
Ministry of Foreign Affairs
Kuala Lumpur, Malaysia

23 DEC 2009

TELAH DI BAYAR RM 704
NO. RESIT 13214

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

152739

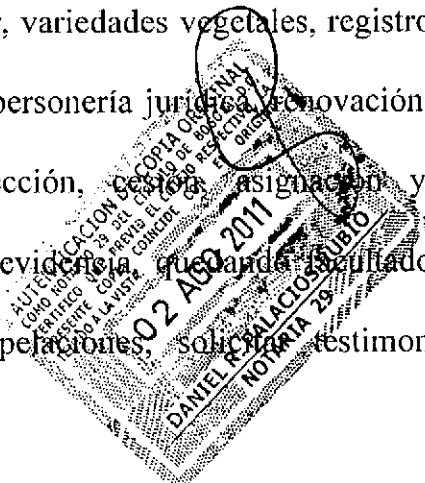
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

50

Traducción Oficial código: MALAYSIAN-PODMDE de un documento escrito en inglés, sellada por el suscrito Traductor Oficial, enero 21 de dos mil diez, Bogotá, D.C., República de Colombia.

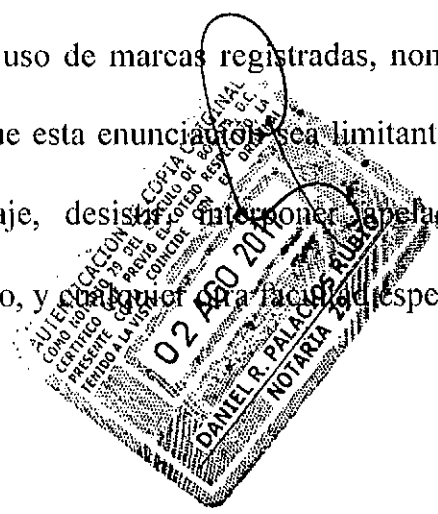
MDE – Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

El suscrito Burhanuddin Abd. Salam, ciudadano, adulto y residente en Malasia, en mi cargo de representante legal de la compañía **MALAYSIAN PALM OIL BOARD**, con sede en 43000 Kajang, Selangor, Malaysia (Malasia), confiero poder de representación amplio y suficiente a **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, abogados, adultos y residentes en Bogotá (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten ante ustedes toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el registro y renovación de toda clase de Marcas Registradas de Productos y Servicios, depósitos de nombre y enseña comercial, modelos y dibujos industriales, patentes de invención, modelos de utilidad, circuitos integrados, licencias de uso, nombre de dominio, derechos de autor, variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de personería jurídica, renovación, modificación, cambio de nombre, cambio de dirección, cesión, asignación y expansiones, responder interrogatorios y adjuntar evidencia, quedando facultados para presentar y retirar oposiciones, interponer apelaciones, solicitar testimonios, recibir documentos,



Silvio A. PUERTAS H.
TRADUCTOR / INTÉRPRETE OFICIAL - INGLÉS
Registrado No. 0941 / 30/08/96 Minjusticia

cancelar honorarios legales, aprobar usufructos, aceptar transacciones sobre acuerdos de marcas registradas con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir, renunciar a derechos, interponer acciones de cancelación por falta de uso, por notoriedad y/o genericidad, iniciar procedimientos relacionados ante la administración de aduanas para adoptar los pasos fronterizos para la protección de nuestros derechos de propiedad industrial e intelectual y sustituir tales asuntos; hacer denuncias y establecerse como víctimas en procesos penales que surjan por violación de nuestros derechos de propiedad industrial e intelectual y sustituirlos; asistir a todas las diligencias en relación con la propiedad industrial e intelectual o asuntos relacionados como abogados generales ante la Superintendencia de Industrial y Comercio, INVIMA, ICA, DIAN o autoridades competentes en Colombia y a nivel internacional, con facultades para sustituir dichos asuntos, y en caso de que dichos procedimientos deban pasar a conocimiento judicial, los representantes legales quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante las autoridades competentes, en todo tipo de diligencias tales como: acciones de nulidad, nulidad y restablecimiento de acciones de derecho, procesos prohibitivos para uso de marcas registradas, nombre y enseña comercial, competencia desleal, sin que esta enunciativa sea limitante, con poder amplio para transar, someter a arbitraje, desistir, interponer apelaciones o apelaciones y restablecimiento del derecho, y cualquier otra facultad especial necesaria.



Silvio A. L'AMOREAUX #2
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL - INEUS
Protocolo No. D-41 - SU/33/V- Ministerio

Para tal efecto, solicito amablemente conferir a nuestros representantes personería suficiente, y éstos podrán ejercer las funciones en forma conjunta o independiente.

El presente poder de representación revoca y cancela cualquier otro poder de representación anterior otorgado por la Compañía en el territorio de la República de Colombia.

Además, apruebo las acciones realizadas por nuestros apoderados hasta el día de hoy.

Atentamente,

(Firmado)

Identificación No. 560525086501

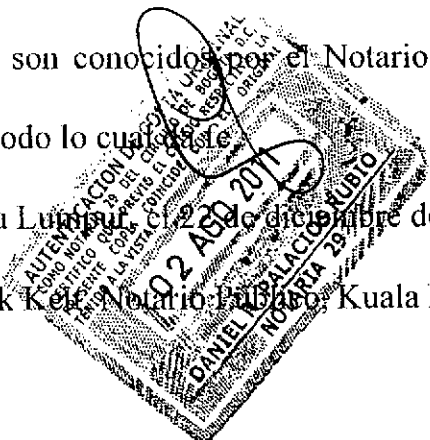
Certificado Notarial

El suscrito Notario Público certifica que la firma precedente que dice Burhanuddin Abd. Salam es auténtica; que el firmante es representante legal de MALAYSIAN PALM OIL BOARD y que tiene facultad para otorgar este poder, y que dicha Compañía existe y está debidamente organizada de acuerdo con las leyes de Malasia.

Todos los hechos anteriores son conocidos por el Notario al haber examinado los documentos respectivos, de todo lo cual certifica.

Otorgado y firmado en Kuala Lumpur, el 22 de diciembre de 2009.

(Firmado y sellado) Tan Seok Kee, Notario Público, Kuala Lumpur, Malasia



Silvia A. Puertas B.
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL - INGLÉS
 Resolución No. 09/1 - 30/03/96 Minjusticia

Nota de Traductor – Este documento ha sido sellado como sigue:

Sello: Mediante la presente se certifica que la firma que aparece en este documento / certificado / certificado de matrimonio / certificado de nacimiento / certificado de defunción es la de Tan Seok Kett, quien es Notario. El Ministerio de Relaciones Exteriores de Malasia no se hace responsable por la exactitud de la información contenida en el documento. (Firmado y sellado) Aliman MD. Saad, Funcionario Ejecutivo, División Consular, Ministerio de Relaciones Exteriores, Putrajaya, Malasia. Diciembre 23 de 2009.

Sello en español del Consulado de Colombia en Kuala Lumpur, No. 199, de fecha 23 de diciembre de 2009, firmado por (Ilegible), Consejero Encargado de Funciones Consulares.

Este documento ha sido legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores, República de Colombia.

Documento: **152739**

Fecha: Enero 20 de 2010

Traductor: **SILVIO ALEJANDRO PUERTAS PINO**

Resolución 0941 del 30 de agosto de 1996 del Ministerio del Interior y de Justicia



Silvio A. Puertas P.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL - DIQUES
Resolución No. 0911 - 30/03/96 (Ministerio de Justicia)

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

ASUNTO
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

153449

Silvia P. 1406
CUTIA PINA MARQUEZ EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2010 JAN 27 P 1:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

AUTENTICACION DE COPIA ORIGINAL
COMO HOMINIO 29 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
PRESENTE COPIA CONECTIV CON EL ORIGINAL
TENDIDO A LA VISTA
02 AGO 2011
DANIEL R. PALACIOS RUBIO
NOTARIA 29

JO12712403345



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097312-00000-0000

Fecha: 2011-08-02 16:10:51

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 60

Art.33 Decisión 486/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MALAYSIAN PALM OIL BOARD

REFERENCIA	Radicación No.	11 097312
	Solicitud internacional	PCT/MT10/000019
	Fecha inicio fase nacional	29/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11 37 01

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

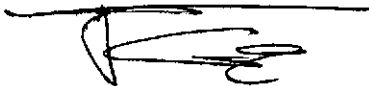
1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 SET. 2011
adpa11