



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSJ 110

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-25146

21. EXPEDIENTE No.

54. **TÍTULO** COMPUESTO ANTIGENICO MULTIPROTEICO PROVENIENTE DE GLANDULA SALIVAL,
INTESTINO Y SACO VITELINO DE LARVA DE BOOPHILUS MICROPLUS, PROCEDIMIENTO PARA SU
FABRICACION Y VACUNA ELABORADA A PARTIR DE ESE COMPUESTO ANTIGENICO.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** LIMOR DE COLOMBIA S.A.

DOMICILIO AV. 13 No. 106-32 PH

74. **APODERADO** MARCELA FORERO BARRIOS

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

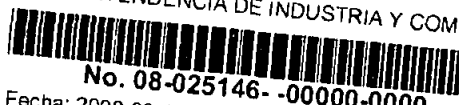
1 de 3

PETITORIO



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-025146-00000-0000

Fecha: 2008-03-10 16:02:38
Tra. 2 PATENTES
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 1 REGDEPOSITO
Folios: 30

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: LIMOR DE COLOMBIA S.A.

Dirección: Av. 15 No. 106-32 PH

Teléfono: 6201023 Fax: 6207947

E-mail: limorcol@cable.net.co

Domicilio Bogotá, D.C., Colombia

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 800.238.326-0

3

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARCELA FORERO BARRIOS

Dirección: Av. 15 No. 106-32 PH

Teléfono: 6201023 Fax: 6207947

E-mail: limorcol@cable.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 39.782.768 TPA 55032

4

INVENTOR (ES)

Nombre: ORLANDO ALFREDO TORRES GARCIA

Dirección: Av. 15 No. 106-32 PH

Teléfono: 6201023 Fax: 6207947

E-mail: limorcol@cable.net.co

Domicilio Bogotá, D.C., Colombia

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



11341411 Cual

5

Título (54)

"COMPUESTO ANTIGÉNICO MULTIPROTÉICO PROVENIENTE DE GLÁNDULA SALIVAL,
INTESTINO Y SACO VITELINO DE LARVA DE BOOPHILUS MICROPLUS, PROCEDIMIENTO PARA SU
FABRICACIÓN Y VACUNA ELABORADA A PARTIR DE ESE COMPUESTO ANTIGÉNICO"

6

Clasificación Internacional (51)

A61K39/00C

7

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☐

NO ☒

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses



12 meses



18 meses



Otro



9

Comprobante de pago No.

08-20.489

Fecha

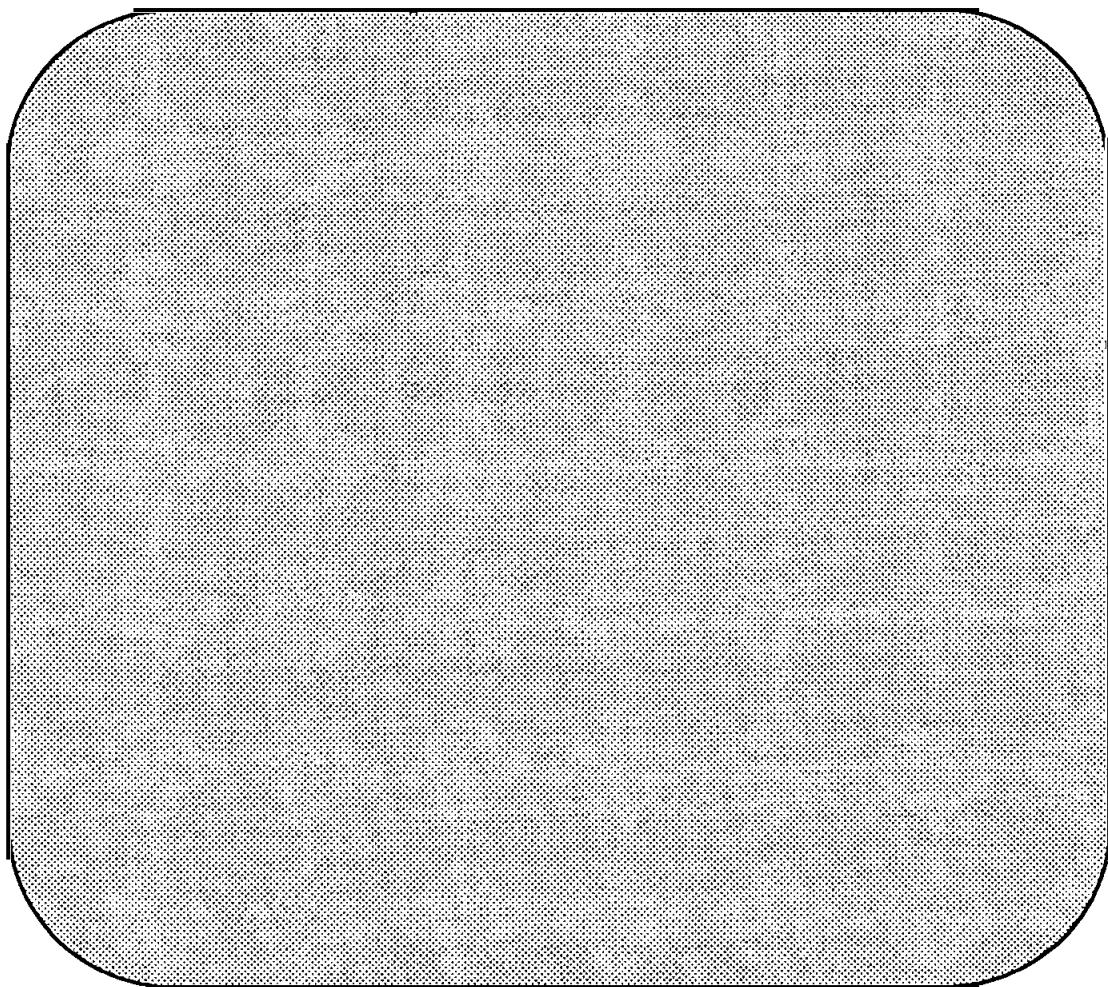
Marzo 10 de 2008

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

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación (más de 150)
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto reivindicación de prioridad
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm, 2 ejemplares
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Certificado de registro en el caso del artículo 6° quinquies del Convenio de París
- ☐ Autorizaciones requeridas según los artículos 135 y 136 de la Decisión 486
- ☐ Reglamento de uso, si es el caso (marcas de certificación, colectivas y denominaciones de origen)
- ☐ Designación de zona geográfica, si es el caso (denominaciones de origen)
- ☐ Reseña de calidades, reputación y características de los productos, (denominaciones de origen)
- ☐ Designación de zona geográfica, si es el caso (denominaciones de origen)
- ☐ Copia de estatutos del solicitante, si es el caso (marcas colectivas, de certificación, denominaciones de origen)
- ☐ Lista de integrantes, si es el caso (marcas colectivas o de certificación)

11 REPRODUCCIÓN DEL SIGNO A REGISTRAR



12

NOMBRE: MARCELA FORERO BARRIOS

FIRMA:

Marcela Forero Barrios
C.C. 39752768 T.P. 55032

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

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

“Compuesto antigénico multiproteico proveniente de glándula salival, intestino y saco vitelino de larva de *Boophilus microplus*, procedimiento para su fabricación y vacuna elaborada a partir de ese compuesto antigénico”

Resumen de la Invención

La presente invención revela un compuesto antigénico multiproteico purificado que induce una respuesta inmune contra la infestación de garrapatas *Boophilus microplus*, caracterizado por ser contener once (11) proteínas solubles antigénicas derivadas de glándula salival, intestino y saco vitelino de larvas de garrapata *Boophilus microplus*, y por carecer de cuatro (4) moléculas inhibidoras del sistema inmune del huésped. Igualmente, revela un procedimiento de elaboración del aludido compuesto antigénico caracterizado por la preservación y purificación de estructuras proteicas provenientes de los citados órganos. Así mismo, se revela la vacuna que contiene como componente activo el aludido compuesto antigénico en combinación con un potenciador de la respuesta inmune, consistente en Listerio Lisina LO inactivada extractada de *Listeria monocytogenes*, un preservativo y un adyuvante farmacológicamente aceptables.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Antecedentes de la Invención

Los artrópodos son los organismos más abundantes del reino animal (Hardwood, R. F. y col 1979, Metcalf, C, L, y col., 1982), por lo que se les encuentra en casi la totalidad de los hábitats de la tierra e interactúan de muchas maneras con el hombre y los animales (Furman, D.P. y col., 1982; R. F. y col 1979; Metcalf, C. L. y col., 1982). Los de mayor relevancia son los artrópodos que causan daños directos o indirectos al hombre y a los animales domésticos, como la transmisión de agentes causantes de enfermedades (Agriculture Handbook No. 485, 1976; Arthur, D.R. 1976; Balashov, Y.S. 1972; Balashov, Y.S. 1984; Furman, D.P. y col., 1982; Gorham, J.R. 1979; Greenberg, B. 1971; Metcalf, C. L. y col., 1982; Steelman, C.D. 1976; Service, M.W., 1986), las alergias (Barriga, O.O., 1981; Braverman, Y. y col.; 1983; Capriles Hulett, A. and Dockhorn, R.J. 1979; Frankland, A.W. and Lessof, M.H. 1980; Fresel K. y col., 1974; Johnston, C.M. and Brown, S.J. 1985; Kristensen, S., y col., 1978; Lichtenstein, L.M., y col., 1979; Wharton, G.W., 1976; Wirtz, R.A., 1984), e intoxicaciones (Agriculture Handbook No. 485, 1976; Balashov, Y.S. 1972; Barriga, O.O., 1981; 106, Romero Cabello, E., y Col., 1983; Schmidt, J.O. y col., 1984; Sonthcott, R.V., 1976; Stone, B.F. and Neish, A.L., 1984), entre otros.

Médica y económicamente hablando, los artrópodos de mayor impacto en causar daño son sin duda las garrapatas (Agriculture Handbook No. 485, 1976; Balashov, Y.S. 1972; Steelman, C.D. 1976), las moscas (Bautista Garfias, 1982; Greenberg, B. 1971), los mosquitos (Furman, D.P. y col., 1982; Hardwood, R. F. y col 1979) y las chinches hematófagas (Arthur, D.R. 1976; Balashov, Y.S. 1984; Hardwood, R. F. y col 1979; Service, M.W., 1986).

En el caso particular de las garrapatas, la prevención de daños causados por este artrópodo a los animales domésticos, especialmente bovinos, se ha hecho tradicionalmente mediante el uso de compuestos químicos acaricidas, que además de ser una estrategia costosa, conlleva a riesgos de contaminación ambiental, genera efectos de residualidad en productos y subproductos de origen animal y favorece el desarrollo de quimioresistencias. Una de las hoy más aplicadas alternativas para el control de garrapatas es el Manejo Integrado de Plagas (MIP) (Walker y col. 1988), en donde se propone el uso combinado de químicos con

herramientas no químicas, entre las cuales se incluye, pasturas desfavorables para el ciclo de las garrapatas, implemento de razas bovinas genéticamente resistentes, remoción de animales susceptibles, el uso de extractos de plantas como repelentes, hongos acaropatógenos y las vacunas (Betancourt, 1996, 2001, 2004; Oliveros y col., 1996; Benavides y col., 2001; Cassalet, 2001; Portela y col., 2003).

Inmunológicamente, las garrapatas como otros especímenes parasitarios, están constituidos por componentes antigénicos que han sido poco estudiados. La mayoría de trabajos al respecto, indican una preferencia en la preparación de extractos somáticos crudos, que sobre el aislamiento de antígenos purificados. Dentro de los estudios hechos en extractos crudos, se encuentra el extracto crudo del total de la larva de *Dermacentor variabilis*, preparado por Trager, W. en 1939, luego en 1979 Allen y Humphreys, indujeron una significativa pero incompleta protección contra garrapatas del género *Dermacentor andersoni* en cobayos y bovinos, usando antígenos crudos extractados del intestino medio y de los órganos reproductores de la garrapata (Nature. 1979 Aug 9; 280(5722):491-3). Johnston, y col., en 1986 alcanzan una dramática protección contra garrapatas del género *Boophilus microplus* al inmunizar bovinos con antígenos fraccionados del total de ésta garrapata, patente AU-B-45936/85; (Johnston L.A.Y., Kemp D.H. & Pearson R.D. (1986) Immunization of cattle against *Boophilus microplus* using extracts derived from adult female ticks: Effects of induced immunity on tick populations. Int. J. Parasitol. 16, 27). Bruce H. Fivaz y col., (1991) usaron extractos de proteína de larvas de *Rhipicephalus zambeziensis* para inmunizar conejos en donde reportan una reducción hasta de diez veces, en el desarrollo de estos artrópodos dentro de su ciclo de vida; sin embargo, no observan que exista reacción cruzada de protección sobre otros géneros de garrapata. (Bruce H. Fivaz, Ingrid Rencken, Robin Cross, Sarah Terry and Don Hendry. Specificity and effects of host resistance on the African tick *Rhipicephalus zambeziensis* (Acarina: Ixodidae) Experimental & Applied Acarology, 11 (1991); 223-232)). En 2005 en Colombia, Patiño F. y Eugenio B. desarrollaron una vacuna a partir de extracto crudo del total de la proteína natural de la larva de *Boophilus microplus* con la que se reporta una reducción en el Índice de Reducción de Sobrevivencia (IRS) de las garrapatas del 44%. (Betancourt A, y col. 34 (3) (2005); 18-25 Revista ACOVEZ). Desde este punto de vista, es claro que los extractos crudos del total de proteína natural de garrapatas contienen moléculas proteicas que inhiben la respuesta inmune del huésped inmunizado, generando respuestas inmunes parciales como se nota en el caso de la disminución en la ovoposición, disminución en la eclosión de huevos, reducción en la ingurgitación y reducción del peso de la garrapata e incluso en

algunos casos respuestas inmunosupresoras en los animales inmunizados; pero no se describen incrementos significativos en la mortalidad de las garrapatas.

En el grupo de estudios realizados sobre el aislamiento de antígenos purificados, se han publicado trabajos en los que se aíslan y purifican moléculas específicas, como las derivadas de intestino y ganglio nervioso de larva de garrapatas como lo muestra el trabajo patentado por J.P. Opdebeeck en 1987 (0208507 A2), en el que usó antígenos solubles extractados de tejido diseccionado de intestino y de intestino y ganglio nervioso en la elaboración de vacunas para inmunizar bovinos contra *Boophilus microplus*. Sin embargo, el uso del extracto purificado de ganglio nervioso por sí sólo, no mostró acción protectora contra las garrapatas en los animales inmunizados (J. P. Opdebeeck, J. Y. M. Wong, L. A. Jackson & C. Dobson. Vaccines to protect Hereford cattle against the cattle tick, *Boophilus microplus* Immunology (1988) 63; 363-367); esto demuestra que no basta sólo con tener un antígeno refinado para lograr una inmunización adecuada, sino que es necesario saber escoger y posiblemente combinar los antígenos y sus características para obtener efectos verdaderamente sorprendentes como es el caso que atañe a la presente invención. Willadsen and Kemp, patentan en 1988 (WO/1988/003929) la vacuna que contiene antígenos de garrapata y su purificación a partir de *Boophilus microplus*; y en 1989 P. Willadsen, y col., publican el aislamiento, purificación y caracterización de una glicoproteína antigénica de 89 Kd. del lumen intestinal de garrapata *Boophilus microplus* (Antígeno Bm86), a partir de este péptido. En Cuba, Rodríguez y col., en 1994 desarrollan la vacuna Gavac® a partir de antígeno Bm86 recombinado en *Pichia pastoris*; y posteriormente, en 1995 se comercializa la vacuna anti-garrapata con el nombre de Tick Gard® y Tick Gard plus® en 1997, respectivamente. La patente 5587311 de Cobon y col., 1996, describe la obtención y el uso de antígenos purificados de garrapata *Boophilus microplus* y su expresión recombinante para la producción de una vacuna que confiere inmunidad anti-garrapata en ganado bovino.

Antígenos aislados parcialmente de glándula salival de hembras de garrapata *Dermacentor andersoni* mostraron la capacidad de inducir resistencia a la infestación con esta garrapata en cobayos. (Stephen K. Wikel, The Induction of Host Resistance to Tick Infestation with a Salivary Gland Antigen Am. J. Trop. Med. Hyg., 30(1), 1981, pp. 284-288). En 1994 se publica la patente número 5,344,645 de Stephen K. Wikel, en la que desarrolla una vacuna a partir de un antígeno derivado preferiblemente de fragmentos de borde de cepillo intestinal de

Amblyomma americanum usando una metodología de disección y cultivo de células para la obtención del antígeno.

Con el objeto de encontrar antígenos candidatos que puedan servir como inmunógenos para generar resistencias contra las garrapatas en el ganado bovino y otros animales domésticos, se han inmunizado animales de laboratorio e incluso bovinos con extractos de tejidos y moléculas purificadas a partir de garrapatas, Wikel S.K. "Immunological Control of Hematophagous Arthropod Vectors: Utilization of Novel Antigens," *Veterinary Parasitology*, 29:235-264 (1988)).; no obstante, el uso de estos extractos complejos han demostrado que al ser usados como vacuna para generar resistencia contra garrapatas, solo han producido respuestas parciales de inmunidad e incluso fallan al tratar de inducir respuesta en especies de garrapatas filogenéticamente mas distantes de *Boophilus microplus*, como ocurre con el antígeno Bm86, resultando ser impráctico cuando de cubrimiento de amplio rango se trata (Black W C 4th, Piesman J. Phylogeny of hard- and soft-tick taxa (Acari: Ixodida) based on mitochondrial 16S rDNA sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10034-8.).

Se ha demostrado que la glándula salival de las garrapatas produce complejas mezclas de moléculas bioactivas con funciones antiinflamatorias, antihemostáticas e inmunosupresoras en el huésped, esto posiblemente le confiere a la garrapata una herramienta de interferencia entre la actividad innata del sistema inmune del huésped y ella misma, garantizando así el éxito de alimentación y a su vez permitiendo el ingreso de los patógenos que esta alberga en dichas glándulas. Diversos estudios han caracterizado la actividad inmunomoduladora que tienen los extractos de saliva de las garrapatas (Kopecky J et al. 1999; Bergman DK et al. 2000; Gillespie RD et al. 2001; Gwakisa P et al. 2001; Anguita J et al. 2002; Leboulle G et al. 2002; Kovar L et al. 2002; Alarcón - Chaidez FJ et al. 2003); Matsumoto K y col., en 2003, demostraron que un extracto de saliva de *Rhipicephalus sanguineus* tenía antígenos que inhibieron la producción de inmunoglobulinas, y la expresión de interferon gamma (INF- γ), interleuquina -2 (IL-2) y la interleuquina - 5 (IL-5) en una forma dependiente de la dosis; de igual manera, Ferreira B.R. y col., en 2003 reportan que la saliva de *Rhipicephalus sanguineus* introducida en animales durante un periodo de infestación de garrapatas redujeron la habilidad de los huéspedes susceptibles de responder a los antígenos de la garrapata que inducen una respuesta inmune protectora, como consecuencia, los animales presentaron disturbios en la migración celular a los

sitios de picadura de las garrapatas, lo que demuestra una deficiente respuesta contra los parásitos.

El trabajo más recientemente publicado respecto al desarrollo de vacunas para el control de garrapatas es el patentado por Trimnell, A.R. y col., en 2007 con la patente número 20070031411 A1. En esta invención relaciona el uso de la proteína cemento producida en las glándulas salivales de la garrapata *Rhipicephalus appendiculatus*; los inventores usan un coctel de fragmentos de la proteína cemento de esta garrapata expresados de forma recombinante, para inmunizar animales que producirán anticuerpos de reactividad cruzada, que según los autores, los protegerán de una amplia variedad de especies de ectoparásitos. Sin embargo, este tipo de vacunas no resultan tener una alta eficiencia protectora.

La presente invención si bien parte, al igual que en otros trabajos, del empleo de larvas de garrapata del género *Boophilus microplus*, difiere de las anteriores propuestas radicalmente, primero, por el procedimiento empleado para la obtención de los antígenos a partir de este estadio del ciclo del parásito, y segundo, por los antígenos mismos obtenidos debidamente identificados y caracterizados, independientemente de que usemos complejos proteicos antigénicos provenientes de órganos como intestino y glándulas salivales trabajados también en las patentes de Allen y Humphreys en 1979, P. Opdebeeck en 1987 (0208507 A2), Willadsen and Kemp (WO/1988/003929) 1988, de Stephen K. Wikel (5,344,645) 1994, y Trimnell, A.R. y col., (20070031411 A1) en 2007. El uso de estas estructuras de larva en la presente invención se enfoca a la obtención de antígenos proteicos purificados libres de proteínas inmunosupresoras para el huésped. Otra puntual innovación de este trabajo con respecto de cualquier otro a hoy presentado es la obtención de antígenos provenientes del saco vitelino de la larva de *Boophilus microplus*. El saco vitelino, que es diferente del tracto reproductivo de la larva, es una fuente de energía durante esta crítica etapa de su ciclo de vida, pues la larva debe pasar varios días incluso meses (reportes de hasta 160 días) en las pasturas sin ningún tipo de alimentación, en espera del huésped definitivo; por lo que estos gránulos de yema son la principal fuente nutricional durante este estadio. Una de las proteínas que se extractaron a partir de este saco de yema de larva es una glicoproteína altamente antigénica.

La presente invención representa un avance significativo respecto de trabajos anteriores dado que se trata de un inmunógeno que posee un compuesto poli-antigénico cuidadosamente escogido, que confiere alta respuesta de anticuerpos

de protección en los bovinos contra la garrapata *Boophilus microplus*, al ser inoculado como vacuna. En comparación con otros estudios que señalan múltiples antígenos, la presente invención goza del privilegio de poseer como antígenos, un complejo de proteínas solubles purificadas de membrana que permiten la producción de un gran espectro de anticuerpos dirigidos contra varias estructuras vitales de las membranas celulares de la glándula salival, e intestino, así como del saco vitelino del parásito, excluyéndola de ser un simple extracto crudo, dado que cada una de las once proteínas fueron estudiadas y seleccionadas por poseer un gran tamaño molecular y acción inmunogénica y despertar una excelente y prolongada memoria inmune en el huésped inmunizado.

En cuanto a la cantidad de antígenos, la presente invención cuenta con un mayor número de antígenos en comparación con las vacunas sintéticas, dado los altos costos de síntesis a escala industrial de estos péptidos; además del riesgo potencial de mutación que los parásitos pudieran desarrollar como mecanismo de defensa y adaptación al producto sintético, haciendo sin duda, que resultara altamente ineficaz.

Descripción Detallada de la Invención

A partir de la cepa endocriada de garrapatas *Boophilus microplus* llamada La Aguadita, se obtuvieron larvas de un día de eclosión, de la siguiente forma: 1) las hembras teleoginas, son alimentadas en bovinos de razas *Bos taurus* endocriados en alturas superiores a los 2600 mts/snm, que garantiza el no contacto con artrópodos hematófagos de la familia Ixodidae. 2) Una vez las teleoginas se desprenden del hospedero, son llevadas a cámaras de postura e incubación a temperaturas controladas de 27° C con humedad relativa controlada del 85%, donde inician la oviposición de hasta 2000 huevos por hembra; 3) los huevos son entonces incubados en estas condiciones ambientales por un periodo promedio de 35 días, tiempo en el que eclosionan las larvas. 4) Cantidades de 1 mg de larvas de un día de eclosionadas, son colocadas en crió-viales de 2ml y sacrificadas por congelación rápida al vacío a -196° C por 30 minutos. 5) El proceso de descongelación se hace de forma gradual para evitar el daño de estructuras, colocando los especímenes a 0° C por 5 horas y finalmente, se mantienen a 3° C en condiciones de vacío hasta su uso.

Este proceso evita cualquier tipo de acción física sobre el parásito evitando el riesgo de lesionar estructuralmente las proteínas, tal como sí ocurre en otras

invenciones en las que se utiliza disrupción física (maceración, crio fractura, sonicación, etc.) o disección.

Desquitinización: el proceso inicia colocando en cajas de Petri de 60 x 15mm, 2 mg de larvas y adicionándoles 2ml de hidróxido de sodio (NaOH) 0,1N por 5 min. en agitación constante a 37°C, con el objeto de desproteinizar la cutícula de la larva; luego de este tiempo se colecta esta suspensión en tubos de centrifuga de 20 ml y se llevan a centrifugar a 1500 rpm por 15 min, se retira el sobrenadante y se lavan las larvas con 10 ml de fosfato salino pH 7,4 (PBS 1X), luego al pellet de larvas, se le adiciona ácido nítrico (HNO₃) 0,01N por un tiempo de 45 min en agitación constante a temperatura ambiente, para desmineralizar la cutícula de la larva. Transcurrido este tiempo, las larvas son recogidas por centrifugación a 1500 rpm por 15 min, se descarta el sobrenadante, el pellet es lavado con 10 ml de PBS 1X por inversión eversión, el proceso debe repetirse tres veces. Una vez lavadas las larvas, se colocan en número de 20 larvas por pozo, en una placa de 24 pozos fondo plano para cultivo celular; cada pozo luego es cubierto con 1,5 ml de solución de quitinasa (endo-1,4-N-acetilglucosaminidasas que hidrolizan los enlaces β -1,4-glicosídicos de la quitina) a una concentración de 20 mg/ml en PBS 1X pH 8,4 a 37°C por 24 horas en agitación suave.

Extracción de órganos: una vez disuelta la quitina, se aplica una solución de tripsina-verseno al 0,5% a 37°C por 30 min., con el objeto de disgregar las membranas de envoltura, para luego, retirar el saco vitelino, el intestino y las glándulas salivales por micro succión usando microscopio y sistema micro manipulador (Nikon NT-88.V3). Los órganos se colectan por separado en tubos de polipropileno (Falcon®) de 15 ml con 0.5mg de perlas de vidrio de 500 μ m de diámetro estériles por tubo; el intestino y las glándulas salivales son colocadas en 20 ml de buffer tripsina-verseno por 10 min a 37°C y 15 rpm de agitación en un agitador ultrarocker Bio-Rad®, transcurridos los 10 min, las muestras son sometidas a vortex con el objeto de separar la mayor cantidad de células individuales de cada uno de estos órganos, el proceso es controlado mediante la observación al microscopio de luz; las células individuales son luego removidas del resto de las no disgregadas por centrifugación lenta a 1.000 rpm por 45 min a 4°C.

Solubilización de proteínas de membrana celular de intestino y glándula salival: Se toma la fase acuosa del proceso anterior que contiene la suspensión de células individuales y se centrifuga a 10.000 rpm por 45 min a 4°C con el propósito de

pelletizar las células y extraer el buffer tripsina-verseno; luego estas células son lavadas una vez con buffer PBS 1X pH 7,2, luego con dos lavados buffer A (0.225 M sacarosa, 20 mM de KCl, 10 mM de KH_2PO_4 , 5 mM MgCl_2 , 1 mM de Na_2EDTA , y 20 mM Tris pH 7,2) y juagadas en buffer B (0.25 M de sacarosa, 1 mM de Na_2EDTA y 25 mM de Tris pH 7,4); finalmente, el buffer B es removido y reemplazado por 20 ml de solución hipotónica 0.075 M de cloruro de potasio (KCl), y un cóctel de inhibidores de proteasas (Pestatina 1 mM, Antipaina 0,16 mM, Leupeptin 5 mM, TICK 100 mM, PMSF 500 mM, E-64 2.8 mM y EDTA 100 mM) (Todos marca SIGMA)), a 37°C por 10 min con el fin de lisar las células. La separación de las membranas de las células lisadas se hace por ultracentrifugación a 45.000 rpm a 4°C por una hora. La fase acuosa es removida y el pellet de membranas celulares es resuspendido en buffer B con el objeto de eliminar los rastros de proteínas solubles no membranales y luego se centrifuga a 18.000 rpm para concentrar los fragmentos de membrana celular.

Solubilización de las proteínas de membrana con detergentes aniónicos: a un volumen de pellet de células, se agrega tres volúmenes de buffer C (10 mM de Tris; 150 mM de NaCl pH 4,7) y Triton X-114 al 2% (relación de detergente:Proteína 3:1) más la mezcla de inhibidores de proteasas arriba mencionado, se incuba a -20°C por 24 h, terminado el tiempo de congelación, se incuba a 30°C hasta que hay separación de dos fases, esto se completa centrifugando a 45.000 rpm por 60 min a 4°C; en la fase acuosa están las proteínas solubles de membrana, ésta fase es dializada por 4 h contra buffer C y 0,1% de Dodecil Sulfato de Sodio (SDS), para quitar el Triton X-114, y luego contra buffer C sólo por otras 4h; luego de la diálisis, las proteínas son precipitadas con 0,5% de acetona a 0°C y 50% de concentración y a 4°C por 15 min, terminado este tiempo se centrifuga la muestra a 20.000 rpm por 20 min a 0°C. Una alícuota de estas es resuspendida en buffer de carga para electroforesis denaturante al 12,5%.

Aislamiento de proteínas solubles a partir de las manchas de saco vitelino de larva: para el saco vitelino se utiliza un procedimiento separado pues el objeto es liberar de los fragmentos de yema las proteínas solubles que se encuentran en ésta estructura, para esto se aplica el siguiente protocolo: 1) las estructuras de saco vitelino son colocadas en buffer de remoción de lípidos (Cloroformo:PBS pH 7.2 en proporción de 1:3) en vortex por 5 min y luego centrifugada a 3000g por 15 min a 4°C; la fase acuosa se recupera en un tubo nuevo. 2) precipitación de proteínas solubles, sobre la fase acuosa recuperada en el paso anterior, se adiciona lentamente y en agitación constante a 4°C una solución al 50% de saturación de

m

sulfato de amonio ((NH₄)₂SO₄) en PBS pH 7,2 por un tiempo de 18 horas; una vez transcurrido el tiempo se centrifuga la mezcla a 3000g por 20 min a 4°C para cosechar el precipitado proteico, el cual es resuspendido luego en 20 ml de buffer PBS 1X pH 7,2; la suspensión se somete a una segunda precipitación con (NH₄)₂SO₄ al 30% de saturación; el precipitado es resuspendido en 2ml de buffer PBS 1X y sometido a diálisis por 48h a 4°C en PBS 0,5X pH 7,2 con intercambio constante del buffer de diálisis; posteriormente se cuantifican por el método de Bradford (Bradford 1976).

Electroforesis de las proteínas solubles: 100 µg de proteína soluble es tomada de cada una de las muestras extraídas de los órganos tratados y se colocan en 20 µl de buffer de carga para electroforesis denaturante 26 mol/L (2,5 ml de stock buffer pH 6,8 (6.06 g de Tris, 0.4 g de SDS, y 100 ml de bdH₂O), 10 ml de buffer muestra no reductor (10 g de SDS, 3 mg de EDTA y 10 mg de azul de Bromofenol y completar a 100 ml con bdH₂O) y 100 µl de solución de Ditiotreitól (DTT) (disolver 250 mg de DDT en 0,5 ml de dbH₂O) y procede a realizar una electroforesis en SDS-PAGE denaturante (Lämmli, 1970) al 12,5%; la electroforesis mostró una gama de bandas proteicas entre 209 kDa a 4 kDa.

Pruebas de inmunosupresión: con el objeto de seleccionar las proteínas solubles que pudieran interferir con la respuesta inmune del bovino, se realizaron análisis citológicos de inmunosupresión in-vitro para determinar la inhibición de linfocitos T y B de bovino, inducida por las proteínas extractadas, midiendo la proliferación celular con Timidina Triteriada ([³H]TdR) (actividad específica 6,9 Ci/mM); usando como controles los mitógenos de concavalina A (Con A), Fitoheماغلutininas (PHA) y Lipopolisacaridos (LPS) respectivamente. El procedimiento comienza con la colección de 30 ml de sangre anticuagulada con EDTA de bovino Holstein hembra de 18 meses, con el objeto de separar las células blancas; la sangre luego es centrifugada a 5000 rpm por 20 min a temperatura ambiente y con una pipeta de Pasteur se separan en un tubo nuevo, las células blancas que se encuentran en la capa intermedia entre el plasma y las células rojas; con el objeto de eliminar los remanentes de células rojas que por arrastre se colectaron con las células blancas, se someten a un choque hipotónico con agua destilada a 3°C por 1 min, luego estas son centrifugadas y descartada la fase acuosa, en seguida, el pellet de células blancas es resuspendido en 4 ml de PBS 1X pH 7,2 y colocado sobre la superficie de 4 ml de Ficoll-Hypaque, luego de centrifugar la suspensión a 6000 rpm por 45 min, las células blancas se cosechan del gradiente a un nuevo tubo y son entonces lavadas con PBS 1X pH 7,2; con ayuda de un hemocitómetro se

diluyen en tubos a una concentración de 2×10^6 células/ml en medio RPMI 1640 (GIBCO-BRL), suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivado por 30 min a 56°C , 1% de una solución de Polimixina B/Amfotericina B y 2mM de L-Glutamina.

De la suspensión anterior, se toman 50 μl y se añaden por triplicado a una placa de poliestireno de 96 pozos fondo plano se incuban a 37°C por una hora a 95% de aire y 5% de CO_2 ; transcurrido el tiempo se agrega 50 μl de Con A (Sigma), a una concentración de 5 $\mu\text{g/ml}$ y 10 μl de proteína purificada por electroforesis preparativa de cada una de las bandas obtenidas de cada uno de los órganos arriba mencionados; en concentraciones de 0,5 a 10 $\mu\text{g/pozo}$. Las placas controles contienen: células solas, células con proteína purificada de cada banda y células con Con A solamente; cada pozo se completó a 200 μl con medio RPMI 1640. Las placas se llevan a incubar a 37°C por 24 h, a 95% de aire y 5% de CO_2 . Después de 24 horas cada pozo de los cultivos se pulsa con 1 $\mu\text{Ci/pozo}$ de $[^3\text{H}]$ TdR hasta 18 h antes de cosechar y llevar al contador de centelleo; la medición se fundamenta en la incorporación de $[^3\text{H}]$ TdR al núcleo celular de los linfocitos activados. De la misma manera se prepararon cultivos en placa para medir la proliferación celular en presencia de PHA y LPS con la que se determinó proliferación de linfocitos B.

Con estas pruebas, se identificaron cuatro proteínas con pesos moleculares de 35 kDa, 27 kDa, 13 kDa y 6.5 kDa, tres identificadas en glándula salival (35 kDa, 13 kDa y 6.5 kDa) y una en intestino (27 kDa), con efecto inhibitorio sobre las células del sistema inmune del bovino, sin que se hayan identificado otras probables con efectos similares.

Preparación de anticuerpos policlonales de captura en huevo de gallina para aislar los antígenos blanco seleccionados de intestino, glándula salival y saco vitelino: previa concentración por ultra filtración tangencial en sistema Pellicon® con membrana hidrofílicas PVDF de punto de corte de 50 kDa (Pellicon XL Ultrafiltration Module Biomax 50 kDa 0.005 m²) Millipore® de las proteínas extractadas de cada órgano con el objeto de eliminar toda proteína de peso molecular $\leq$ a 50 kDa, dado que por debajo de este corte, se encuentran las proteínas identificadas como inhibitorias del sistema inmune del bovino.

Se toma una alícuota de 500 μg de proteína total concentrada de cada órgano (glándula salival, intestino y saco vitelino), y se emulsifica en adyuvante completo de Freud en proporción 1:1 v/v; con esta emulsión se inoculan 6 gallinas (dos por

cada órgano) de postura raza Loman de 16 semanas de edad vía intramuscular (IM) con 0,5 ml de la suspensión, usando el siguiente esquema de inmunización: primera dosis día cero con adyuvante completo de Freud, segunda dosis día 15 con adyuvante incompleto de Freud y un refuerzo al día 30 en solución salina fisiológica (S.S). La cosecha de huevos se hace al día 45 de iniciado el esquema de inmunización la extracción de los anticuerpos IgY específicos contra las proteínas solubles de intestino, glándula salival y saco vitelino de larva de garrapata se hace con el Kit EGGstract® de Promega siguiendo las recomendaciones de la casa productora.

Los anticuerpos obtenidos del protocolo anterior, son usados en las pruebas de Dot Blot con el propósito de probar la inmunogenicidad de las proteínas extractadas de cada órgano. Posteriormente, se realiza un Western Blot para determinar y seleccionar los antígenos que van a ser el compuesto inmunógeno multiproteico (vacuna para el control de la garrapata *Boophilus microplus*), a las proteínas solubles de mayor antigenicidad derivadas de los órganos arriba mencionados. Una vez seleccionadas las proteínas: cinco (5) proteínas con pesos moleculares de 209 kDa, 147 kDa, 94 kDa, 73 kDa, 68 kDa proveniente de intestino, de las cuales son proteínas simples la de 209 kDa y la de 68 kDa y las demás son glicoproteínas; tres (3) proteínas provenientes de glándula salival con pesos moleculares 130 kDa, 110 kDa y 66 kDa, de las cuales la de 110 kDa es una proteína simple y las otras dos son glicoproteínas; y tres (3) proteínas de saco vitelino con peso molecular de 160 kDa, 140 kDa y 85 kDa todas las cuales son glicoproteínas, se realizaron electroforesis preparativas no denaturnantes en SDS-PAGE al 12,5% con el objeto de obtener la mayor cantidad de proteína posible; una vez terminada la electroforesis se eluyeron las proteínas de interés de los geles y con estas por separado se inocularon nuevamente gallinas de raza Loman de 16 semanas de edad para producir anticuerpos policlonales IgY específicos para cada una de estas proteínas. (fig. 1, 2 y 3)

Escalamiento Industrial: los anticuerpos obtenidos con el protocolo anterior, serán inmovilizados en una columna de cromatografía de inmunoafinidad con matriz de Sepharosa (Sepharosa 4B CNBrS® - Pharmacia), como anticuerpos de captura de los antígenos blanco antes seleccionados, con el objeto de llevar a escala industrial el protocolo desarrollado en esta invención.

Esto permitirá al momento de su aplicación omitir los pasos de micromanipulación y otros pasos exclusivos de la fase de desarrollo, para la obtención de antígenos

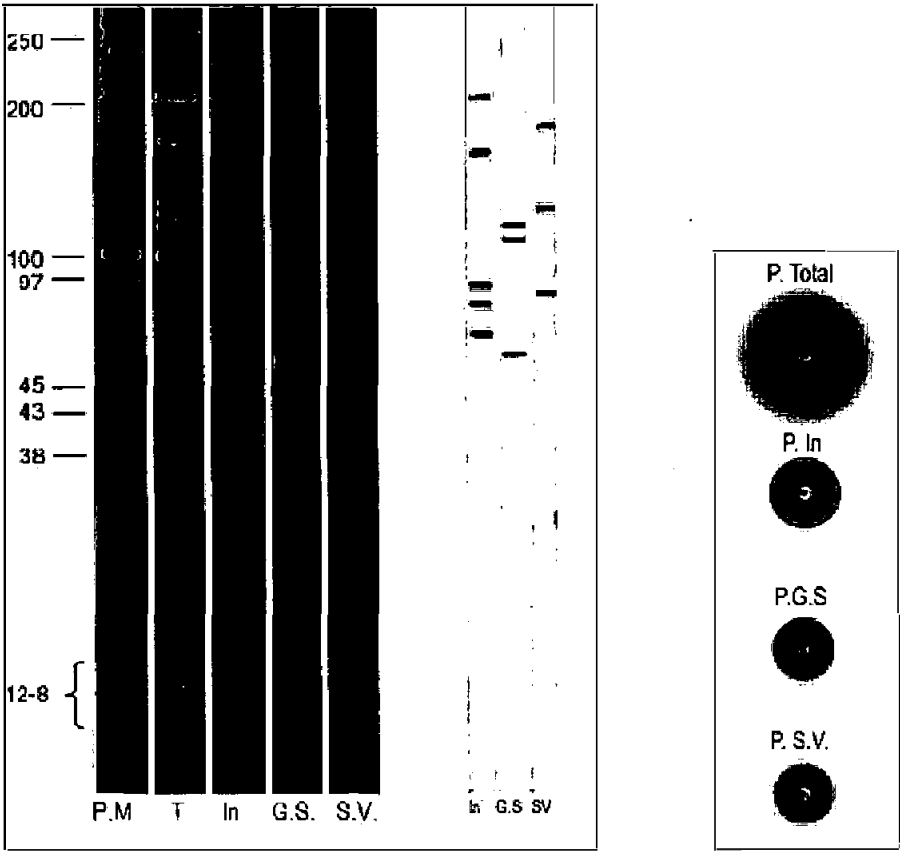
purificados a partir de la glándula salival, intestino y saco vitelino de larvas de garrapata de *Boophilus microplus*.

A nivel industrial se aplicarán solamente los pasos de sacrificio de la larva, desquitinización y disrupción de órganos por acción del buffer Tripsina-verseno en presencia de las perlas de vidrio, obtención de membranas celulares en buffer hipotónico y posteriormente, la clarificación, concentración por ultrafiltración tangencial y la elusión purificada por cromatografía de inunoafinidad en columna, a escala industrial (BIO-RAD EASY PACK COLUMN®); con este compuesto antigénico multiproteico soluble purificado obtenido a escala industrial, la incorporación de Listerio Lisina LLO como inmunopotenciador inactivado extractado a partir de *Listeria monocytogenes* en un rango entre 0.5 µg y 0.1 µg por mililitro, como parte de la innovación de la propuesta, con formaldehído como preservante y montanide ISA 51 como emulsificante, se prepara la vacuna para el control de garrapatas *Boophilus microplus*. Igualmente, se puede hacer uso de un diluyente buffer fosfato y un portador liposomal. En concentración de 500 µg de proteína total soluble purificada por mililitro de producto oleoso. Estos pasos podrán ser amplificados para el manejo de hasta 100 a 300 g de larvas en un sólo proceso, que se puede aplicar en forma seriada, altamente eficiente y ampliamente económica en comparación a los procesos con anticuerpos monoclonales.

Determinación de anticuerpos en cobayo contra garrapata *Boophilus microplus* por ELISA-I: estas pruebas diseñadas exclusivamente para estos antígenos, permitieron demostrar la producción de anticuerpos al inocular cobayos con los antígenos solubles purificados de intestino, glándula salival y saco vitelino de larva de garrapata *Boophilus microplus*. Los resultados mostraron un incremento sustancial y prolongado por más de 210 días en la respuesta serológica de los cobayos inmunizados con el compuesto desarrollado contra la garrapata *Boophilus microplus*, después de un esquema de inmunización de tres dosis (0, 20 y 60 días) de 500 µg de proteína total soluble purificada por mililitro de producto oleoso. Fig. 4

Inmunohistoquímica de garrapatas teleoginas: con el objeto de determinar los órganos blanco de los anticuerpos inducidos en cobayo inmunizados con el compuesto antigénico multiproteico derivado de glándula salival, intestino y saco vitelino de larva de garrapata *Boophilus microplus*, se hacen cortes longitudinales con criostato a garrapatas teleoginas que luego son tratados con un conjugado biotinilado en cabra anti-cobayo, para demostrar la acción de los anticuerpos en los órganos mencionados. Fig.5

Anexo 1:



Figuras 1 – 3: Electroforesis, Western Blot y Dot Blot de las proteínas extractadas: Peso Molecular (P.M.); Proteína Total (T); Intestino (In); Glándula Salival (G.S.); Saco Vitelino (S.V.).

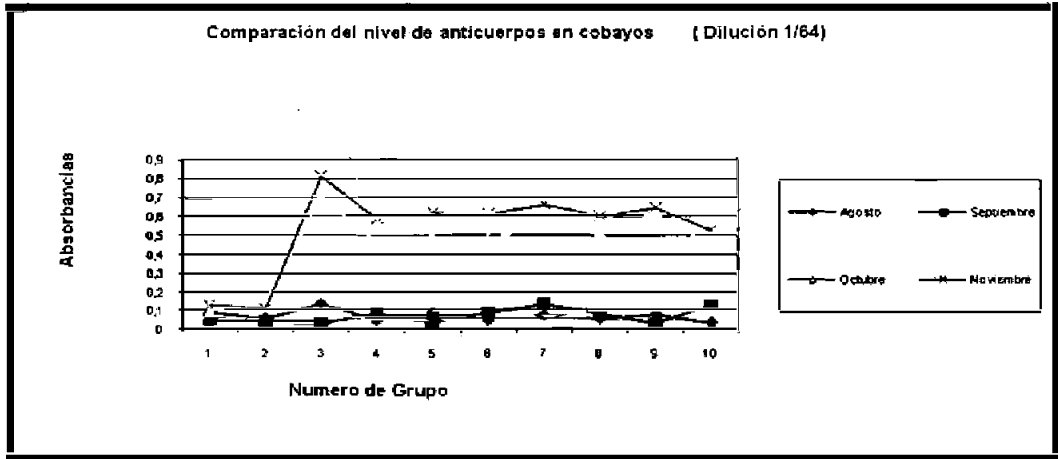


Figura 4: Grafica comportamiento serológico de los antígenos en cobayo en cuatro meses de seguimiento.

Anexo 2:

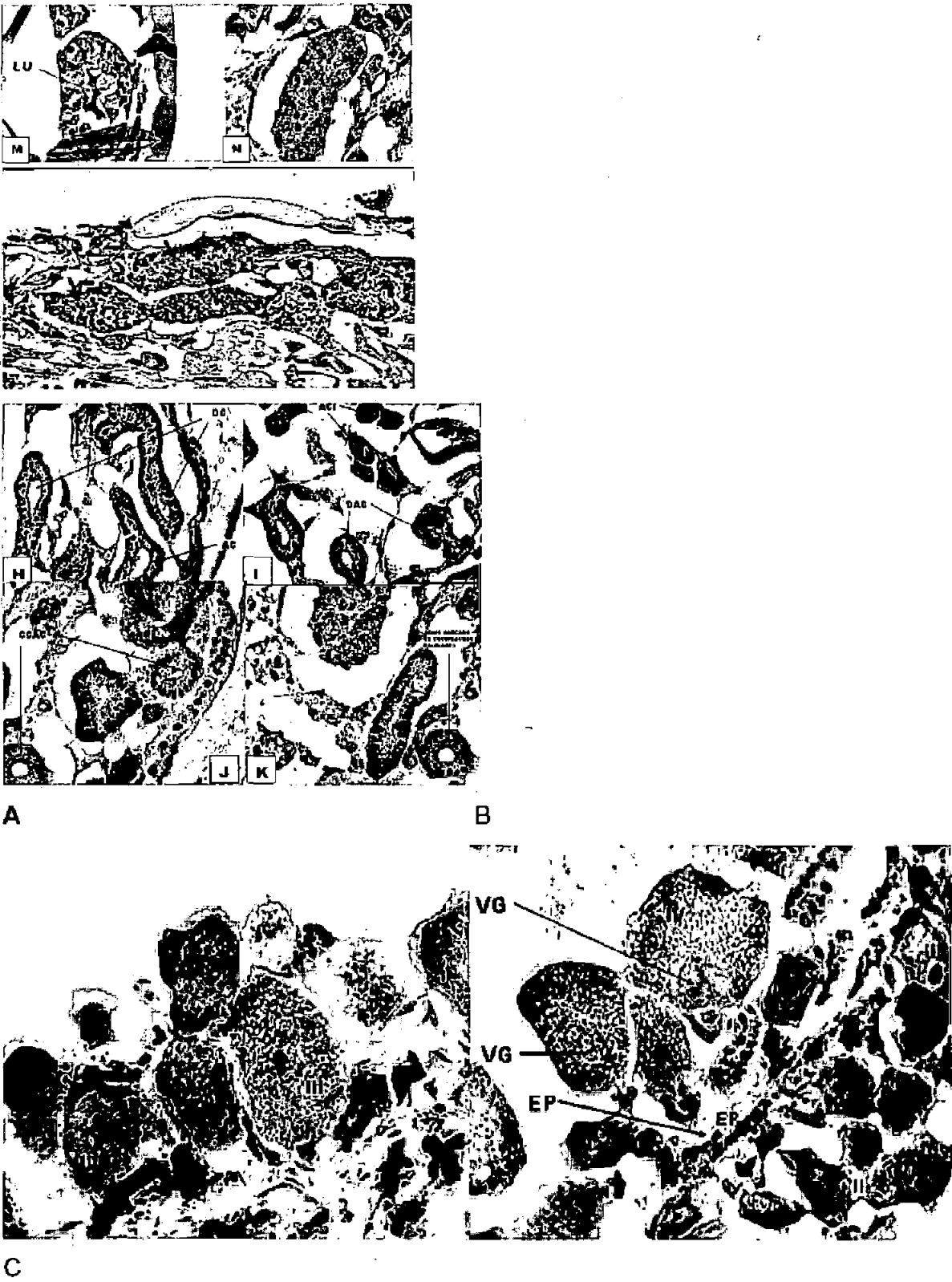


Figura 5: Inmunohistoquímica de A) Intestino, B) glándula Salival y C) Saco Vitelino, de garrapatas *Boophilus microplus*

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto antigénico purificado de multi-proteínas solubles derivado de glándula salival, intestino y saco vitelino de larvas de garrapata *Boophilus microplus*, que induce una respuesta inmune contra la infestación de garrapatas *Boophilus microplus* en ganado bovino, caracterizado por contener tres (3) glicoproteínas de 147 kDa, 94 kDa y 73 kDa, y dos (2) proteínas simples de 209 kDa y 68 kDa provenientes de intestino; dos (2) glicoproteínas de 130 kDa y 66 kDa y una (1) proteína simple de 110 kDa provenientes de glándula salival, y tres (3) glicoproteínas de 160 kDa, 140 kDa y 85 kDa provenientes de saco vitelino; y además por carecer de tres (3) proteínas de 35 kDa, 13 kDa y 6.5 kDa provenientes de glándula salival y una proteína (1) de 27 kDa proveniente de intestino inhibitorias del sistema inmune del huésped

2. Procedimiento para obtener un compuesto antigénico como en la reivindicación 1, caracterizado por comprender los siguientes pasos secuenciales:

a. Congelación gradual al vacío de larvas de *Boophilus microplus* para preservación de estructuras, con remoción de la cutícula y tejidos de envoltura a través de la acción subsecuente de hidróxido de sodio, ácido nítrico y la adición de enzima quitinaza, con la posterior separación de saco vitelino, intestino y glándulas salivales por micro succión.

b. Extracción de proteínas solubles de saco vitelino y membranas de células de glándula salival e intestino de *Boophilus microplus* y eliminación de tres (3) proteínas inmunosupresoras identificadas en glándula salival con pesos moleculares de 35 kDa, 13 kDa y 6.5 kDa y una (1) proteína inmunosupresora identificada en intestino con peso molecular de 27 kDa, por ultrafiltración tangencial y electroforesis preparativa en SDS-PAGE, para obtener una primera fracción de proteínas solubles de membrana con un rango de peso molecular de 250 kDa a 60 kDa, y

c. Purificación del eluido electroforético resultante por cromatografía de inmunoafinidad donde al sustrato se anclan anticuerpos policlonales IgY, obtenidos de yema de huevo de gallina previamente inmunizada con los antígenos de larva de *Boophilus microplus*, específicos para capturar un complejo único de tres (3) glicoproteínas de 147 kDa, 94 kDa y 73 kDa y dos (2) proteínas simples de 209

kDa y 68 kDa provenientes de intestino; dos (2) glicoproteínas de 130 kDa y 66 kDa y una (1) proteína simple de 110 KDa provenientes de glándula salival y tres (3) glicoproteínas de 160 kDa, 140 kDa y 85 kDa provenientes de saco vitelino, que se constituye en el material antigénico multiproteico purificado.

3. Una vacuna para el control de garrapatas *Boophilus microplus* en ganado bovino caracterizada por comprender como componente activo el compuesto antigénico de la reivindicación 1, en presencia de un inmunopotenciador, un preservativo y un adyuvante farmacéuticamente aceptables.

4. Una vacuna como en la reivindicación 3, caracterizada porque el compuesto antigénico se encuentra presente en una concentración igual o mayor a 500 µg por mililitro.

5. Una vacuna como en la reivindicación 4, caracterizada por que el inmunopotenciador es Listerio Lisina LLO inactivada derivada de *Listeria monocytogenes*, en una concentración entre 0,5 µg y 0,1 µg por mililitro.

6. Una vacuna como en la reivindicación 5, caracterizada porque el preservativo se selecciona entre formol, formaldehído y Bromo-etilenimina BEI.

7. Una vacuna como en la reivindicación 6, caracterizada porque el adyuvante es oleoso.

8. Una vacuna como en la reivindicación 7, caracterizada porque el adyuvante oleoso es aceite de manitol.

9. Una vacuna como en las reivindicaciones anteriores, caracterizada por contener adicionalmente un diluyente y un portador farmacológicamente aceptables.



LIMOR DE COLOMBIA S.A.

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: Poder especial – Solicitud patente de Invención
Título solicitado: "Compuesto antigénico multiproteico proveniente de glándula salival, intestino y saco vitelino de larva de *Boophilus microplus*, procedimiento para su fabricación y vacuna elaborada a partir de ese compuesto antigénico"

LIBARDO MOJICA ROJAS, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en calidad de representante legal de LIMOR DE COLOMBIA S.A., sociedad comercial, legalmente constituida y vigente, domiciliada en la ciudad de Bogotá, Distrito capital, República de Colombia, según consta en el certificado de existencia y representación legal que se anexa, debidamente facultado para actuar, por medio del presente escrito confiero poder especial, amplio y suficiente a la doctora **MARCELA FORERO BARRIOS**, identificada como aparece al pie de su firma, vecina de Bogotá, abogada en ejercicio, portadora de la T.P. 55.032 del C.S.J., para que en nombre y representación de **LIMOR DE COLOMBIA S.A.**, presente, adelante y lleve hasta su culminación todos los trámites correspondientes y relacionados con la solicitud de Patente de Invención sobre la nueva creación titulada " **Compuesto antigénico multiproteico proveniente de glándula salival, intestino y saco vitelino de larva de *Boophilus microplus*, procedimiento para su fabricación y vacuna elaborada a partir de ese compuesto antigénico**".

En ejercicio de su encargo, mi apoderada queda ampliamente facultada para realizar todas las gestiones inherentes y necesarias para la oportuna atención y defensa de los intereses de la empresa que represento, en especial para presentar solicitudes, peticiones, recursos, demandas y/o acciones de cualquier índole y ante cualquier autoridad administrativa o judicial, relacionadas con el objeto de este mandato, y queda investida de las facultades mencionadas en el artículo 70 del C.P.C., en especial para notificarse, recibir, desistir, conciliar, transigir, sustituir, reasumir, cobrar depósitos judiciales y presentar recursos, así como para realizar las demás actuaciones administrativas y judiciales necesarias para la defensa de los intereses de la empresa que represento en relación con el objeto del presente mandato.

Ruego, en consecuencia, reconocer personería a la doctora Forero Barrios para los fines inherentes a su mandato.

Atentamente,

Acepto,


LIBARDO MOJICA ROJAS
C.C. 13.221.210 de Cúcuta


MARCELA FORERO BARRIOS
C.C. 39.782.768 de Usaquén
T.P. 55.032 del C.S.J.

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Ante la Notaría 22 del Centro de Bogotá, compareció: Libardo Antonio Mejica Rojas
Quien exhibió la C.C. 53.721.740
Expedida en: Cobacota
y declaró que la firma y huella que aparece en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.


Firma Autógrafo del Declarante

Fecha: 28 FEB 2008



 REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 22 DEL CENTRO DE BOGOTÁ

 ALICIA VARGAS CADENA
NOTARIA ENCARGADA



LIMOR DE COLOMBIA S.A.

CONTRATO DE CESIÓN SOBRE DERECHOS PATRIMONIALES DE AUTOR

Entre los suscritos, de una parte, **ORLANDO ALFREDO TORRES GARCIA** identificado como aparece al pie de la firma, mayor de edad, de nacionalidad colombiana, domiciliado en la ciudad de Zipaquirá, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, actuando espontánea y libremente, en su propio nombre y representación, quien en lo sucesivo se denominará **EL CEDENTE**, y de otra, **LIMOR DE COLOMBIA S.A.**, sociedad comercial legalmente constituida y vigente, domiciliada en la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, según consta en el certificado de existencia y representación legal que hace parte integral del presente contrato, representada en este acto por su Representante Legal, **LIBARDO MOJICA ROJAS**, mayor de edad, identificado como aparece al pie de la firma, de nacionalidad colombiana y domiciliado en la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, debidamente facultado para actuar, denominada en adelante **EL CESIONARIO**, y con base en las siguientes

1.- Consideraciones: -

PRIMERA:- Que **ORLANDO ALFREDO TORRES GARCIA** en su calidad de Delegado de Gerencia para asuntos técnico científicos y miembro del Comité de Desarrollo y Nuevos Productos, vinculado por contrato laboral a órdenes de **EL CESIONARIO**, y bajo la subordinación y dirección, y con cargo a los recursos y medios técnicos, humanos y económicos de éste, concibió y desarrolló, en el periodo comprendido entre septiembre de 2006 y diciembre de 2007 una nueva invención, perteneciente al campo técnico de los medicamentos biológicos bajo el título "**Compuesto antigénico multiproteico proveniente de glándula salival, intestino y saco vitelino de larva de *Boophilus microplus*, procedimiento para su fabricación y vacuna elaborada a partir de ese compuesto antigénico**" o el título que finalmente defina **EL CESIONARIO**.

SEGUNDA: - Que las labores de concepción y desarrollo de la invención fueron realizadas por **EL CEDENTE** por obra y con ocasión de su vínculo laboral con **EL CESIONARIO**, en cumplimiento las funciones propias de su cargo, y según los conceptos, indicaciones e instrucciones, bajo la dirección y supervisión, con los recursos y medios técnicos, humanos y económicos, y por cuenta y riesgo de este,



Hemos convenido celebrar el presente contrato de cesión de derechos patrimoniales de autor sobre la creación indicada en el presente título o en que finalmente defina EL CESIONARIO, el cual se registrará por las siguientes

2.- Cláusulas

PRIMERA:- Por el presente contrato, **EL CEDENTE** cede y transfiere pura y simplemente, a título gratuito, voluntaria e irrevocablemente, y además por ministerio de la ley, sin gravámenes o limitaciones de ninguna índole, en Colombia y en cualquier país del mundo, todos sus derechos patrimoniales de propiedad industrial, inherentes o derivados de la invención denominada "**Compuesto antigénico multiproteico proveniente de glándula salival, intestino y saco vitelino de larva de *Boophilus microplus*, procedimiento para su fabricación y vacuna elaborada a partir de ese compuesto antigénico**" o el título que finalmente defina **EL CESIONARIO**, en especial los relacionados con solicitudes de patente de invención que sobre la misma se presenten en Colombia o cualquier otro país del mundo, en favor de **EL CESIONARIO**.

SEGUNDA:- **EL CEDENTE** renuncia expresamente a cualquier pretensión o reclamación actual o futura, judicial o extrajudicial, en Colombia o en cualquier país del mundo, sobre los derechos patrimoniales de autor y cualesquiera otros derechos de propiedad intelectual o industrial, en especial sobre solicitudes de patente de invención, que por obra y con ocasión de su vínculo laboral, y por este contrato, transfieren a **EL CESIONARIO**.

TERCERA.- **EL CESIONARIO** acepta que los derechos y prerrogativas morales como inventor o autor permanecen en cabeza de **EL CEDENTE** y se obliga por este documento a mencionar su nombre en cualquier solicitud de registro de derechos de propiedad industrial o intelectual, en especial en las solicitudes de patente que presente o llegue a presentar en Colombia o en cualquier país del mundo.

CUARTA.- En desarrollo y cumplimiento de las normas vigentes, **EL CEDENTE** se obliga expresa, indefinida e irrevocablemente a guardar absoluta reserva, a observar total confidencialidad, y a no divulgar por ningún medio, en provecho propio o de terceros, información sobre las circunstancias de tiempo, modo y lugar, y sobre los métodos y recursos empleados en el desarrollo de la presente



BIOTECNOLOGÍA

LIMOR DE COLOMBIA S.A.

3

invención, al igual que sobre su objeto, características y reivindicaciones, al menos hasta el momento de la publicación oficial de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial de Colombia y/o el documento que en el exterior haga sus veces. **PARÁGRAFO.-** Sin perjuicio de los acuerdos de confidencialidad y lealtad suscritos entre las partes, éstas acuerdan que la obligación de reserva de **EL CEDENTE** respecto de los aspectos de la invención que no se revelen en la publicación oficial mencionada y/o que constituyan secreto empresarial o información reservada de propiedad de **EL CESIONARIO**, tendrá carácter indefinido. El incumplimiento de estas obligaciones dará a **EL CESIONARIO**, en cualquier momento, la facultad de iniciar las acciones legales que correspondan, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, en Colombia y el cualquier país del mundo.

Para constancia se suscribe en la ciudad de Bogotá, D.C., República de Colombia, a los 26 días del mes de febrero de dos mil ocho (2008), en dos ejemplares del mismo tenor.

EL CEDENTE,
ORLANDO ALFREDO TORRES GARCIA
C.C. 11.341.411 de Zipaquirá

EL CESIONARIO,
LIBARDO MOJICA ROJAS
C.C. 13.221.210 de Cúcuta
Representante Legal
LIMOR DE COLOMBIA S.A.
Nit. 800.238.326-0

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Ante el suscrito Notario Octavo de Bogotá D.C.,

Compareció Orlando Alfredo

TORRES GARCIA

Quien se identificó con la C.C. No. 11.341.441

expedida en Zipaquirá

y además declaró que el contenido del anterior documento es cierto y que la firma fue puesta por él.

Bogotá D.C.

26 FEB 2008

FECHA

+ Orlando Torres



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Ante la Notaría 22 del Circulo de Bogotá, compareció: Libardo Antonio

Rejas

Quien exhibió la C.C. 13.221.240

Expedida en: Quibdó

y declaró que la firma y huella que aparece en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

[Signature]
Firma Autógrafo del Declarante

Fecha:

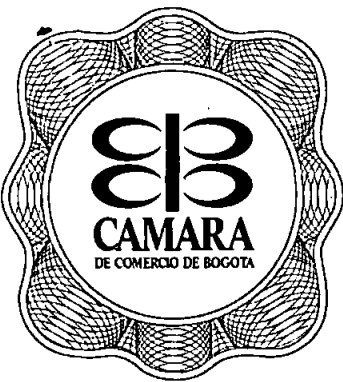
28 FEB 2008



Acreditado el anterior reconocimiento
LA NOTARIA 22 DE BOGOTÁ D.C.



ALICIA VARGAS CADENA
NOTARIA ENCARGADA



01



* 6 8 1 8 4 5 7 5 *



26

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE MARZO DE 2008

HORA 13:02:16

02F03030709706ELH1102

HOJA : 001

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR *
* FISCAL DE LA CAMARA DE COMERCIO, LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE DURANTE LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL 50 *
* PISO O COMUNICARSE CON EL TELEFONO 5941000 EXTENSION 2599. *

* * * RECUERDE RENOVAR SU MATRICULA MERCANTIL DENTRO * * *
* * * DE LOS TRES PRIMEROS MESES DEL AÑO * * *
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE
DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS
E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : LIMOR DE COLOMBIA S.A

N.I.T. : 800238326-0

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 00609230

CERTIFICA :

CONSTITUCION: ESCRITURA PUBLICA NO.1.919 NOTARIA 39 DE SANTA FE DE
BOGOTA DEL 2 DE AGOSTO DE 1.994, INSCRITA EL 11 DE AGOSTO DE --
1.994, BAJO EL NO.458.452 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD
COMERCIAL DENOMINADA: LIMOR DE COLOMBIA LTDA.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 480 DE LA NOTARIA 22 DE BOGOTA
D.C., DEL 11 DE MARZO DE 2004, INSCRITA EL 2 DE ABRIL DE 2004
BAJO EL NUMERO 927942 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA
SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD LIMITADA A ANONIMA BAJO EL NOMBRE DE:
LIMOR DE COLOMBIA S.A.

CERTIFICA :

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	FECHA Y NO. INSCRIPCION
2216	30-VIII-1994	39 STAFE BTA	1- IX-1.994 NO.461.174
3203	23- XII-1996	39 STAFE BTA	13- II -1997 NO.573.625
0001045	1997/05/07	00039 BOGOTA D.C.	00591498 1997/07/04
0000809	2001/04/26	00022 BOGOTA D.C.	00787965 2001/07/31
0000480	2004/03/11	00022 BOGOTA D.C.	00927942 2004/04/02

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL
30 DE JUNIO DE 2050.

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA UN OBJETO SOCIAL MULTIPLE
CONSTITUIDO POR LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES QUE SE PROPONEN :
... LA PRODUCCION, FABRICACION, SINTESIS, FORMULACION,
APROVECHAMIENTO, INVESTIGACION, COMPRA, IMPORTACION, DISTRIBUCION

ADQUISICION EN CUALQUIER FORMA Y USO , EMPAQUE , VENTA ,
DISTRIBUCION , EXPORTACION Y NE GENERAL DEL COMERCIO O
NEGOCIACION CON EFECTOS, MERCANCIAS Y MERCADERIAS Y DEMAS
ARTICULOS Y OBJETOS DE COMERCIO EN ESPECIAL PRODUCTOS
INDUSTRIALES Y DE PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA APLICACION
INDUSTRIAL DE LA BIOTECNOLOGIA EN SALUD, NUTRICION , INDUSTRIA,
COSMETICA HUMANA ,SALUD Y NUTRICION ANIMAL , PROTECCION DE LOS
RECURSOS NATURALES , TRATAMIENTO DE RESIDUOS INDUSTRIALES M
TECNOLOGIA DE DERIVADOS SANGUINEOS B. LA INVESTIGACION
,PRODUCCION ,FORMULACION ,FABRICACION , IMPORTACION Y VENTA DE
PRODUCTOS FARMACEUTICOS ; HUMANOS Y
VETERINARIOS, PRODUCTOS DE BIOTECNOLOGIA HUMANOS, VETERINARIOS Y
PARA AGRICULTURA INSUMOS AGRICOLAS TALES COMO ENTOMOPATOGENOS
, BIOPESTICIDAS FUNGICIDAS, HERBICIDAS INSECTICIDAS , SEMILLAS
CULTIVOS VEGETALES, CULTIVOS DE MERISTEMOS MATERIAL GENETICO,
PRODUCTOS DE INGENIERIA GENETICA, PREPARACION DE ANTIGENOS
,VACUNAS REACTIVOS SUEROS ANIMALES, MEDIOS DE CULTIVO MATERIAS
PRIMAS, CEPAS DE MICROORGANISMOS ANTICUERPOS MONOCIONALES
,CULTIVOS DE TEJIDOS ANIMALES HORMONAS Y ENZIMAS . C.- LA
PRODUCCION , FABRICACION , IMPORTACION, Y COMERCIALIZACION DE
PRODUCTOS ALIMENTICIOS PARA USO HUMANO Y ANIMAL ,LO MISMO QUE LA
TECNOLOGIA DE ALIMENTOS JABONES, PERFUMES, ACEITES ESENCIALES,
ABONOS, SALES MINERALIZADAS Y CONCENTRADOS PARA ANIMALES; - D.-
FABRICACION IMPORTACION Y VENTA DE EQUIPOS PARA PRODUCCION Y
CONTROL DE PROCESOS DE BIOTECNOLOGIA, FARMACEUTICOS,
NUTRICIONALES, Y DEMAS PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA
AGROPECUARIA; E.- EL DESARROLLO EJECUCION Y COMERCIALIZACION DE
ESTUDIOS DE FACTIBILIDAD TECNICA Y ECONOMICA. F.- LA PRESTACION
DE ASESORIAS TECNICAS, COMERCIALIZACION DE TECNOLOGIA
,PREPARACION D FORMULAS CIENTIFICAS ,MANIPULACION DE GENES USO DE
LA INGENIERIA GENETICA Y DESARROLLO DE LA BIOTECNOLOGIA PARA LA
ELABORACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS BIOLOGICOS Y QUE SIRVEN
PARA EL CONTROL BIOLOGICO AGRICOLA Y DE LOS RECURSOS NATURALES.
G.- LA INVESTIGACION DE ENFERMEDADES EN SERES HUMANOS ANIMALES Y
VEGETALES Y EL DESARROLLO DE FORMULAS QUE PERMITAN EL CONTROL DE
DICHAS ENFERMEDADES; H.- LA ASESORIA, CONSTRUCCION Y
FUNCIONAMIENTO DE PLANTAS DE BIOTECNOLOGIA , LLAVE EN MANO O
PARCIAL; I.- LA FABRICACION ,IMPORTACION, Y COMERCIALIZACION DE
ENVASES Y DEMAS INSUMOS PARA PRODUCTOS AQUI ENUNCIADOS Y AFINES.
J.- LA PRODUCCION , SINTESIS IMPORTACION , COMERCIALIZACION DE
MATERIAS PRIMAS E INGREDIENTES ACTIVOS. K.- LA PRODUCCION ,
COMPRA , IMPORTACION , EXPORTACION, TRANSFORMACION , VENTAS
DISTRIBUCION, AGENCIAS CUALQUIER CLASE DE OPERACION COMERCIAL
RELACIONADOS CON DICHOS PRODUCTOS Y AFINES L.- LA ADQUISICION
POR COMPRA ,PERMUTA U OTRA FORMA ,DE LA TOTALIDAD O UNA PARTE DEL
INTERES ,CUOTA O CUOTAS ,ACCION O ACCIONES O SIMPLE PARTICIPACION
EN LOS BIENES ACTIVOS, NEGOCIOS, NOMBRE COMERCIAL ,GOOD WILL DE
CORPORACIONES , ASOCIACIONES, SOCIEDADES , FIRMAS DEDICADAS A
CUALESQUIERA DE LOS NEGOCIOS ARRIBA MENCIONADOS. M.- APORTAR,
SOLICITAR ,OBTENER ,REGISTRAR ,COMPRAR ,TOMAR, EN ARRENDAMIENTO O
EN CUALQUIER OTRA FORMA ADQUIRIR Y POSEER , CONTROLAR TENER
MANTENER , PROTEGER, USAR , EJERCER DESARROLLAR OPERAR, E.-
INTRODUCIR Y VENDER , ADQUIRIR U OTORGAR LICENCIAS U OTROS
DERECHOS Y TRANSPASAR O ENAJENAR EN CUALQUIER OTRA FORMA Y
EXPLOTAR O APROVECHAR POR TODOS LOS MEDIOS INVENTOS , PRIVILEGIOS
INDUSTRIALES ,CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION , DE MEJORAS O
PROCEDIMIENTOS ,MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO ,YA SEA EN NOMBRE



01

CAMARA-DE-COMERCIO-DE-BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE MARZO DE 2008

HORA 13:02:17

02F03030709706ELH1102

HOJA : 002

* * * * *

PROPIO O DE TERCEROS , OTORGAR A TERCEROS , DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS MEJORAS , PROCEDIMIENTOS DERECHOS DE AUTOR (COPYRIGHTS) , MARCAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES Y LICENCIAS O DERECHOS DE ACUERDO CON ELLOS O ANALOGO A ELLOS N.- CELEBRAR CONVENIOS NACIONALES E INTERNACIONALES CON UNIVERSIDADES , EMPRESAS

, ASOCIACIONES O FUNDACIONES QUE CONTRIBUYAN AL DESARROLLO INDUSTRIAL DE LA EMPRESA . O .- ADQUIRI POR COMPRA , PERMUTA , ARRENDAMIENTO, LEGADO, U OTRA FORMA Y TENER , POSEER, MANTENER ENAJENAR, LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES QUE ADQUIERA , ADEMAS EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL LA SOCIEDAD PODRA CELEBRAR EL CONTRATO DE INVERSION DE CAPITAL EN ACCIONES , BONOS VALORES Y PARTES DE INTERES EN OTRAS SOCIEDADES CIVILES O COMERCIALES, LA INVERSION EN BIENES INMUEBLES URBANOS Y RURALES Y LA ADMINISTRACION DE LOS MISMOS Y EN GENERAL HACER EN CUALQUIER PARTE, SEA EN SU PROPIO NOMBRE SEA POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS Y LA CELEBRACION DE TODA CLASE DE CONTRATOS EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE KNOW HOW , JOINT VENTURE , LICENCIA TRANSFERENCIA, DE TECNOLOGIA , ASISTENCIA TECNICA , ASESORIAS, FRANQUICIAS , PRESTACION DE SERVICIOS O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD QUE SE RELACIONEN CON EL OBJETO PERSEGUIDO POR LA MISMA O QUE PUEDAN FAVORECER O DESARROLLAR SUS ACTIVIDADES DESARROLLO PARA LA REALIZACION DE SU OBJETO LA SOCIEDAD PODRA : ,A.- CELEBRAR CONTRATO DE AGENCIA COMERCIAL Y ACTUAR COMO REPRESENTANTE DE EMPRESARIOS NACIONALES O EXTRANJEROS EN LOS RAMOS RELACIONADOS CON LAS ACTIVIDADES QUE CONSTITUYEN SU OBJETO SOCIAL B.- ADQUIRI BIENES RAICES CON DESTINO AL ESTABLECIMIENTO DE ALMACENES , EXPENDIOS , CENTROS DE DISTRIBUCION O VENTA DE LAS MERCANCIAS DE QUE TRATA EL ARTICULO ANTERIOR ; EDIFICAR LOCALES COMERCIALES PARA SU USO. EN SUS PROPIOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO SIN PERJUICIO DE QUE DE ACUERDO CON UN APROVECHAMIENTO RACIONAL DE LA TIERRA , PUEDA ACCESORIAMENTE ENAJENAR PISOS LOCALES O DEPARTAMENTOS , DARLOS EN ARRENDAMIENTO O EXPLOTARLOS EN OTRA FORMA QUE CONSIDERASE CONVENIENTE .C.- ADQUIRIR TODOS LOS ACTIVOS O DE CARACTER MUEBLE O INMUEBLE QUE SEAN NECESARIOS , UTILES O CONVENIENTES PARA EL DESARROLLO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ; GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE SUS ACTIVOS SEAN MUEBLES O INMUEBLES Y ENAJENARLOS CUANDO POR RAZONES DE NECESIDAD O CONVENIENCIAS FUERA ACONSEJABLE SU DISPOSICION D.- ADQUIRIR Y USAR NOMBRES COMERCIALES , LOGOTIPOS, MARCAS , MODELOS INDUSTRIALES Y DEMAS DERECHOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL RELACIONADOS CON LAS ACTIVIDADES DESARROLLADAS POR LA SOCIEDAD E,.- TOMAR DINERO EN MUTUO Y CELEBRAR TODA CLASE DE OPERACIONES FINANCIERAS POR ACTIVA O POR PASIVA , QUE LE PERMITAN OBTENER LOS FONDOS Y ACTIVOS

NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS , Y F.- EN GENERAL EJECUTAR TODOS LOS ACTOS Y CELEBRAR TODOS LOS CONTRATOS QUE SEAN NECESARIOS UTILES O CONVENIENTES PARA EL DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL EXPRESADO EN EL ARTICULO ANTERIOR Y LOS QUE TENGA COMO FIN EJERCER LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES LEGALES O CONVENCIONALES DERIVADAS DE SUS ACTIVIDADES.

CERTIFICA :

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

VALOR :\$1,120,000,000.00
NO. DE ACCIONES:1,400,000.00
VALOR NOMINAL :\$800.00

**** CAPITAL SUSCRITO ****

VALOR :\$1,120,000,000.00
NO. DE ACCIONES:1,400,000.00
VALOR NOMINAL :\$800.00

**** CAPITAL PAGADO ****

VALOR :\$1,120,000,000.00
NO. DE ACCIONES:1,400,000.00
VALOR NOMINAL :\$800.00

CERTIFICA :

**** JUNTA DIRECTIVA: PRINCIPAL(ES) ****

QUE POR ACTA NO. 0000032 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 1 DE ABRIL DE 2006 , INSCRITA EL 30 DE JUNIO DE 2006 BAJO EL NUMERO 01064199 DEL LIBRO IX , FUE(ON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRIMER RENGLON	
MOJICA ROJAS LIBARDO ANTONIO	C.C.00013221210
SEGUNDO RENGLON	
MOJICA REYES LIBARDO GIOVANNI	C.C.00080410199
TERCER RENGLON	
MORENO URIBE MARIA VIRGINIA	C.C.00037248862
CUARTO RENGLON	
MOJICA REYES XIMENA PIEDAD	C.C.00039778856
QUINTO RENGLON	
RUBIO BARRIOS LUIS ALFONSO	C.C.00014204471

**** JUNTA DIRECTIVA: SUPLENTE(S) ****

QUE POR ACTA NO. 0000032 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 1 DE ABRIL DE 2006 , INSCRITA EL 30 DE JUNIO DE 2006 BAJO EL NUMERO 01064199 DEL LIBRO IX , FUE(ON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRIMER RENGLON	
MOJICA REYES LIBARDO FABRIZZIO	C.C.00080502822
SEGUNDO RENGLON	
FORERO BARRIOS MARCELA PATRICIA	C.C.00039782768
TERCER RENGLON	
MORENO URIBE VIRGILIO	C.C.00013244943
CUARTO RENGLON	
MOJICA REYES LORENA ALEXANDRA	C.C.00039774770
QUINTO RENGLON	
GUTIERREZ BENITO EUGENIO	C.C.00017156170

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL: EL GERENTE ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑIA EN JUICIO Y FUERA DE EL , A EL LE CORRESPONDE EL GOBIERNO Y LA ADMINISTRACION DIRECTOS DE LA MISMA ,COMO PROMOTOR GESTOR Y EJECUTOR, DE LOS NEGOCIOS Y ACTIVIDADES SOCIALES, Y TODOS LOS FUNCIONARIOS O EMPLEADOS CUYOS NOMBRAMIENTOS NO



01



* 6 8 1 8 4 5 7 7 *

CAMARA-DE-COMERCIO-DE-BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE MARZO DE 2008

HORA 13:02:18

02F03030709706ELH1102

HOJA : 003

CORRESPONDA A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS ESTARAN SUBORDINADOS A EL, EL GERENTE TENDRA UN SUPLENTE QUIEN LO REEMPLAZARA CON LAS MISMAS ATRIBUCIONES ,EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, ASI COMO PARA LOS ACTOS EN LOS CUALES ESTE IMPEDIDO.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ACTA NO. 0000025 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 8 DE OCTUBRE DE 2003 , INSCRITA EL 2 DE ABRIL DE 2004 BAJO EL NUMERO 00927944 DEL LIBRO IX , FUE (RON) NOMBRADO(S) :

NOMBRE

IDENTIFICACION

GERENTE

MOJICA ROJAS LIBARDO ANTONIO

C.C.00013221210

SUPLENTE DEL GERENTE

MOJICA REYES LIBARDO GIOVANNI

C.C.00080410199

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: EN DESARROLLO DE LO ESTIPULADO EN LOS ARTICULOS 99 Y 196 DEL CODIGO DE COMERCIO SON FUNCIONES Y FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑIA LAS SIGUIENTES :A.- HACER USO DE LA DENOMINACION SOCIAL. B.- EJECUTAR LOS DECRETOS DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y LOS ACUERDOS Y RESOLUCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA. C.- EJERCER LAS FUNCIONES QUE LE SEAN DELEGADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA D.- DESIGNAR Y REMOVER LIBREMENTE LOS EMPLEADOS DE LA COMPAÑIA QUE NO DEPENDAN DIRECTAMENTE DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y / O DE LA JUNTA DIRECTIVA. Y ESCOGER LIBREMENTE AL PERSONAL DE TRABAJADORES , DETERMINAR SU NUMERO FIJAR EL GENERO DE LABORES , REMUNERACIONES ETC. Y HACER LOS DESPIDOS DEL CASO E.- CONSTITUIR LOS APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA ADECUADA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD , DELEGANDOLES LAS FACULTADES QUE ESTIME CONVENIENTE DE AQUELLAS QUE EL MISMO GOZA F.- EJECUTAR LOS ACTOS Y CELEBRAR LOS CONTRATOS QUE TIENDAN AL DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL, EN EJERCICIO DE ESTA FACULTAD EL REPRESENTANTE LEGAL PODRA ADQUIRIR Y ENAJENAR A CUALQUIER TITULO LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE LA SOCIEDAD Y DARLOS EN PRENDA O HIPOTECA ; ALTERAR LA FORMA DE LOS BIENES RAICES POR SU NATURALEZA O SU DESTINO ; DAR O RECIBIR EN MUTUO CANTIDADES DE DINERO ; HACER DEPOSITOS BANCARIOS, FIRMAR TODA CLASE DE TITULOS VALORES Y NEGOCIAR ESTA CLASE DE INSTRUMENTOS , FIRMARLOS, ACEPTARLOS , PROTESTARLOS, , ENDOSARLOS; PAGARLOS DESCARGARLOS, TENERLOS ETC, COMPARECER EN LOS JUICIOS EN LOS QUE SE DISCUTA LA PROPIEDAD DE LOS BIENES SOCIALES O CUALQUIER DERECHO DE LA COMPAÑIA ; TRANSIGIR , COMPROMETER , DESISTIR, NOVAR. RECIBIR E INTERPONER ACCIONES Y RECURSOS DE CUALQUIER GENERO DE TODOS LOS NEGOCIOS O ASUNTOS DE CUALQUIER INDOLE QUE TENGA O PENDIENTE LA COMPAÑIA ; REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE CUALQUIER CLASE DE

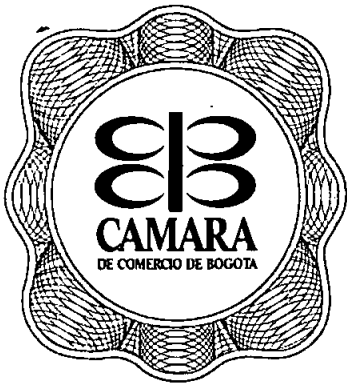
DE LA GACETA

FUNCIONARIOS , TRIBUNALES, AUTORIDADES , PERSONAS JURIDICAS O NATURALES ,ETC. ; Y , EN GENERAL ACTUAR EN LA DIRECCION DE LA EMPRESA SOCIAL. SI SE TRATARE DE LA EJECUCION DE UN ACTO LA CELEBRACION DE UN CONTRATO POR CUENTA DE LA SOCIEDAD PARA QUE DICHO ACTO O CONTRATO OBLIGUE A ESTA, ES NECESARIO QUE SEA DE AQUELLOS PARA LOS CUALES EL REPRESENTANTE LEGAL NO TIENE RESTRICCIÓN ALGUNA EN ESTOS ESTATUTOS. O QUE EL ORGANO DE LA COMPAÑIA A QUIEN CORRESPONDA AUTORIZAR A DICHO FUNCIONARIO SE HAYA PRONUNCIADO FAVORABLEMENTE EN EL SENTIDO DE CONCEDER LA MENCIONADA AUTORIZACION Y DE ELLO HAYA QUEDADO LA CONSTANCIA RESPECTIVA. SE ENTIENDE QUE NO EXISTE RESTRICCIÓN ALGUNA PARA EL REPRESENTANTE LEGAL EN LA EJECUCION DE ACTOS Y EN LA CELEBRACION DE CONTRATOS QUE NO SEAN DE LA NATURALEZA DE AQUELLOS PARA LOS CUALES ESTOS ESTATUTOS HAN SEÑALADO COMO NECESARIA LA AUTORIZACION DE OTRO ORGANO. G.- CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA COMPAÑIA A SESIONES EXTRAORDINARIAS ,CADA VEZ QUE LO JUZGUE CONVENIENTE O NECESARIO, O EN EL CASO DE LA ASAMBLEA ,CUANDO SE LO SOLICITE UN NUMERO DE ACCIONISTAS QUE REPRESENTEN POR LO MENOS EL VEINTICINCO POR CIENTO (25%) DELAS ACCIONES SUSCRITAS . H.- EN ASOCIO DE LA JUNTA DIRECTIVA ,RENDIR CUENTAS DE FIN DE EJERCICIO , EN LOS TERMINOS DEL ARTICULO 73 DE ESTOS ESTATUTOS. L .- INFORMAR A LA JUNTA DIRECTIVA ACERCA DEL DESARROLLO DE LOS NEGOCIOS Y DEMAS ACTIVIDADES SOCIALES ,SOMETERLES PROSPECTOS PARA EL MEJORAMIENTO DE LAS EMPRESAS QUE EXPLOTE LA COMPAÑIA Y FACILITAR A DICHO ORGANO DIRECTIVO EL ESTUDIO DE CUALQUIER PROBLEMA PROPORCIONANDOLE LOS DATOS QUE REQUIERA. J .- APREMIAR A LOS EMPLEADOS Y DEMAS SERVIDORES DE LA COMPAÑIA A QUE CUMPLAN LOS DEBERES DE SU CARGO Y VIGILAR CONTINUAMENTE LA MARCHA DE LA EMPRESA ESPECIALMENTE SU CONTABILIDAD Y DOCUMENTOS. K.- CUIDAR DE LA RECAUDACION E INVERSION DE LOS FONDOS DE LA EMPRESA QUE SE HAGAN DEBIDAMENTE Y L .- EJERCER TODAS LAS FACULTADES QUE DIRECTAMENTE DELEGUE EN EL LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y LA JUNTA DIRECTIVA. SON FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA : NOMBRAR AL GERENTE DE LA COMPAÑIA Y A SU SUPLENTE Y FIJARLES SU REMUNERACION Y AUTORIZARLO PARA TODO ACTO O CONTRATO QUE TENGA POR OBJETO PROPIEDAD INMATERIAL Y EL ADQUIRIR Y ENAJENAR GRAVAR O LIMITAR BIENES RAICES Y ACTIVOS FIJOS DE LA COMPAÑIA O DAR EN PRENDA MUEBLES ,CELEBRAR CONTRATOS DE SOCIEDAD EN LOS QUE LA COMPAÑIA INGRESE COMO SOCIA O ACCIONISTA , ENTREGAR A TERCEROS DINERO A TITULO DE MUTUO CUALQUIERA FUERE SU CUANTIA Y PARA QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD EJECUTE O CELEBRE ACTOS O CONTRATOS CUANDO LA CUANTIA DE LAS OBLIGACIONES QUE DE A CADA UNO DE ELLOS SE DERIVE ,EXCEDA EL EQUIVALENTE TRES MIL(3.000) VECES EL SALARIO MINIMO MENSUAL LEGAL , O QUE SIENDO EL VALOR INDETERMINADO PUEDEN ASUMIR ESTA CUANTIA. NO OBSTANTE POR LA COMPRA Y VENTA DE MATERIAS PRIMAS Y DE PRODUCTOS POR LA SOCIEDAD ELABORADOS Y CON LOS QUE NEGOCIA HABITUALMENTE LA COMPAÑIA, NO HABRA RESTRICCIÓN EN MATERIA DE CUANTIA EN CUANTO A LA CAPACIDAD DEL REPRESENTANTE LEGAL PARA OBRAR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD ,DENTRO DE ESTAS ULTIMAS OPERACIONES SE ENTENDERAN COMPRENDIDAS LAS DE APERTURA DE CARTAS DE CREDITO ,ACEPTACIONES DE LETRAS DE CAMBIO, BONOS DE PRENDA Y TODOS LOS ACTOS REFERENTES A TALES TITULOS VALORES CUANDO SE CREAN O SE ACEPTEN PARA LLEVARLOS A CABO.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000032 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 1 DE



29

01

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE MARZO DE 2008

HORA 13:02:19

02F03030709706ELH1102

HOJA : 004

ABRIL DE 2006 , INSCRITA EL 30 DE JUNIO DE 2006 BAJO EL NUMERO
01064201 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

MACHADO VIASUS RICARDO

C.C.00079231394

QUE POR ACTA NO. 0000025 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 8 DE OCTUBRE DE
2003 , INSCRITA EL 2 DE ABRIL DE 2004 BAJO EL NUMERO 00927944
DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL SUPLENTE

CRUZ MARTIN ROSA ELVIRA

C.C.00041718547

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : AV 15 NO. 106 32 PH 2

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

DIRECCION COMERCIAL : AV 15 NO. 106 32 PH 2

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

E-MAIL : LIMOR@LIMORCOLOMBIA.COM

CERTIFICA :

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS
ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5)
DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO
SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,200.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION
IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO,
MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA
QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS
EFECTOS LEGALES.

SECRETARIO
CAMARA DE COMERCIO
BOGOTA
COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800175039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20.489
FECHA : MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-025146- -00000-0000

Fecha: 2008-03-10 16:02:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 30

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LINOR DE COLOMBIA LTDA.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	276225	06/03/2008	501,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-025146- -00000-0000

Fecha: 2008-03-10 16:02:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 30

ercio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA [X]

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 [X]

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA [X]

Edwin Navarro

Firma Responsable

Fecha 03-10-08

Carrera 13, No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Commutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52-20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

32

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 32

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FORERO BARRIOS MARCELA PATRICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
LIMOR DE COLOMBIA S.A

REFERENCIA	Radicación No. 8 25146
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 416
	Oficio No. 6766
	Folios 1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Siendo manifestación expresa del interesado, la solicitud no será publicada antes de los seis (6) meses contados a partir de la fecha de presentación, por lo tanto la publicación en este caso no se hará antes del día 10 del mes de septiembre de 2008.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

02 OCT. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jfernand