



Organización y
Digitalización CSA Ltda

OK

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

OK

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-108636

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO FRACCIÓN BIOACTIVA DE PETIVERIA ALLIACEA,

COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE LA CONTIENE Y

COMBINACIÓN CON AGENTES INMUNOESTIMULANTES

PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61

71. SOLICITANTE PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

DOMICILIO Bogotá, Colombia.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



No. 09-108636-00000-0000

Fecha: 2009-10-02 14:54:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**

Dirección: Carrera 7a No. 40-76 piso 6, Bogotá, Colombia.

Nacionalidad o Domicilio: Bogotá D.C., Colombia

Lugar de Constitución: Bogotá D.C., Colombia

Teléfono :
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 41.654.882 T.P. 20824
CSJ

INVENTORES (ES)
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio:

5 **Título (54)**

FRACCIÓN BIOACTIVA DE PETIVERIA ALLIACEA, COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE LA CONTIENE Y COMBINACIÓN CON AGENTES INMUNOESTIMULANTES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

6 **Clasificación Internacional (51)**

A61K 1/00

7 **Prioridad**

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

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

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☒

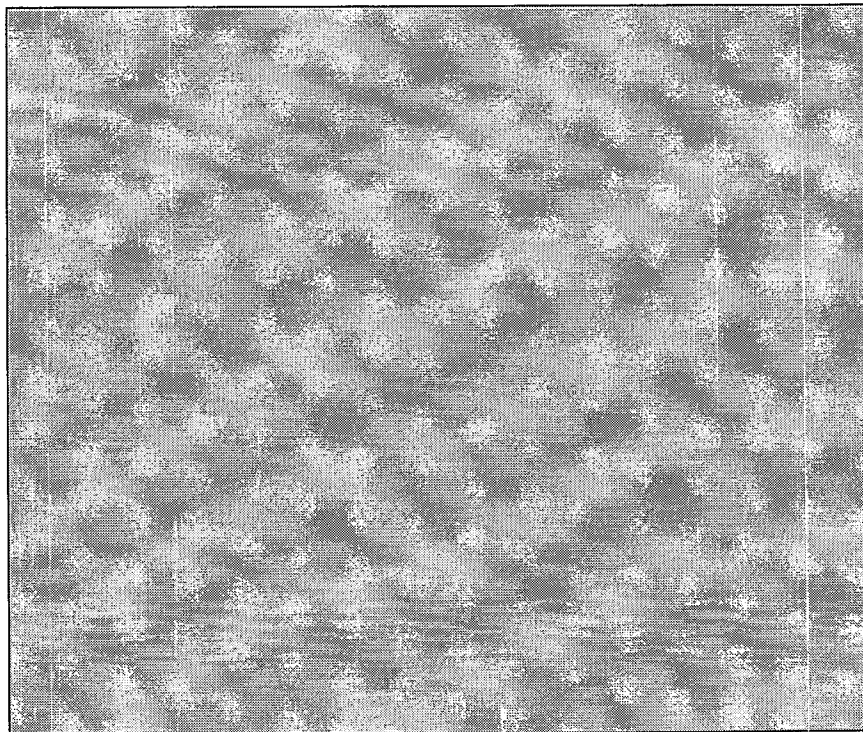
otros ☐

Cual _____

9 **Comprobante de pago No.** 9- 65.741 // 9-65.772 // 09-59.998 **Fecha** 03/09/09 // 03/09/09 // 09-59.998

- ☒ 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
- ☐ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ 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 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**FIRMA:**

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

As. P-2336

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-108636- -00000-0000

Fecha: 2009-10-02 14:54:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,741
FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
TOTAL :			\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2386
2



NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,772

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009



No. 09-108636- -00000-0000

Fecha: 2009-10-02 14:54:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 59,998
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-108636- -00000-0000

Fecha: 2009-10-02 14:54:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXOS

INVENTORES

1.) **FIorentino, GÓMEZ, Susana**
(Carrera 7a No. 40-76, piso 6, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia);
2.) **CIFUENTES, Maria Claudia**
(Carrera 7a No. 40-76, piso 6, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia);
3.) **HERNANDEZ, MONTAÑO, John Fredy**
(Carrera 7a No. 40-76, piso 6, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia);
4.) **SANTANDER, G., Sandra Paola**
(Carrera 7a No. 40-76, piso 6, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia);
5.) **UREÑA, PINZÓN, Claudia Patricia**
(Carrera 7a No. 40-76, piso 6, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia);
6.) **CASTAÑEDA, UVAJOA, Diana M.**
(Carrera 7a No. 40-76, piso 6, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia).



Ministerio de Educación Nacional
Viceministerio de Educación Superior
Subdirección de Inspección y Vigilancia
República de Colombia

EL SUBDIRECTOR DE INSPECCIÓN Y VIGILANCIA
DEL VICEMINISTERIO DE EDUCACIÓN SUPERIOR
EN CUMPLIMIENTO DE LAS FUNCIONES ATRIBUIDAS
POR EL DECRETO 1306 DE 2009

CERTIFICA :

Que el/(la) PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA(código: 1701) con domicilio en BOGOTÁ D.C., es una institución de educación superior, PRIVADA, de utilidad común, sin ánimo de lucro y su carácter académico es el de UNIVERSIDAD, con personería jurídica reconocida mediante Resolución 73 de Diciembre 12 de 1933 expedido por el/(la)Ministerio de Gobierno.

Que la citada institución obtuvo reconocimiento institucional como Universidad mediante Decreto número 1297 del 30 de mayo de 1964, expedido por el Gobierno Nacional.

Que mediante Resolución No.1320 del 12 de junio de 2003, expedida por el Ministerio de Educación Nacional le fue otorgada Acreditación Institucional.

Que mediante Resolución 8038 del 06 de noviembre de 2008, expedida por el Ministerio de Educación Nacional, le fue ratificada reforma estatutaria.

Que al folio 353 distinguido con el registro 347 del libro de rectores y representantes legales de las instituciones de educación superior aparece inscrito(a) el/(la) Padre JOAQUIN EMILIO SANCHEZ GARCIA, identificado(a) con cédula de ciudadanía No 4242274 expedida en Santa Rosa de Viterbo (Boyaca) como RECTOR, por un período comprendido entre el 1 de octubre de 2007 y el 30 de septiembre de 2013, que dicha inscripción se efectuó el 2 de octubre de 2007 de conformidad con lo dispuesto en el/(la) comunicacion . del 15 de agosto de 2007, expedido(a) por el/(la) Gran Canciller

Que al folio 353 distinguido con el registro 347 del libro de rectores y representantes legales de las instituciones de educación superior aparece inscrito(a) el/(la) Padre JOAQUIN EMILIO SANCHEZ GARCIA, identificado(a) con cédula de ciudadanía No 4242274 expedida en Santa Rosa de Viterbo (Boyaca) como REPRESENTANTE LEGAL, por un período comprendido entre el 1 de octubre de 2007 y el 30 de septiembre de 2013, que dicha inscripción se efectuó el 2 de octubre de 2007 de conformidad con lo dispuesto en el/(la) comunicacion . del 15 de agosto de 2007, expedido(a) por el/(la) Gran Canciller

La información consignada en este certificado corresponde a la última reportada por parte de la institución

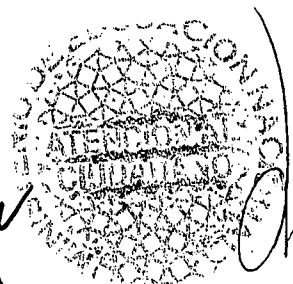
De conformidad con lo establecido por la Ley 962 de 2005, los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco(5) días hábiles después de la fecha de inscripción, siempre que no sean objeto de recursos en la vía gubernativa.

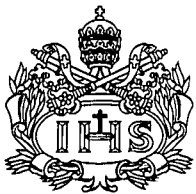
De conformidad con el Decreto 2150 de 1995 y la Resolución No.2370 del 24 de mayo de 2006 expedida por el Ministerio de Educación Nacional, la firma mecánica que aparece a continuación goza de plena validez para todos los efectos legales. Este documento requiere de sello preentintado de Atención al Ciudadano de la Secretaría General y el visto bueno de uno de sus profesionales o asesores.

Se expide la presente certificación en Bogotá D.C., a los 03 días del mes de septiembre de 2009, por solicitud de la institución

FEDERICO ARTURO PATIÑO GALINDO
Subdirector de Inspección y Vigilancia

EOrjuela *Y*





Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Asunto: Poder Especial

El suscrito, **JOAQUÍN EMILIO SÁNCHEZ GARCÍA S.J**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C, e identificado con Cédula de Ciudadanía No 4.242.274 expedida en Santa Rosa de Viterbo (Boyacá), obrando en nombre y representación de la **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**, institución de educación superior, no oficial, de utilidad común, con Personería Jurídica reconocida mediante Resolución Número 73 del 12 de Diciembre de 1933 expedida por el Ministerio de Gobierno, con domicilio principal en la ciudad de Bogotá D.C., reconocida como Universidad mediante el Decreto Número 1297 del 30 de mayo de 1964, todo lo cual consta en la certificación expedida por el Ministerio de Educación Nacional, por medio del presente escrito manifiesto que otorgo a **Dilia María Rodríguez D'Aleman**, identificada con la cédula de ciudadanía número 41.654.882 de Bogotá, en su calidad de representante legal de **CLARKE MODET & CO**, poder especial, pero amplio y suficiente para tramitar la solicitud de Patente de Invención titulada: **"COMPOSICIÓN DE AGENTES ANTITUMORALES E INMUNOESTIMULANTES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER"**, a cuyo efecto la faculta para dar todos los pasos necesarios ante la Superintendencia de Industria y Comercio y ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la Universidad, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la Universidad, administrativa, judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándole asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Así mismo, en el ejercicio de este mandato, el mandatario arriba mencionado queda facultado para: conciliar, cancelar, transigir, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión.

Atentamente,

JOAQUÍN EMILIO SANCHEZ GARCIA S.J
C.C. N° 4.242.274 de Santa Rosa de Viterbo



Rectoría - Secretaría Jurídica

El anterior memorial fué presentado personalmente por

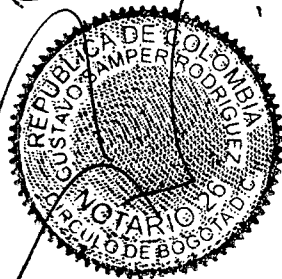
✓ JORQUIN EMILIO SANCHEZ GARCIA
quien se identificó con la C. de C. No. 4.242.274
de SANTA ROSA DE VITERBO (Boy.)

Tarjeta Profesional No. _____

X Bogotá, D.C. 25 SET. 2009

El Notario Veintiseis

Gustavo Samper Rodríguez



**CONTRATO DE CESIÓN SJD-034-2008 ENTRE LA PONTIFICIA
UNIVERSIDAD JAVERIANA Y DIANA MERCEDES CASTAÑEDA UVAJOA**

Entre los suscritos, a saber: por una parte, **DIANA MERCEDES CASTAÑEDA UVAJOA**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 55.131.664 de la Plata, quien actúa en su nombre y por cuenta propia, dada la calidad de estudiante de doctorado en Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Javeriana, calidad que ostenta desde Enero del 2007 hasta el presente, debiendo finalizar sus estudios en el 2011, que en adelante y para los efectos de este negocio jurídico se denominará **EL CEDENTE**; y, de la otra, **VICENTE DURÁN CASAS, S.J.**, mayor de edad, vecino de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 3.227.972 expedida en Usaquén, quien siendo vice-rector académico, actúa en calidad de mandatario con representación directa, por virtud del poder a él conferido por el representante legal de la **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**, institución de educación superior, no oficial, sin ánimo de lucro, con personería jurídica reconocida como Universidad mediante el decreto 1297 del 30 de mayo de 1964, con domicilio principal en la ciudad de Bogotá D.C., todo lo cual consta en el certificado de existencia y representación legal expedido por el Ministerio de Educación Nacional y en la Escritura Pública número 590 del 3 de marzo de 2008, otorgada en la Notaría 26 del Circulo de Bogotá D.C., parte que en adelante y para los efectos de este negocio jurídico se denominará **EL CESIONARIO**, se ha acordado celebrar el presente **CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS PATRIMONIALES DERIVADOS DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL**, previas las siguientes

CONSIDERACIONES

PRIMERA: Que **EL CESIONARIO** es una entidad sin ánimo de lucro de reconocida trayectoria en el campo de la formación profesional, dedicada a la enseñanza y educación formal, así como a la investigación y, en general, a la gestión del conocimiento como instrumento de desarrollo personal para el crecimiento y servicio de la comunidad, particularmente de nuestro país.

SEGUNDA: Que **EL CESIONARIO** en desarrollo de su actividad científica y de investigación diseña, produce, dirige, coordina y realiza actividades y proyectos de creación intelectual, cuyos resultados y derivadas se enmarcan dentro de la propiedad intelectual como género, por cuanto según las características y condiciones de las creaciones resultantes, podrían ser susceptibles de ser protegidas tanto por el régimen de la propiedad industrial como por el del derecho de autor; o eventualmente por ambos.

TERCERA: Que en consecuencia, **EL CESIONARIO**, a través de la Facultad de Ciencias, particularmente por medio del grupo de investigación de Inmunobiología y Biología Celular del Departamento de Microbiología, reconocido como tal al interior de la Universidad, tiene registrado ante la Oficina de Fomento a la Investigación desde el año dos mil cuatro (2004), dentro de la línea de investigación de Quimioprevención y Biomedicamentos antitumorales el proyecto titulado "*ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANTITUMORALES DE EXTRACTOS OBTENIDOS DE LA PLANTA MEDICINAL PETIVERIA ALLIACEA "ANAMÚ"*", el cual tiene por coordinador del mismo a la profesora Susana Fiorentino, en su calidad de investigadora principal; junto con los

profesora Susana Fiorentino, en su calidad de investigadora principal; junto con los profesores Maria Claudia Cifuentes Barreto y Rubén Darío Torrenegra Guerrero como co-investigadores.

CUARTA: Que **EL CEDENTE** desde Enero del 2007 hasta el presente, es estudiante del doctorado en Ciencias Biológicas, de la Facultad de Ciencias, en la referida Universidad, según se acredita mediante el carnet No 55131664.

QUINTO: Que específicamente para efectos del objeto del presente contrato, los resultados obtenidos en el desarrollo de la mencionada investigación, mostraron una combinación farmacéutica que comprende un agente inmunoestimulante y una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* para el tratamiento del cáncer y un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración de una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral y un agente inmunoestimulante capaz de producir la activación de las células presentadoras de antígeno (APC). En consecuencia, frente a esta posibilidad, **EL CESIONARIO** realizó un primer análisis para establecer si tales productos, resultados, entregables y derivadas podrían protegerse bajo alguna de las modalidades de nuevas creaciones, o en general de la Propiedad Industrial; motivo por el cual es de su mayor interés llevar a cabo todos los trámites necesarios y convenientes para proteger las creaciones en los diferentes regímenes de la propiedad intelectual, según corresponda.

SEXTA: Que así mismo, **EL CEDENTE** con base en su participación dentro del referido grupo de investigación coordinado y liderado por **EL CESIONARIO**, realiza su tesis de doctorado "Evaluación de los productos naturales como coadyuvantes de la terapia antitumoral convencional y su relación con el tipo de muerte celular en la inducción de una respuesta antitumoral".

En ese orden de ideas, las partes acuerdan celebrar el presente **CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS PATRIMONIALES DERIVADOS DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL**, el cual se registrará por las siguientes cláusulas y en lo no previsto en ellas por las normas colombianas civiles y comerciales aplicables a la materia, en especial por la Ley 23 de 1982, la Ley 44 de 1993 y demás normas concordantes, complementarias y modificatorias; así como por la Decisión Andina 351 de 1993 y 486 del 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones y demás tratados internacionales aplicables de los cuales Colombia hace parte.

PRIMERA: OBJETO.- Por virtud del presente contrato, **EL CEDENTE** transfiere a título oneroso todos los derechos susceptibles de enajenación derivados por causa o con ocasión de la labor de investigación por él desarrollada mencionada en **LOS CONSIDERANDOS**, que hubieren llegado a resultar protegibles por la propiedad intelectual, teniendo en cuenta que:

- 1.1. La titularidad de los derechos patrimoniales derivada de cualquier invención, creación y producción amparable por la Propiedad Industrial producto de la investigación descrita en **LOS CONSIDERANDOS**, se entenderá cedida a favor del **CESIONARIO** por virtud del presente contrato en las condiciones aquí estipuladas.

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTÁ

- 1.2. En relación con las creaciones artísticas, literarias y científicas que específicamente se hubieren llegado a producir o derivar en desarrollo, por causa o con ocasión de la investigación descrita en **LOS CONSIDERANDOS**, los respectivos derechos patrimoniales de autor conocidos o por conocer de tales producciones, se entenderán transferidas de manera total y sin restricción alguna a favor del **CESIONARIO**, por virtud del presente contrato y en las condiciones aquí consignadas, teniendo en cuenta que como requisito de la existencia de dicho negocio, este contrato deberá ser reconocido ante notario por quienes hacen parte en él.
- 1.3. Así mismo y para efectos de su validez, las partes entienden y aceptan que no se trata de una cesión general o en abstracto, puesto que de manera concreta y determinada se limita a las creaciones que, cumpliendo con las condiciones legales pertinentes, se enmarquen dentro de lo estipulado en este numeral.
- 1.4. Por su parte, **EL CEDENTE**, como autor de la tesis titulada "Evaluación de los productos naturales como coadyuvantes de la terapia antitumoral convencional y su relación con el tipo de muerte celular en la inducción de una respuesta antitumoral", conservará los derechos morales de manera perpetua, inalienable e irrenunciable, de acuerdo con la normatividad vigente. En consecuencia, **EL CESIONARIO** se compromete a respetar y hacer respetar tales derechos; informando a quien interese para su debido reconocimiento y protección.
- 1.5. Finalmente y para efectos de oponibilidad, publicidad, autenticidad y demás fines pertinentes, **EL CESIONARIO** registrará el contrato dentro de los sesenta (60) días siguientes al perfeccionamiento del mismo, ante la Dirección Nacional de Derecho de Autor, para lo cual **EL CEDENTE** le prestará su total colaboración en lo que corresponda, con el propósito de cumplir con tal cometido a satisfacción.
- 1.6. De manera correlativa, **EL CEDENTE** como co-inventor y co-autor de las creaciones y producciones intelectuales percibirá la remuneración estipulada en la cláusula **TERCERA** en las condiciones allí señaladas.

SEGUNDA: DE LAS CREACIONES Y PRODUCCIONES.- Las creaciones y producciones de propiedad intelectual –tanto de propiedad industrial como de derecho de autor-, objeto del presente contrato, según corresponda, serán específicamente todas las derivadas, ejecutadas y producidas por causa o con ocasión de la investigación señaladas en las cláusulas **TERCERA, QUINTA y SEXTA DE LOS CONSIDERANDOS**.

TERCERA: DE LA CONTRAPRESTACIÓN.- Dado que la cesión que se perfecciona por virtud del presente contrato se verifica a título oneroso, las partes acuerdan que, **EL CESIONARIO** le reconocerá a **EL CEDENTE** las siguientes contraprestaciones a su favor:

3.1. Si posteriormente al perfeccionamiento de la presente cesión, **EL CESIONARIO** como titular de la obra "Evaluación de los productos naturales como coadyuvantes de la terapia antitumoral convencional y su relación con el tipo de muerte celular en la inducción de una respuesta antitumoral", decide celebrar un contrato de edición con un tercero o directamente hacer la edición de la misma con el fin de publicar un libro, eventualmente le reconocerá a **EL CEDENTE** como autor de la Tesis

de Doctorado, el valor total del **DIEZ POR CIENTO (10%) DE CADA TIRAJE**, reconocido en forma anticipada en especie, es decir que le serán entregados el número correspondiente de ejemplares, que **EL AUTOR** podrá usar y repartir como a bien tengan siempre que no se lesionen los derechos de **EL CESIONARIO** como titular de los derechos patrimoniales sobre la obra. Para estos efectos, en el correspondiente contrato de edición que se llegare a celebrar, se incluiría esta estipulación para que sea conocida y respetada por los eventuales editores involucrados.

3.2 En el caso de derivarse del proyecto de investigación señalado en la cláusula **TERCERA, QUINTA y SEXTA**, un producto o procedimiento patentable o protegible por el Derecho de Propiedad Industrial y éste sea explotado económicamente, **EL CEDENTE** percibirá un porcentaje a título de regalías o bonificación, porcentaje que será determinado en el momento en que se explote económicamente la patente y conforme a las políticas de propiedad intelectual que tenga establecido **EL CESIONARIO** en ese momento.

PARÁGRAFO: Los valores indicados en los numerales 3.1. y 3.2. nunca han constituido ni constituirán salario, por cuanto no cumplen con las condiciones de tal; ya que no se tratan de pagos permanentes o periódicos, ni tienen su origen o causación en NINGUNA relación laboral, sino en el presente vínculo civil.

CUARTA: DE LA TITULARIDAD: Una vez perfeccionado el presente contrato de cesión, los derechos patrimoniales cedidos por virtud de este instrumento, se entenderán radicados exclusivamente en cabeza del **CESIONARIO**, de manera absoluta, por el máximo término legal y sin restricción alguna; comprendiendo toda forma de explotación económica conocida o por conocer.

En consecuencia, a partir de dicho momento cualquier acto de uso, disfrute, administración, garantía o enajenación, entre otros, sólo podrá ser autorizado o prohibido únicamente por el titular derivado de los mismos; es decir por **EL CESIONARIO**, en observancia siempre de los derechos morales a que haya lugar.

QUINTA: CONFIDENCIALIDAD: EL CEDENTE se obliga a mantener confidencialidad absoluta y guardar secreto profesional sobre toda la información a la que tenga o haya tenido acceso, o aquella que pueda disponer durante los procesos internos y trabajos desarrollados en la ejecución y desarrollo del proyecto de investigación descrito en **LOS CONSIDERANDOS**, con independencia del medio en el cual se encuentre soportada, y cuyo carácter sea reservado.

PARÁGRAFO: Para tales efectos se tendrá como confidencial cualquier información no divulgada de titularidad de **EL CESIONARIO**, incluyendo pero no limitado a: información objeto de derecho de autor, nuevas creaciones, proyectos e informes de investigación, know-how, procesos y procedimientos, bases de datos, información técnica, científica y comercial, programas de soporte lógico, invenciones, diseños, información financiera, relaciones de negocios y contractuales, pronósticos de negocios, planes de mercado, protocolos, entre otros, que pueda usarse en alguna actividad productiva, industrial o comercial, y que sea susceptible de transmitirse a un tercero.

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE AGOSTO

BOGOTÁ
RODRIQUEZ
SEG

SEXTA. DE LOS REGISTROS Y DEMÁS FORMALIDADES.- EL CESIONARIO con la debida colaboración y gestión del **CEDENTE**, si a ello hubiere lugar, será el encargado de adelantar y realizar todos los trámites, necesarios y convenientes para la debida e idónea protección de la propiedad intelectual objeto del presente contrato, tanto a nivel nacional como internacional, según corresponda.

Así las cosas y de acuerdo con su criterio y estrategia buscada, **EL CESIONARIO** definirá los mecanismos de difusión y socialización que considere pertinentes y conducentes con las finalidades por él esperadas, en relación con la referida propiedad intelectual.

SEPTIMA: RESPONSABILIDAD.- En lo concerniente al régimen del derecho de autor y de la propiedad industrial, **EL CEDENTE** será el único responsable, ante **EL CESIONARIO** y frente a cualquier tercero, de detentar las facultades y autorizaciones requeridas para el cabal cumplimiento de la investigación indicada en **LOS CONSIDERANDOS**.

Será responsabilidad de ambas partes el respeto y acreditación de los respectivos derechos morales de las obras en cuestión, cuando a ello hubiere lugar.

La responsabilidad, en cuanto al contenido, opiniones y conceptos que se llegaren a expresar en las producciones que resultaren por causa o con ocasión de la investigación antes mencionada, recaerá exclusivamente en cabeza del **CEDENTE**, quedando exonerado **EL CESIONARIO** por este concepto.

OCTAVA: ACUERDO TOTAL.- El presente contrato reemplaza y sustituye en su integridad cualquier otro acuerdo anterior celebrado entre las partes con el mismo objeto.

NOVENA: MODIFICACIONES.- Cualquier modificación al presente contrato o a sus anexos deberá perfeccionarse por escrito, previo acuerdo entre las partes y debidamente reconocido ante notario.

DECIMA: CESIÓN DEL CONTRATO.- EL CEDENTE no podrá ceder su posición contractual, ni subcontratar, cualquiera de las obligaciones que se derivan del presente contrato, sin la previa autorización escrita del **CESIONARIO**.

DECIMA PRIMERA: ANEXOS.- Hacen parte integrante del presente contrato, siempre que no contraríen lo que en él se estipula, los siguiente **ANEXOS**:

10.1. **ANEXO UNO:** El cual contiene la copia del documento de identidad del **CEDENTE**.

10.2. **ANEXO DOS:** El cual contiene los documentos de acreditación de existencia y representación legal del **CESIONARIO**.

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 28 DE BOGOTÁ



10.3. **ANEXO TRES:** El cual contiene la acreditación de cuando era estudiante.

DÉCIMO SEGUNDA: DOMICILIO Y NOTIFICACIONES. Para todos los efectos contractuales y legales, las partes establecen como domicilio contractual la ciudad de Bogotá D.C. Las notificaciones a que haya lugar, se harán en las siguientes direcciones:

12.1 **EL CESIONARIO** será notificado en la Calle 40 No. 6-23 Piso 6 de Bogotá D.C., Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana.

12.2 **EL CEDENTE** será notificado en la Carrera 7 N° 43-82 Edificio 50, Laboratorio 101.

DÉCIMO TERCERA: NATURALEZA CIVIL Y ACADÉMICA.- Las partes expresamente declaran que dado el vínculo que une al **CEDENTE**, en su calidad de estudiante, con **EL CESIONARIO**, no genera ninguna clase de relación laboral ni de subordinación jurídica, de manera que no existe obligación alguna por el pago de salarios, prestaciones, vacaciones, indemnizaciones ó aportes, por tales conceptos puesto que en la realidad no se causaron, ya que la actividad que **EL CEDENTE** realiza es como alumno. Así mismo se advierte expresamente que la naturaleza del presente contrato es civil.

Como constancia de lo estipulado, en señal de entendimiento y aceptación, las partes suscriben este contrato en dos ejemplares del mismo tenor, con destino a ellas, a los veintinueve (29) días del mes de octubre del año dos mil ocho (2008).

EL CESIONARIO

VICENTE DURÁN CASAS S.J.

C.C. 3.227.972 de Usaquén

Apoderado Especial

Pontificia Universidad Javeriana

EL CEDENTE

DIANA M CASTAÑEDA UVAJOA.

C.C. 55.131.664 de la Plata

Estudiante



GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTA

DECLARACION DE RECONOCIMIENTO

Ante el NOTARIO SEGUNDO (2º)
del Circulo de Bogotá, C.
Comparese Dña. Mirada
Castro 55131664
quien exhibió la c.c. y declaró que
la firma y huella que aparece en el
presente documento son suyas. Y
que el contenido del mismo es cierto.

Caraballero
EL DECLARANTE

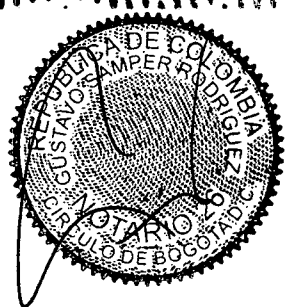
 

Bogotá, D.C. 20 ABR 2009

Autorizo el anterior reconocimiento
EL NOTARIO SEGUNDO (2º)

25 SET 2009

en la Notaría Veintiséis de este Circulo, cuyo titular es GUSTAVO
SAMPÉR RODRÍGUEZ, se presentó VICENTE
DURAN CASAS
con cedula
3'227.972 d-USAUSEN BT9
y c.c. Que el contenido del anterior documento es cierto y que
la firma que en el aparece es de su puño y letra y la misma
que acostumbra en todos los actos públicos y privados. En constancia
firma Vicente Duran



**CONTRATO DE CESIÓN SJD-034-2008 ENTRE LA PONTIFICIA
UNIVERSIDAD JAVERIANA Y CLAUDIA PATRICIA URUEÑA PINZON**

Entre los suscritos, a saber: por una parte, **CLAUDIA PATRICIA URUEÑA PINZON**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 52.715.299 de Bogotá, quien actúa en su nombre y por cuenta propia, dada la calidad de estudiante de doctorado en Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Javeriana, calidad que ostenta desde Junio del 2006 hasta el presente, debiendo finalizar sus estudios en el 2010, que en adelante y para los efectos de este negocio jurídico se denominará **EL CEDENTE**; y, de la otra, **VICENTE DURÁN CASAS, S.J.**, mayor de edad, vecino de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 3.227.972 expedida en Usaquén, quien siendo vice-rector académico, actúa en calidad de mandatario con representación directa, por virtud del poder a él conferido por el representante legal de la **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**, institución de educación superior, no oficial, sin ánimo de lucro, con personería jurídica reconocida como Universidad mediante el decreto 1297 del 30 de mayo de 1964, con domicilio principal en la ciudad de Bogotá D.C., todo lo cual consta en el certificado de existencia y representación legal expedido por el Ministerio de Educación Nacional y en la Escritura Pública número 590 del 3 de marzo de 2008, otorgada en la Notaría 26 del Círculo de Bogotá D.C., parte que en adelante y para los efectos de este negocio jurídico se denominará **EL CESIONARIO**, se ha acordado celebrar el presente **CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS PATRIMONIALES DERIVADOS DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL**, previas las siguientes

CONSIDERACIONES

PRIMERA: Que **EL CESIONARIO** es una entidad sin ánimo de lucro de reconocida trayectoria en el campo de la formación profesional, dedicada a la enseñanza y educación formal, así como a la investigación y, en general, a la gestión del conocimiento como instrumento de desarrollo personal para el crecimiento y servicio de la comunidad, particularmente de nuestro país.

SEGUNDA: Que **EL CESIONARIO** en desarrollo de su actividad científica y de investigación diseña, produce, dirige, coordina y realiza actividades y proyectos de creación intelectual, cuyos resultados y derivadas se enmarcan dentro de la propiedad intelectual como género, por cuanto según las características y condiciones de las creaciones resultantes, podrían ser susceptibles de ser protegidas tanto por el régimen de la propiedad industrial como por el del derecho de autor; o eventualmente por ambos.

TERCERA: Que en consecuencia, **EL CESIONARIO**, a través de la Facultad de Ciencias, particularmente por medio del grupo de investigación de Inmunobiología y Biología Celular del Departamento de Microbiología, reconocido como tal al interior de la Universidad, tiene registrado ante la Oficina de Fomento a la Investigación desde el año dos mil cuatro (2004), dentro de la línea de investigación de Quimioprevención y Biomedicamentos antitumorales el proyecto titulado "**ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANTITUMORALES DE EXTRACTOS OBTENIDOS DE LA PLANTA MEDICINAL PETIVERIA ALLIACEA "ANAMÚ"**", el cual tiene por coordinador del mismo a la



GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTÁ

profesora Susana Fiorentino, en su calidad de investigadora principal; junto con los profesores Maria Claudia Cifuentes Barreto y Rubén Darío Torrenegra Guerrero como co-investigadores.

CUARTA: Que **EL CEDENTE** desde Junio del 2006 hasta el presente, es estudiante del doctorado en Ciencias Biológicas, de la Facultad de Ciencias, en la referida Universidad, según se acredita mediante el carnet No 52715299.

QUINTO: Que específicamente para efectos del objeto del presente contrato, los resultados obtenidos en el desarrollo de la mencionada investigación, mostraron una combinación farmacéutica que comprende un agente inmunoestimulante y una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* para el tratamiento del cáncer y un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración de una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral y un agente inmunoestimulante capaz de producir la activación de las células presentadoras de antígeno (APC). En consecuencia, frente a esta posibilidad, **EL CESIONARIO** realizó un primer análisis para establecer si tales productos, resultados, entregables y derivadas podrían protegerse bajo alguna de las modalidades de nuevas creaciones, o en general de la Propiedad Industrial; motivo por el cual es de su mayor interés llevar a cabo todos los trámites necesarios y convenientes para proteger las creaciones en los diferentes regímenes de la propiedad intelectual, según corresponda.

SEXTA: Que así mismo, **EL CEDENTE** con base en su participación dentro del referido grupo de investigación coordinado y liderado por **EL CESIONARIO**, realiza su tesis de doctorado "Evaluación de la actividad de los agentes antitumorales obtenidos de productos naturales sobre la activación de las MAPKinasas, su relación con el citoesqueleto y la actividad secretora de la célula tumoral".

En ese orden de ideas, las partes acuerdan celebrar el presente **CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS PATRIMONIALES DERIVADOS DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL**, el cual se registrará por las siguientes cláusulas y en lo no previsto en ellas por las normas colombianas civiles y comerciales aplicables a la materia, en especial por la Ley 23 de 1982, la Ley 44 de 1993 y demás normas concordantes, complementarias y modificatorias; así como por la Decisión Andina 351 de 1993 y 486 del 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones y demás tratados internacionales aplicables de los cuales Colombia hace parte.

PRIMERA: OBJETO.- Por virtud del presente contrato, **EL CEDENTE** transfiere a título oneroso todos los derechos susceptibles de enajenación derivados por causa o con ocasión de la labor de investigación por él desarrollada mencionada en **LOS CONSIDERANDOS**, que hubieren llegado a resultar protegibles por la propiedad intelectual, teniendo en cuenta que:

- 1.1. La titularidad de los derechos patrimoniales derivada de cualquier invención, creación y producción amparable por la Propiedad Industrial producto de la investigación descrita en **LOS CONSIDERANDOS**, se entenderá cedida a favor del **CESIONARIO** por virtud del presente contrato en las condiciones aquí estipuladas.

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
Notario 28 de Bogotá

- 1.2. En relación con las creaciones artísticas, literarias y científicas que específicamente se hubieren llegado a producir o derivar en desarrollo, por causa o con ocasión de la investigación descrita en **LOS CONSIDERANDOS**, los respectivos derechos patrimoniales de autor conocidos o por conocer de tales producciones, se entenderán transferidas de manera total y sin restricción alguna a favor del **CESIONARIO**, por virtud del presente contrato y en las condiciones aquí consignadas, teniendo en cuenta que como requisito de la existencia de dicho negocio, este contrato deberá ser reconocido ante notario por quienes hacen parte en él.
- 1.3. Así mismo y para efectos de su validez, las partes entienden y aceptan que no se trata de una cesión general o en abstracto, puesto que de manera concreta y determinada se limita a las creaciones que, cumpliendo con las condiciones legales pertinentes, se enmarquen dentro de lo estipulado en este numeral.
- 1.4. Por su parte, **EL CEDENTE**, como autor de la tesis titulada "Evaluación de la actividad de los agentes antitumorales obtenidos de productos naturales sobre la activación de las MAPKinasas, su relación con el citoesqueleto y la actividad secretora de la célula tumoral", conservará los derechos morales de manera perpetua, inalienable e irrenunciable, de acuerdo con la normatividad vigente. En consecuencia, **EL CESIONARIO** se compromete a respetar y hacer respetar tales derechos; informando a quien interese para su debido reconocimiento y protección.
- 1.5. Finalmente y para efectos de oponibilidad, publicidad, autenticidad y demás fines pertinentes, **EL CESIONARIO** registrará el contrato dentro de los sesenta (60) días siguientes al perfeccionamiento del mismo, ante la Dirección Nacional de Derecho de Autor, para lo cual **EL CEDENTE** le prestará su total colaboración en lo que corresponda, con el propósito de cumplir con tal cometido a satisfacción.
- 1.6. De manera correlativa, **EL CEDENTE** como co-inventor y co-autor de las creaciones y producciones intelectuales percibirá la remuneración estipulada en la cláusula **TERCERA** en las condiciones allí señaladas.

SEGUNDA: DE LAS CREACIONES Y PRODUCCIONES.- Las creaciones y producciones de propiedad intelectual –tanto de propiedad industrial como de derecho de autor-, objeto del presente contrato, según corresponda, serán específicamente todas las derivadas, ejecutadas y producidas por causa o con ocasión de la investigación señaladas en las cláusulas **TERCERA**, **QUINTA** y **SEXTA DE LOS CONSIDERANDOS**.

TERCERA: DE LA CONTRAPRESTACIÓN.- Dado que la cesión que se perfecciona por virtud del presente contrato se verifica a título oneroso, las partes acuerdan que, **EL CESIONARIO** le reconocerá a **EL CEDENTE** las siguientes contraprestaciones a su favor:

3.1. Si posteriormente al perfeccionamiento de la presente cesión, **EL CESIONARIO** como titular de la obra "Evaluación de la actividad de los agentes antitumorales obtenidos de productos naturales sobre la activación de las MAPKinasas, su relación con el citoesqueleto y la actividad secretora de la célula tumoral", decide celebrar un contrato de edición con un tercero o directamente hacer la edición de la

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTÁ

misma con el fin de publicar un libro, eventualmente le reconocerá a **EL CEDENTE** como autor de la Tesis de Doctorado, el valor total del **DIEZ POR CIENTO (10%) DE CADA TIRAJE**, reconocido en forma anticipada en especie, es decir que le serán entregados el número correspondiente de ejemplares, que **EL AUTOR** podrá usar y repartir como a bien tengan siempre que no se lesionen los derechos de **EL CESIONARIO** como titular de los derechos patrimoniales sobre la obra. Para estos efectos, en el correspondiente contrato de edición que se llegare a celebrar, se incluiría esta estipulación para que sea conocida y respetada por los eventuales editores involucrados.

3.2 En el caso de derivarse del proyecto de investigación señalado en la cláusula **TERCERA, QUINTA y SEXTA**, un producto o procedimiento patentable o protegible por el Derecho de Propiedad Industrial y éste sea explotado económicamente, **EL CEDENTE** percibirá un porcentaje a título de regalías o bonificación, porcentaje que será determinado en el momento en que se explote económicamente la patente y conforme a las políticas de propiedad intelectual que tenga establecido **EL CESIONARIO** en ese momento.

PARÁGRAFO: Los valores indicados en los numerales 3.1. y 3.2. nunca han constituido ni constituirán salario, por cuanto no cumplen con las condiciones de tal; ya que no se tratan de pagos permanentes o periódicos, ni tienen su origen o causación en NINGUNA relación laboral, sino en el presente vínculo civil.

CUARTA: DE LA TITULARIDAD: Una vez perfeccionado el presente contrato de cesión, los derechos patrimoniales cedidos por virtud de este instrumento, se entenderán radicados exclusivamente en cabeza del **CESIONARIO**, de manera absoluta, por el máximo término legal y sin restricción alguna; comprendiendo toda forma de explotación económica conocida o por conocer.

En consecuencia, a partir de dicho momento cualquier acto de uso, disfrute, administración, garantía o enajenación, entre otros, sólo podrá ser autorizado o prohibido únicamente por el titular derivado de los mismos; es decir por **EL CESIONARIO**, en observancia siempre de los derechos morales a que haya lugar.

QUINTA: CONFIDENCIALIDAD: **EL CEDENTE** se obliga a mantener confidencialidad absoluta y guardar secreto profesional sobre toda la información a la que tenga o haya tenido acceso, o aquella que pueda disponer durante los procesos internos y trabajos desarrollados en la ejecución y desarrollo del proyecto de investigación descrito en **LOS CONSIDERANDOS**, con independencia del medio en el cual se encuentre soportada, y cuyo carácter sea reservado.

PARÁGRAFO: Para tales efectos se tendrá como confidencial cualquier información no divulgada de titularidad de **EL CESIONARIO**, incluyendo pero no limitado a: información objeto de derecho de autor, nuevas creaciones, proyectos e informes de investigación, know-how, procesos y procedimientos, bases de datos, información técnica, científica y comercial, programas de soporte lógico, invenciones, diseños, información financiera, relaciones de negocios y contractuales, pronósticos de negocios,

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTÁ

planes de mercado, protocolos, entre otros, que pueda usarse en alguna actividad productiva, industrial o comercial, y que sea susceptible de transmitirse a un tercero.

SEXTA. DE LOS REGISTROS Y DEMÁS FORMALIDADES.- EL **CESIONARIO** con la debida colaboración y gestión del **CEDENTE**, si a ello hubiere lugar, será el encargado de adelantar y realizar todos los trámites, necesarios y convenientes para la debida e idónea protección de la propiedad intelectual objeto del presente contrato, tanto a nivel nacional como internacional, según corresponda.

Así las cosas y de acuerdo con su criterio y estrategia buscada, **EL CESIONARIO** definirá los mecanismos de difusión y socialización que considere pertinentes y conducentes con las finalidades por él esperadas, en relación con la referida propiedad intelectual.

SEPTIMA: RESPONSABILIDAD.- En lo concerniente al régimen del derecho de autor y de la propiedad industrial, **EL CEDENTE** será el único responsable, ante **EL CESIONARIO** y frente a cualquier tercero, de detentar las facultades y autorizaciones requeridas para el cabal cumplimiento de la investigación indicada en **LOS CONSIDERANDOS**.

Será responsabilidad de ambas partes el respeto y acreditación de los respectivos derechos morales de las obras en cuestión, cuando a ello hubiere lugar.

La responsabilidad, en cuanto al contenido, opiniones y conceptos que se llegaren a expresar en las producciones que resultaren por causa o con ocasión de la investigación antes mencionada, recaerá exclusivamente en cabeza del **CEDENTE**, quedando exonerado **EL CESIONARIO** por este concepto.

OCTAVA: ACUERDO TOTAL.- El presente contrato reemplaza y sustituye en su integridad cualquier otro acuerdo anterior celebrado entre las partes con el mismo objeto.

NOVENA: MODIFICACIONES.- Cualquier modificación al presente contrato o a sus anexos deberá perfeccionarse por escrito, previo acuerdo entre las partes y debidamente reconocido ante notario.

DECIMA: CESIÓN DEL CONTRATO.- **EL CEDENTE** no podrá ceder su posición contractual, ni subcontratar, cualquiera de las obligaciones que se derivan del presente contrato, sin la previa autorización escrita del **CESIONARIO**.

DECIMA PRIMERA: ANEXOS.- Hacen parte integrante del presente contrato, siempre que no contraríen lo que en él se estipula, los siguiente **ANEXOS**:

10.1. **ANEXO UNO:** El cual contiene la copia del documento de identidad del **CEDENTE**.

COLOMBIA
UNDO
JABO C
IGUEZ

GUSTAVO SAMPER RIVERA
NOTARIO 28 DE 2007
19



10.2. **ANEXO DOS:** El cual contiene los documentos de acreditación de existencia y representación legal del **CESIONARIO**.

10.3. **ANEXO TRES:** El cual contiene la acreditación de cuando era estudiante.

DÉCIMO SEGUNDA: DOMICILIO Y NOTIFICACIONES. Para todos los efectos contractuales y legales, las partes establecen como domicilio contractual la ciudad de Bogotá D.C. Las notificaciones a que haya lugar, se harán en las siguientes direcciones:

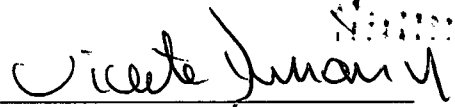
12.1 **EL CESIONARIO** será notificado en la Calle 40 No. 6-23 Piso 6 de Bogotá D.C., Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana.

12.2 **EL CEDENTE** será notificado en la Carrera 7 N° 43-82 Edificio 50, Laboratorio 101.

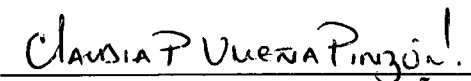
DÉCIMO TERCERA: NATURALEZA CIVIL Y ACADÉMICA.- Las partes expresamente declaran que dado el vínculo que une al **CEDENTE**, en su calidad de estudiante, con **EL CESIONARIO**, no genera ninguna clase de relación laboral ni de subordinación jurídica, de manera que no existe obligación alguna por el pago de salarios, prestaciones, vacaciones, indemnizaciones o aportes, por tales conceptos puesto que en la realidad no se causaron, ya que la actividad que **EL CEDENTE** realiza es como alumno. Así mismo se advierte expresamente que la naturaleza del presente contrato es civil.

Como constancia de lo estipulado, en señal de entendimiento y aceptación, las partes suscriben este contrato en dos ejemplares del mismo tenor, con destino a ellas, a los veintinueve (29) días del mes de octubre del año dos mil ocho (2008).

EL CESIONARIO


VICENTE DURÁN CASAS S.J.
C.C. 3.227.972 de Usaquén
Apoderado Especial
Pontificia Universidad Javeriana

EL CEDENTE


CLAUDIA PATRICIA URUEÑA PINZON
C.C. 52.715.299 de Bogotá
Estudiante



GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 28 DE BOGOTÁ



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Ante el NOTARIO SEGUNDO (2º)
del Circulo de Bogotá, D.C.,

Comparese Clavio P. Ureña
Pinzón

quien exhibió la c.c. 52715291
de 679 y declaro que
la firma y huella que aparece en el
presente documento son suyas. Y
que el contenido del mismo es cierto.

Clavio P. Ureña Pinzón

EL DECLARANTE



20 ABR 2009

Bogotá, D.C.

Autorizo el anterior documento.
EL NOTARIO (SEGUNDO) (2º)

En Bogotá D.C. a

25 SET. 2009

en la Notaria Veintiséis de este Circulo, cuyo titular es GUSTAVO
SAMPER RODRIGUEZ, se presentó VICENTE

DORAN CASAS

con cedula

3.227.972-4 USAGUEN R12

y dijo: Que el contenido del anterior documento es cierto y que
la firma que en el aparece es de su puño y letra y la misma
que acostumbra en todos los actos públicos y privados. En constancia

y firma Vicente Doran y



Nº 56-99-950

Consecutivo de Caja # 220745
Factura de Venta No 220743

1 AUTENTICO	1,100	1,100
SUB-TOTAL	\$	1,100
IVA 16%	\$	190
TOTAL	\$	1,300

Efectivo	\$	1,300
Carbón	\$	700

CPF001 12:03:50 70 001 000

Cr 7 No. 56-99 Tel 011 3412 011 0577
IVA Regimen Común Actividad 9515

**CONTRATO DE CESIÓN SJD-034-2008 ENTRE LA PONTIFICIA
UNIVERSIDAD JAVERIANA Y SANDRA PAOLA SANTANDER GONZALEZ**

Entre los suscritos, a saber: por una parte, **SANDRA PAOLA SANTANDER GONZALEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 52.397.928 de Bogotá, quien actúa en su nombre y por cuenta propia, dada la calidad de estudiante de doctorado en Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Javeriana, calidad que ostenta desde Junio del 2005 hasta el presente, debiendo finalizar sus estudios en el 2009, que en adelante y para los efectos de este negocio jurídico se denominará **EL CEDENTE**; y, de la otra, **VICENTE DURÁN CASAS, S.J.**, mayor de edad, vecino de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 3.227.972 expedida en Usaquén, quien siendo vice-rector académico, actúa en calidad de mandatario con representación directa, por virtud del poder a él conferido por el representante legal de la **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**, institución de educación superior, no oficial, sin ánimo de lucro, con personería jurídica reconocida como Universidad mediante el decreto 1297 del 30 de mayo de 1964, con domicilio principal en la ciudad de Bogotá D.C., todo lo cual consta en el certificado de existencia y representación legal expedido por el Ministerio de Educación Nacional y en la Escritura Pública número 590 del 3 de marzo de 2008, otorgada en la Notaría 26 del Círculo de Bogotá D.C., parte que en adelante y para los efectos de este negocio jurídico se denominará **EL CESIONARIO**, se ha acordado celebrar el presente **CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS PATRIMONIALES DERIVADOS DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL**, previas las siguientes

CONSIDERACIONES

PRIMERA: Que **EL CESIONARIO** es una entidad sin ánimo de lucro de reconocida trayectoria en el campo de la formación profesional, dedicada a la enseñanza y educación formal, así como a la investigación y, en general, a la gestión del conocimiento como instrumento de desarrollo personal para el crecimiento y servicio de la comunidad, particularmente de nuestro país.

SEGUNDA: Que **EL CESIONARIO** en desarrollo de su actividad científica y de investigación diseña, produce, dirige, coordina y realiza actividades y proyectos de creación intelectual, cuyos resultados y derivadas se enmarcan dentro de la propiedad intelectual como género, por cuanto según las características y condiciones de las creaciones resultantes, podrían ser susceptibles de ser protegidas tanto por el régimen de la propiedad industrial como por el del derecho de autor; o eventualmente por ambos.

TERCERA: Que en consecuencia, **EL CESIONARIO**, a través de la Facultad de Ciencias, particularmente por medio del grupo de investigación de Inmunobiología y Biología Celular del Departamento de Microbiología, reconocido como tal al interior de la Universidad, tiene registrado ante la Oficina de Fomento a la Investigación desde el año dos mil cuatro (2004), dentro de la línea de investigación de Quimiopreención y Biomedicamentos antitumorales el proyecto titulado "*ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANTITUMORALES DE EXTRACTOS OBTENIDOS DE LA PLANTA MEDICINAL PETIVERIA ALLIACEA "ANAMÚ"*", el cual tiene por coordinador del mismo a la

profesora Susana Fiorentino, en su calidad de investigadora principal; junto con los profesores Maria Claudia Cifuentes Barreto y Rubén Darío Torrenegra Guerrero como co-investigadores.

CUARTA: Que **EL CEDENTE** desde Junio del 2005 hasta el presente, es estudiante del doctorado en Ciencias Biológicas, de la Facultad de Ciencias, en la referida Universidad, según se acredita mediante el carnet No 52397928.

QUINTO: Que específicamente para efectos del objeto del presente contrato, los resultados obtenidos en el desarrollo de la mencionada investigación, mostraron una combinación farmacéutica que comprende un agente inmunoestimulante y una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* para el tratamiento del cáncer y un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración de una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral y un agente inmunoestimulante capaz de producir la activación de las células presentadoras de antígeno (APC). En consecuencia, frente a esta posibilidad, **EL CESIONARIO** realizó un primer análisis para establecer si tales productos, resultados, entregables y derivadas podrían protegerse bajo alguna de las modalidades de nuevas creaciones, o en general de la Propiedad Industrial; motivo por el cual es de su mayor interés llevar a cabo todos los trámites necesarios y convenientes para proteger las creaciones en los diferentes regímenes de la propiedad intelectual, según corresponda.

SEXTA: Que así mismo, **EL CEDENTE** con base en su participación dentro del referido grupo de investigación coordinado y liderado por **EL CESIONARIO**, realiza su tesis de doctorado "Identificación de los cambios fenotípicos, funcionales y del patrón de expresión génica de Células Dendríticas tratadas con extractos de plantas potencialmente inmunomoduladores".

En ese orden de ideas, las partes acuerdan celebrar el presente **CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS PATRIMONIALES DERIVADOS DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL**, el cual se registrará por las siguientes cláusulas y en lo no previsto en ellas por las normas colombianas civiles y comerciales aplicables a la materia, en especial por la Ley 23 de 1982, la Ley 44 de 1993 y demás normas concordantes, complementarias y modificatorias; así como por la Decisión Andina 351 de 1993 y 486 del 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones y demás tratados internacionales aplicables de los cuales Colombia hace parte.

PRIMERA: OBJETO.- Por virtud del presente contrato, **EL CEDENTE** transfiere a título oneroso todos los derechos susceptibles de enajenación derivados por causa o con ocasión de la labor de investigación por él desarrollada mencionada en **LOS CONSIDERANDOS**, que hubieren llegado a resultar protegibles por la propiedad intelectual, teniendo en cuenta que:

- 1.1. La titularidad de los derechos patrimoniales derivada de cualquier invención, creación y producción amparable por la Propiedad Industrial producto de la investigación descrita en **LOS CONSIDERANDOS**, se entenderá cedida a favor del **CESIONARIO** por virtud del presente contrato en las condiciones aquí estipuladas.

- 1.2. En relación con las creaciones artísticas, literarias y científicas que específicamente se hubieren llegado a producir o derivar en desarrollo, por causa o con ocasión de la investigación descrita en **LOS CONSIDERANDOS**, los respectivos derechos patrimoniales de autor conocidos o por conocer de tales producciones, se entenderán transferidas de manera total y sin restricción alguna a favor del **CESIONARIO**, por virtud del presente contrato y en las condiciones aquí consignadas, teniendo en cuenta que como requisito de la existencia de dicho negocio, este contrato deberá ser reconocido ante notario por quienes hacen parte en él.
- 1.3. Así mismo y para efectos de su validez, las partes entienden y aceptan que no se trata de una cesión general o en abstracto, puesto que de manera concreta y determinada se limita a las creaciones que, cumpliendo con las condiciones legales pertinentes, se enmarquen dentro de lo estipulado en este numeral.
- 1.4. Por su parte, **EL CEDENTE**, como autor de la tesis titulada "Identificación de los cambios fenotípicos, funcionales y del patrón de expresión génica de Células Dendríticas tratadas con extractos de plantas potencialmente inmunomoduladores", conservará los derechos morales de manera perpetua, inalienable e irrenunciable, de acuerdo con la normatividad vigente. En consecuencia, **EL CESIONARIO** se compromete a respetar y hacer respetar tales derechos; informando a quien interese para su debido reconocimiento y protección.
- 1.5. Finalmente y para efectos de oponibilidad, publicidad, autenticidad y demás fines pertinentes, **EL CESIONARIO** registrará el contrato dentro de los sesenta (60) días siguientes al perfeccionamiento del mismo, ante la Dirección Nacional de Derecho de Autor, para lo cual **EL CEDENTE** le prestará su total colaboración en lo que corresponda, con el propósito de cumplir con tal cometido a satisfacción.
- 1.6. De manera correlativa, **EL CEDENTE** como co-inventor y co-autor de las creaciones y producciones intelectuales percibirá la remuneración estipulada en la cláusula **TERCERA** en las condiciones allí señaladas.

SEGUNDA: DE LAS CREACIONES Y PRODUCCIONES.- Las creaciones y producciones de propiedad intelectual –tanto de propiedad industrial como de derecho de autor-, objeto del presente contrato, según corresponda, serán específicamente todas las derivadas, ejecutadas y producidas por causa o con ocasión de la investigación señaladas en las cláusulas **TERCERA, QUINTA y SEXTA DE LOS CONSIDERANDOS**.

TERCERA: DE LA CONTRAPRESTACIÓN.- Dado que la cesión que se perfecciona por virtud del presente contrato se verifica a título oneroso, las partes acuerdan que, **EL CESIONARIO** le reconocerá a **EL CEDENTE** las siguientes contraprestaciones a su favor:

3.1. Si posteriormente al perfeccionamiento de la presente cesión, **EL CESIONARIO** como titular de la obra "Identificación de los cambios fenotípicos, funcionales y del patrón de expresión génica de Células Dendríticas tratadas con extractos de plantas potencialmente inmunomoduladores", decide celebrar un contrato de edición con un tercero o directamente hacer la edición de la misma con el fin de

publicar un libro, eventualmente le reconocerá a **EL CEDENTE** como autor de la Tesis de Doctorado, el valor total del **DIEZ POR CIENTO (10%) DE CADA TIRAJE**, reconocido en forma anticipada en especie, es decir que le serán entregados el número correspondiente de ejemplares, que **EL AUTOR** podrá usar y repartir como a bien tengan siempre que no se lesionen los derechos de **EL CESIONARIO** como titular de los derechos patrimoniales sobre la obra. Para estos efectos, en el correspondiente contrato de edición que se llegare a celebrar, se incluiría esta estipulación para que sea conocida y respetada por los eventuales editores involucrados.

3.2 En el caso de derivarse del proyecto de investigación señalado en la cláusula **TERCERA, QUINTA y SEXTA**, un producto o procedimiento patentable o protegible por el Derecho de Propiedad Industrial y éste sea explotado económicamente, **EL CEDENTE** percibirá un porcentaje a título de regalías o bonificación, porcentaje que será determinado en el momento en que se explote económicamente la patente y conforme a las políticas de propiedad intelectual que tenga establecido **EL CESIONARIO** en ese momento.

PARÁGRAFO: Los valores indicados en los numerales 3.1. y 3.2. nunca han constituido ni constituirán salario, por cuanto no cumplen con las condiciones de tal; ya que no se tratan de pagos permanentes o periódicos, ni tienen su origen o causación en **NINGUNA** relación laboral, sino en el presente vínculo civil.

CUARTA: DE LA TITULARIDAD: Una vez perfeccionado el presente contrato de cesión, los derechos patrimoniales cedidos por virtud de este instrumento, se entenderán radicados exclusivamente en cabeza del **CESIONARIO**, de manera absoluta, por el máximo término legal y sin restricción alguna; comprendiendo toda forma de explotación económica conocida o por conocer.

En consecuencia, a partir de dicho momento cualquier acto de uso, disfrute, administración, garantía o enajenación, entre otros, sólo podrá ser autorizado o prohibido únicamente por el titular derivado de los mismos; es decir por **EL CESIONARIO**, en observancia siempre de los derechos morales a que haya lugar.

QUINTA: CONFIDENCIALIDAD: **EL CEDENTE** se obliga a mantener confidencialidad absoluta y guardar secreto profesional sobre toda la información a la que tenga o haya tenido acceso, o aquella que pueda disponer durante los procesos internos y trabajos desarrollados en la ejecución y desarrollo del proyecto de investigación descrito en **LOS CONSIDERANDOS**, con independencia del medio en el cual se encuentre soportada, y cuyo carácter sea reservado.

PARÁGRAFO: Para tales efectos se tendrá como confidencial cualquier información no divulgada de titularidad de **EL CESIONARIO**, incluyendo pero no limitado a: información objeto de derecho de autor, nuevas creaciones, proyectos e informes de investigación, know-how, procesos y procedimientos, bases de datos, información técnica, científica y comercial, programas de soporte lógico, invenciones, diseños, información financiera, relaciones de negocios y contractuales, pronósticos de negocios, planes de mercado, protocolos, entre otros, que pueda usarse en alguna actividad productiva, industrial o comercial, y que sea susceptible de transmitirse a un tercero.

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTA

SEXTA. DE LOS REGISTROS Y DEMÁS FORMALIDADES.- EL **CESIONARIO** con la debida colaboración y gestión del **CEDENTE**, si a ello hubiere lugar, será el encargado de adelantar y realizar todos los trámites, necesarios y convenientes para la debida e idónea protección de la propiedad intelectual objeto del presente contrato, tanto a nivel nacional como internacional, según corresponda.

Así las cosas y de acuerdo con su criterio y estrategia buscada, **EL CESIONARIO** definirá los mecanismos de difusión y socialización que considere pertinentes y conducentes con las finalidades por él esperadas, en relación con la referida propiedad intelectual.

SEPTIMA: RESPONSABILIDAD.- En lo concerniente al régimen del derecho de autor y de la propiedad industrial, **EL CEDENTE** será el único responsable, ante **EL CESIONARIO** y frente a cualquier tercero, de detentar las facultades y autorizaciones requeridas para el cabal cumplimiento de la investigación indicada en **LOS CONSIDERANDOS**.

Será responsabilidad de ambas partes el respeto y acreditación de los respectivos derechos morales de las obras en cuestión, cuando a ello hubiere lugar.

La responsabilidad, en cuanto al contenido, opiniones y conceptos que se llegaren a expresar en las producciones que resultaren por causa o con ocasión de la investigación antes mencionada, recaerá exclusivamente en cabeza del **CEDENTE**, quedando exonerado **EL CESIONARIO** por este concepto.

OCTAVA: ACUERDO TOTAL.- El presente contrato reemplaza y sustituye en su integridad cualquier otro acuerdo anterior celebrado entre las partes con el mismo objeto.

NOVENA: MODIFICACIONES.- Cualquier modificación al presente contrato o a sus anexos deberá perfeccionarse por escrito, previo acuerdo entre las partes y debidamente reconocido ante notario.

DECIMA: CESIÓN DEL CONTRATO.- **EL CEDENTE** no podrá ceder su posición contractual, ni subcontratar, cualquiera de las obligaciones que se derivan del presente contrato, sin la previa autorización escrita del **CESIONARIO**.

DECIMA PRIMERA: ANEXOS.- Hacen parte integrante del presente contrato, siempre que no contraríen lo que en él se estipula, los siguiente **ANEXOS**:

10.1. **ANEXO UNO:** El cual contiene la copia del documento de identidad del **CEDENTE**.

10.2. **ANEXO DOS:** El cual contiene los documentos de acreditación de existencia y representación legal del **CESIONARIO**.

33
BIA
D. C.
10.3. ANEXO TRES: El cual contiene la acreditación de cuando era estudiante.

DÉCIMO SEGUNDA: DOMICILIO Y NOTIFICACIONES. Para todos los efectos contractuales y legales, las partes establecen como domicilio contractual la ciudad de Bogotá D.C. Las notificaciones a que haya lugar, se harán en las siguientes direcciones:

12.1 **EL CESIONARIO** será notificado en la Calle 40 No. 6-23 Piso 6 de Bogotá D.C., Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana.

12.2 **EL CEDENTE** será notificado en la Carrera 7 N° 43-82 Edificio 50, Laboratorio 101.

DÉCIMO TERCERA: NATURALEZA CIVIL Y ACADÉMICA.- Las partes expresamente declaran que dado el vínculo que une al **CEDENTE**, en su calidad de estudiante, con **EL CESIONARIO**, no genera ninguna clase de relación laboral ni de subordinación jurídica, de manera que no existe obligación alguna por el pago de salarios, prestaciones, vacaciones, indemnizaciones o aportes, por tales conceptos, puesto que en la realidad no se causaron, ya que la actividad que **EL CEDENTE** realiza es como alumno. Así mismo se advierte expresamente que la naturaleza del presente contrato es civil.

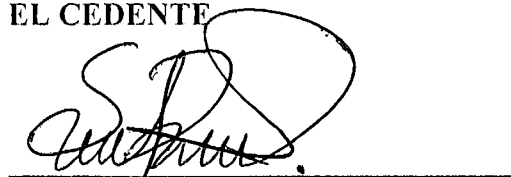
Como constancia de lo estipulado, en señal de entendimiento y aceptación, las partes suscriben este contrato en dos ejemplares del mismo tenor, con destino a ellas; a los veintinueve (29) días del mes de octubre del año dos mil ocho (2008).

EL CESIONARIO


VICENTE DURÁN CASAS S.J.

C.C. 3.227.972 de Usaquén
Apoderado Especial
Pontificia Universidad Javeriana

EL CEDENTE


SANDRA PAOLA SANTANDER G.

C.C. 52.397.928 de Bogotá
Estudiante

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

ANTE LA NOTARIA TREINTAY TRES DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Compareció: Sandra Pade Santander G.

Quien exhibió la C.C. No. 52397928 Expedida en SS

Y declaro que la firma que aparece en el presente documento es la
suya y el contenido del mismo es cierto.

Bogotá, D.C. 30 OCT. 2008 De 200

El Declarante: [Firma]
Autorizo el anterior reconocimiento

La Notaria,

[Firma]
DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA 33 DEL CIRCULO DE BOGOTA

En Bogotá D.C. a 25 SET. 2009

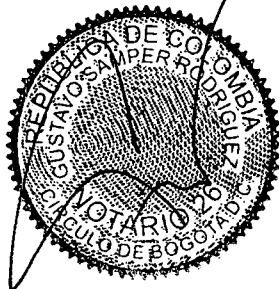
en la Notaria Veintiséis de este Circulo, cuyo titular es GUSTAVO
SAMPER RODRIGUEZ, se presentó VICENTE

DURAN CASAS

3.221.972 J. USAGUEN B.T. con cedula

y djo: Que el contenido del anterior documento es cierto y que
la firma que en el aparece es de su puño y letra y la misma
que acostumbra en todos los actos publicos y privados. En constancia
firma.

x. Vicente Duran U.



CONTRATO DE CESIÓN SJD-034-2008 ENTRE LA PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA Y JOHN FREDY HERNANDEZ MONTAÑO

Entre los suscritos, a saber: por una parte, **JOHN FREDY HERNANDEZ MONTAÑO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.976.279 de Bogotá, quien actúa en su nombre y por cuenta propia, dada la calidad de estudiante de maestría en Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Javeriana, calidad que ostenta desde Enero del 2007 hasta el presente, debiendo finalizar sus estudios en el 2009, que en adelante y para los efectos de este negocio jurídico se denominará **EL CEDENTE**; y, de la otra, **VICENTE DURÁN CASAS, S.J.**, mayor de edad, vecino de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 3.227.972 expedida en Usaquén, quien siendo vice-rector académico, actúa en calidad de mandatario con representación directa, por virtud del poder a él conferido por el representante legal de la **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**, institución de educación superior, no oficial, sin ánimo de lucro, con personería jurídica reconocida como Universidad mediante el decreto 1297 del 30 de mayo de 1964, con domicilio principal en la ciudad de Bogotá D.C., todo lo cual consta en el certificado de existencia y representación legal expedido por el Ministerio de Educación Nacional y en la Escritura Pública número 590 del 3 de marzo de 2008, otorgada en la Notaría 26 del Círculo de Bogotá D.C., parte que en adelante y para los efectos de este negocio jurídico se denominará **EL CESIONARIO**, se ha acordado celebrar el presente **CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS PATRIMONIALES DERIVADOS DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL**, previas las siguientes

CONSIDERACIONES

PRIMERA: Que **EL CESIONARIO** es una entidad sin ánimo de lucro de reconocida trayectoria en el campo de la formación profesional, dedicada a la enseñanza y educación formal, así como a la investigación y, en general, a la gestión del conocimiento como instrumento de desarrollo personal para el crecimiento y servicio de la comunidad, particularmente de nuestro país.

SEGUNDA: Que **EL CESIONARIO** en desarrollo de su actividad científica y de investigación diseña, produce, dirige, coordina y realiza actividades y proyectos de creación intelectual, cuyos resultados y derivadas se enmarcan dentro de la propiedad intelectual como género, por cuanto según las características y condiciones de las creaciones resultantes, podrían ser susceptibles de ser protegidas tanto por el régimen de la propiedad industrial como por el del derecho de autor; o eventualmente por ambos.

TERCERA: Que en consecuencia, **EL CESIONARIO**, a través de la Facultad de Ciencias, particularmente por medio del grupo de investigación de Inmunobiología y Biología Celular del Departamento de Microbiología, reconocido como tal al interior de la Universidad, tiene registrado ante la Oficina de Fomento a la Investigación desde el año dos mil cuatro (2004), dentro de la línea de investigación de Quimioprevención y Biomedicamentos antitumorales el proyecto titulado "*ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANTITUMORALES DE EXTRACTOS OBTENIDOS DE LA PLANTA MEDICINAL PETIVERIA ALLIACEA "ANAMÚ"*", el cual tiene por coordinador del mismo a la



GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTÁ

profesora Susana Fiorentino, en su calidad de investigadora principal; junto con los profesores Maria Claudia Cifuentes Barreto y Rubén Darío Torrenegra Guerrero como co-investigadores.

CUARTA: Que **EL CEDENTE** desde Junio del 2007 hasta el presente, es estudiante de la maestría en Ciencias Biológicas, de la Facultad de Ciencias, en la referida Universidad, según se acredita mediante el carnet No 79976279.

QUINTO: Que específicamente para efectos del objeto del presente contrato, los resultados obtenidos en el desarrollo de la mencionada investigación, mostraron una combinación farmacéutica que comprende un agente inmunoestimulante y una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* para el tratamiento del cáncer y un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración de una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral y un agente inmunoestimulante capaz de producir la activación de las células presentadoras de antígeno (APC). En consecuencia, frente a esta posibilidad, **EL CESIONARIO** realizó un primer análisis para establecer si tales productos, resultados, entregables y derivadas podrían protegerse bajo alguna de las modalidades de nuevas creaciones, o en general de la Propiedad Industrial; motivo por el cual es de su mayor interés llevar a cabo todos los trámites necesarios y convenientes para proteger las creaciones en los diferentes regímenes de la propiedad intelectual, según corresponda.

SEXTA: Que así mismo, **EL CEDENTE** con base en su participación dentro del referido grupo de investigación coordinado y liderado por **EL CESIONARIO**, realiza su tesis de maestría "Actividad inmunoestimulante de las fracciones acuosas de *Petiveria alliacea*".

En ese orden de ideas, las partes acuerdan celebrar el presente **CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS PATRIMONIALES DERIVADOS DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL**, el cual se regirá por las siguientes cláusulas y en lo no previsto en ellas por las normas colombianas civiles y comerciales aplicables a la materia, en especial por la Ley 23 de 1982, la Ley 44 de 1993 y demás normas concordantes, complementarias y modificatorias; así como por la Decisión Andina 351 de 1993 y 486 del 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones y demás tratados internacionales aplicables de los cuales Colombia hace parte.

PRIMERA: OBJETO.- Por virtud del presente contrato, **EL CEDENTE** transfiere a título oneroso todos los derechos susceptibles de enajenación derivados por causa o con ocasión de la labor de investigación por él desarrollada mencionada en **LOS CONSIDERANDOS**, que hubieren llegado a resultar protegibles por la propiedad intelectual, teniendo en cuenta que:

- 1.1. La titularidad de los derechos patrimoniales derivada de cualquier invención, creación y producción amparable por la Propiedad Industrial producto de la investigación descrita en **LOS CONSIDERANDOS**, se entenderá cedida a favor del **CESIONARIO** por virtud del presente contrato en las condiciones aquí estipuladas.
- 1.2. En relación con las creaciones artísticas, literarias y científicas que específicamente se hubieren llegado a producir o derivar en desarrollo, por causa

GUSTAVO SAMPER RAMÍREZ
NOTARIO 26 DE BOGOTÁ

o con ocasión de la investigación descrita en **LOS CONSIDERANDOS**, los respectivos derechos patrimoniales de autor conocidos o por conocer de tales producciones, se entenderán transferidas de manera total y sin restricción alguna a favor del **CESIONARIO**, por virtud del presente contrato y en las condiciones aquí consignadas, teniendo en cuenta que como requisito de la existencia de dicho negocio, este contrato deberá ser reconocido ante notario por quienes hacen parte en él.

Así mismo y para efectos de su validez, las partes entienden y aceptan que no se trata de una cesión general o en abstracto, puesto que de manera concreta y determinada se limita a las creaciones que, cumpliendo con las condiciones legales pertinentes, se enmarquen dentro de lo estipulado en este numeral.

- 1.4. Por su parte, **EL CEDENTE**, como autor de la tesis titulada "Actividad inmunoestimulante de las fracciones acuosas de *Petiveria alliacea*", conservará los derechos morales de manera perpetua, inalienable e irrenunciable, de acuerdo con la normatividad vigente. En consecuencia, **EL CESIONARIO** se compromete a respetar y hacer respetar tales derechos; informando a quien interese para su debido reconocimiento y protección.
- 1.5. Finalmente y para efectos de oponibilidad, publicidad, autenticidad y demás fines pertinentes, **EL CESIONARIO** registrará el contrato dentro de los sesenta (60) días siguientes al perfeccionamiento del mismo, ante la Dirección Nacional de Derecho de Autor, para lo cual **EL CEDENTE** le prestará su total colaboración en lo que corresponda, con el propósito de cumplir con tal cometido a satisfacción.
- 1.6. De manera correlativa, **EL CEDENTE** como co-inventor y co-autor de las creaciones y producciones intelectuales percibirá la remuneración estipulada en la cláusula **TERCERA** en las condiciones allí señaladas.

SEGUNDA: DE LAS CREACIONES Y PRODUCCIONES.- Las creaciones y producciones de propiedad intelectual –tanto de propiedad industrial como de derecho de autor-, objeto del presente contrato, según corresponda, serán específicamente todas las derivadas, ejecutadas y producidas por causa o con ocasión de la investigación señaladas en las cláusulas **TERCERA, QUINTA y SEXTA DE LOS CONSIDERANDOS**.

TERCERA: DE LA CONTRAPRESTACIÓN.- Dado que la cesión que se perfecciona por virtud del presente contrato se verifica a título oneroso, las partes acuerdan que, **EL CESIONARIO** le reconocerá a **EL CEDENTE** las siguientes contraprestaciones a su favor:

3.1. Si posteriormente al perfeccionamiento de la presente cesión, **EL CESIONARIO** como titular de la obra "Actividad inmunoestimulante de las fracciones acuosas de *Petiveria alliacea*", decide celebrar un contrato de edición con un tercero o directamente hacer la edición de la misma con el fin de publicar un libro, eventualmente le reconocerá a **EL CEDENTE** como autor de la Tesis de Maestría, el valor total del **DIEZ POR CIENTO (10%) DE CADA TIRAJE**, reconocido en forma anticipada en especie, es decir que le serán entregados el número correspondiente de ejemplares, que **EL AUTOR** podrá usar y repartir como a bien tengan siempre que no se lesionen los derechos de **EL CESIONARIO** como titular de los derechos patrimoniales sobre la

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTÁ

obra. Para estos efectos, en el correspondiente contrato de edición que se llegare a celebrar, se incluiría esta estipulación para que sea conocida y respetada por los eventuales editores involucrados.

3.2 En el caso de derivarse del proyecto de investigación señalado en la cláusula **TERCERA, QUINTA y SEXTA**, un producto o procedimiento patentable o protegible por el Derecho de Propiedad Industrial y éste sea explotado económicamente, **EL CEDENTE** percibirá un porcentaje a título de regalías o bonificación, porcentaje que será determinado en el momento en que se explote económicamente la patente y conforme a las políticas de propiedad intelectual que tenga establecido **EL CESIONARIO** en ese momento.

PARÁGRAFO: Los valores indicados en los numerales 3.1. y 3.2. nunca han constituido ni constituirán salario, por cuanto no cumplen con las condiciones de tal; ya que no se tratan de pagos permanentes o periódicos, ni tienen su origen o causación en NINGUNA relación laboral, sino en el presente vínculo civil.

CUARTA: DE LA TITULARIDAD: Una vez perfeccionado el presente contrato de cesión, los derechos patrimoniales cedidos por virtud de este instrumento, se entenderán radicados exclusivamente en cabeza del **CESIONARIO**, de manera absoluta, por el máximo término legal y sin restricción alguna; comprendiendo toda forma de explotación económica conocida o por conocer.

En consecuencia, a partir de dicho momento cualquier acto de uso, disfrute, administración, garantía o enajenación, entre otros, sólo podrá ser autorizado o prohibido únicamente por el titular derivado de los mismos; es decir por **EL CESIONARIO**, en observancia siempre de los derechos morales a que haya lugar.

QUINTA: CONFIDENCIALIDAD: **EL CEDENTE** se obliga a mantener confidencialidad absoluta y guardar secreto profesional sobre toda la información a la que tenga o haya tenido acceso, o aquella que pueda disponer durante los procesos internos y trabajos desarrollados en la ejecución y desarrollo del proyecto de investigación descrito en **LOS CONSIDERANDOS**, con independencia del medio en el cual se encuentre soportada, y cuyo carácter sea reservado.

PARÁGRAFO: Para tales efectos se tendrá como confidencial cualquier información no divulgada de titularidad de **EL CESIONARIO**, incluyendo pero no limitado a: información objeto de derecho de autor, nuevas creaciones, proyectos e informes de investigación, know-how, procesos y procedimientos, bases de datos, información técnica, científica y comercial, programas de soporte lógico, invenciones, diseños, información financiera, relaciones de negocios y contractuales, pronósticos de negocios, planes de mercado, protocolos, entre otros, que pueda usarse en alguna actividad productiva, industrial o comercial, y que sea susceptible de transmitirse a un tercero.

SEXTA. DE LOS REGISTROS Y DEMÁS FORMALIDADES.- EL CESIONARIO con la debida colaboración y gestión del **CEDENTE**, si a ello hubiere lugar, será el encargado de adelantar y realizar todos los trámites, necesarios y convenientes para la debida e idónea protección de la propiedad intelectual objeto del presente contrato, tanto a nivel nacional como internacional, según corresponda.

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTÁ

COLOMBIA
Así las cosas y de acuerdo con su criterio y estrategia buscada, **EL CESIONARIO** definirá los mecanismos de difusión y socialización que considere pertinentes y conducentes con las finalidades por él esperadas, en relación con la referida propiedad intelectual.

SEPTIMA: RESPONSABILIDAD.- En lo concerniente al régimen del derecho de autor y de la propiedad industrial, **EL CEDENTE** será el único responsable, ante **EL CESIONARIO** y frente a cualquier tercero, de detentar las facultades y autorizaciones requeridas para el cabal cumplimiento de la investigación indicada en **LOS CONSIDERANDOS**.

Será responsabilidad de ambas partes el respeto y acreditación de los respectivos derechos morales de las obras en cuestión, cuando a ello hubiere lugar.

La responsabilidad, en cuanto al contenido, opiniones y conceptos que se llegaren a expresar en las producciones que resultaren por causa o con ocasión de la investigación antes mencionada, recaerá exclusivamente en cabeza del **CEDENTE**, quedando exonerado **EL CESIONARIO** por este concepto.

OCTAVA: ACUERDO TOTAL.- El presente contrato reemplaza y sustituye en su integridad cualquier otro acuerdo anterior celebrado entre las partes con el mismo objeto.

NOVENA: MODIFICACIONES.- Cualquier modificación al presente contrato o a sus anexos deberá perfeccionarse por escrito, previo acuerdo entre las partes y debidamente reconocido ante notario.

DECIMA: CESIÓN DEL CONTRATO.- **EL CEDENTE** no podrá ceder su posición contractual, ni subcontratar, cualquiera de las obligaciones que se derivan del presente contrato, sin la previa autorización escrita del **CESIONARIO**.

DECIMA PRIMERA: ANEXOS.- Hacen parte integrante del presente contrato, siempre que no contraríen lo que en él se estipula, los siguiente **ANEXOS**:

10.1. **ANEXO UNO:** El cual contiene la copia del documento de identidad del **CEDENTE**.

10.2. **ANEXO DOS:** El cual contiene los documentos de acreditación de existencia y representación legal del **CESIONARIO**.

10.3. **ANEXO TRES:** El cual contiene la acreditación de cuando era estudiante.

GUSTAVO SAMPEL RODRIGUEZ
NOTARIO 20 DE BOGOTÁ

DÉCIMO SEGUNDA: DOMICILIO Y NOTIFICACIONES. Para todos los efectos contractuales y legales, las partes establecen como domicilio contractual la ciudad de Bogotá D.C. Las notificaciones a que haya lugar, se harán en las siguientes direcciones:

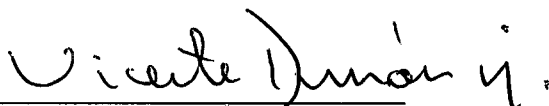
12.1 **EL CESIONARIO** será notificado en la Calle 40 No. 6-23 Piso 6 de Bogotá D.C., Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana.

12.2 **EL CEDENTE** será notificado en la Carrera 7 N° 43-82 Edificio 50, Laboratorio 101.

DÉCIMO TERCERA: NATURALEZA CIVIL Y ACADÉMICA.- Las partes expresamente declaran que dado el vínculo que une al **CEDENTE**, en su calidad de estudiante, con **EL CESIONARIO**, no genera ninguna clase de relación laboral ni de subordinación jurídica, de manera que no existe obligación alguna por el pago de salarios, prestaciones, vacaciones, indemnizaciones o aportes, por tales conceptos, puesto que en la realidad no se causaron, ya que la actividad que **EL CEDENTE** realiza es como alumno. Así mismo se advierte expresamente que la naturaleza del presente contrato es civil.

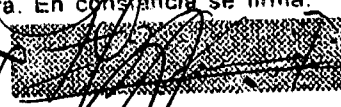
Como constancia de lo estipulado, en señal de entendimiento y aceptación, las partes suscriben este contrato en dos ejemplares del mismo tenor, con destino a ellas, a los veintinueve (29) días del mes de octubre del año dos mil ocho (2008).

EL CESIONARIO


VICENTE DURÁN CASAS S.J.
C.C. 3.227.972 de Usaquén
Apoderado Especial
Pontificia Universidad Javeriana

EL CEDENTE

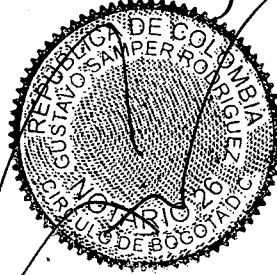

JOHN FREDY HERNANDEZ MONTAÑO
C.C. 79.976.279 de Bogotá
Estudiante

NOTARIA 2da. DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C.
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
En el despacho de la Notaria Segunda del Circulo de Bogotá, D.C., el día **8 JUN 2009**
Hernandez Montaña
se presentó **John Fredy**
quien se identificó con la cédula de ciudadanía No. **79.976.279** expedida en **Bogotá** y dijo que reconoce el anterior documento como cierto, y que la firma es de su puño y letra. En constancia se firma.

JUAN ARCINIEGAS FRANCO
NOTARIO SEGUNDO

GUSTAVO SAMPEDRO RODRIGUEZ
NOTARIO 26 DE BOGOTÁ

En Bogotá D.C. a 25 SET 2009
en la Notaria Veintiséis de este Circulo, cuyo titular es GUSTAVO
SAMPER RODRÍGUEZ, se presentó VICENTE
DURAN CASAS.
3.227.972 L USAGUEN BIA con cedula
y dijo: Que el contenido del anterior documento es cierto y que
la firma que en el aparece es de su puño y letra y la misma
que acostumbra en todos los actos públicos y privados. En constancia
firma.

x Vicente Duran y.



ACUERDO INTERNO PARA EL TRÁMITE DE SOLICITUD DE PATENTE

Entre los suscritos a saber: Por una parte: Susana Fiorentino Gómez, con cédula de ciudadanía N° 51.661.611 de Bogotá, y Maria Claudia Cifuentes Barreto con cédula de ciudadanía N° 41.575.405 de Bogotá domiciliadas en Bogotá, quienes actúan en su nombre y por su cuenta propia, parte que en adelante y para los efectos de este documento se denominará **LOS INVENTORES PROFESORES**; y, de la otra, **VICENTE DURÁN CASAS S.J.**, mayor de edad, identificado con la cédula de ciudadanía N° 3.227.972 de Usaquén, quien en este acto obra en su calidad de Vicerrector Académico y Apoderado Especial de la **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**, institución de educación superior, no oficial, de utilidad común, sin ánimo de lucro, con Personería Jurídica reconocida mediante la Resolución número 73 del 12 de Diciembre de 1933 expedida por el Ministerio de Gobierno, reconocida como Universidad mediante el Decreto número 1297 del 30 de Mayo de 1964, vigilada por el Instituto para el Fomento de la Educación Superior -ICFES-, con domicilio principal en la ciudad de Bogotá D.C., quien en adelante se denominará **EL SOLICITANTE – TITULAR**, hemos celebrado el presente ACUERDO para efectos del trámite de solicitud de la Patente denominada **“COMPOSICIÓN DE AGENTES ANTITUMORALES E INMUNOESTIMULANTES PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER”**, en los términos que se indican a continuación:

PRIMERO: Que **EL SOLICITANTE – TITULAR** es una entidad sin ánimo de lucro de reconocida trayectoria en el campo de la formación profesional, dedicada a la enseñanza y educación formal, así como a la investigación y, en general, a la gestión del conocimiento como instrumento de desarrollo personal para el crecimiento y servicio de la comunidad, particularmente de nuestro país.

SEGUNDA: Que **EL SOLICITANTE – TITULAR** en desarrollo de su actividad científica y de investigación diseña, produce, dirige, coordina y realiza actividades y proyectos de creación intelectual, cuyos resultados y derivadas se enmarcan dentro de la propiedad intelectual como género, por cuanto según las características y condiciones de las creaciones resultantes, podrían ser susceptibles de ser protegidas tanto por el régimen de la propiedad industrial como por el del Derecho de autor; o eventualmente por ambos.

TERCERA. Que **EL SOLICITANTE-TITULAR**, a través de la Facultad de CIENCIAS-Grupo de Inmunobiología y Biología Celular registró ante su Vicerrectoría Académica en el año dos mil cuatro (2004), dentro de la línea de investigación Quimioprevención y Medicamentos antitumorales el proyecto titulado **“ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ANTITUMORALES DE EXTRACTOS OBTENIDOS DE LA PLANTA MEDICINAL PETIVERIA ALLIACEA “ANAMU”**.

CUARTA: Que dentro del grupo de investigación que dio lugar a la invención a patentar, participaron las siguientes personas, quienes ostentan la calidad de inventores:

1. **Susana Fiorentino (INVENTOR PROFESOR):** Quien es profesor investigador de la facultad de Ciencias, desde hace 19 años, según el

contrato de trabajo celebrado entre dicho inventor y el **SOLICITANTE – TITULAR**, de fecha Mayo 1990 cuya copia se adjunta como constancia de tal relación jurídica y hace parte integrante de este acuerdo (**ANEXO TRES**).

2. **Maria Claudia Cifuentes Barreto (INVENTOR PROFESOR):** Quien es profesor investigador de la facultad de Ciencias, desde hace 24 años según el contrato de trabajo celebrado entre dicho inventor y el **SOLICITANTE – TITULAR**, de Agosto de 1984, cuya copia se adjunta como constancia de tal relación jurídica y hace parte integrante de este acuerdo (**ANEXO TRES**).
3. **Claudia Patricia Urueña:** Quien es estudiante de la facultad de CIENCIAS, desde hace 3 años, en el nivel de doctorado, según el contrato de enseñanza celebrado entre dicho inventor y el **SOLICITANTE – TITULAR**.
4. **Diana Castañeda:** Quien es estudiante de la facultad de CIENCIAS, desde hace 2 años en el nivel de doctorado, según el contrato de enseñanza celebrado entre dicho inventor y el **SOLICITANTE – TITULAR**.
5. **Sandra Paola Santander:** Quien es estudiante de la facultad de CIENCIAS, desde hace 4 años en el nivel de doctorado, según el contrato de enseñanza celebrado entre dicho inventor y el **SOLICITANTE – TITULAR**.
6. **John Fredy Hernandez:** Quien es estudiante de la facultad de CIENCIAS, desde hace 3 años en el nivel de Maestría, según el contrato de enseñanza celebrado entre dicho inventor y el **SOLICITANTE – TITULAR**.

QUINTA. Que de acuerdo con lo establecido en los contratos laborales de **LOS INVENTORES PROFESORES**, así como en el perfil de sus cargos y en el manual de funciones correspondiente (**ANEXO 3**), todo lo cual en su momento fue conocido y aceptado por **LOS INVENTORES PROFESORES**, dentro de las labores esperadas, derivadas y ejecutadas por causa y con ocasión de la referida vinculación, se encuentran las de INVESTIGACIÓN, CREACIÓN, DESARROLLO Y APLICACIÓN DE BIENES DE PROPIEDAD INTELECTUAL.

SEXTA: TITULARIDAD.- Sin perjuicio de la calidad de inventores que ostentan cada uno de los sujetos mencionados en la cláusula CUARTA, LA TITULARIDAD de la patente cuya solicitud se pretende radicar ante la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos de obtener el derecho correspondiente, pertenece de manera exclusiva, total, integral y sin restricción o limitación alguna a la PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA (EL SOLICITANTE – TITULAR) con base en las argumentaciones jurídicas que se indican a continuación:

6.1. Respecto de los **INVENTORES PROFESORES**, en razón de la **PRESUNCIÓN LEGAL** consagrada en el artículo 539 del Código de Comercio cuyo tenor es el siguiente: *"... Salvo estipulación en contrario, la invención realizada por el trabajador o mandatario contratado para investigar pertenece al patrono o mandante. La misma regla se aplica cuando el trabajador no haya sido contratado para investigar, si la*

invención la realiza mediante datos o medios conocidos o utilizados en razón de la labor desempeñada. En este caso el trabajador tendrá derecho a una compensación que se fijará de acuerdo al monto del salario, la importancia de la invención, el beneficio que reporte al patrono y otros factores similares. A falta de acuerdo entre las partes, el juez fijará el monto de la compensación”.

En efecto, **INVENTORES PROFESORES** fueron contratados para realizar dicha investigación, por cuanto dentro de manual de funciones así como en la descripción de sus cargos, se encuentra previsto expresamente el desarrollo de tal actividad; y en ningún momento, entre las partes, se celebró un acuerdo o un pacto en sentido contrario a la norma supletiva antes transcrita. Prueba de lo anterior es la ficha de investigación, en el que los **INVENTORES PROFESORES** así lo manifestaron como parte de las labores que realizarían durante el tiempo comprendido entre 2004 y 2009; para lo cual **EL SOLICITANTE – TITULAR** en su calidad de EMPLEADOR de aquél, le facilitó y suministró los recursos físicos, técnicos, tecnológicos, humanos, temporales, espaciales, información, datos y, en general, los medios necesarios y convenientes para el cabal cumplimiento de su labor. Como constancia de todo ello se adjunta la Ficha de Investigación de fecha 2004, debidamente registrada y avalada por la Vice-rectoría Académica (ANEXO CUATRO)

En consecuencia, respecto de **INVENTORES PROFESORES** NO RESULTA NECESARIO CELEBRAR CESIÓN ALGUNA, por cuanto los correspondientes derechos patrimoniales que se llegaren a derivar de la invención en cuestión, ya no se encuentran en su patrimonio personal, sino que por el sólo ministerio de la Ley y sin necesidad de otras formalidades, en aplicación de la referida presunción legal, fueron trasladados automáticamente y de manera ipso jure al patrimonio del SOLICITANTE – TITULAR. Es por ello que el ordinal K) del artículo 26 de la Decisión 486 del 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones advierte que “... **De ser el caso, la copia del documento en el que conste la cesión del derecho...**” (La negrilla es fuera del texto). Así mismo, el numeral 1.2.1.2. de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio (Circular Externa 10 del 2001) consagra que “... **el funcionario encargado debe verificar el cumplimiento de los requisitos mínimos de que trata el respectivo artículo de la Decisión 486 en relación con esa solicitud en particular...**” (La negrilla es fuera del texto). Luego, **NO SE PODRÍA EXIGIR REQUISITOS ADICIONALES QUE NO ESTUVIEREN PREVISTOS EN LA NORMA O CONTRARIOS A LAS PROPIAS DISPOSICIONALES NACIONALES SUPLETIVAS APLICABLES, QUE RIGEN LA MATERIA.**

6.2. Respecto de los estudiantes Claudia Patricia Urueña, Diana Castañeda, Sandra Paola Santander y Jonh Fredy Hernandez, en razón de los **CONTRATOS DE CESIÓN DE DERECHOS** celebrados entre los referido inventores –estudiantes y **EL SOLICITANTE – TITULAR**, cuyas copias se adjuntan (**ANEXO CINCO**).

Tan consciente eran los inventores-estudiantes de lo anterior que en el proyecto de investigación registrada ante vice-rectoría Académica, así se manifestó como parte de las actividades que realizaría durante el tiempo comprendido entre 2004 y 2009; motivo por el cual **EL SOLICITANTE – TITULAR** facilitó y suministró los recursos físicos, técnicos, tecnológicos, humanos, temporales, espaciales, información, datos y, en general, los medios necesarios y convenientes para ello.

SÉPTIMA: EXCLUSIVIDAD DE LA TITULARIDAD EN CABEZA DEL SOLICITANTE – TITULAR.- En desarrollo de los actos y negocios jurídicos antes descritos, así como de lo acordado por las partes en aplicación de las disposiciones legales pertinentes, las partes reconocen y aceptan que la TITULARIDAD EXCLUSIVA de la invención y, en consecuencia, de los derechos que llegue a conferir la patente que se pretende solicitar, se encuentra radicada únicamente en cabeza del **SOLICITANTE – TITULAR**, de manea plena, total y absoluta, sin restricción o limitación alguna; sin perjuicio de los derechos morales que le corresponden a los inventores en su calidad de tal.

Así las cosas, una vez obtenida la patente, **EL SOLICITANTE – TITULAR** tendrá sobre la invención en mención todos los derechos que la Ley le confiere, por el máximo plazo legal, de acuerdo con el tenor de las reivindicaciones presentadas, ejerciendo su derecho exclusivo de autorizar o prohibir cualquier acto de uso, disfrute y disposición, conocido o por conocer, dentro del marco regulatorio del Capítulo V de la Decisión 486 del 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, artículos 50 y siguientes, entre otros.

OCTAVA: ESTÍMULOS.- Sin perjuicio de lo anteriormente expuesto, las partes acuerdan que con el propósito de estimular, fomentar, patrocinar e incentivar la investigación, el desarrollo y la innovación, **EL SOLICITANTE – TITULAR** le reconocerá a cada uno de los inventores profesores, en el evento en que una vez otorgada la Patente de Invención solicitada se pueda aplicar según su naturaleza y siempre que de dicha explotación económica se obtengan beneficios, el porcentaje que en su momento se encuentre definido en las Políticas Institucionales y bajo las condiciones que allí se establezcan.

NOVENA: ANEXOS.- Hacen parte integrante del presente documento, los siguiente **ANEXOS**:

9.1. **ANEXO UNO:** copia del documento de identidad de los **INVENTORES PROFESORES**.

9.2. **ANEXO DOS:** Documentos de acreditación de existencia y representación legal del **EL SOLICITANTE – TITULAR**.

9.3. **ANEXO TRES:** Copia de los contratos de trabajo mediante el cual se vincularon los **INVENTORES PROFESORES** al **SOLICITANTE – TITULAR**,

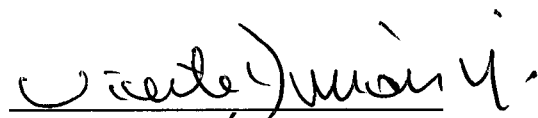
así como los documento de perfil de cargos y el manual de funciones respectivo.

9.4. ANEXO CUATRO: FICHA DE INVESTIGACIÓN. ANALISIS DE LOS EFECTOS ANTITUMORALES DE EXTRACTOS OBTENIDOS DE LA PLANTA MEDICINAL PETIVERIA ALLIACEA "ANAMU"., la cual contiene las especificaciones de la investigación, sus resultados, entregables.

9.5 ANEXO CINCO: Documentos de cesión de derechos patrimoniales suscritos entre los estudiantes- inventores y **LA UNIVERSIDAD**.

Como constancia de entendimiento y aceptación, se firma en Bogotá D.C., a los diez y ocho (18) días del mes de Junio de 2009, en dos (2) ejemplares del mismo valor y contenido con destino a cada una de las partes.

EL SOLICITANTE - TITULAR

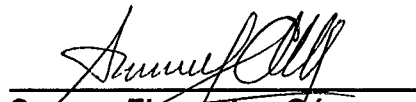


VICENTE DURÁN CASAS S.J.

C.C.

Vicerrector Académico y Apoderado Especial
Pontificia Universidad Javeriana

INVENTORES PROFESORES



Susana Fiorentino Gómez

C.C 51661671 de Bogotá.

Profesor Investigador



Maria Claudia Cifuentes

C.C 41.575.405 de Bogotá

Profesor Investigador

FRACCIÓN BIOACTIVA DE PETIVERIA ALLIACEA, COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE LA CONTIENE Y COMBINACIÓN CON AGENTES INMUNOESTIMULANTES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral y el uso de la misma para la fabricación de medicamentos para el tratamiento del cáncer. Adicionalmente, la solicitud incluye una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* y al menos un agente inmunoestimulante capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas. Asimismo, se incluye un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración secuencial de la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* o de la composición que la contiene y un agente inmunoestimulante.

Petiveria alliacea.

Taxonomía. Orden: Caryophyllales; Familia: Phytolaccaceae.
Nombre común: Anemón, canicillo silvestre, japachumi, mapurte o hierba de ajo, tipi (Brasil).
en inglés: Guinea henweed.

Origen. Continente Americano de Norte a Sur América, incluyendo las Antillas

<http://sirt.conabio.gob.mx>

Sistema Integrado de Inf. taxonómica - América del Norte.

FRACCIÓN BIOACTIVA DE PETIVERIA ALLIACEA, COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE LA CONTIENE Y COMBINACIÓN CON AGENTES INMUNOESTIMULANTES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención pertenece al campo de la medicina y está relacionada con una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral para la fabricación de medicamentos para el tratamiento del cáncer y la composición farmacéutica que la comprende junto a uno o más excipientes.

De manera preferida, la invención se relaciona con una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral y al menos un agente inmunoestimulante capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas. También es parte de la invención un nuevo método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración secuencial de una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* y un agente inmunoestimulante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El cáncer se presenta cuando los mecanismos que mantienen la tasa de crecimiento normal de las células, se alteran y generan un exceso de división celular. Esta alteración es debida frecuentemente a mutaciones que ocurren en el genoma de cualquier célula del cuerpo, las cuales inducen una transformación celular que puede generar un tumor maligno con la capacidad de invadir tejido normal adyacente y realizar metástasis. Durante este proceso de transformación maligna, algunas de las células tumorales desarrollan resistencia simultánea primaria o adquirida a múltiples fármacos citotóxicos (Cooper G. 2004), por lo que la búsqueda de nuevos compuestos antitumorales constituye un área de interés.

Los tumores se clasifican de acuerdo al tipo de célula del que proceden, siendo los más frecuentes los carcinomas (generados de células epiteliales), seguidos por los sarcomas (tumores sólidos de tejidos conectivos poco frecuentes) y las leucemias o linfomas (células de origen hematopoyético) (Cooper G. 2004).

A pesar de los esfuerzos realizados en programas de investigación experimental y clínica, la mortalidad causada por el cáncer se mantiene en valores

extremadamente altos; de acuerdo con las estadísticas del American Cancer Society para el año 2006, el cáncer es la segunda causa de muerte en Estados Unidos - 564830 defunciones/año – posicionado solo por debajo de las enfermedades cardiovasculares (American Cancer Society Statistics for 2007). Con los tratamientos disponibles actualmente una tercera parte de los pacientes se alivian con medidas locales cuando el tumor no ha logrado metástasis durante el curso del tratamiento, no obstante, en los casos restantes la micrometástasis temprana es una característica del neoplasma, lo que indica el requerimiento de un método sistémico como la quimioterapia (a menudo junto con cirugía o radiación) para el control efectivo del cáncer (Katzung B. Farmacología básica y clínica).

Más de 100 fármacos son usados actualmente en quimioterapia y se pueden clasificar dependiendo del blanco molecular que genera su actividad terapéutica; encontramos entre otros fármacos que generan el entrecruzamiento del ADN (cisplatino), la alquilación de bases (dacarbazina), la alteración de microtubulos (taxol, vinblastina), la alteración de membranas (doxorubicina), análogos estructurales (metotrexato) e inhibidores de topoisomerasas (etopósido, topotecan). Sin embargo, la resistencia primaria o adquirida de las células tumorales a múltiples fármacos genera una disminución considerable en la respuesta clínica esperada a la terapia farmacológica (Katzung B. Farmacología básica y clínica). Múltiples mecanismos han sido implicados en el desarrollo de la resistencia a los fármacos que actúan sobre un único blanco, entre los que se incluyen la expresión de transportadores de xenobióticos, la superfamilia de proteínas ABC, modificaciones de enzimas y defectos en la inducción de apoptosis por quimioterapia (Marie, Jean-Pierre, 2006), por lo que se requiere el desarrollo de nuevos agentes antitumorales con diferentes blancos moleculares, que permitan superar los mecanismos de resistencia de las células tumorales. En este sentido, los productos naturales pueden servir como reserva de nuevos compuestos con diferentes mecanismos de acción y como alternativa terapéutica a partir de la estandarización de extractos complejos que proporcionen un efecto sinérgico y aseguren la actividad sobre múltiples blancos moleculares al mismo tiempo.

Dos elementos son importantes en la eliminación de los tumores: (1) la destrucción de la célula tumoral sin efectos adversos sobre las células normales y (2) la generación de una respuesta inmune subsiguiente al tratamiento capaz de eliminar las células tumorales residuales. Aunque el uso de agentes antitumorales

citotóxicos o antiangiogénicos ha sido el método de elección en el tratamiento del cáncer, esto no asegura una verdadera protección frente al desarrollo posterior del tumor. Lo deseado es que además de la muerte tumoral, se desarrolle una respuesta inmune efectiva y se logre el control de las metástasis secundarias a la diseminación del tumor por vía sanguínea. La utilización de un método de tratamiento que además de inducir la muerte tumoral permita el control posterior de la proliferación tumoral residual constituye un avance en la terapia antitumoral. Algunos suplementos herbales elaborados a partir de plantas utilizadas en la medicina tradicional oriental, como el Sho-Saiko-to y el Juzen-taiho-to, inducen muerte tumoral inhibiendo la metástasis y subsecuentemente permiten la generación de una respuesta antitumoral (Kato M 1998; Day Y 2001). Dentro de estas preparaciones herbales se han caracterizado parcialmente los compuestos responsables de la muerte tumoral pero no se ha estudiado el tipo de muerte que sufren las células tumorales, ni se han identificado claramente los compuestos activadores de las células dendríticas (CD).

La terapia antitumoral efectiva debe tener en cuenta no solo la muerte de los tumores, sino el tipo de muerte que ellos van a sufrir. Aunque la muerte por apoptosis es la más estudiada, es bien sabido que la transferencia de antígenos tumorales a las CD ocurre más eficientemente si la muerte es posterior a un estrés celular, el cual genera un aumento de proteínas de choque térmico que participan en el proceso de sensibilización cruzada a las CD, permitiendo la activación de los linfocitos T citotóxicos. La muerte por apoptosis con necrosis tardía podría ser una de las mejores formas de eliminar los tumores.

Petiveria alliacea Linn es una hierba perenne de la familia *Phytolaccaceae* ampliamente conocida en la medicina tradicional de los países de Centro, Sur América, el Caribe y África (Lopes-Martins RA et al, 2002). Tradicionalmente se ha utilizado la infusión de las hojas y la cocción o el polvo de la raíz en el tratamiento de diferentes enfermedades por sus propiedades antiespasmódicas, antirreumáticas, antiinflamatorias (Lopez Martins RAB 2002; Morales C et al, 2001), antinociceptivas (Distasi L et al, 1988), hipoglicemiantes y abortifacientes (De lima et al, 1991; De Sousa JR et al, 1987). En algunos países de Centro y Sur América las infusiones acuosas y alcohólicas han sido utilizadas para el tratamiento de leucemias y cáncer de seno con buenos resultados (Gupta M, 1995; Garcia B, 1974).

Diferentes compuestos han sido aislados y reportados para *P. alliacea* incluyendo flavonoides como la astilbina, miricitrina y engeletina; triterpenos como el ácido barbinérvico y α -friedelinol; lípidos como ácido lignocérico, ácido nonadecanoico y ácido oleico; otros compuestos como alantoína, cumarina, daucosterol (De Sousa JR, 1990; Delle-Monache F, 1996; Cuca LE 1992), diversos dipéptidos glutámicos (Kubec R, 2005), amino ácidos que contienen azufre tales como S-bencilcistein sulfóxidos y S-(2-hidroxietil) cistein sulfóxidos (Kubec R, 2001; Kubec R, 2002) y el dibencil trisulfuro (DTS) un compuesto lipofílico que presenta actividad inmunomoduladora (Rosner H, 2001) y citotóxica relacionada con el citoesqueleto (Williams LA, 2007). Aun cuando el DTS mostró excelente actividad citotóxica, su alta toxicidad que incluso afecta células normales no ha permitido su uso a nivel clínico y terapéutico (Williams LA., 2007).

En la presente invención se divulga una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea*, que induce la muerte celular por diferentes vías: actúa sobre el citoesqueleto induciendo detención del ciclo celular en la fase G2; y posteriormente, induce apoptosis por mecanismos dependientes o independientes de la mitocondria relacionados con la polaridad de la fracción. La complejidad de las fracciones de la invención permite además la inducción de estrés celular alterando la expresión de HSP70 inducible y generando la senescencia de una parte de la población celular, permitiendo así la amplificación de la respuesta inmune. Por tanto, la actividad biológica de las fracciones de la invención sobre múltiples blancos moleculares de las células tumorales, abre la posibilidad de superar los mecanismos de resistencia a fármacos desarrollados por las células tumorales.

La inducción de la respuesta inmune depende de varios factores, dentro de estos los restos celulares generados durante la apoptosis y la necrosis, han sido reportados como fuente de antígenos que pueden ser fagocitados por las CD (células presentadoras de antígeno profesionales) para ser presentados al sistema inmune. En la presente invención, aseguramos que la célula dendrítica inmadura pueda fagocitar y procesar los antígenos tumorales, lo cual se realiza de una forma menos eficiente por una célula activada. Posteriormente, se induce la activación de la célula dendrítica con un agente inmunoestimulante, que utilizado luego del tratamiento antitumoral, permite la presentación antigénica a los linfocitos T y la generación de una respuesta inmune efectiva. Los beneficios de este tipo de terapia son el asegurar que una vez la célula tumoral haya sido destruida, no ocurra una activación parcial de la célula dendrítica conllevando a la inducción de tolerancia frente a los antígenos tumorales, sino por el contrario, se

produce una activación efectiva de la célula presentadora y por tanto de la respuesta inmune.

Basándose en lo anteriormente presentado, la presente invención enseña un método de tratamiento para la eliminación de células tumorales a través de la administración de una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral sobre múltiples funciones celulares y por otro lado, activando las CD presentadoras de antígeno al sistema inmune, las cuales han fagocitado in vivo los restos de las células tumorales, mediante la administración de un agente inmunoestimulante. Esta doble terapia permite la destrucción del tumor y posteriormente, la activación de la respuesta inmune específica del tumor por un mecanismo de sensibilización cruzada.

Así mismo, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dicha composición puede ser administrada independientemente o como parte de una combinación para el tratamiento del cáncer que comprende la composición previamente definida y uno o más agentes inmunoestimulantes capaces de inducir la maduración fenotípica y/o funcional de las CD

OBJETOS DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención se refiere a una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente para el tratamiento del cáncer.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende: una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto, la invención proporciona una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* o una composición farmacéutica que la contiene y al menos un agente inmunoestimulante capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas.

Igualmente, es parte de la invención el uso de dicha fracción en la producción de medicamentos para el tratamiento del cáncer y el kit de tratamiento que comprende una composición que contiene la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, una composición que comprende uno o más agentes inmunoestimulantes capaces de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente, las instrucciones de uso.

Finalmente, la invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración secuencial de al menos una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* en una cantidad terapéuticamente efectiva o de una composición que la contiene y, en un intervalo de tiempo entre 24 horas y 2 semanas, la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente inmunoestimulante capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra el efecto de diferentes extractos crudos de *Petiveria alliacea* obtenidos con etanol, acetato de etilo y diclorometano sobre la viabilidad de células tumorales NB4.

La figura 2 muestra el efecto inducido por la fracción bioactiva FAST de *Petiveria alliacea* sobre la capacidad clonogénica de la línea celular 4T1.

La figura 3 muestra el incremento del RNAm de la Piruvato kinasa en células 4T1 tratadas con la fracción FAST de *Petiveria alliacea*.

La figura 4 muestra el espectro de masas de la fracción bioactiva FAST de *Petiveria alliacea* obtenido con un espectrómetro de masas LC-TOF equipado con una fuente ESI en ión positivo y negativo.

La figura 5 muestra la detención en la fase G2/M del ciclo celular en células tumorales A375 inducido por la fracción bioactiva F4 de *Petiveria alliacea*. (A). Distribución del ciclo celular para los tratamientos: etanol (control negativo) fracción bioactiva F4 y vincristina (control positivo). (B) Diagrama del ciclo celular

de las células A375 tratadas con la fracción bioactiva F4 durante una cinética de 12, 24 y 48h.

La figura 6 muestra la reorganización de las fibras de actina en células A375 normales (A) y tratadas con la fracción bioactiva F4 de *Petiveria alliacea* (B).

La figura 7 muestra la fragmentación del ADN inducida por la fracción bioactiva F4 de *Petiveria alliacea* (B) comparado con el control (A) en células A375.

La figura 8 muestra el efecto de la fracción bioactiva F4 sobre el crecimiento de células mononucleares normales sin tratamiento (A) o tratadas previamente con PHA (B).

La figura 9 corresponde al cromatograma de la fracción bioactiva F4 de *Petiveria alliacea* obtenido por HPLC (columna RP-18, 5 μ m (2.1 x150 mm); fase móvil H₂O: ACN (4:6) con detector PDA.

La figura 10 muestra el espectro de masas de la fracción bioactiva F4 de *Petiveria alliacea* obtenido con un detector MALDI-TOF con matriz HCCA.

La figura 11 muestra la inducción de cambios morfológicos y la disminución en la viabilidad celular de las líneas NB4 (A), Mel-Rel (B) y K562 (C) después de 24h de tratamiento con la fracción bioactiva S3 de *Petiveria alliacea*.

La figura 12 muestra el efecto sobre la membrana mitocondrial inducido por tratamiento con la fracción bioactiva S3 de *Petiveria alliacea* sobre las líneas NB4, Mel-Rel y K562.

La figura 13 muestra la fragmentación nuclear y la condensación de la cromatina en la líneas NB4 tratada con la fracción bioactiva S3 de *Petiveria alliacea* a una concentración de 31,2 μ g/ml durante 24h.

La figura 14 muestra la disminución en la expresión de la Hsp70 inducida por la fracción bioactiva S3 de *Petiveria alliacea* en células K562 con (panel A) o sin choque térmico (panel B).

La figura 15 muestra el espectro de masas de la fracción bioactiva S3 de *Petiveria alliacea* obtenido con un espectrómetro de masas LC-TOF equipado con una fuente ESI en ión positivo y negativo.

La figura 16 muestra la expresión de moléculas coestimuladoras CD86 y HLA-DR sobre una población de CD obtenidas de CMSP tratadas con: H₂O (control negativo), LPS (control positivo) y el polisacárido inmunoestimulante.

La figura 17 muestra la producción de TNF- α por las CD estimuladas por el polisacárido determinada por ELISA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Para facilitar la descripción de los componentes de la presente invención, se establecen las siguientes definiciones para los términos utilizados en la memoria descriptiva de la presente invención.

La expresión “**agente inmunoestimulante**” hace referencia a un agente que es capaz de producir la maduración fenotípica (aumento moderado de CD86 y HLA-DR) y/o funcional de las células dendríticas (producción de TNF- α) y son ejemplos especialmente considerados dentro de la invención polisacáridos y/o glicopéptidos obtenidos a partir de: *Ganoderma lucidum*, *Astragalus membranaceus*, *Grifola frondosa*, *Phellinus linteus*, *Cordyceps militaris*, *Lentinus edodes*, *Coriolus versicolor*, *Agaricus blazei* o *Petiveria alliacea*.

La expresión “**fracción bioactiva estandarizada**” es utilizada para denominar una fracción o mezcla compleja de principios activos con actividad biológica obtenida a partir de *Petiveria alliacea* por métodos de separación convencionales que incluyen maceración del material vegetal, calentamiento a reflujo y cromatografía en fase estacionaria líquida o sólida de tipo analítico, semipreparativo o preparativo. Estas mezclas complejas presentan una composición cualitativa y cuantitativa que puede variar dependiendo de factores relacionados con la planta (condiciones climáticas del cultivo, condiciones de recolección y manipulación) y la metodología de extracción aplicada a la misma, por lo que la estandarización de fracciones con actividad biológica requiere de la implementación de las buenas prácticas de agricultura en el cultivo y de manufactura a nivel de producción. En este sentido, las normas internacionales de la OMS [WHO Guidelines on good Manufacturing Practices (GMP) for Herbal

Medicines. World Health Organization 2007] establecen como herramienta idónea para realizar el control de calidad y estandarización de las mezclas complejas, la cuantificación de uno o más compuestos marcadores de la fracción mediante un perfil o huella cromatográfica de los productos por medio de GC, HPLC y HPTLC que permiten la construcción de patrones específicos de reconocimiento para múltiples compuestos en los productos [WHO Guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. World Health Organization, Geneva 2007].

Este patrón brinda una fotografía completa de la proporción de los analitos detectados en la preparación, la cual permite realizar una aproximación cualitativa y cuantitativa para autenticar las especies, evaluar la calidad y asegurar la estabilidad de las preparaciones [Peishan Xie. 2006]. El análisis de esta huella cromatográfica se realiza mediante un sistema multi-variado quimiométrico a partir de la evaluación de la similaridad de las huellas mediante los coeficientes de correlación y congruencia y los métodos de reconocimiento de patrones químicos tales como K-nearest neighbors – KNN - y soft independent modeling of class analogy - SIMCA - [Liang Y., Xie P., Chan K., 2004].

La expresión **“fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas”** se entiende como un extracto semiprocesado obtenido a partir de un proceso de fraccionamiento racional y dirigido que se realiza a partir del extracto crudo de la planta, utilizando pruebas biológicas como criterio para la tamización y selección de las fracciones, entendido como un “producto sintetizado” en la Decisión 391 del Régimen Común sobre Acceso a los Recursos Genéticos de la Comisión del Acuerdo De Cartagena.

La expresión **“fracción bioactiva marcada analíticamente”** hace referencia a una fracción bioactiva en la cual sus componentes han sido cuantificados a partir de la utilización de compuestos marcadores internos o externos por medio de una o más técnicas cromatográficas.

La expresión **“administración secuencial”** hace referencia a la administración en un tiempo entre 24 horas y 2 semanas, preferiblemente, entre 72 y 192 horas, de dos o más formulaciones de una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral y un agente inmunoestimulante. Esta administración secuencial permite la fagocitosis de los restos tumorales por las CD inmaduras.

La expresión “**administración simultánea**” hace referencia a la administración conjunta de una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* con actividad antitumoral y un medicamento convencional utilizado en la terapia antitumoral.

La expresión “**cantidad terapéuticamente efectiva**” se entiende como el nivel de dosificación suficiente de los principios activos o fracciones de la invención necesarios para inducir un efecto biológico deseado en el tratamiento de la enfermedad dentro de un balance riesgo/beneficio aceptable a cualquier tratamiento médico.

La expresión “**terapéutico**” incluye el tratamiento o profilaxis de una enfermedad para un mamífero incluyendo el hombre.

La presente invención proporciona entonces, una serie de fracciones biológicamente activas obtenidas a partir de *Petiveria alliacea* por metodologías convencionalmente utilizadas en las ciencias químicas mediante un enfoque de purificación bioguiado [Permiso de Investigación Científica en Diversidad Biológica No. 10 de 30042009 y Acceso a Productos Derivados RGE0053 de 06052009]. Las fracciones estandarizadas se entienden como mezclas complejas de principios activos y se denominaron de acuerdo con la metodología de extracción y purificación aplicada como: fracción FAST, fracción F4 y fracción S3. Para la obtención de las diferentes fracciones de *Petiveria alliacea* se realizaron como actividades preliminares la recolección del material vegetal, el lavado y descontaminación de la planta, secado, fragmentación y pulverización al tamaño de partícula requerido.

Inicialmente, se obtuvieron los extractos crudos de la planta en solventes orgánicos (Etanol, Diclorometano y Acetato de Etilo) para evaluar cuál de estos permitía la obtención de la mezcla con mayor actividad biológica sobre líneas celulares tumorales. El ejemplo 1 (figura1) muestra claramente que el extracto obtenido con acetato de etilo induce la mayor mortalidad de las células tumorales, comparado con el extracto crudo etanolico (el cual ha sido el más comúnmente utilizado y obtenido por diferentes laboratorios) y en diclorometano.

A partir de estos resultados, se selecciono el extracto crudo de acetato de etilo como matriz para la obtención de las fracciones que serían estudiadas posteriormente. La fracción FAST fue obtenida por extracción a reflujo en etanol, filtración y evaporación, extracción líquido-líquido en acetato de etilo hasta

agotamiento, secado y separación por RP-18 usando como fase móvil MeOH-H₂O en proporciones 1:1, 7:3 y 9:1. La fracción total eluída con el sistema de solventes MeOH:H₂O 7:3 se denominó FAST.

La fracción F4 fue obtenida por extracción a reflujo en etanol, filtración y evaporación, extracción líquido-líquido en acetato de etilo hasta agotamiento, secado y separación por RP-18 usando como fase móvil metanol:agua (MeOH-H₂O) en proporciones 1:1, 7:3 y 9:1. Las fracciones obtenidas fueron secadas y evaluadas en diferentes modelos *in vitro* para determinar actividades biológicas. Una de las fracciones obtenidas durante el fraccionamiento con el sistema de solventes MeOH:H₂O 7:3 se denominó fracción bioactiva F4.

La fracción S3 fue obtenida por extracción en Soxhlet con 4L de petrol, diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etilo (EtOAc) y EtOH 96% durante 48 h. Los extractos fueron filtrados y evaporados hasta sequedad. El extracto EtOAc se floculo con una mezcla EtOH:H₂O y se sometió a calentamiento a 65°C durante 20min. El sobrenadante se recupero por filtración y se percolo a través de Silica Gel G-60 con CH₂Cl₂, EtOAc y EtOH 96%. La fracción EtOAc fue recuperada y sometida a fraccionamiento en una columna de Silica Gel G-60 (30 x 4cm) y eluída con CH₂Cl₂ y EtOAc (7:3), (1:1), EtOAc y EtOH 96%. La fracción denominada S3 corresponde a la fracción eluída con el sistema de solventes CH₂Cl₂ y EtOAc (7:3).

La fracción bioactiva FAST disminuye la capacidad clonogénica en las líneas celulares 4T1 y K562 (ejemplo 2, figura 2), induciendo adicionalmente una alteración del metabolismo de la glucosa reflejado por un aumento en la expresión de la Piruvato kinasa por las células tumorales tratadas con la fracción, determinada por PCR en tiempo real (ejemplo 3, figura 3). La fracción fue caracterizada mediante técnicas espectroscópicas, tales como cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) - ultravioleta (UV) y espectroscopia de masas (MS) (Figura 4) usando un espectrómetro de masas LC-TOF (cromatografía líquida acoplada con tiempo de vuelo) equipado con una fuente ESI (ión electro aspersión) en ión positivo y negativo, lo que permitió establecer la presencia de los siguientes compuestos, por la técnica de dereplicación:

RT (min)	m/z ratio	Compuestos identificados
29.37	314	Petiveral / leridol
33.42	298	Leridal 7- demetil

48.27	278	Dibencil trisulfuro
-------	-----	---------------------

A parir de los resultados obtenidos por MS se estableció la abundancia relativa de los compuestos marcadores de la fracción bioactiva FAST de *Petiveria alliacea* como parámetro de caracterización de la misma.

Compuesto	Porcentaje en peso respecto a fracción bioactiva
4-etil petiveral	0.01-31
Ácido Lignocerico	0.01-25
Dibencil disulfuro	0.01-9
Dibencil tetrasulfuro	0.01-9.5
Dibencil trisulfuro	3.8-14
Leridal 7- demetil	0.01-7
Leridal Chalcona	0.01-16.5
Leridol	0.01-15
Miricitrina	0.01-9
Petiveral	20 – 55
Pinitol	0.01-19
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-4
Senfol	0.01-16

Preferiblemente, la fracción FAST comprende los siguientes compuestos marcadores en la siguiente proporción:

Compuesto	Porcentaje en peso respecto a fracción bioactiva
4-etil petiveral	0.01-5
Ácido Lignocerico	0.01-5
Dibencil disulfuro	0.01-5
Dibencil tetrasulfuro	0.01-5
Dibencil trisulfuro	3.8-7
Leridal 7- demetil	3.8-7
Leridal Chalcona	0.01-5
Miricitrina	0.01-5
Petiveral / leridol	20.6-38.2
Pinitol	0.01-5
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-5
Senfol	0.01-5

La fracción bioactiva F4 presenta múltiples actividades antitumorales induciendo un aumento en la población apoptótica (G₀/G) con un incremento en la fase G₂ del ciclo celular de diferentes líneas tumorales. Así mismo, induce reorganización de los filamentos de actina a nivel del citoesqueleto y fragmentación del ADN independiente de la vía mitocondrial (Ejemplos 4 a 7, figuras 5 a 8). La fracción fue caracterizada mediante técnicas espectroscópicas, tales como HPLC-PDA (Figura 9) y MS-MALDI-TOF (Figura 10). La fracción bioactiva F4 presenta siete (7) picos característicos en un análisis por HPLC (columna C18, 5 µm (2.1 x150 mm) Waters) con detector PDA en una fase móvil H₂O: ACN (4:6).

Pico	Tiempo de retención (min)	Area (%)	UV (nm)
1	1.46	8.5	279
2	1.79	30.8	278
3	2.29	30.0	266-319
4	2.57	6.0	285
5	2.80	7.5	317
6	3.16	12.2	284
7	3.78	5.0	316

Para realizar la identificación de los compuestos presentes en la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* se realizó la determinación por MS-MALDI-TOF, y mediante la técnica de dereplicación se estableció la presencia de los siguientes compuestos:

PM	Compuestos
140	Senfol
193	Pinitol
206	Leridal Chalcona
213	Dibencil disulfuro
270	Dibencil trisulfuro
340	4-etil petiveral
369	Ácido Lignocerico
468	Miricitrina

A partir de los resultados obtenidos por diferentes técnicas espectroscópicas se estableció la abundancia relativa de los compuestos marcadores dentro de la fracción bioactiva F4 de *Petiveria alliacea* como parámetro de caracterización de la misma.

Compuesto	Porcentaje en peso respecto a fracción bioactiva
4-etil petiveral	17-31

Ácido Lignocérico	13-25
Dibencil disulfuro	4.5-9
Dibencil tetrasulfuro	0.01-5
Dibencil trisulfuro	8-14
Leridal Chalcona	9-16.5
Leridal-7-demetil	0.01-5
Leridol	0.01-5
Miricitrina	4.5-9
Petiveral	0.01-5
Pinitol	10-19
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-5
Senfol	9-16

La fracción bioactiva S3 disminuye la viabilidad celular en forma dosis-dependiente induciendo depolarización temprana no reversible de la membrana mitocondrial (sin afectar las fases del ciclo celular) en diferentes líneas tumorales humanas y murinas (Ejemplos 8 a 11, figuras 11 a 13), así mismo, disminuye la expresión de Hsp70 sobre células sometidas o no a choque térmico (Figura 14). La muerte celular inducida por la fracción S3 asociada a cambios morfológicos y fragmentación coordinada del DNA sugiere que la apoptosis es posiblemente mediada por activación endógena de endonucleasas corriente abajo de la mitocondria. La fracción fue caracterizada usando un espectrómetro de masas LC-TOF (Micromass®, UK) equipado con una fuente ESI en ión positivo y negativo (Figura 15) y por HPLC-UV.

RT (min)	m/z ratio	Compuestos identificados
22.58	228	S-bencil cistein sulfoxido
34.12	278	Dibencil trisulfuro
28.32	310	Dibencil tetrasulfuro
26.68	312	Leridal chalcona
8.31	314	Petiveral o leridol
20.38	314	Leridal o petiveral

A partir de los resultados obtenidos por MS se estableció la abundancia relativa de los compuestos marcadores de la fracción bioactiva S3 de *Petiveria alliacea* como parámetro de caracterización de la misma.

Compuesto	Porcentaje en peso respecto a fracción bioactiva
4-etil petiveral	0.01-5
Ácido Lignocerico	0.01-5
Dibencil disulfuro	0.01-5
Dibencil tetrasulfuro	5-9.5
Dibencil trisulfuro	4.5-8.7
Leridal chalcona	19-36
Leridal-7-demetil	0.01-5
Leridol	8-15
Miricitrina	0.01-5
Petiveral	32-55
Pinitol	0.01-5
S-bencil cistein sulfoxido	2-4
Senfol	0.01-5

Las fracciones de la invención pueden ser formuladas como composiciones con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, dichas composiciones pueden ser especialmente diseñadas para administración oral en formas farmacéuticas sólidas o líquidas, para administración tópica en formas heterodispersas (cremas W/O, cremas O/W, geles y ungüentos entre otros) y para administración parenteral o rectal. Las composiciones de la invención pueden ser administradas a humanos y otros mamíferos oralmente, rectalmente, parenteralmente, tópicamente, intravaginalmente, bucalmente o como spray nasal u oral.

Las composiciones para administración oral que contienen las fracciones de la invención, pueden incluir cualquier forma oral usada convencionalmente, tales como: tabletas, cápsulas, formas bucales y líquidos orales, suspensiones o soluciones. Las cápsulas pueden contener mezclas de los agentes activos con excipientes inertes y/o diluyentes tales como: almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo maíz, papa o almidón), azúcares, agentes endulzantes artificiales, celulosas en polvo (CMC, MC, EC, HPMC), harinas, gelatinas y gomas entre otros.

Las composiciones en tabletas pueden elaborarse por métodos de compresión convencional, granulación húmeda o granulación seca y pueden utilizarse excipientes tales como: diluyentes, lubricantes, desintegrantes, agentes de

modificación de superficie (incluyendo surfactantes), agentes de suspensión o estabilización, incluyendo pero no limitado al estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido alginico, goma acacia, goma xantana, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidones secos y azúcar en un grado farmacéuticamente aceptable. Así mismo, las composiciones orales reveladas en la invención pueden ser formulaciones convencionales o formulaciones de liberación retardada o controlada que alteren la absorción de los agentes activos.

En otra modalidad, la invención incluye una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* o una composición farmacéutica que la contiene y al menos un agente inmunoestimulante capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas.

Los agentes inmunoestimulantes de la respuesta inmune útiles dentro de la invención, son fracciones o compuestos aislados de hongos o plantas capaces de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las CD, son ejemplos preferidos polisacáridos y/o glicopéptidos obtenidos a partir de *Ganoderma lucidum*, *Astragalus membranaceus*, *Grifola frondosa*, *Phellinus linteus*, *Cordyceps militaris*, *Lentinus edodes*, *Coriolus versicolor*, *Agaricus blazei* o *Petiveria alliacea*.

Ganoderma lucidum es un hongo ampliamente utilizado en China, Corea y Japón que cuenta con un historial de uso en la medicina tradicional superior a cuatro milenios. En Japón es llamado Reishi o Mannetake, en China y Corea es llamado Ling Chu, Ling Chih y Ling Zhi (Hongo de Inmortalidad). El hongo y el micelio contienen esteroides, lactonas, alcaloides, polisacáridos y triterpenos. *G. lucidum* ha mostrando actividad como modulador inmune, antiviral y antitumoral, dentro de sus metabolitos activos ha sido aislado un glicopéptido (PS-G) que corresponde en un 95% a un (1→6)-β-D-glucano ramificado y un 5% a péptido, el cual ha mostrado actividad antineoplásica (Wang et al., 1997), aumento de la actividad citotóxica en células NK e incremento en la liberación de TNF-α y IFN-γ en macrófagos y linfocitos, respectivamente (Lee et al., 1995). Así mismo, ha sido mostrado que PS-G induce importantes cambios en el fenotipo y función de CD (Lin et al., 2005).

Astragalus membranaceus (Bunge) es una planta china ampliamente conocida por su actividad inmunomoduladora. Diversos polisacáridos han sido aislados a partir de su raíz, entre los que se tienen: Astragalan I, el cual es un heterosacárido neutral de 36KD que contiene glucosa, galactosa y arabinosa, astragalan II y III que corresponden a β -glucanos de 12 y 34kD, respectivamente, AMemP un polisacárido de carácter ácido de 60KD con un alto contenido de ácido urónico, AMonS un polisacárido ácido de 76KD compuesto por arabinosa, galactosa, ácido galacturónico y ácido glucurónico en relación 18:18:1:1 (Shimizu et al., 1991) y APSID-3 un heteropolisacárido compuesto de arabinosa, ramnosa y metil galacturonato (Wang et al., 2006). Diferentes fracciones de estos polisacáridos inducen maduración morfológica de CD in vitro junto a un incremento en la expresión de CD-11c y MHC clase II sobre la superficie, así mismo, disminuyen la capacidad fagocítica de las CD tratadas (recaptación de FITC-dextrano) frente a CD inmaduras (Shao, et al., 2006).

Grifola frondosa conocido como Maitake es un hongo comestible de un excelente sabor y aroma, es componente de una amplia variedad de medicinas tradicionales Chinas. A partir *G. frondosa* se obtiene un polisacárido denominado fracción D, el cual es utilizado como suplemento nutricional en el tratamiento contra el cáncer. Esta fracción es obtenida a partir del micelio o el fruto por medio de una extracción en agua caliente, precipitación con etanol y posteriormente tratamiento con ácido acético y álcalis, comprende β -1,6-glucanos ramificados en posiciones β -1,3 (grifolan, sonifilan y SSG) y proteína con un peso molecular de alrededor de 1000KD. La fracción D ha mostrado un aumento de la respuesta inmune innata y adaptativa en ratones normales C3H/HeJ, donde los resultados sugieren que la fracción induce una respuesta dominante Th_2 a través de la activación de macrófagos e incremento en la producción de IL4 e IL10 complementario a la activación de células presentadoras de antígeno (incremento en la expresión de CD69 y CD89) después de 4h de la administración de la fracción (Kodama, Muraya & Nanba, 2004).

Phellinus linteus es un Basidiomiceto perenne originario de la China y Corea a partir del cual se han aislado complejos de proteína-polisacárido y polisacáridos de tipo ácido con propiedades inmunoestimuladoras, el complejo proteína-polisacárido (PPC) tiene un peso de 73KD y está compuesto por polisacárido 73% (principalmente glucosa y manosa) y una fracción proteica 13% (Asp, Thr, Ser, Glu, Pro, Gly, Ala, Val). El complejo PPC induce un aumento dosis dependiente en la expresión de las moléculas coestimuladoras CD86 y MHC clase II, así como

una maduración fenotípica acompañada de disminución en la capacidad endocítica de CD mieloides in vitro tratadas por 24h con el complejo (Kim, et al., 2006). De la misma forma, polisacáridos de tipo ácido han mostrado actividad como estimulantes de la proliferación de LT, inhibidores de crecimiento tumoral e inductores de la maduración fenotípica de CD derivadas de medula ósea murina incrementando la expresión de CD80, CD86, MHC I, MHC II e IL12 y reduciendo la recaptación de dextrano (Park SK, et al., 2003).

Cordyceps militaris es un hongo parasitario de insectos que crece en larvas de Lepidoptera, ha sido usado por siglos en la medicina tradicional China por sus propiedades antitumorales e hipoglicemiantes, dentro de los compuestos bioactivos aislados de su micelio se tienen nucleósidos (cordicepina, opicordina), galactomanano, triptófano y polisacáridos (Li et al., 2006). La fracción acuosa de *C. militaris* rica en polisacáridos ha mostrado actividad antitumoral e inmunomoduladora in vivo e in vitro, así mismo esta fracción induce la maduración fenotípica y funcional de CD murinas mieloides, incrementando la expresión de CD40, CD54, CD80, CD86, MHC II y la secreción de IL-12. De la misma forma la promueve la citotoxicidad de LT citotóxicos inducida por CD tratadas con la fracción y pulsadas con lisado tumoral P815 (Gi-Young, et al., 2006).

Lentinus edodes conocido como "shiitake" en Japón y Xiang gu en China es un hongo ampliamente utilizado como alimento y medicina tradicional, su actividad antitumoral e inmunoestimulante ha sido demostrada en diferentes estudios realizados en animales y humanos. Al menos cinco polisacáridos han sido aislados de las fracciones activas de *L. edodes*, dentro de estos se tienen el lentinan – disponible comercialmente en US y Europa- es un polisacárido de alto peso molecular (450KD) que corresponde químicamente a un β -1,3-glucano ramificado con dos unidades de β -1,6-D-glucopiranosil por cada cinco unidades de β -1,3-glucopiranosido lineal, es soluble en agua y se encuentra en muy bajas concentraciones (0.02%) en hongos frescos (Sasaki and Takasuka, 1976), LEM un heteropolisacárido asociado a proteína derivado del micelio y el KS-2 un péptido β -manano que contiene los amino ácidos serina, treonina, alanina y prolina. Los extractos acuosos de *L. edodes* han mostrado actividad citostática in vitro evaluada en células MCF-7 (adenocarcinoma humano de mama) mediante el test de citotoxicidad MTT e inmunomoduladora en términos de actividad mitógenica y co-mitógenica establecida a través del test de transformación linfocitaria (LTT) basado en el aumento de la proliferación de timocitos de rata a mitógenos de LT in vitro (Israilides, et al., 2008).

Coriolus versicolor es un hongo Basidiomiceto utilizado en la medicina tradicional China con propiedades inmunoestimulantes y antitumorales. Diferentes extractos obtenidos a partir de *C. versicolor* son comercializados en Japón y otros países como medicamentos contra el cáncer (PSK) o suplementos dietarios (PSP y VPS). PSK un polisacárido unido a proteína está compuesto principalmente por un β -1,4-glucano aislado de la cepa CM-101 induce aumento en la expresión de citocinas en células mononucleares humanas de sangre periférica in vitro y aumenta la expresión de TNF- α e IL-8 en voluntarios sanos y pacientes con cáncer gástrico. Así mismo, PSK promueve la maduración fenotípica y funcional de CD derivadas de células mononucleares CD14+ cultivadas en presencia de PSK, incrementando la expresión de HLA clase II, CD80, CD86 y CD83, disminuyendo la recaptación de FITC-dextrano, aumentando la producción de IL-12, la reacción de linfocitos mixtos alogénicos e induciendo citotoxicidad antígeno específica (Kanazawa, et al., 2004). PSP un polisacárido-péptido aislado de la cepa COV-1 corresponde químicamente a un heteropolisacárido compuesto por α -1,4-glucano, β -1,3-glucano, ramnosa y arabinosa, con un tamaño de 100KD. PSP ha mostrado actividad antitumoral en pacientes con cáncer esofágico, gástrico y pulmonar, así mismo induce la producción de IL-2 e IFN- γ y la proliferación de LT en modelos animales (Ng TB, 1998).

Agaricus blazei Murril conocido popularmente como "Cogumelo do Sol" en Brasil o 'Himematsutake' en Japón, es un hongo nativo de Brasil tradicionalmente utilizado en enfermedades como aterosclerosis, hepatitis, hiperlipidemia, diabetes, dermatitis y cáncer (Firenzouli, et al., 2007). Dentro de sus metabolitos activos aislados se tiene un proteoglicano soluble en agua compuesto por proteína (45%) y β -1,6-glucano ramificado β -1,3 (50%) el cual induce la activación policlonal de LB y ejerce una potente actividad como inhibidor del crecimiento tumoral y de la metástasis. Así mismo, aumenta la expresión de moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86) y MHC clase II, disminuye la recaptación de FITC-dextrano e incrementa la proliferación de LT alogénicos en CD murinas derivadas de médula ósea por tratamiento con el proteoglicano durante 24h (Kim, et al., 2005).

Otra alternativa de la invención comprende el uso de la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* como ingrediente activo para la preparación de medicamentos. Asimismo, se reclama el uso de dicha fracción junto con otros compuestos, fracciones o extractos para la preparación de medicamentos. También es parte de la invención, el uso de una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* o una composición que la contenga, como agente coadyuvante de la quimioterapia convencional para el tratamiento del cáncer.

Igualmente, la invención abarca un kit para el tratamiento del cáncer que comprende la composición de la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea*, la composición de uno o más agentes inmunoestimulantes capaces de producir la maduración fenotípica o funcional de las células dendríticas y opcionalmente, las instrucciones de uso.

Finalmente, la invención incluye un método de tratamiento que comprende la administración secuencial de al menos una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* y en un intervalo de tiempo entre 24 horas y 2 semanas, la administración de al menos un agente inmunoestimulante capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas. Opcionalmente el método de tratamiento comprende la administración simultanea o secuencial de un medicamento quimioterapéutico convencional junto con la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea*.

Los niveles de dosificación de las fracciones y agentes inmunoestimulantes en la combinación farmacéutica proporcionada por la invención pueden variar para obtener la cantidad de principio activo requerida para alcanzar la respuesta terapéutica deseada dependiendo de las condiciones fisiológicas y patológicas del sujeto, la composición y la ruta de administración. Los niveles de dosificación seleccionados dependen específicamente de la potencia particular de la fracción, la ruta de administración, la severidad de la condición tratada y la historia médica previa del paciente a ser tratado.

La dosis diaria total de las fracciones y compuestos usados en las composiciones de la invención puede variar en el rango desde 0.001 a 1000 mg/Kg/día. Para propósitos de administración oral, las dosis preferibles se encuentran en el rango de 0.001 a 5 mg/Kg/día. Si se requiere, la dosis efectiva diaria puede ser dividida en dosis múltiples para propósitos de administración, consecuentemente la invención comprende composiciones de dosis simples que contienen la cantidad efectiva o dosis múltiples que alcanzan la dosis diaria efectiva tras varias administraciones.

A continuación se presentan a título ilustrativo los hechos científicos que sustentan la presente invención y no debe entenderse como una limitante de la invención.

LÍNEAS CELULARES

La línea celular Mel-Rel fue obtenida a partir de un tumor de ratón transgénico Rel, y fue donada por la Dra. Armell Prevost (Cochin Hospital, Paris, France). La línea A375 (células de melanoma humano) fue donada por el Instituto de Investigaciones de la Universidad del Rosario. Las células NB4 (leucemia mieloide humana) y K562 (eritroleucemia humana) y la línea 4T1 (tumor mamario murino) pertenecen al stock del laboratorio. Las células adherentes fueron suspendidas en medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino, L-glutamina (2mM), penicilina (100U/ml), estreptomycin (100 µg/ml) y Hepes (0.01M) y mantenidas a 37°C con 5% CO₂ en atmósfera húmeda. Después de alcanzar 80% de confluencia, las células adherentes fueron despegadas con una mezcla de tripsina/EDTA por 4 minutos, lavadas con PBS para detener la actividad enzimática y resuspendidas en medio completo. El análisis de susceptibilidad de las líneas a los extractos fue realizado en placas de 96 pozos y los extractos fueron resuspendidos en etanol o DMSO en porcentajes inferiores al 0.2% de concentración final en el cultivo. Para los ensayos en células normales, células mononucleares de sangre periférica humanas (CMSP) fueron obtenidas de sangre venosa periférica de voluntarios sanos. Las CMSP fueron separadas por centrifugación en gradiente de densidad FICOLL-HIPAQUE (Amersham Biosciences) y mantenidas en medio RPMI-1640 suplementado.

EJEMPLO 1. EVALUACION DE LA MUERTE CELULAR INDUCIDA POR EXTRACTOS CRUDOS DE *PETIVERIA ALLIACEA*.

Las Células NB4 fueron tratadas con 250 µg/ml de los diferentes extractos de *Petiveria alliacea* por 24 horas, y la viabilidad celular fue calculada con azul de tripano. Como control positivo se utilizó etoposido a 100 µg/ml. Los resultados se expresan como porcentaje de viabilidad (Figura 1). La figura muestra claramente que el extracto crudo etanólico (utilizado en el estado de la técnica) induce solamente un 50% de mortalidad de las células tumorales mientras que el extracto obtenido con acetato de etilo (base de la presente invención) induce una mortalidad de cerca del 80%, mostrando la superioridad biológica de la invención con respecto a los extractos utilizados convencionalmente.

A partir de estos resultados, se selecciono el extracto crudo de acetato de etilo como matriz para la obtención de las fracciones que serán descritas a continuación y que son reclamadas en la presente invención.

EJEMPLO 2. EFECTO DE LA FRACCIÓN FAST SOBRE LA CAPACIDAD CLONOGÉNICA DE LAS LÍNEAS CELULARES 4T1 Y K562

La línea celular murina 4T.1 (2.5×10^5 células/pozo) fue sembrada en placas de 24 pozos, tratadas con la fracción FAST 7:3 a 40 y 20 $\mu\text{g/ml}$, Vincristina 100nM (fármaco quimioterapéutico convencional) como control positivo o Etanol 0,2%, e incubadas por 6 horas en atmosfera húmeda 37°C y 5% CO_2 . Después del tratamiento, las células fueron sembradas sobre placas de agar al 0,5% (20.000 células/placas de 60mm), se incubaron por 14 días en atmosfera húmeda 37°C y 5% CO_2 y se tiñeron con cristal violeta (0,4% en etanol). Las colonias con más de 50 células fueron contadas. Los tratamientos se llevaron a cabo por triplicado, y los resultados se expresaron como la media $\pm$ DS (figura 2).

La fracción bioactiva FAST8 induce una disminución estadísticamente significativa en el número de colonias de las líneas 4T1 y K562 a concentraciones de 40 y 20 $\mu\text{g/mL}$ mostrando la actividad de la fracción de *P. alliacea* como inhibidor de la capacidad clonogénica de líneas tumorales.

EJEMPLO 3. EXPRESIÓN DEL GEN PARA PIRUVATO KINASA ISOFORMA P-KL EN CÉLULAS 4T.1 TRATADAS CON FAST EN CINÉTICA.

Células 4T.1 fueron tratadas con ETOH (control negativo) y FAST (20 $\mu\text{g/ml}$) por 4, 6, 12, 16 y 24H. El RNA de las células fue extraído utilizando trizol y la síntesis del cDNA fue realizada utilizando la enzima superscript III. Para la amplificación del gen de la piruvato kinasa por PCR-TR se utilizó el kit LightCycler FastStart DNA Master Plus SYBR Green I. Se observó un aumento superior a 20 veces en la expresión del RNAm codificando para la proteína. Este resultado confirma la actividad de la fracción sobre el metabolismo de la glucosa que explica la actividad antitumoral reportada para la fracción de *P. alliacea* (Figura 3).

EJEMPLO 4. ARRESTO EN LA FASE G₂/M DEL CICLO CELULAR DE LA LÍNEA TUMORAL A375 INDUCIDO POR LA FRACCIÓN F4

La actividad citotóxica de la fracción bioactiva F4 de *Petiveria alliacea* fue evaluada sobre la línea tumoral A375 a concentraciones desde 125 $\mu\text{g/ml}$ hasta 3,9 $\mu\text{g/ml}$ en diluciones seriadas. Las evaluaciones fueron realizadas cuando más del 50% de las células estaban muertas o presentaban alteraciones morfológicas. Después del tratamiento por 24h se observa la actividad citotóxica de la fracción F4 a una concentración de 31,2 $\mu\text{g/ml}$. De igual forma, la fracción induce

alteraciones morfológicas (células deformadas, alargadas y despegadas) a la misma concentración (Datos no mostrados).

A partir de estos resultados se evaluó el efecto sobre el ciclo celular para lo cual las células fueron sincronizadas (crecimiento durante 3 días en ausencia de suero fetal bovino), lavadas y resuspendidas en medio completo. Las células adherentes (4.0×10^5 células/pozo) fueron adheridas durante 24h en una placa de 12 pozos y cultivadas en presencia de la fracción por 24h o 48h a una concentración de 31,2 $\mu\text{g/ml}$. En algunos experimentos las células fueron analizadas a tiempos de 12, 18, 24 y 48h con el objetivo de establecer la cinética de la detención producida por F4 sobre el ciclo celular. Al tiempo respectivo de análisis, las células adherentes y en suspensión fueron lavadas con PBS (con Ca^{++} y Mg^{++}) que contiene 100U/ml RNAsa y 50 $\mu\text{g/ml}$ de yoduro de propidio (Sigma, St. Louis, MO) e incubadas a temperatura ambiente por 30 minutos. El contenido de DNA por célula fue estimado por citometría de flujo en un FACScalibur (Becton Dickinson, Fullerton, CA). Los datos de citometría fueron recolectados para 50.000 eventos celulares por muestra y analizados usando CELLQuest software (Becton Dickinson). Los porcentajes de distribución de núcleos con tinción (2N y 4N) en el ciclo celular fueron calculados usando Modfit LT software. Los estándares de calibración DNA QC Particle Kit para la verificación del instrumento fueron obtenidos de Beckton Dickinson. La figura 5A muestra claramente la detención de las células tumorales en fase G2 del ciclo celular al igual que la vincristina utilizada como control positivo.

La figura 5B muestra el efecto de la fracción F4 a una concentración de 31,2 $\mu\text{g/ml}$ sobre el ciclo celular de la línea A375, analizado por citometría de flujo. La gráfica muestra la acumulación en la fase G2 (60%) para las células tratadas con el F4 comparado con el 18% de las células sin tratamiento. La vincristina induce un arresto en G2 cercano al 80%.

EJEMPLO 5. ALTERACIONES EN LA ORGANIZACIÓN DEL CITOESQUELETO DE LAS CÉLULAS A375 INDUCIDAS POR LA FRACCIÓN F4.

Células A375 y Mel-Rel (5×10^4) fueron colocadas sobre láminas de vidrio (13mm diámetro) y recubiertas con 6-10 $\mu\text{g/cm}^2$ de colágeno (SIGMA) por 16h. Después de 16h las células fueron incubadas en la presencia del extracto por 24h a 37°C en atmósfera húmeda con 5% de CO_2 . Las células fueron lavadas con PBS y fijadas con paraformaldehído al 2% en PBS por 30 minutos a 4°C. Posteriormente las células son lavadas dos veces con PBS-BSA 1% e incubadas con acetona fría

por 1min y con phalloidina conjugada con Oregon-green (Molecular Probes) diluido en PBS-BSA 1% (1/40) por 30min. Las células fueron observadas por microscopia de fluorescencia (Olympus, Japan).

La figura 6 muestra en el panel B el efecto inducido por la fracción F4 sobre la arquitectura y organización de los filamentos de actina del citoesqueleto. Las células tratadas con la fracción no se extienden y las estructuras filamentosas se observan desensambladas o reorganizadas y acumuladas en las áreas submembranas. Los filamentos de actina se observan como gránulos, principalmente localizados en los bordes de las células A375. Las células control (panel A) muestran una considerable organización en la arquitectura del citoesqueleto.

EJEMPLO 6. FRAGMENTACION DEL DNA DE LAS CÉLULAS A375 INDUCIDO POR LA FRACCIÓN F4.

Células A375 y Mel-Rel (5×10^4) fueron colocadas sobre láminas de vidrio (13mm diámetro) y recubiertas con $6-10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ de colágeno (SIGMA) por 16h. Después de un 80% de confluencia, las células fueron expuestas al tratamiento con la fracción F4 a $31,2 \mu\text{g}/\text{ml}$ por 24 h. Para realizar la tinción de DAPI, las células fueron lavadas con PBS y fijadas con paraformaldehído al 2% en PBS por 30min a 4°C . Posteriormente las células son lavadas dos veces con PBS-BSA 1% e incubadas con acetona fría por 1min y con DAPI 300nM (Sigma, St. Louis, MO) por 5min. Los cambios en los núcleos de las células después de la tinción fueron observados por microscopia de fluorescencia (Olympus, Japón).

La figura 7 (panel B) muestra el efecto de la fracción F4 sobre la fragmentación del DNA inducida posiblemente por la activación de endonucleasas endógenas de una forma independiente de la mitocondria.

EJEMPLO 7. EFECTO DE LA FRACCIÓN F4 SOBRE EL CRECIMIENTO DE CÉLULAS MONONUCLEARES NORMALES

Un total de 2×10^5 células mononucleares humanas por pozo fueron cultivadas en placas de 96 pozos en presencia de fitohemaglutinina (PHA, GibcoBRL). Después de 12h de incubación, fueron adicionadas diferentes concentraciones de la fracción F4 (250, 125, 62,5, 31,2, 15,6, 7,8 y $3,9 \mu\text{g}/\text{ml}$) o de la vincristina. Luego las células fueron incubadas por 30h y se adicionaron $10 \mu\text{l}$ de MTT 12mM [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium bromuro] (Molecular Probes) en PBS a

cada pozo e incubadas por 4h a 37°C. El formazan generado fue disuelto en SDS-HCl 0.01M y la densidad óptica fue medida a 540nm usando un Multiskan MCC/340 (Labsystems).

La figura 8 muestra el efecto de la fracción bioactiva sobre las células mononucleares sin tratamiento con PHA (A) o previamente tratadas con el mitógeno (B). Se observa claramente que la fracción F4 no tiene efectos sobre las células mononucleares normales al igual que la vincristina. La falta de efecto de la vincristina es explicada por su actividad específica sobre el citoesqueleto de las células con una alta tasa de replicación, tales como las células tumorales. Es decir que la fracción F4 y la vincristina presentan una alta especificidad de acción sobre las células tumorales.

EJEMPLO 8. EFECTO DE LA FRACCIÓN S3 SOBRE LA MORFOLOGIA Y LA VIABILIDAD DE LÍNEAS NB4, MEL-REL Y K562.

Líneas tumorales NB4 (A), Mel-Rel (B) y K562 (C) fueron tratadas por 24h con diluciones seriadas de la fracción S3 (125 a 7,8 µg/ml) de *P. alliacea* en placas de 96 pozos y observadas en microscopio invertido (Olympus CH3) para establecer cambios morfológicos (determinación de vesículas intracelulares) y test de viabilidad celular (azul tripan). La fracción bioactiva S3 induce cambios morfológicos sobre las tres líneas celulares, sugiriendo la muerte celular vía apoptosis y/o necrosis de acuerdo a la presencia de cuerpos apoptóticos y células estalladas (figura 11). En la figura se evidencia la actividad de la fracción S3 (barras grises) frente al control positivo – etoposido - (barras negras) y el control negativo (etanol). El valor de IC50 (50% de inhibición del crecimiento celular) calculado usando Minitab 14 Probit analysis (MINITAB® Release 14.1. Minitab Inc. 2003 Statistical Software) fue de 45µg/ml para las diferentes líneas tumorales.

EJEMPLO 9. INDUCCIÓN DE DEPOLARIZACIÓN SOBRE LA MEMBRANA MITOCONDRIAL DE LAS LÍNEAS NB4, MEL-REL Y K562 POR TRATAMIENTO CON LA FRACCIÓN BIOACTIVA S3

3×10^5 células fueron marcadas con 10 µg/ml of JC-1 (5,5',6,6'-tetracloro-1,1',3,3'-tetraetilbenzimidazolcarbocianina yoduro, Sigma, St. Louis, MO), incubadas por 10 min a 37°C y analizadas por citometría de flujo (FACScalibur Cell Quest software Becton Dickinson, Fullerton, CA). Los experimentos fueron desarrollados por triplicado y los resultados son expresados como la media $\pm$ SD. La figura 12 muestra la depolarización inducida por la fracción S3 (31,2µg/ml) frente al control

negativo (EtOH) sobre las células NB4, Mel-Rel y K562. Se puede observar que la depolarización inducida por la fracción S3 en las diferentes líneas celulares tumorales es mantenida en el tiempo (hasta las 8h), sugiriendo la muerte celular programada a través de la vía mitocondrial. Ensayos adicionales han permitido establecer que la depolarización de la membrana mitocondrial se genera a concentraciones de 15,6 µg/ml de la fracción S3.

EJEMPLO 10. EFECTO DE LA FRACCIÓN BIOACTIVA S3 SOBRE LA FRAGMENTACIÓN DEL ADN.

Las células teñidas con Hematoxilina-eosina y DAPI (4',6-diamidin-2-fenilindol) fueron analizadas por microscopia para estudiar el tipo de muerte celular inducida por la fracción bioactiva S3. Las células fueron tratadas con la fracción S3 por 24h a 37°C y atmosfera de CO₂ al 5%, posteriormente fueron colocadas sobre láminas portaobjetos por cito-centrifugación (cytospin) por 5 min a 500 rpm, fijadas con EtOH y teñidas con hematoxilina (2 min) y eosina (45seg). El exceso de colorante es removido con EtOH (3 lavados) y las láminas son analizadas y fotografiadas por microscopia óptica (Olympus CH30) en magnificación de 100X. Para la tinción de DAPI las células fueron colocadas sobre láminas de vidrio (13 mm) previamente recubiertas con colágeno (6-10 µg/cm²) en una densidad de 5x10⁴ células por 16h, tratadas con la fracción S3 por 24h a 37°C y atmosfera de CO₂ al 5%. Subsecuentemente lavadas con (PBS) y fijadas con para-formaldehido (2% en PBS) por 30 min a 4°C. Después de lavar dos veces con PBS-BSA (1%) las células fueron incubadas en acetona fría 1 min y nuevamente lavadas (PBS-BSA, 1%) e incubadas por 5 min con DAPI 300nM (Sigma, St. Louis, MO). Las láminas fueron observadas bajo el microscopio de fluorescencia (Olympus, Japan).

Las células NB4 fueron tratadas bajo las condiciones mencionadas con la fracción S3 (31,2µg/ml) y el fármaco estaurosporina como control positivo, la figura 13 ejemplifica las células tumorales con el vehículo (EtOH 0,2%) en mitosis activa sin interferencia del ciclo celular normal (A), las células tratadas con la fracción S3 (B) y estaurosporina (C), las cuales muestran fragmentación nuclear y condensación de la cromatina, características esenciales de la muerte celular por apoptosis.

La tinción con DAPI muestra resultados similares, la figura 13-D presenta núcleos normales (vehículo) y 13-E núcleos claramente fragmentados después de la activación de endonucleasas en las células tratadas con la fracción S3

(31,2µg/ml). La presencia de fragmentos nucleares fue confirmada por el test de fragmentación del ADN mostrando una ruptura coordinada del ADN.

EJEMPLO 11. EFECTO DE LA FRACCIÓN BIOACTIVA S3 SOBRE LA EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO

Las células K562 fueron incubadas en placas de 6 pozos (2×10^6 cel/pozo) en 3ml de medio suplementado y tratadas con la fracción S3 (6,2 µg/ml) o quercetina (100 µM) como control positivo. Las células tratadas fueron divididas en dos grupos: el primer grupo fue incubado por 10 h a 37°C y sometido a choque térmico (42°C 60 min) en un baño serológico y posteriormente puestas en recuperación por 4h a 37°C. El segundo grupo fue incubado por 15h a 37°C. Durante el procedimiento los dos grupos fueron mantenidos con el tratamiento.

Después del tratamiento las células fueron lisadas usando buffer TDLB (Tris-HCl 1M pH 8, NaCl 5M, azida sódica 20%, SDS 10%, NP40 10%, desoxicolato sódico 10%, PMSF 1%) por 30 min a 4°C. Las proteínas (10 µg/ml) cuantificadas por Bradford (BIORAD) fueron sometidas a electroforesis (gel poliacrilamida 10%) y transferidas a membranas de PVDF. La identificación de las proteínas fue realizada utilizando un anticuerpo monoclonal primario anti-Hsp70 (Hsp70 clone 283-48). La detección de la proteína fue realizada mediante un kit de quimioluminiscencia West Dura Extended Duration Substrate (Pierce Lab).

La figura 14 muestra la disminución en la expresión de la proteína chaperona Hsp70 sobre las células K562 tratadas con la fracción S3 sometidas a choque térmico (panel A) o sin choque térmico (panel B), mostrando un comportamiento similar a las tratadas con la quercetina, un flavonoide conocido por su efecto en la disminución sobre la expresión de la proteína Hsp70. Dado que la fracción S3 reduce la expresión de la Hsp70 con o sin choque térmico se puede asumir que la fracción S3 actúa sobre el factor de choque térmico 1 (HSF1) o sobre su promotor, mecanismo reportado en la regulación de la expresión de la Hsp70 para la quercetina.

En los ejemplos 12 y 13 relacionados con la capacidad de diferentes compuestos o fracciones para inducir la maduración fenotípica y/o funcional de células presentadoras de antígeno, las células dendríticas son obtenidas de acuerdo al siguiente protocolo.

A partir de 40 ml de sangre anticoagulada con heparina se obtuvieron CMSP por gradientes de densidad con FICOLL-HYPAQUE. Los monocitos fueron separados con anticuerpos monoclonales anti-CD14 acoplados a perlas magnéticas utilizando el sistema MiniMaCs (Myltenyi). Las células obtenidas fueron lavadas en medio RPMI 1640 suplementado al 1 % con suero autólogo. La viabilidad y el número de células fueron evaluados por coloración con azul de tripan y conteo celular en cámara de Newbauer, respectivamente. Las células CD14+ así obtenidas fueron incubadas en medio RPMI 1640 suplementado con suero autólogo al 1 % en presencia de 35 ng/ml de interleucina (IL-4) y 50 ng/ml de factor de crecimiento de granulocitos y monocitos GM-CSF (R&D system) durante 5 días de cultivo, verificándose su morfología por microscopia de luz. Al día 5 de cultivo, como control positivo de maduración se adiciona 1µg/ml de lipopolisacarido (LPS). Como control negativo se utilizaron células sin estímulo de maduración.

EJEMPLO 12. EFECTO DE UN POLISACARIDO OBTENIDO DE *PETIVERIA ALLIACEA* SOBRE LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS COESTIMULADORAS DE UNA POBLACIÓN DE CD OBTENIDAS DE CMSP.

Las CDs derivadas de monocitos humanos fueron estimuladas por 48h con el solvente, el lipopolisacarido (LPS) y un polisacárido purificado de la fracción acuosa de la parte aérea de *P. alliacea* – PACO - (25µg/ml) en presencia de polimixina B (PolB). Los análisis de la expresión de marcadores de maduración realizados por citometría de flujo, evidencian el fenotipo maduro de las CDs estimuladas, aumentando la expresión de moléculas inductoras de la respuesta inmune efectora como CD86 y HLA-DR (figura 16, panel A y B, respectivamente). Adicionalmente, el análisis de la secreción de TNF-α realizado por la técnica de ELISA utilizando los sobrenadantes de las CDs estimuladas por 48 horas con el solvente, 1µg/ml de lipopolisacarido (LPS) y 25µg/ml del polisacárido PACO, muestra un aumento en la secreción de la citoquina, lo que concuerda con el estado de maduración fenotípica observada por citometría (figura 17).

EJEMPLO 13. EFECTOS *IN VIVO* DE LA TERAPIA DE COMBINACIÓN CON LA FRACCIÓN FAST DE *P. ALLIACEA* Y UN AGENTE INMUNOESTIMULANTE.

Se tomaron 8 ratones Balb/c por grupo, a los cuales se les estableció el tumor por inoculación de 10^4 células 4T1 en el cojín mamario y un grupo igual de ratones a los cuales se les inoculó solución salina. Luego de verificar la instalación del tumor, los ratones fueron tratados por inoculación intraperitoneal (IP) de 2mg de la

fracción de *Petiveria alliacea* por semana, verificando semanalmente el tamaño del tumor. A partir de la segunda semana, el tratamiento se realizó con la fracción de *Petiveria* y 24 horas después en el segundo grupo, se administró también por vía IP el agente inmunoestimulante a bajas dosis. Luego de 3 semanas, se observó una reducción significativa en el tamaño del tumor en ambos grupos. El análisis de la respuesta proliferativa frente a los antígenos tumorales, realizado por un ensayo clásico de proliferación, mostro que el grupo de ratones tratados con el agente inmunoestimulante, presentaba una mayor proliferación significativamente diferente del grupo tratado solamente con la fracción de *Petiveria alliacea*.

A partir de los resultados presentados se puede establecer que las fracciones bioactivas de *Petiveria alliacea* inducen muerte celular por diferentes mecanismos: iniciando con una alteración en el citoesqueleto, detención en la fase G2 del ciclo celular y posterior muerte por apoptosis con fragmentación del DNA. Los restos de las células tumorales (cuerpos apoptóticos) pueden ser fagocitados por la CD, las cuales van a ser posteriormente activadas por el agente inmunoestimulante, permitiendo la presentación de los antígenos tumorales tanto a los linfocitos T CD4 como CD8, induciendo de esta forma una respuesta inmune que permite el control de la metástasis desarrollada por células tumorales que hayan escapado del tratamiento antitumoral directo.

Los resultados permiten establecer que las fracciones obtenidas a partir de P. *alliacea* tienen actividad sobre diferentes blancos moleculares existentes en las células tumorales debido a la diversidad de compuestos presentes en las fracciones los cuales pueden actuar en sinergia potenciando la actividad antitumoral. Este hecho contrasta con la actividad de los fármacos convencionales de síntesis los cuales actúan sobre un único blanco molecular que le permite a la célula tumoral desarrollar una resistencia al tratamiento de forma más rápida que al utilizar fracciones complejas como las reclamadas en la presente solicitud. Sumado a lo anterior el costo de producción de las fracciones aquí divulgadas es notablemente inferior al requerido para la manufactura de fármacos sintéticos.

REIVINDICACIONES

1. Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente para el tratamiento del cáncer que comprende:

	%
4-etil petiveral	0.01-31
Ácido Lignocerico	0.01-25
Dibencil disulfuro	0.01-9
Dibencil tetrasulfuro	0.01-9.5
Dibencil trisulfuro	3.8-14
Leridal 7- demetil	0.01-7
Leridal Chalcona	0.01-16.5
Leridol	0.01-15
Miricitrina	0.01-9
Petiveral	20 – 55
Pinitol	0.01-19
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-4
Senfol	0.01-16

2. Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente para el tratamiento del cáncer de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque disminuye la capacidad clonogénica en células tumorales y comprende:

	%
4-etil petiveral	0.01-5
Ácido Lignocerico	0.01-5
Dibencil disulfuro	0.01-5
Dibencil tetrasulfuro	0.01-5
Dibencil trisulfuro	3.8-7
Leridal 7- demetil	3.8-7
Leridal Chalcona	0.01-5
Miricitrina	0.01-5
Petiveral / leridol	20.6-38.2
Pinitol	0.01-5
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-5

3. Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente de acuerdo a la reivindicación 1 y 2 caracterizada por que presenta el siguiente patrón molecular en análisis por HPLC con detector DAD en una fase móvil H₂O: ACN (4:6) Columna C18:

Pico	Tiempo de retención (min)	λ (nm)
1	29.37	324
2	33.42	265
3	48.27	265

4. Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente para el tratamiento del cáncer de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque induce reorganización de los filamentos de actina a nivel del citoesqueleto, fragmentación del DNA independiente de la vía mitocondrial e incremento en la población apoptótica (G₀/G) en células tumorales y comprende:

	%
4-etil petiveral	17-31
Ácido Lignocerico	13-25
Dibencil disulfuro	4.5-9
Dibencil tetrasulfuro	0.01-5
Dibencil trisulfuro	8-14
Leridal Chalcona	9-16.5
Leridal-7-demetil	0.01-5
Leridol	0.01-5
Miricitrina	4.5-9
Petiveral	0.01-5
Pinitol	10-19
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-5
Senfol	9-16

5. Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente de acuerdo a la reivindicación 1 y 4 caracterizada porque presenta el siguiente patrón molecular en un análisis por HPLC con detector DAD en una fase móvil H₂ O: ACN (4:6) Columna C18

Pico	Tiempo de retención (min)	λ (nm)
1	1.46	279
2	1.79	278
3	2.29	266-319
4	2.57	285
5	2.80	317
6	3.16	284
7	3.78	316

6. Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente para el tratamiento del cáncer de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque induce depolarización temprana no reversible de la membrana mitocondrial y disminuye la expresión de Hsp70 sobre células tumorales y comprende:

	%
4-etil petiveral	0.01-5
Ácido Lignocerico	0.01-5
Dibencil disulfuro	0.01-5
Dibencil tetrasulfuro	5-9.5
Dibencil trisulfuro	4.5-8.7
Leridal chalcona	19-36
Leridal-7-demetil	0.01-5
Leridol	8-15
Miricitrina	0.01-5
Petiveral	32-55
Pinitol	0.01-5
S-bencil cistein sulfoxido	2-4
Senfol	0.01-5

7. Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente de acuerdo a la reivindicación 1 y 6 caracterizada porque presenta el siguiente patrón molecular en un análisis por HPLC con detector UV a 280nm en una fase móvil (A) H₂O + ácido fórmico1% y (B) MeOH + ácido fórmico 0,1% gradiente de elución 60% de A desde 0 hasta 5min, 0% de A 45 min, 60% de A desde 52 hasta 62 min en una columna RP-C18

Pico	Tiempo de retención (min)
1	8.31
2	20.38
3	22.58
4	26.68
5	28.32
6	34.12

8. Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer caracterizada porque comprende la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
9. Una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer caracterizada porque comprende una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más agentes inmunoestimulantes capaces de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas.
10. Una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer de acuerdo a la reivindicación 9 caracterizada porque el agente inmunoestimulante capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas es seleccionado de polisacáridos y/o glicopéptidos obtenidos a partir de: *Ganoderma lucidum*, *Astragalus membranaceus*, *Grifola frondosa*, *Phellinus linteus*, *Cordyceps militaris*, *Lentinus edodes*, *Coriolus versicolor*, *Agaricus blazei* o *Petiveria alliacea*.
11. Uso de la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de medicamentos para el tratamiento del cáncer.
12. Uso de la fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 o de la composición que la contiene de acuerdo con la reivindicación 8, como agente coadyuvante de la quimioterapia convencional para el tratamiento del cáncer.
13. Un kit para el tratamiento del cáncer caracterizado porque comprende una primera composición de acuerdo con la reivindicación 8, una segunda composición que comprende uno o más agentes inmunoestimulantes

capaces de producir la maduración fenotípica o funcional de las células dendríticas y opcionalmente, las instrucciones de uso.

14. Un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración secuencial de al menos una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición de la reivindicación 8 y, en un intervalo de tiempo entre 24 horas y 2 semanas, la administración de al menos un agente inmunoestimulante o una composición que lo contenga, capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas.
15. Un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración simultanea o secuencial de al menos una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición de la reivindicación 8 y un medicamento quimioterapéutico convencional, y en un intervalo de tiempo entre 24 horas y 2 semanas, la administración de al menos un agente inmunoestimulante o una composición que lo contenga, capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas.
16. Un método para el tratamiento del cáncer de acuerdo a la reivindicación 14 o 15 caracterizado porque el agente inmunoestimulante capaz de producir la maduración fenotípica y/o funcional de las células dendríticas es seleccionado de polisacáridos y/o glicopéptidos obtenidos a partir de: *Ganoderma lucidum*, *Astragalus membranaceus*, *Grifola frondosa*, *Phellinus linteus*, *Cordyceps militaris*, *Lentinus edodes*, *Coriolus versicolor*, *Agaricus blazei* o *Petiveria alliacea*.

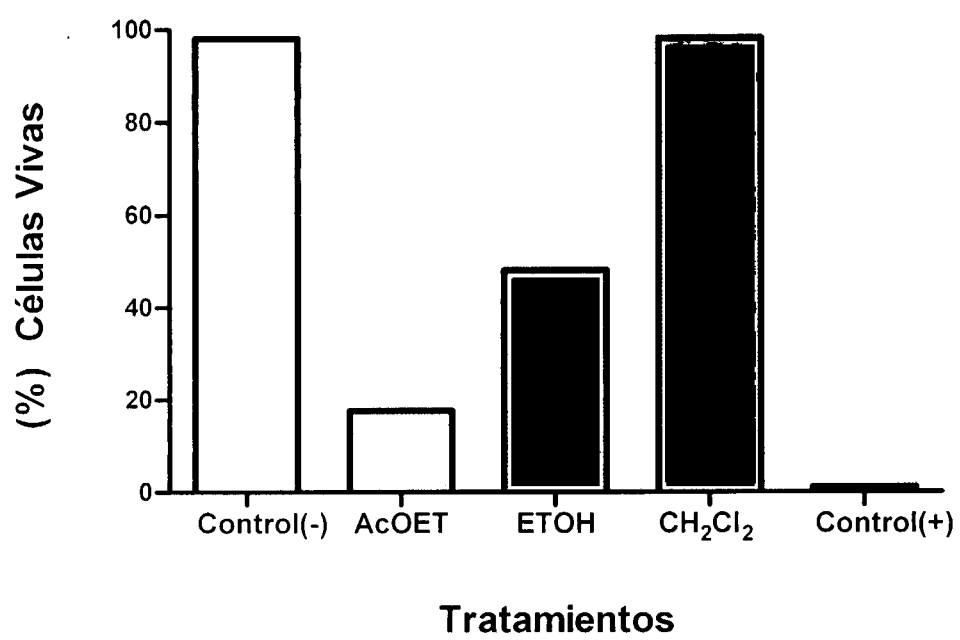


FIGURA 1

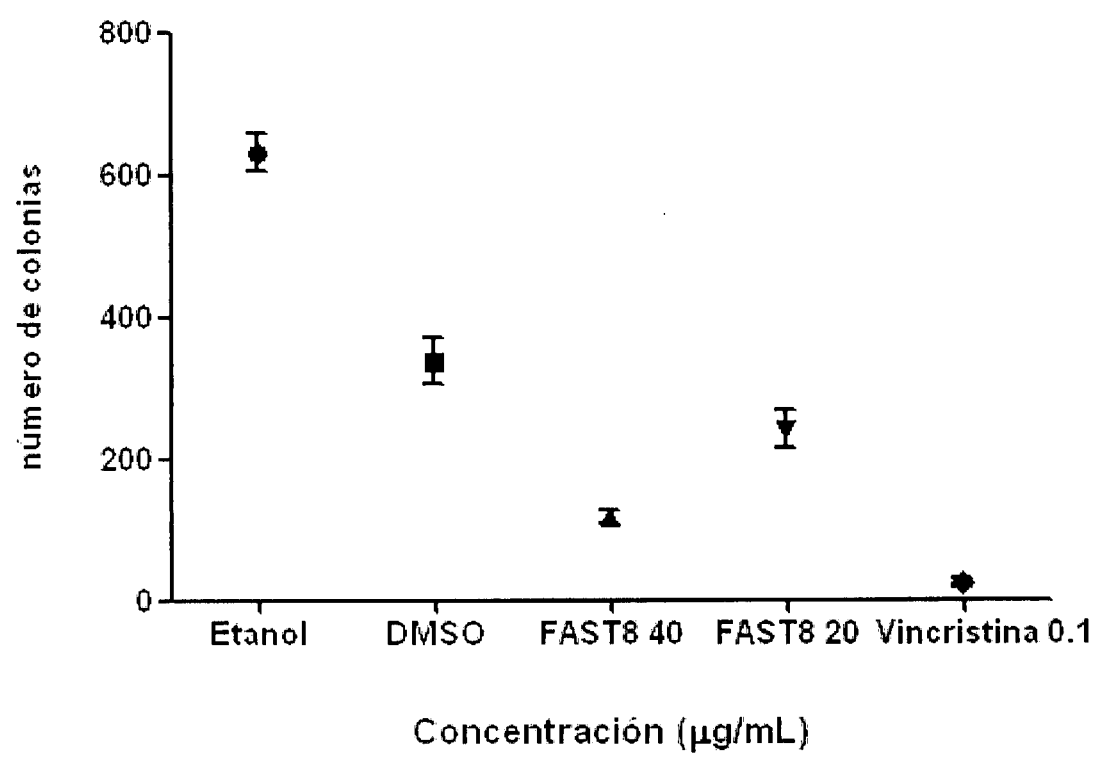


FIGURA 2

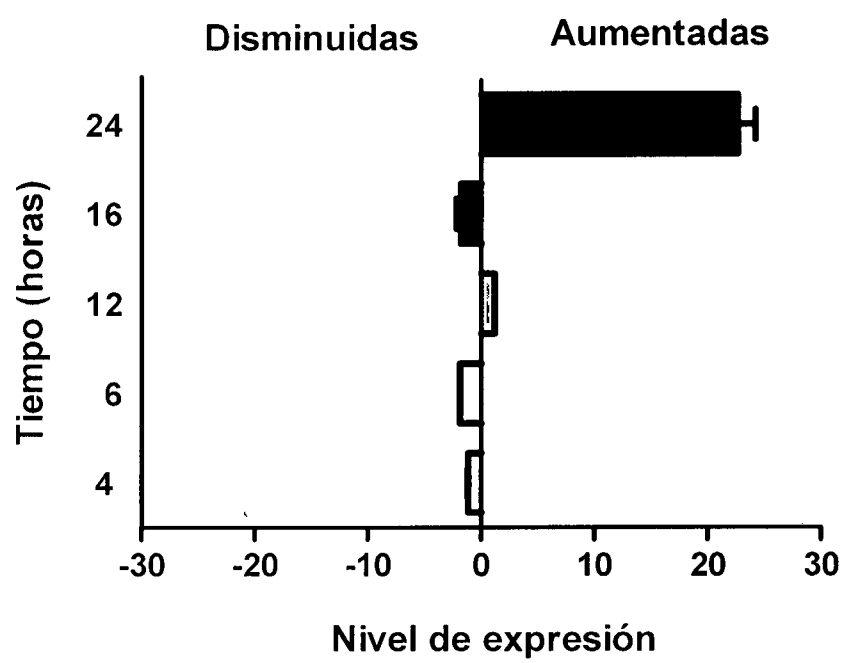


FIGURA 3

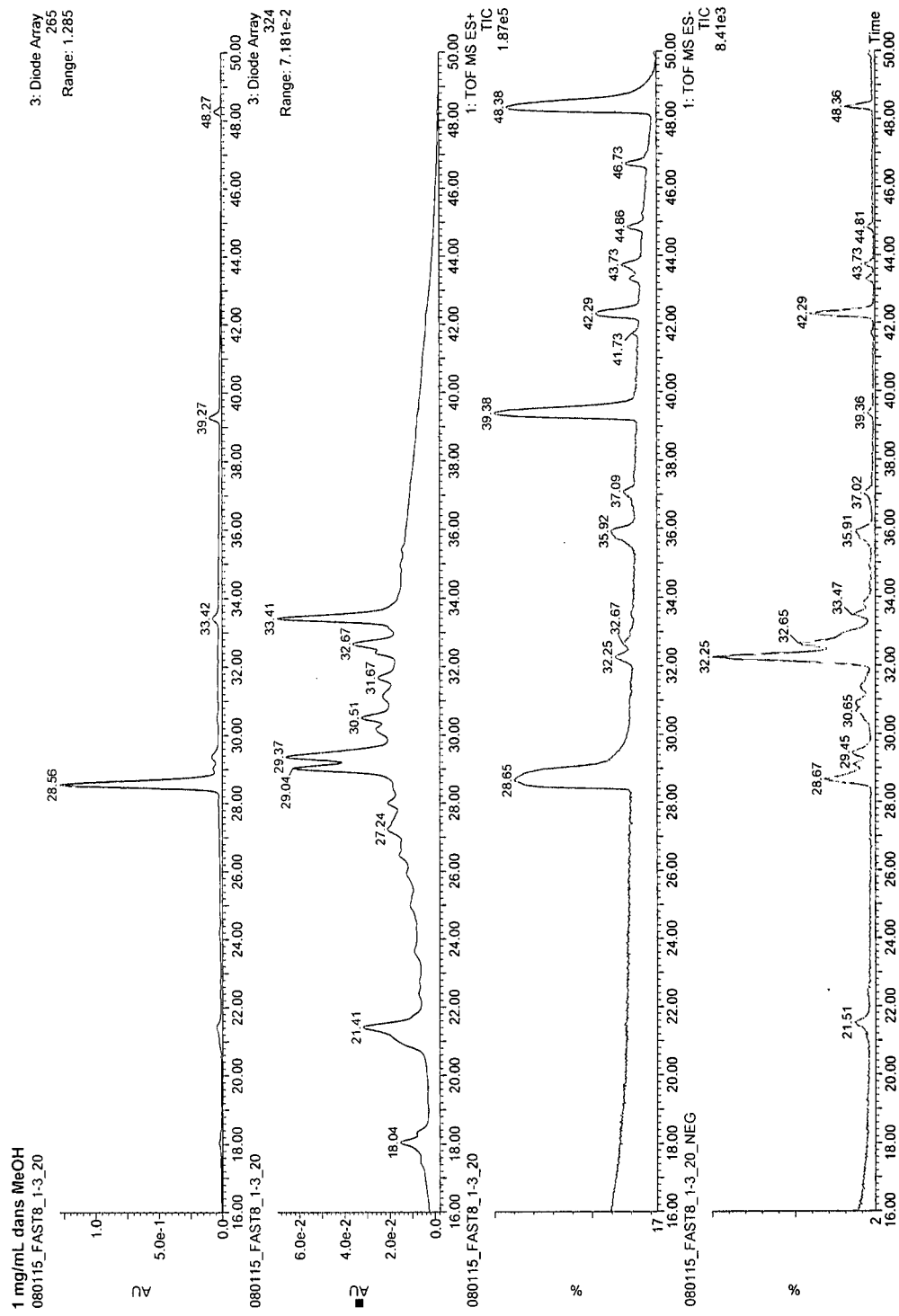


FIGURA 4

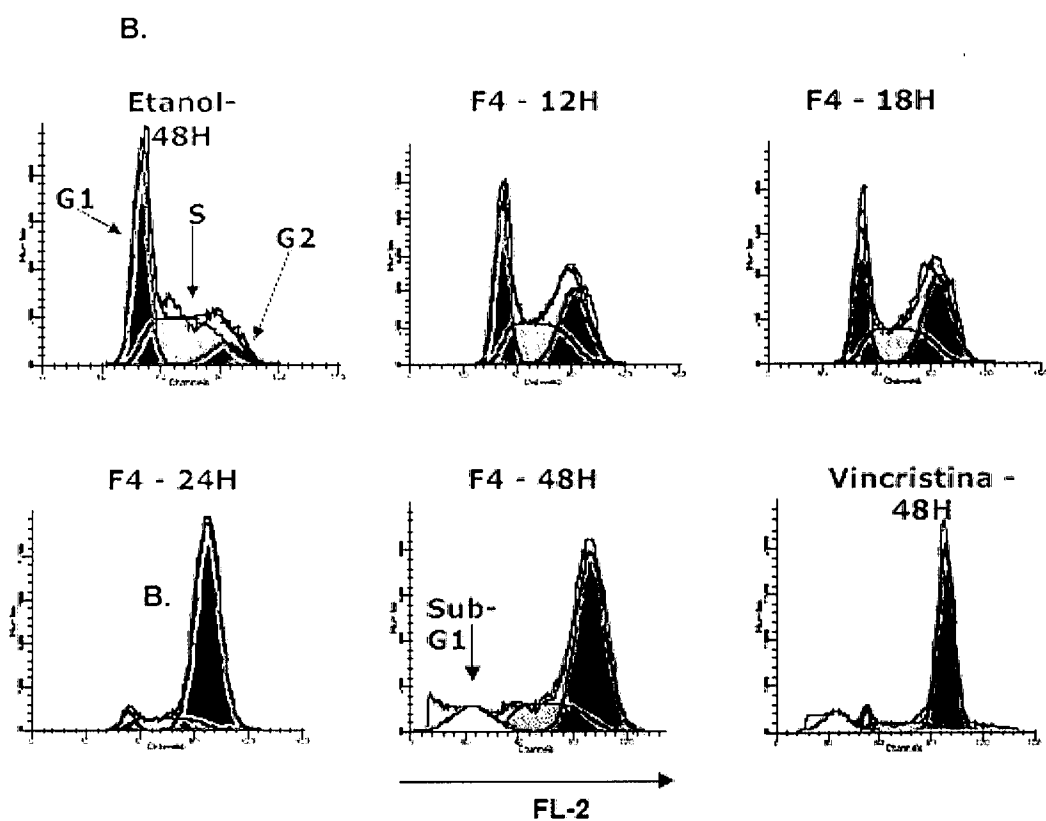
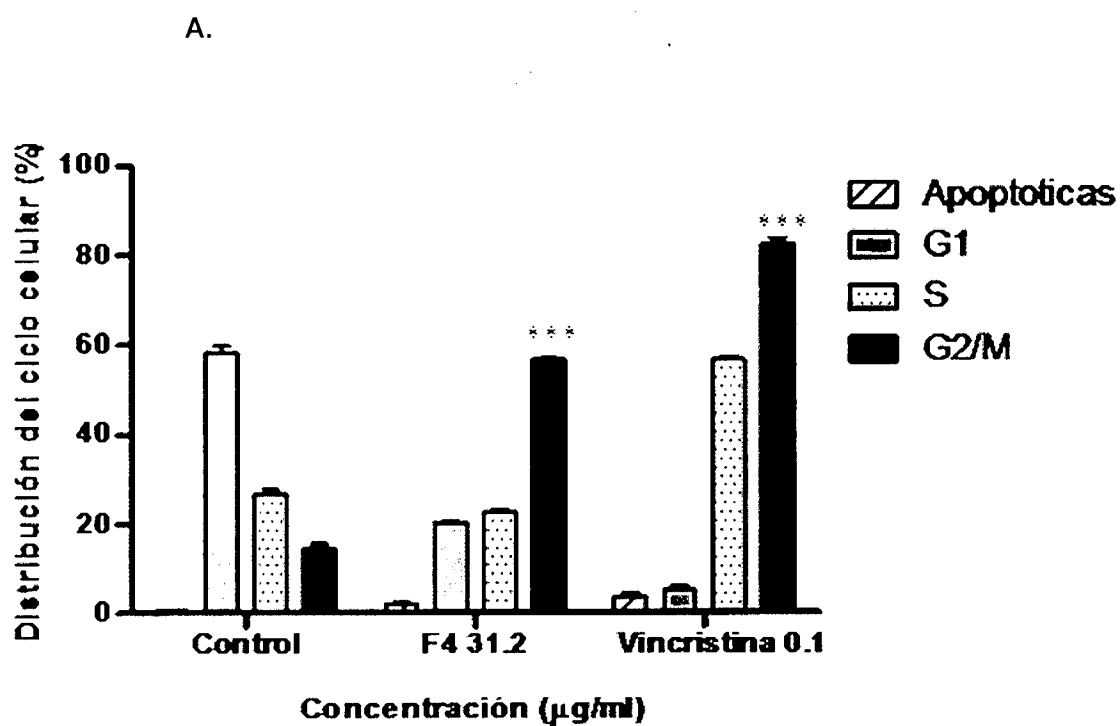


FIGURA 5

A.



B.

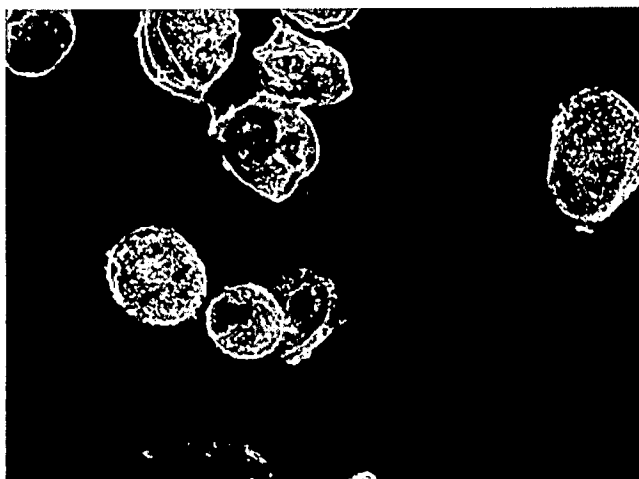


FIGURA 6

A.



B.



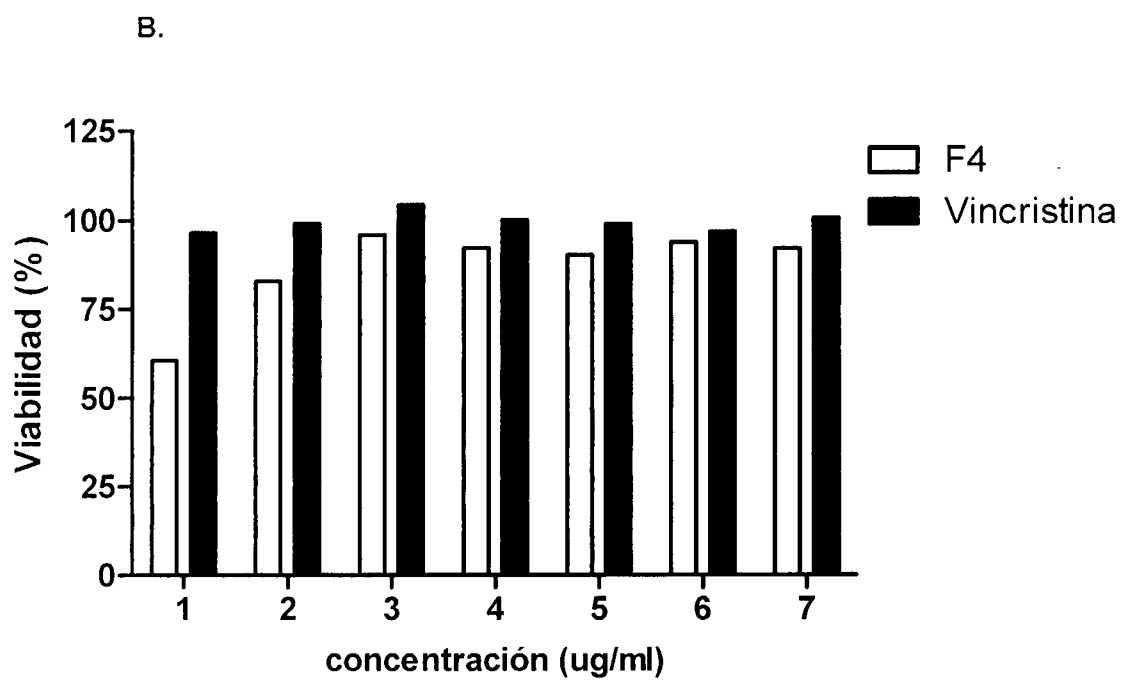
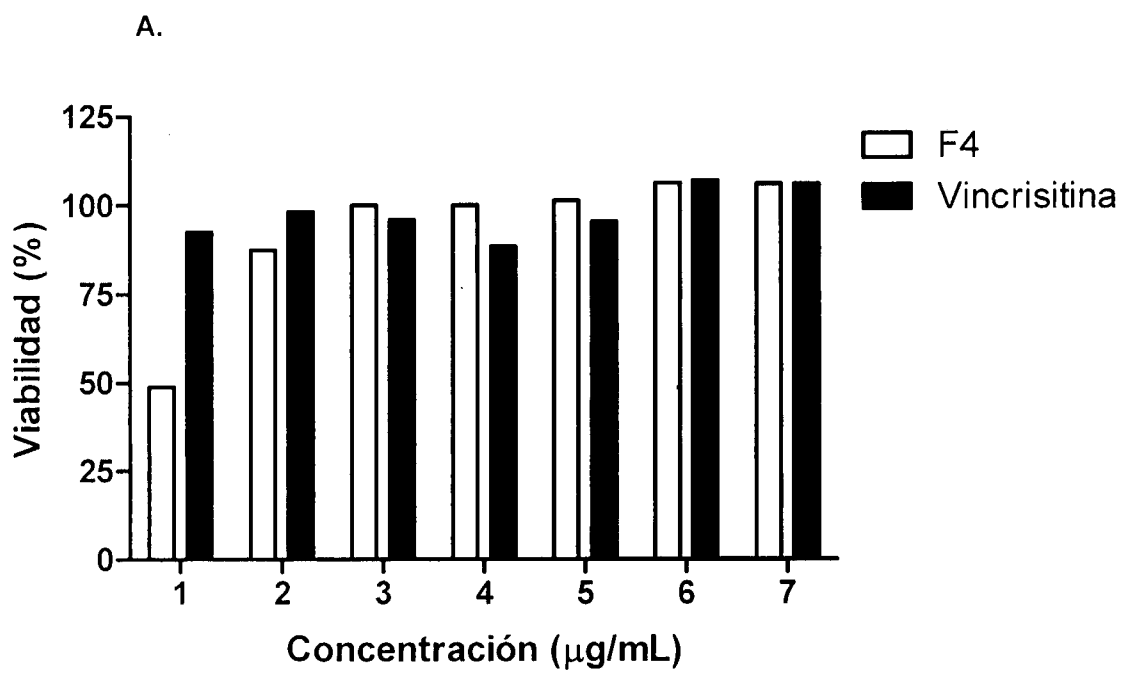


FIGURA 8

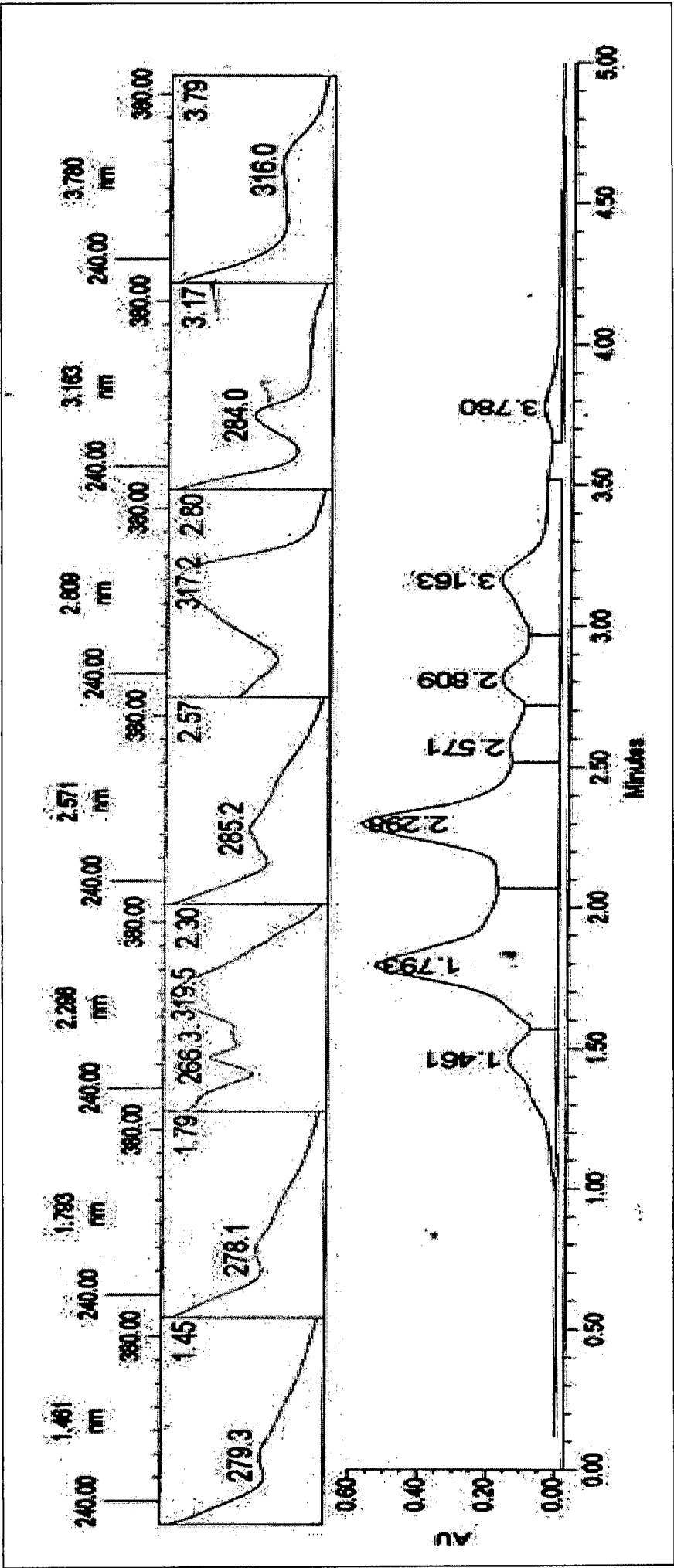


FIGURA 9

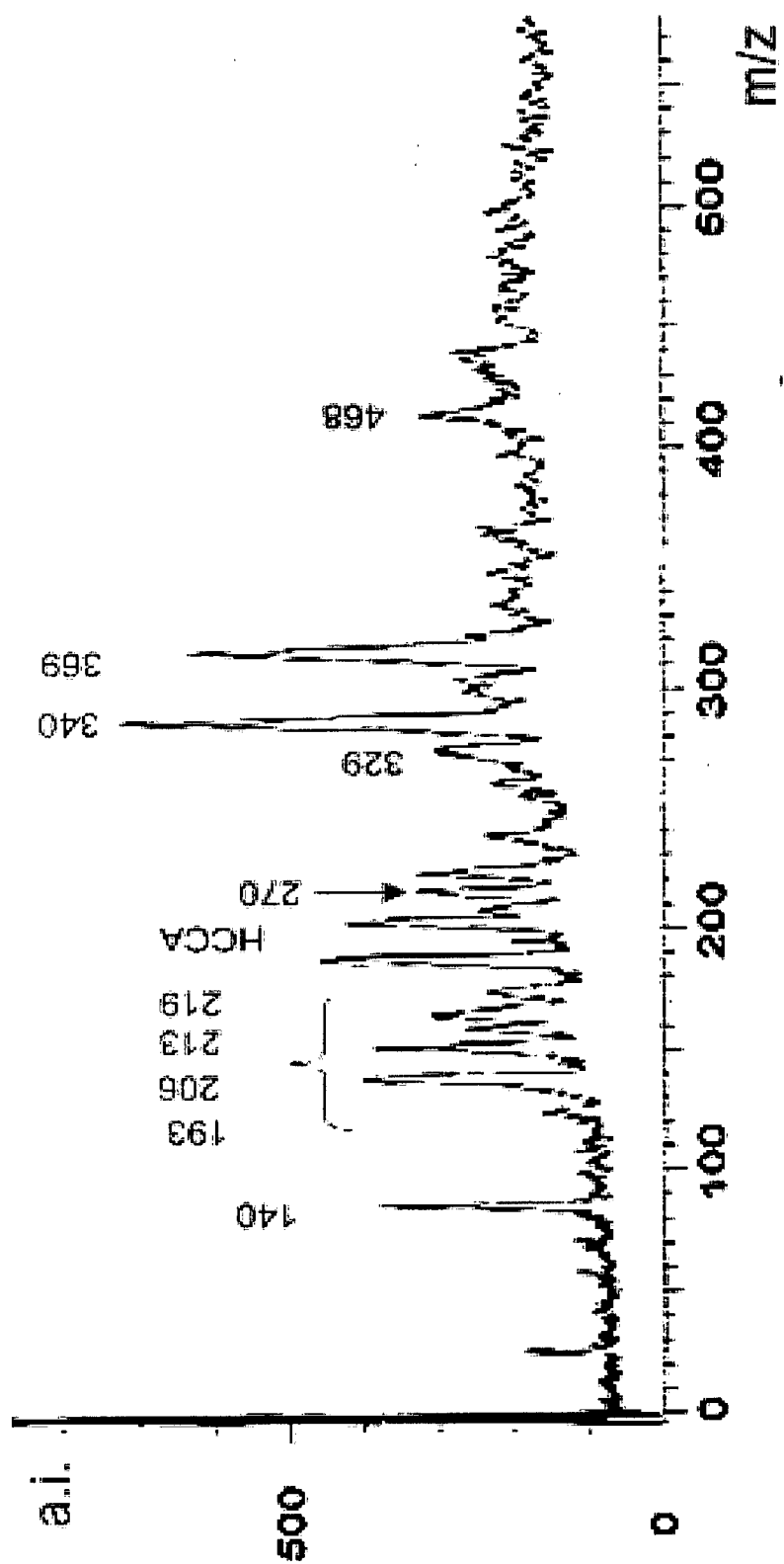


FIGURA 10

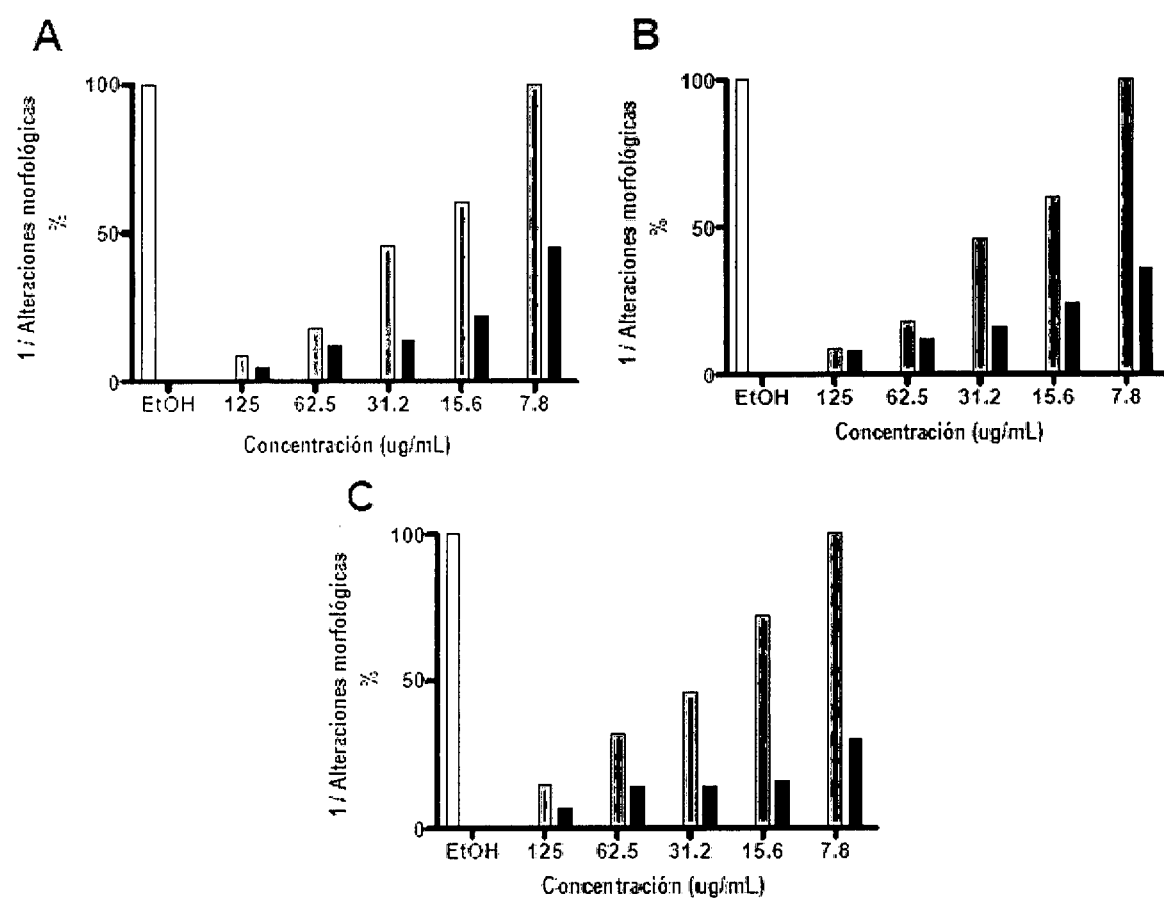


FIGURA 11

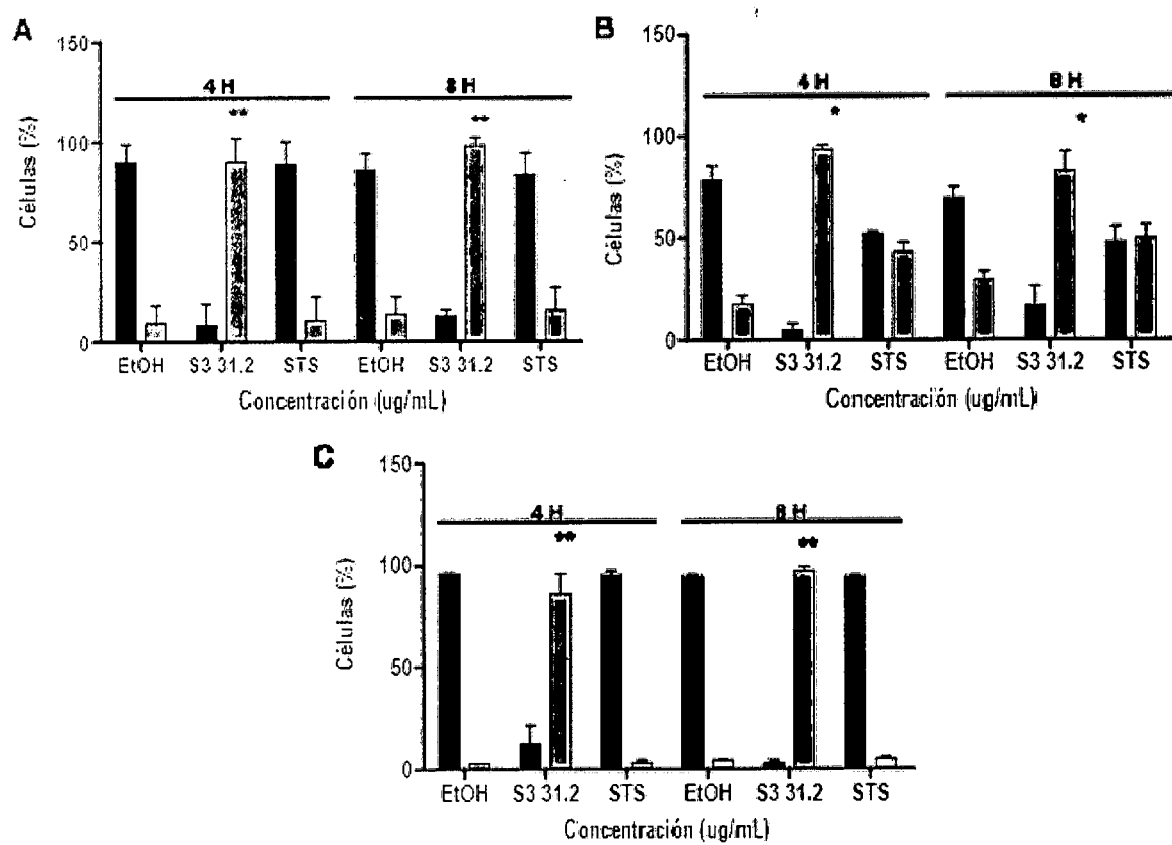


FIGURA 12

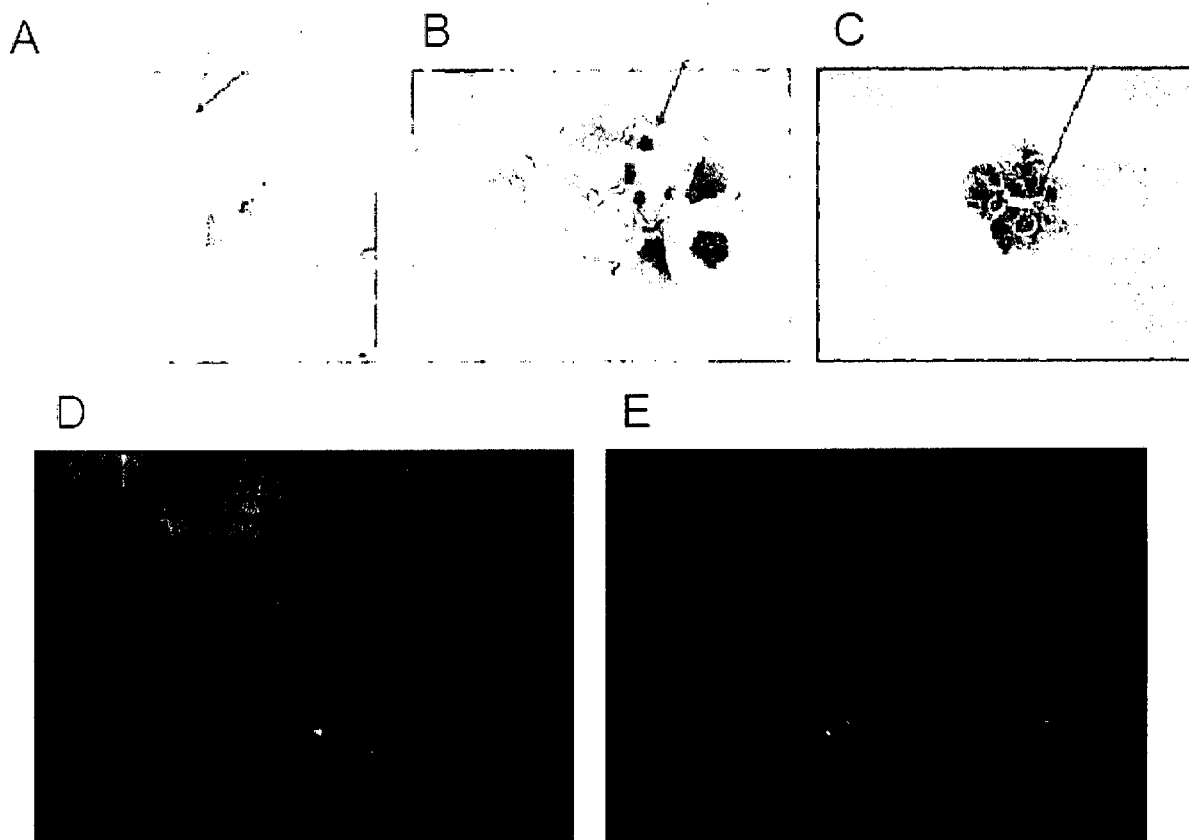


FIGURA 13

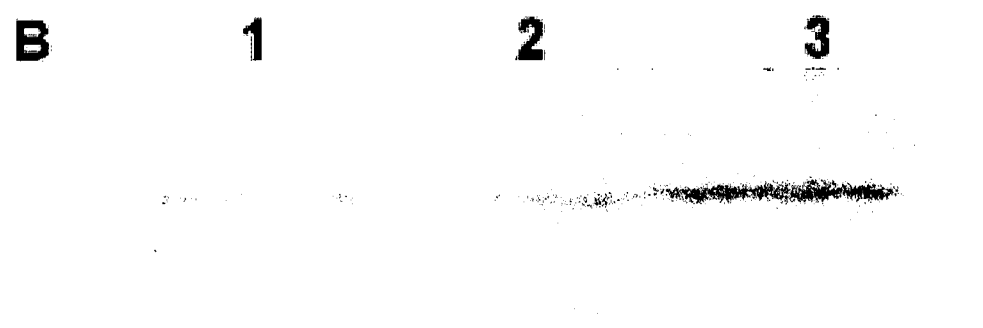
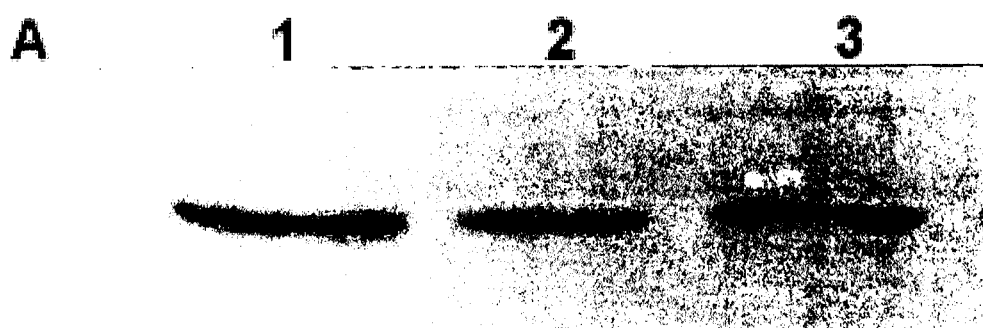
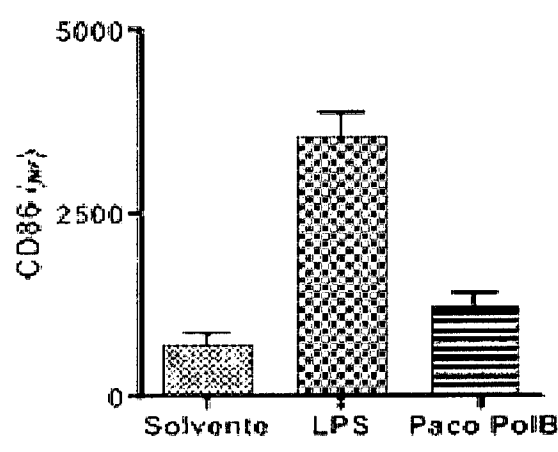


FIGURA 14

a. Expresión de CD86



b. Expresión de HLA DR

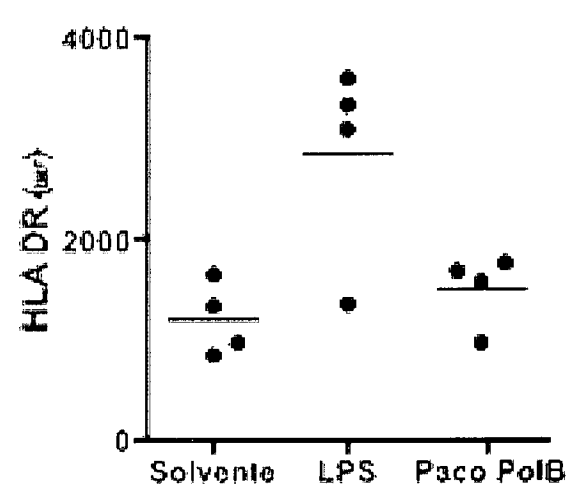


FIGURA 16

a. Secreción TNF- α

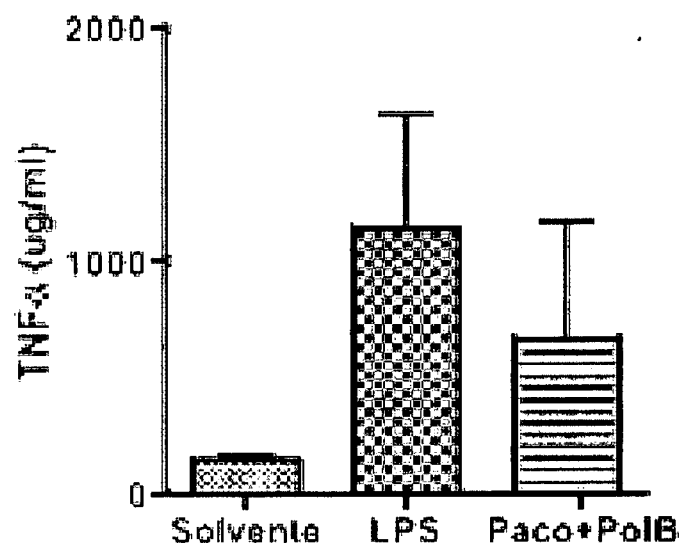


FIGURA 17

89
90



No. 09-108636- -00000-0000

Fecha: 2009-10-02 14:54:36 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 89



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐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 ☐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 ☐

Claudia M. Nueva Cortes
 Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7y10
 Conmutador: 3 82 0840
 Fax: 3505220
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

REFERENCIA Radicación No. 09 108636
 Trámite 2
 Evento 1
 Actuación 430
 Oficio No. **112381**

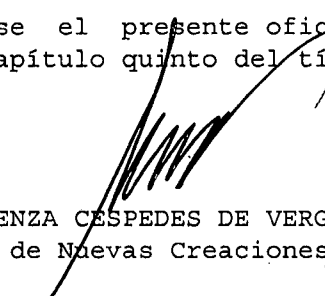
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. El solicitante deberá presentar el formato correspondiente a la solicitud de tarifa reducida de patentes, para sustentar el valor presentado en los recibos de pago incluidos en la solicitud.

2. El solicitante deberá presentar un nuevo documento de cesión, el cual sea específico para la presente solicitud de patente titulada FRACCIÓN BIOACTIVA DE PETIVERIA ALLIACEA, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LA CONTIENE Y COMBINACIÓN CON AGENTES INMUNOESTIMULANTES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) 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.

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.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 NOV. 2009
adpall