



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-303925-00000-0000
Fecha: 2015-12-22 12:00:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

21. EXPEDIENTE No. _____ 66.

54. TÍTULO Sustancia inhibidora de la adhesión de
bacterias que afectan el tracto respiratorio de
mamíferos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Universidad Nacional de Colombia

DOMICILIO Cra 45 # 26-85, Edit. Uriel Gutierrez

74. APODERADO Laura Manzano Jimenez

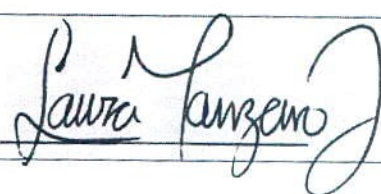
22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 15-303925- -00000-0000 Fecha 2015-12-22 12:00:53 Dep: 2020 DIR.NUEVASOR Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios 42 cción
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

GL

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)			3	CIP Clasificación Internacional de Patentes
SUSTANCIA INHIBIDORA DE LA ADHESIÓN DE BACTERIAS QUE AFECTAN EL TRACTO RESPIRATORIO DE MAMÍFEROS					
4	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE		IDENTIFICACIÓN	TIPO
1 Universidad Nacional de Colombia				899.999.063-3	5
5	DATOS DEL SOLICITANTE				
DIRECCIÓN		Cra 45 · 26-85, Edif. Uriel Gutierrez	No. TELÉFONO	3165068	
CIUDAD		Bogotá	CORREO ELECTRÓNICO	gestionpi_bog@unal.edu.co	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Bogotá D.C.	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Colombia	
PAÍS DE RESIDENCIA		Colombia			
6	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD	
1. Iregui Castro		Carlos Arturo		Colombiana	
2. María del Pilar		Patiño Horta		Colombiana	
3. Carolina		Gallego López		Colombiana	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: caireguic@unal.edu.co ; mdpatinoh@unal.edu.co ; carolinagl50@gmail.com					
7	DATOS INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN	
1 Colombia		Bogotá DC	Bogotá	Carrera 45 N° 58 A - 75 Apto 502.	
2 Colombia		Bogotá DC	Bogotá	Cra 28 · 86 – 55, Int 4, Apto 404, Barrio El Polo	
		Risaralda	Pereira	Carrera 28 N° 12-09, Edificio El Bosque, Apto 102, Barrio Los Alamos.	
3 Colombia		Bogotá DC	Bogotá	Calle 25b N° 72-80, Int 1, Apto 205, Barrio Modelia.	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)					
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.					
8	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN	
Manzano Jiménez		Laura Marcela		C.C .1091666812 T.P .248536	
DIRECCIÓN		Av el Dorado # 44A-40		No. TELÉFONO	3165000 Ext 20064
CIUDAD		Bogotá		CORREO ELECTRÓNICO	lmanzanoj@unal.edu.co
PAÍS		Colombia		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
9	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☒ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS		(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)

10	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
12	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☒ Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 15 de anexos			
13	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:		14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO
Si es Patente de Invención ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses ☐ Otro Cual:		Si es Patente de Modelo de Utilidad ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ Otro Cual:	N° Fecha
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>  C.C. 1091666812 T.P. 248536 Apoderada			
16	ANEXOS		
Documentación Técnica ☒ Descripción N° de folios: 13 ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 5 ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 11 ☒ Resumen. 1. ☐ Documento de Prioridad. 2. ☐ Traducción del documento de prioridad. 3. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 4. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 5. ☐ Arte final 12 x 12. 6. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 11. ☒ Poderes, si fuera el caso. 12. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso. 14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o Certificado o número de registro, si fuera el caso. 15. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☒ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 18. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN
DIRECCIÓN NACIONAL DE EXTENSIÓN, INNOVACIÓN Y
PROPIEDAD INTELECTUAL

DNEIPI-720

Bogotá D. C. 22 de diciembre de 2015

Señores

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura para la Propiedad Industrial
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Carrera 13 no. 27-00
Bogotá.

Asunto: Remisión de documentos para el registro de la patente de invención
"Sustancia inhibidora de la adhesión de bacterias que afecta el tracto respiratorio de mamíferos."

Titularidad Patrimonial: Universidad Nacional de Colombia

Inventores: Carlos Arturo Iregui, Maria del Pilar Patiño y Carolina Gallego

Respetados Señores:

De manera respetuosa, remito de manera física los documentos para el registro de la patente de invención: *"Sustancia inhibidora de la adhesión de bacterias que afecta el tracto respiratorio de mamíferos"* creación que ha sido desarrollada por integrantes de la comunidad académica y de la cual la Universidad Nacional de Colombia es titular patrimonial (Solicitante).

Se remite la siguiente documentación:

1. Formulario diligenciado de la solicitud de patente nacional. (Folios 1 a 2)
2. Descripción de la Invención. (Folios 5 a 17)
3. Reivindicaciones. (Folio 18)
4. Figuras. (Folios 19 a 29)
5. Resumen. (Folio 30)
6. Referencias. (Folios 31 a 34)
7. Copia de las cesiones de derechos de los creadores Carlos Arturo Iregui, Maria del Pilar Patiño y Carolina Gallego. (Folio 35)
8. Documentos que acreditan la existencia y representación legal del profesor Diego Fernando Hernández Losada. (Folios 36 a 38)

9. Copia del poder para actuar otorgado por el Vicerrector de Sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia a la abogada Laura Marcela Manzano Jiménez. (Folio 39)
10. Copia del acta de reconocimiento institucional de la Universidad Nacional de Colombia emitida por el Ministerio de Educación. (Folios 40 a 41)
11. Formulario de reducción de tasas suscrito por la Vicerrectora de Investigación Dolly Montoya Castaño. (Folio 43)
12. Comprobante de pago de la tasa de solicitud de la Patente Nacional con reducción de las tasas para Universidades Públicas. (Folio 44)

Agradecemos de antemano su amable colaboración

Cordialmente,


Laura Marcela Manzano Jiménez
C.C. 1091666812

T.P. 248536

Abogada apoderada de la Universidad Nacional de Colombia



SUSTANCIA INHIBIDORA DE LA ADHESIÓN DE BACTERIAS QUE AFECTAN EL TRACTO RESPIRATORIO DE MAMÍFEROS

Sector técnico

La presente invención describe una sustancia compuesta por una mezcla de carbohidratos destinados a inhibir la adherencia de bacterias al epitelio del tracto respiratorio de mamíferos.

Técnica anterior

Las afecciones del tracto respiratorio son una de las principales causas de pérdidas económicas en los sistemas de producción animal, representadas por los costos de los tratamientos, la disminución de la producción y la mortalidad de los animales (DiGiacomo et al., 1991; USDA APHIS, 2000; Snowden, 2006; Brooks et al., 2011; USDA, 2011).

Dentro de la amplia variedad de microorganismos que afectan el sistema respiratorio de los animales, las bacterias juegan un papel importante en los procesos patológicos que se desarrollan en este sistema. Dentro de las bacterias Gram negativas, dos de ellas son aisladas de manera frecuente en la casuística de animales sometidos a producción: *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*. Estas bacterias afectan una amplia variedad de especies animales, incluidos conejos, cerdos, bovinos, caninos y felinos (Deeb et al., 1990; Shina et al., 2002; Chalker et al., 2003; Aktories et al., 2012; Horiguchi, 2012). A pesar de que se les considera parte de la flora normal de las vías aéreas superiores de varios de estos animales, incluido el conejo, condiciones tales como el hacinamiento de los animales, los cambios de temperatura, de humedad, etc. parecen favorecer la proliferación exagerada de estos microorganismos, su diseminación y la expresión de sus factores de virulencia (Robertson et al., 1990; Aland and Madec, 2009).

Para el control de las enfermedades respiratorias causadas por bacterias en animales, se han empleado una variedad de tratamientos antibióticos que además de representar altos costos para el productor, han disminuido su efectividad debido al creciente desarrollo de resistencia contra estas sustancias lo cual es cierto para la mayoría de infecciones de origen bacteriano (Davies and Davies, 2010). Se ha observado resistencia de *P. multocida* a agentes antimicrobianos que incluyen penicilina, cloranfenicol, tetraciclinas y aminoglicósidos (Katsuda et al., 2013) y de *B. bronchiseptica* furazolidona, ampicilina, cefazolina, estreptomycin, amoxicilina/ácido clavulánico y tetraciclina (Zhao et al., 2011A) entre otros.

Con la intención de prevenir las infecciones por *P. multocida* se han utilizado vacunas (bacterinas), algunas de las cuales son elaboradas con bacterias inactivadas, a las que se les señalan problemas de reactividad debido probablemente al contenido de endotoxina; además, no proveen inmunidad de

larga duración (Ataei et al., 2009); la baja capacidad inmunogénica podría deberse a la deficiente cantidad de anticuerpos opsonizantes puesto que dentro de las IgG inducidas por las proteínas de membrana externa (rPmOmpA) no se encuentran anticuerpos con estas propiedades que favorezcan la fagocitosis de *P. multocida* por los neutrófilos (Dabo et al., 2008). Algunos autores reportan que, a pesar de que se da una respuesta inmune celular en las infecciones con *P. multocida*, la bacteria puede subvertir dicha respuesta induciendo apoptosis de las células inmunocompetentes (Praveena et al., 2010). Otros autores sostienen que la inmunidad protectora contra *P. multocida* es principalmente mediada humoralmente por anticuerpos contra el lipopolisacárido (LPS); sin embargo, a pesar de la disponibilidad de vacunas vivas y muertas para prevenir la infección por *P. multocida*, pocas ofrecen buenos niveles de protección dada la diversidad de LPS expresados por este microorganismo; esto hace necesario elucidar primero el rango completo de las estructuras expresadas por el LPS de *P. multocida* para poder entender el papel de esta molécula en la inmunidad protectora y así poder formular vacunas que ofrezcan protección cruzada y alta efectividad (Harper et al, 2013).

Contra *B. bronchiseptica* se han desarrollado numerosas vacunas con el fin de prevenir la infección con esta bacteria en diferentes especies animales, especialmente en cerdos, perros y gatos. Es así como hasta la actualidad se han elaborado vacunas a partir de la bacteria viva (Bey et al., 1981; Jacobs et al., 2005; Davis et al., 2007), de la bacteria muerta (Smith et al., 1982), de antígenos de superficie celular (Novotny et al., 1985; Jacobs et al., 1993), del lipopolisacárido (Novotny et al., 1985) y de la dermonecrotina (Kang et al., 2006). Sin embargo, a pesar de que los estudios experimentales con estas vacunas han mostrado resultados contradictorios (Ellis et al., 2002; Gopinathan et al., 2007; Mann et al., 2007; Davis et al., 2007), estudios recientes demuestran que las infecciones respiratorias en las que participa *B. bronchiseptica* siguen siendo un problema frecuente en animales de producción y de compañía (Zhao et al., 2011B; Schulz et al., 2014).

Con base en estos antecedentes, es necesario diseñar y desarrollar nuevas estrategias y sustancias para la prevención, tratamiento y control de las infecciones respiratorias, con un objetivo diferente al del ataque y la destrucción de la bacteria. Como cualquier otro patógeno, las bacterias que afectan el tracto respiratorio, se adhieren a las superficies mucosas del hospedero, y este proceso de adherencia es el primer paso en el desarrollo de una infección. Por lo tanto, la inhibición de la adhesión bacteriana resulta ser una buena alternativa como estrategia de prevención de la infección. Uno de los principales mecanismos por los cuales se da la primera interacción hospedero- patógeno es por medio del reconocimiento y unión del microorganismo a oligosacáridos específicos presentes en las superficies celulares del hospedero; en consecuencia, el uso de carbohidratos exógenos puede ser un mecanismo de bloqueo efectivo de la adherencia de las bacterias al epitelio. En términos ecológicos, el principio rector de esta aproximación es que el mecanismo de control propuesto para el patógeno, la inhibición de su adhesión, no agrede su integridad fisicoquímica de

tal suerte que no se vea obligado a escalar sus mecanismos de patogenicidad, tal como sucede con las vacunas o antibióticos; pero de otro lado, al prevenir la adhesión del microorganismo así como el uso de sustancias igualmente inocuas para el hospedero, se busca coadyuvar a que sea este último por sus propios medios -sistema mucociliar- el que se encargue de deshacerse de la bacteria lo menos traumáticamente para las dos partes.

Algunos autores han estudiado la inhibición de la adherencia de bacterias del género *Pasteurella* mediante el uso de carbohidratos: Glorioso *et al.* (1982) estudiaron la adhesión de *P. multocida* A aislada de conejos en monocapas de cultivos de células HeLa y células paraqueratóticas faríngeas, el hallazgo más significativo fue la inhibición de la adhesión de la bacteria a los dos tipos celulares mediante N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc), lo que sugiere que existen receptores tipo lectinas sobre ambas superficies epiteliales que actúan como mediadores de la unión bacteriana a las células del hospedero. El papel adherente sobre la bacteria se le atribuye en buena medida a las fimbrias ya que en cepas con estas estructuras, la adhesión es mayor y su ausencia en la misma cepa demuestra poca o ninguna adhesividad (Ruffolo *et al.*, 1997); Jaramillo *et al.* (2000) describieron una proteína de 68 kD con propiedades de adhesina en *Mannheimia haemolytica* A1, esta adhesina fue inhibida mediante el uso de GlcNAc y ácido siálico (Neu5Ac) en células epiteliales de tráquea *in vitro*; Al-Haddawi *et al.* (2000) complementaron el anterior hallazgo al demostrar que la fimbria de *P. multocida* A3 aislada de conejos reconoce la GlcNAc en las cilias del epitelio respiratorio y a su vez reiteraron que con la utilización de este azúcar era posible bloquear tal unión por competencia; por otra parte, es posible que el ácido hialurónico presente en el serotipo capsular A de *P. multocida* contribuya a la unión de esta bacteria a lectinas propias del epitelio, (Pistole, 1981; Jacques *et al.*, 1987); Jacques *et al.* (1988) y Hatfaludi *et al.* (2010) sostienen que a pesar de que *P. multocida* posee diferentes estructuras que contribuyen a la unión a las células del epitelio respiratorio, el LPS y la fimbria tipo IV serían los principales mediadores de dicha adhesión actuando como ligandos carbohidrato (CHO) y lectina respectivamente.

A pesar de que *B. bronchiseptica* posee diferentes adhesinas en su superficie, los estudios, particularmente *in vivo* en terapia antiadhesiva basada en el uso de carbohidratos son prácticamente inexistentes. En el estudio de Plotkin and Bemis (1984), GlcNAc inhibió en un 100% la adherencia de *B. bronchiseptica* a fibroblastos de hámsteres (HLF), y reversaron en un 96% la adherencia de la bacteria a los HLF luego de 45 minutos de incubación. Investigaciones en *Bordetella pertussis*, afirman que la adherencia de la adhesina hemaglutinina filamentosa (FHA) de *B. pertussis* puede ser inhibida por moléculas que contienen lactosa como galactosa, galactosa B 1,4- glucosa y lactosaminas (Tuomanen *et al.*, 1988), mientras que Menozzi *et al.* (1994) proponen que esta inhibición se da únicamente por polisacáridos sulfatados como heparan sulfato y dextran sulfato. Aparte de la FHA existen otras adhesinas, como la fimbria y el LPS, que podrían mediar la adherencia de *B. bronchiseptica* a través de interacciones lectina-carbohidrato.

Otros estudios *in vitro* han investigado el efecto de glicoconjugados en la adherencia de *Pseudomonas aeruginosa* a células epiteliales del tracto respiratorio, entre ellos: la heparina, el dextrán y el dextrán sulfato en diferentes grados, bloquearon la adherencia de este microorganismo y algunos mono-, di- y tri-sacáridos de N acetil galactosamina (GalNAc) y galactosa (Gal) tales como GalNAc _ 1-4Gal, GalNAc _ 1-3Gal, Gal _ 1-4GlcNAc y Gal _ 1-3GlcNAc igualmente fueron buenos inhibidores de la adherencia de esta bacteria, de *Burkholderia cenocepacia* y *Legionella pneumophila*. De manera similar, altas dosis de dextran administradas en aerosol inhibieron la infección con *P. aeruginosa* en un modelo en ratón (Bavington and Page, 2005).

La administración intratraqueal de oligosacáridos como lacto-*N*-neotetraose (LNnT) y sus α 2-3- y α 2-6-derivados sialilados, en modelos animales, atenuaron el curso de la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* y previnieron la colonización de la nasofaringe con este patógeno; además, se disminuyó de manera drástica la colonización del pulmón y hubo protección contra la bacteremia. Los mismos carbohidratos disminuyeron la intensidad de la neumonía y la bacteremia cuando se administraron terapéuticamente 24 horas después de que la infección se hubiese establecido; administrados intranasalmente, estos neoglicoconjugados previnieron la colonización de la nasofaringe con *S. pneumoniae* en ratas infantiles (Idanpaan-Heikkila et al., 1997). La correlación parcial entre la bioactividad *in vivo* y la inhibición de la adherencia *in vitro*, sugiere que los oligosacáridos reducen la enfermedad por pneumococo, al menos en parte por interferencia con la adherencia de la bacteria a las células del hospedero. En este rol, los oligosacáridos presumiblemente actúan como homólogos receptores solubles que se unen a la bacteria, inhibiendo su subsecuente adherencia a las células del hospedero.

Es posible que estos oligosacáridos, en adición, favorezcan el barrido mucociliar del pneumococo, esto es sugerido por la disminución de pneumococos recuperados en el lavado broncoalveolar cuando dichas sustancias son aplicadas 24 horas antes de la bacteria; en cuyo caso indicaría que los oligosacáridos serían diluidos en el líquido periciliar, persistiendo en altas concentraciones en la delgada película húmeda de la interface epitelio-aire y, por lo tanto, bloqueen la adherencia aun muchas horas después de la administración (Idanpaan-Heikkila et al., 1997).

La mayoría de las patentes que sustentan invenciones dirigidas a prevenir la infección por *B. bronchiseptica* (WO1999059630; EP1667712; US20110059128; IL51537; US20130273100; US20130004510; US5985286; US4225583; US5595744; ZA2005/06073; CA2678698; US20100291104; US6387377) y por *P. multocida* (US20130004510; US5695769; EP2256185; US20080241192; WO2014083091; US20090068217; CA2148829; CA2729818; EP1638598; CA1328071; WO1994011024; WO2008153339; WO2007006101) tienen un concepto vacunal, donde se busca estimular la producción de anticuerpos y destruir los microorganismos. La presente invención por el contrario, busca prevenir la infección por medio del uso de carbohidratos de una

manera ecológica, sin inducir daños ni una respuesta inmune en el hospedero y sin agredir a las bacterias.

La patente US8912314 (B2) hace referencia a una composición de un péptido con una secuencia específica de aminoácidos que se une selectivamente a poly- GlcNAc Staphylococcal (PNAG(dPNAG)) e induce un aumento en la opsonofagocitosis de las bacterias que expresan PNAG, entre ellas *B. bronchiseptica*. Esta patente se refiere a un péptido, no a un azúcar, y tiene como propósito inducir la destrucción bacteriana.

La solicitud patente EP0209493 hace referencia al bloqueo de la adhesión de las bacterias del género *Bordetella*, sin embargo, el método utiliza la producción de anticuerpos contra los glicoconjugados de la membrana celular de los mamíferos, es decir, es un método vacunal.

La patente AU2004212980 (B2) reclama un método para inhibir la adherencia de *P. multocida* entre otras bacterias, sin embargo, el método consiste en la elaboración de anticuerpos que se obtienen a partir de huevos de aves que fueron inoculadas previamente con el microorganismo.

La solicitud de patente WO2003002127 relaciona el uso de un inhibidor de glicosidasa que impide el desenmascaramiento de receptores glicano de un agente patógeno para el tratamiento de enfermedades causadas por diferentes bacterias, hongos, virus o toxinas. Sin embargo, esta patente, se refiere al uso de un inhibidor de la enzima glicosidasa, no al uso de carbohidratos para bloquear la adherencia bacteriana, además no incluye la prevención ni el tratamiento contra infecciones por *P. multocida* ni *B. bronchiseptica*.

Adicionalmente, la solicitud US 20090209486 A1 reclama una composición de uno o más carbohidratos entre los cuales se menciona a la GlcNAc, para diferentes usos incluyendo el tratamiento contra bacterias Gram negativas, el cual puede ser administrado por inhalación o por spray nasal. Sin embargo, la presente invención hace referencia a una sustancia inhibidora de la adherencia de dos bacterias específicas del tracto respiratorio, la cual consiste en una mezcla de azúcares, dos de los cuales no están incluidos en la solicitud US 20090209486 A1, que se administra mediante un soporte con base en glicoconjugados aminoácido-carbohidrato.

Descripción breve de las figuras

Las Figuras 1 (*B. bronchiseptica*) y 2 (*P. multocida*) muestran el número de animales que mostraron signos clínicos en cada grupo experimental expuestos a cada bacteria

Las Figuras 3 (*B. bronchiseptica*) y 4 (*P. multocida*) presentan la cantidad de conejos que tuvieron los diferentes patrones de neumonía en cada grupo experimental retado con cada bacteria

Las Figuras 5 a 7 registran el grado de severidad de las lesiones microscópicas en septo nasal para *B. bronchiseptica* en los diferentes grupos experimentales

En la Figura 8 se aprecia el grado de severidad de las lesiones microscópicas en septo nasal para *P. multocida* en los diferentes grupos experimentales

Las Figuras 9 a 12 documentan el grado de severidad de las lesiones microscópicas en pulmón para *B. bronchiseptica* en los diferentes grupos experimentales

En la Figura. 13 se observa el grado de severidad de las lesiones microscópicas en pulmón para *P. multocida* en los diferentes grupos experimentales

En las Figuras 14 (*B. bronchiseptica*) y 15 (*P. multocida*) se compara el grado de severidad de las lesiones microscópicas en septo nasal entre los animales tratados con cada bacteria y los carbohidratos individuales frente a los animales tratados con cada bacteria y la mezcla de carbohidratos

Las Figuras 16 (*B. bronchiseptica*) y 17 (*P. multocida*) comparan el grado de severidad de lesiones microscópicas en pulmón entre los animales tratados con cada bacteria y los carbohidratos individuales frente a los animales tratados con cada bacteria y la mezcla de carbohidratos

Las Figuras 18 y 19 muestran la fotografía de pulmón de un conejo control positivo a la infección con *B. bronchiseptica* (fig. 18) y la de un conejo tratado con la mezcla de carbohidratos y *B. bronchiseptica* (fig. 19). H&E, 10X

En las Figuras 20 y 21 se aprecian los pulmones de un conejo control positivo de *P. multocida* (fig. 20) y la de un conejo tratado con la mezcla de carbohidratos y *P. multocida* (fig. 21). H&E, 10X

Descripción de la invención

Se presenta una sustancia inhibidora de la adherencia de bacterias al tracto respiratorio de mamíferos. La sustancia inhibidora de la adherencia está compuesta por una mezcla de carbohidratos.

Los carbohidratos de la mezcla mimetizarían diferentes receptores de las células epiteliales y/o adhesinas bacterianas bloqueando la adherencia de *B. bronchiseptica* y *P. multocida* al epitelio, lo que impide que se desarrolle la infección.

El término receptor celular se refiere a moléculas glicoproteicas presentes en la superficie de las células del hospedero. El término adhesina, igualmente con propiedades glicoproteicas, se refiere a moléculas de adhesión bacteriana.

Las bacterias que afectan el tracto respiratorio se unen a oligosacáridos específicos presentes en la superficie del epitelio. Por otro lado, la bacteria posee estructuras glicosiladas en su superficie, las cuales son reconocidas por lectinas propias del epitelio. Los carbohidratos mimetizan los receptores

glicosilados de las células epiteliales y/o las adhesinas bacterianas y ocupan su contraparte respectivamente, inhibiendo de esta manera la adherencia de la bacteria a la superficie del tracto respiratorio.

Los carbohidratos componentes de las mezclas son derivados de la glucosa (Glc) y de la manosa (Man).

Para determinar los carbohidratos que componen la mezcla anti-adhesiva para cada bacteria se deben seguir los siguientes pasos:

1. Para determinar los posibles carbohidratos a los que se une la bacteria, se hacen ensayos *in vitro* en cultivos de septo nasal de feto de conejo donde se evalúa la inhibición de la adhesión de cada bacteria al epitelio respiratorio con 18 lectinas diferentes. Por medio de la técnica de inmunohistoquímica se determina el porcentaje de adherencia de las bacterias al epitelio y por medio de hematoxilina-eosina (H&E) se evalúan las lesiones y el grado en que son inhibidas por las lectinas que resultan efectivas frente a los controles positivos y frente a otras lectinas que no sean efectivas.
2. Basados en los resultados del punto anterior, se hacen ensayos *in vitro*, igualmente en cultivos de septo nasal de feto de conejo, donde se determina la dosis mínima efectiva para lograr la inhibición de la adhesión de cada bacteria y las lesiones al epitelio respiratorio, con los carbohidratos, que son reconocidos de manera específica por las lectinas inhibidoras de la adhesión bacteriana. Por medio de la técnica de inmunohistoquímica, se detecta el porcentaje de inhibición de adherencia de las bacterias al epitelio. Adicionalmente, por H&E se hace una evaluación del grado de inhibición de las lesiones microscópicas.
3. Se desarrollan ensayos *in vivo* en conejos de 51 días de edad, donde de igual manera se evalúa la inhibición de la adhesión de cada bacteria al epitelio del tracto respiratorio con los carbohidratos y la dosis establecidos en el punto anterior. Se examinan los conejos para valorar la manifestación o no de signos clínicos, las lesiones macro y microscópicas en septo nasal y pulmón según el caso; en adición, se detecta la presencia o ausencia de las bacterias en los pulmones por medio de aislamiento microbiológico y por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional.
4. Basados en los resultados del punto anterior, se determina cuáles son los carbohidratos, que inhiben los signos clínicos, las lesiones macroscópicas y microscópicas y la presencia de la bacteria en pulmón.
5. Se elabora una mezcla con los carbohidratos que demuestren el mayor efecto inhibitorio, según el punto anterior, y se hacen ensayos *in vivo* similares a los descritos en el punto 3,

evaluando la manifestación o no de signos clínicos, la presencia de lesiones macro y microscópicas, y la detección de las bacterias por aislamiento microbiológico y por PCR convencional. Adicionalmente se determina el porcentaje de adherencia de las bacterias al epitelio por medio de la técnica de inmunohistoquímica.

- 6. Formas de aplicación: La vía de administración de la mezcla inhibidora de la adhesión de bacterias que afectan el tracto respiratorio de mamíferos es nasal, por lo tanto puede ser administrada de manera tópica directamente en la fosa nasal o por aspersión. Adicionalmente, los carbohidratos pueden ir unidos a moléculas que le confieran mayor estabilidad y que permiten suministrar la mezcla a partir de soportes con base glicoconjugados aminoácido-carbohidrato.

Mejor manera de realizar la invención

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1: Cepas bacterianas

P. multocida y *B. bronchiseptica* fueron obtenidas a partir de septo nasal, tráquea o pulmón de conejos enfermos con rinitis y bronconeumonía de forma natural. Para la identificación de la bacteria se realizaron test microbiológicos de rutina, amplificación por PCR y posterior secuenciación. Con el fin de aumentar o activar la virulencia de los aislamientos bacterianos, se inocularon ratones por vía intraperitoneal con cada bacteria, los cuales luego de mostrar los primeros signos de enfermedad, fueron sacrificados y se reaislaron las bacterias a partir de sus tejidos.

EJEMPLO 2: Lectinas

Se utilizaron un total de 18 lectinas de tres kits comerciales. Estas lectinas son extraídas de diferentes plantas y fueron seleccionadas con base en un rango de especificidad hacia diferentes azúcares.

Las lectinas evaluadas y su especificidad se presentan a continuación:

Source of lectin			Carbohidrate
Abbreviation	Latin name	Common name	Specificity
Con A	<i>Canavaliaensiformis</i>	Jack bean	Man / Glc
DBA	<i>Dolichosbiflorus</i>	Horse gram	GalNAc(α1-3) / GalNAc
DSL	<i>Daturastramonium</i>	Jimson weed or thorn Apple	(GlcNAc)2-4

Source of lectin			Carbohidrate
Abbreviation	Latin name	Common name	Specificity
ECL	<i>Erythrinacristagalli</i>	Coral tree	Gal / GalNAc
GSL I	<i>Griffoniasimplicifolia I</i>	Unknown	Gal / GalNAc
GSL II	<i>Griffoniasimplicifolia II</i>	Unknown	GlcNAc
JACALINA	<i>Artocarpusintegrifolia</i>	Jack fruit	Gal / GalNAc
LCA	<i>Lens culinaris</i>	Lentil	Man / Glc
LEL	<i>Lycopersiconesculenum</i>	Tomato	(GlcNAc)2-4
PNA	<i>Arachishypogaea</i>	Peanut	Gal β1-3/ GalNAc1
PSA	<i>Pisum sativa</i>	Garden pea	Man / Glc
RCA ₁₂₀	<i>Ricinuscommunis</i>	Castor oil bean	Galβ1-4 /GalNAc
SBA	<i>Glycine max</i>	Soybean	Gal / GalNAc
SJA	<i>Sophora japonica</i>	Japanese pagoda tree	Gal / GalNAc
STL	<i>Solanumtuberosum</i>	Potato	(GlcNAc)2-4
UEA I	<i>Ulexeuropaeus I</i>	Gorze or furze	Fucosa (Fuc)
VVA	<i>Viciavillosa</i>	Hair vetch	GalNAc
WGA	<i>Triticum vulgaris</i>	Wheat germ	GlcNAc& Neu5Ac

EJEMPLO 3: Ensayos *in vitro* con lectinas para determinar los azúcares a ensayar

Se utilizaron secciones de septo nasal de feto de conejo. Para evaluar el efecto inhibitorio de las lectinas sobre la adhesión de las bacterias al epitelio respiratorio, se incubó 0,1- 0,3 µg/ml de cada lectina con el tejido de septo nasal sumergido en Medio esencial enriquecido con glucosa (MEM) durante 1 hora a 37°C en cámara húmeda con 5% de CO2, posteriormente se hicieron tres lavados con MEM para eliminar la lectina no adherente, se adicionaron 10⁷ UFC de cada bacteria y se incubó durante 2 horas más. Se incluyeron también controles negativos, controles positivos (bacteria sola) y controles de cada lectina. Los tejidos fueron fijados en formalina bufferada al 3,7% durante 24h.

Los tejidos fueron evaluados por la técnica de inmunoperoxidasa indirecta (IIP) para determinar la cantidad de bacteria adherida al borde ciliado de las células epiteliales respiratorias. Se utilizó un

antisuero policlonal obtenido en oveja como anticuerpo primario contra cada bacteria, y como anticuerpo secundario se empleó un antisuero IgG comercial contra oveja producido en burro. La cantidad de bacteria adherida al epitelio fue evaluada por un score cuantitativo, de la siguiente manera: ausencia de bacterias adheridas 0%; bacterias adheridas al 33% de la superficie epitelial, bacterias adheridas al 66% de la superficie y al 99% de la superficie.

Las lectinas que mostraron un efecto inhibitorio significativo de la adherencia de las bacterias al compararlo con el control positivo, fueron LCA (*Lens culinaris*), PNA (*Arachishypogaea*), WGA (Wheatgermagglutinin- *Triticum vulgaris*), RCA₁₂₀ (*Ricinuscommunis*) y DBA (*Dolichosbiflorus*). Con base en este resultado se eligieron los azúcares GlcNAc, GalNAc, alfa metil manósido (AmeMan), alfa metil glucósido (AmeGlc) y ácido sialico (Neu5AC) para evaluar su efecto inhibitorio sobre la adherencia bacteriana.

EJEMPLO 4: Ensayos *in vitro* para la determinación de la dosis mínima efectiva de los azúcares

Se utilizaron secciones de septo nasal de feto de conejo en cultivo. Para determinar la dosis mínima efectiva de los azúcares para la inhibición de la adhesión de las bacterias al epitelio respiratorio, se evaluaron las diferentes dosis entre el rango de 50-400 µg. Se incubaron los tejidos con 10⁷ UFC de cada bacteria con cada azúcar a las diferentes dosis, sumergidos en MEM durante 2 horas a 37°C en cámara húmeda con 5% de CO₂. Se incluyeron también controles negativos y controles positivos. Los tejidos fueron fijados en formalina bufferada al 3,7% durante 24h. Los tejidos fueron evaluados por la técnica de inmunoperoxidasa indirecta (IIP) para determinar la cantidad de bacteria adherida al borde ciliado de las células epiteliales respiratorias, los parámetros de evaluación de la adherencia están descritos en el ejemplo 3. Adicionalmente se hizo una evaluación de las lesiones microscópicas. Estos tejidos fueron procesados por la técnica de rutina con tinción de hematoxilina-eosina (H&E). La dosis que inhibió la adherencia de cada bacteria y las lesiones microscópicas en el epitelio estuvo entre 200 - 300 µg.

EJEMPLO 5: Ensayos *in vivo* para evaluar el efecto inhibitorio de los azúcares sobre la adherencia de las bacterias

Se utilizaron conejos Nueva Zelanda blancos de 51 días de edad se distribuyeron al azar en 12 grupos de tratamiento (tres conejos por grupo) los cuales incluían un grupo por cada azúcar más bacteria, un grupo control de cada azúcar, un grupo control positivo y un grupo control negativo.

Para la preparación de la solución experimental se mezclaron 1x10⁷UFC de cada bacteria con 200-300 µg de cada azúcar o de la mezcla de azúcares que habían dado resultados significativos; la solución se incubó a temperatura ambiente. Posteriormente los animales fueron instilados con la solución tratamiento, por la vía intranasal (IN) y por la vía intratraqueal (IT). Los gazapos fueron evaluados clínicamente cada 4 horas post instilación. A las 72 horas post instilación los conejos fueron sacrificados, previa anestesia.

Luego del sacrificio de los animales, se llevó a cabo la necropsia. Se retiró la caja torácica, se separó todo el sistema respiratorio desde la laringe y se infundió formaldehído al 3,7% vía traqueal con una columna de 20cm de presión de agua. Se evaluaron macroscópicamente los pulmones y se determinaron patrones neumónicos desarrollados para el caso de cada bacteria. Se tomaron muestras de los cornetes y de los pulmones para ser procesados por la técnica de rutina con tinción de hematoxilina-eosina (H&E), para ser posteriormente evaluados por microscopía de luz. Y se tomaron nuevas muestras de pulmón para detectar la presencia de las bacterias por microbiología y por PCR.

EJEMPLO 6: Determinación de los azúcares que tienen un efecto bloqueador significativo de la adherencia de las bacterias

Basados en los resultados de la evaluación clínica de los animales, de la detección de las bacterias por aislamiento microbiológico y por PCR y de las evaluaciones macro y microscópica de los tejidos, se determinaron cuáles azúcares presentan un mayor efecto inhibidor de la adherencia para cada bacteria

B. bronchiseptica:

Ninguno de los animales tratados con *B. bronchiseptica* más GlcNAc o AmeGlc presentó signos clínicos. Por otro lado, al menos dos de tres conejos tratados con *B. bronchiseptica* y GalNAc, AmeMan o Neu5AC presentaron signos clínicos, un animal tratado con *B. bronchiseptica* y AmeMan murió a causa de la infección (fig. 1). Los animales del grupo control positivo (*B. bronchiseptica*) evidenciaron una mayor severidad de los signos clínicos, dos de los tres animales murieron alrededor de las 24 horas post inoculación. Ningún animal de los grupos control de carbohidratos, ni del grupo control negativo, presentaron signos clínicos.

Por medio de aislamiento microbiológico y PCR convencional se detectó la presencia de *B. bronchiseptica* únicamente en los pulmones de los mismos grupos de animales que presentaron signos clínicos.

Los tres conejos tratados con *B. bronchiseptica* mas GlcNAc mostraron pulmones de apariencia normal, y solo un animal del grupo tratado con *B. bronchiseptica* mas AmeGlc presentó un patrón de neumonía. En el resto de grupos, incluidos aquellos del grupo control positivo, al menos dos conejos presentaron algún tipo de patrón de lesión pulmonar. Ninguno de los animales control negativo, ni controles de carbohidratos presentaron lesión pulmonar (fig. 3).

Para aquellos animales tratados con *B. bronchiseptica* más carbohidratos, únicamente los de los grupos *B. bronchiseptica*+ GlcNAc y *B. bronchiseptica*+ AMetGlc mostraron una disminución significativa ($p<0.05$) en la severidad de todas las lesiones microscópicas en pulmón (fig. 9 a 12) y en septo nasal (fig. 5 a 7) frente a aquellos del grupo control positivo (fig. 18).

Se determinó que los azúcares GlcNAc y AMetGlc tienen un mayor potencial inhibidor de los efectos causados por la infección por *B. bronchiseptica* y por lo tanto son bloqueadores efectivos de la adhesión de la bacteria al epitelio.

P. multocida:

Los animales control negativo y control de azúcares no presentaron signos clínicos compatibles con enfermedad, así como tampoco los animales tratados con GlcNAc, AMetGlc y AmeMan. Los animales control positivo y los animales que recibieron tratamiento con GalNAc y Neu5AC presentaron sintomatología (fig. 2).

Se logró realizar reaislamiento bacteriano a partir de los animales control positivo y de los animales tratados con GalNAc y Neu5AC.

Macroscópicamente los animales control positivo y los animales tratados con GalNAc y Neu5AC presentaron algún patrón morfológico de neumonía, mientras que los otros grupos experimentales no presentaron cambios morfológicos macroscópicos (fig. 4).

Los cambios microscópicos en septo nasal se presentaron con menor severidad en los animales tratados con GlcNAc, AMetGlc y AmeMan ($p < 0.05$). Los animales control positivo y los tratados con GalNAc y Neu5AC fueron los que mas lesiones evidenciaron (fig. 8).

Los cambios microscópicos en pulmón se presentaron con menor frecuencia y severidad en los animales tratados con GlcNAc, AMetGlc y AmeMan ($p < 0.05$). Los animales control positivo (fig. 20) y los tratados con GalNAc y Neu5AC fueron los que mas lesiones evidenciaron (fig. 13).

EJEMPLO 7: Ensayos *in vivo* para evaluar el efecto inhibitorio de la mezcla de azúcares sobre la adherencia de las bacterias

Se elabora una mezcla con los carbohidratos que presentaron el mayor efecto inhibitorio, según el ejemplo anterior, y se hacen ensayos *in vivo* similares a los descritos en el ejemplo 5, donde se incluye un grupo tratado con cada bacteria más la mezcla de carbohidratos y un grupo control de la mezcla de carbohidratos. Adicionalmente se determinó el porcentaje de adherencia de las bacterias al epitelio por medio de la técnica de inmunohistoquímica (IIP).

B. bronchiseptica:

La mezcla glicoinhibidora de la adherencia para esta bacteria contiene GlcNAc y AMetGlc.

Ninguno de los animales tratados con *B. bronchiseptica* más la mezcla de carbohidratos manifestó signos clínicos.

No se reaisló *B. bronchiseptica* de ningún pulmón de los conejos tratados con *B. bronchiseptica* más la mezcla de carbohidratos.

A la necropsia todos los conejos tratados con *B. bronchiseptica* más la mezcla de carbohidratos presentaron pulmones de apariencia normal.

A la evaluación microscópica se encontró una disminución significativa ($p < 0.05$) en la severidad de engrosamiento de septos y presencia de detritus en la luz bronquiolar en pulmón (fig. 16 y 19) y de pérdida de cilias en septo nasal (fig. 14) frente a aquellos animales tratados con los azúcares individuales.

De acuerdo con la técnica de IIP, tanto para cornete nasal como para pulmón, no hubo marcación en los animales tratados con *B. bronchiseptica* más la mezcla de carbohidratos y hubo una marcación moderada en los animales control positivo.

P. multocida:

De acuerdo con los resultados en los experimentos que evaluaban el efecto de carbohidratos individuales sobre la adherencia de *P. multocida* al epitelio respiratorio, se decidió hacer una mezcla con aquellos que inhibieron significativamente los signos clínicos y las lesiones macro y microscópicas los cuales fueron GlcNAc, AMetGlc y AmeMan.

Este experimento demostró que el tratamiento en animales inoculados con *P. multocida* más la mezcla de carbohidratos disminuye aún más la presentación de signos clínicos, el reaislamiento microbiológico y la expresión de cambios macros y microscópicos ($p < 0.05$) (fig. 15, 17 y 21).

De acuerdo con la técnica de IIP hubo una marcación leve a moderada en los animales control positivo; los animales retados con *P. multocida* más la mezcla de carbohidratos no mostraron marcación alguna en pulmones y solo fue leve en cornetes nasales.

Reivindicaciones

1. Una sustancia que inhibe la adherencia de bacterias que afectan el tracto respiratorio de mamíferos CARACTERIZADA PORQUE comprende una mezcla de al menos dos de los siguientes carbohidratos: N- acetil glucosamina (30% - 50%), Alfa metil glucósido (30% - 50%), Alfa metilmanósido (30% - 50%).
2. La sustancia que inhibe la adhesión de bacterias que afectan el tracto respiratorio de mamíferos de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE para inhibir la adherencia de *B. bronchiseptica* la mezcla comprende N- acetil glucosamina y Alfa metil glucósido.
3. La sustancia que inhibe la adhesión de bacterias que afectan el tracto respiratorio de mamíferos de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE para inhibir la adherencia de *P. multocida* la mezcla comprende N- acetil glucosamina, Alfa metil glucósido y Alfa metilmanósido.
4. La sustancia que inhibe la adhesión de bacterias que afectan el tracto respiratorio de mamíferos de las reivindicaciones 2 y 3, CARACTERIZADA PORQUE la mezcla de carbohidratos va en una cantidad entre 200 y 300 µg/kg.
5. La sustancia que inhibe la adhesión de bacterias que afectan el tracto respiratorio de mamíferos de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE se presenta en un soporte con base en glicoconjugados aminoácido-carbohidrato.

Dibujos

Figura 1

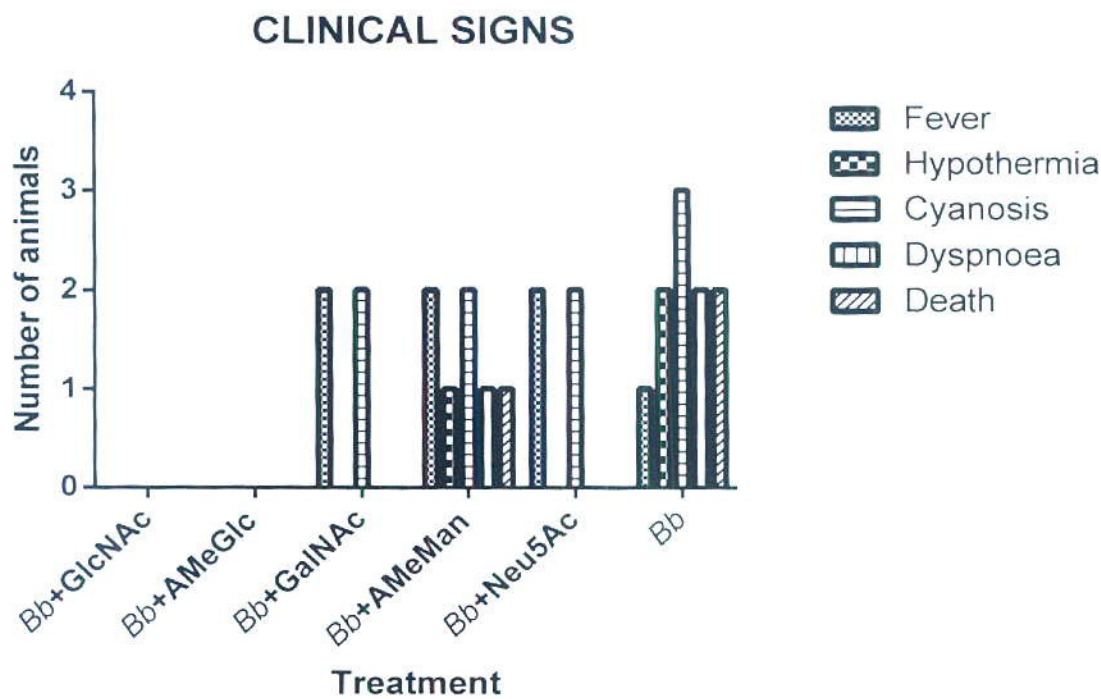


Figura 2

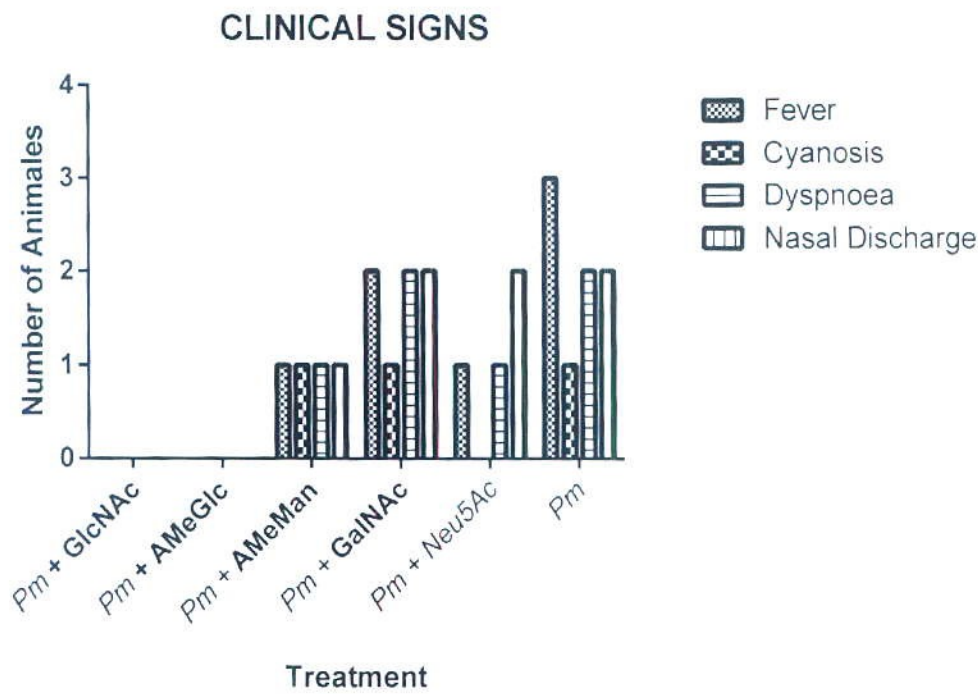


Figura 3

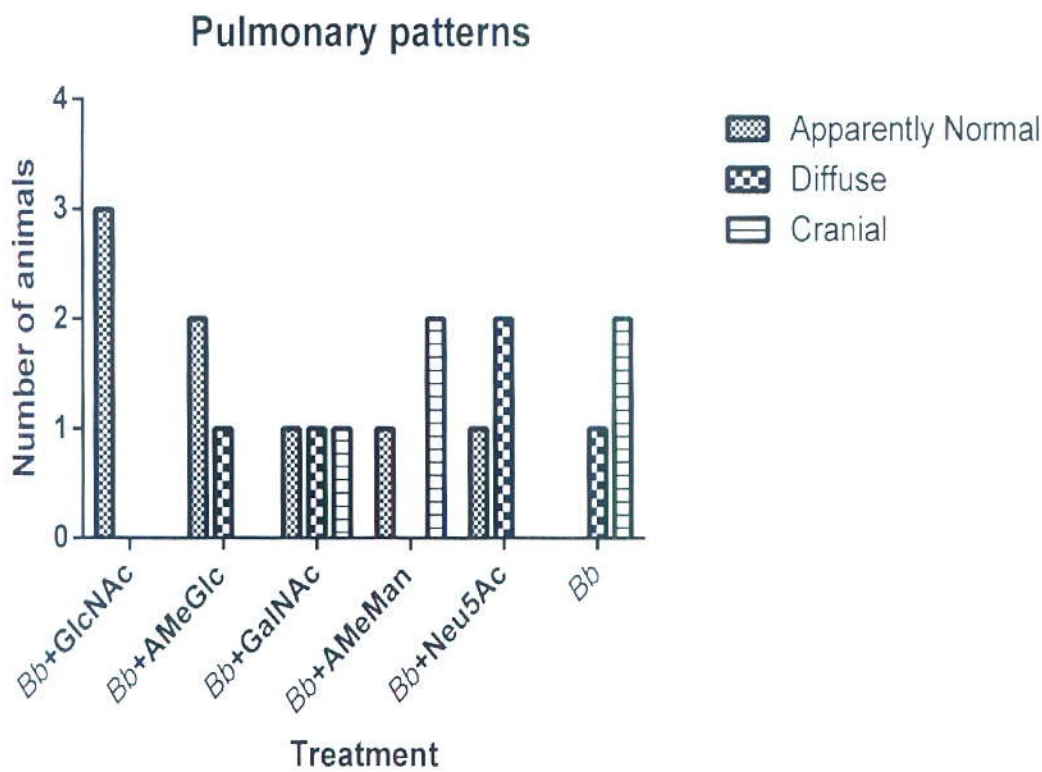


Figura 4

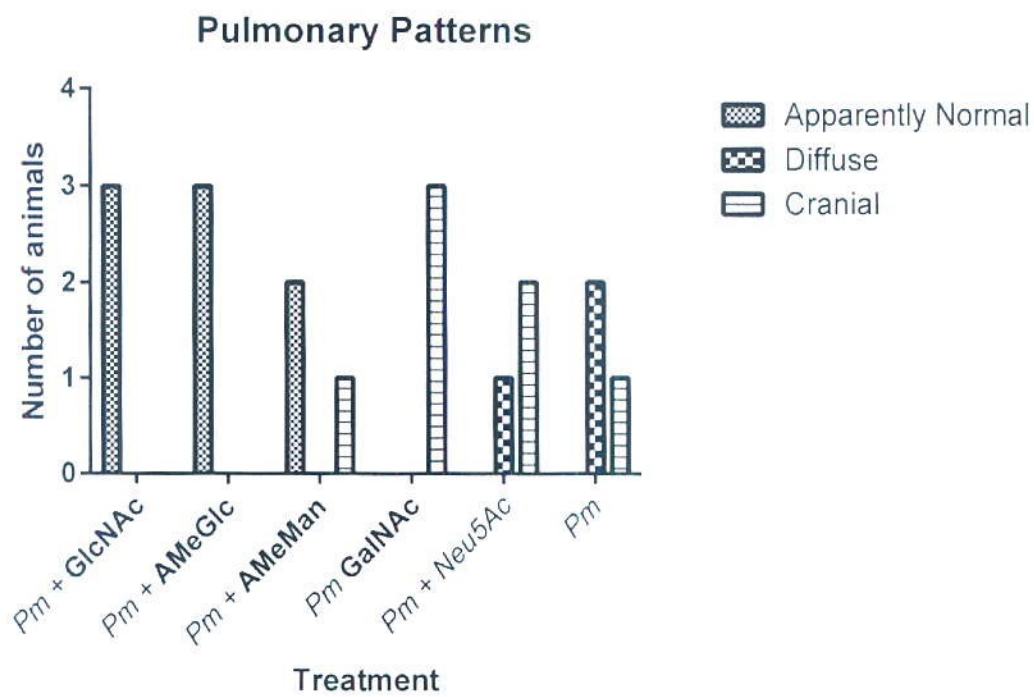


Figura 5

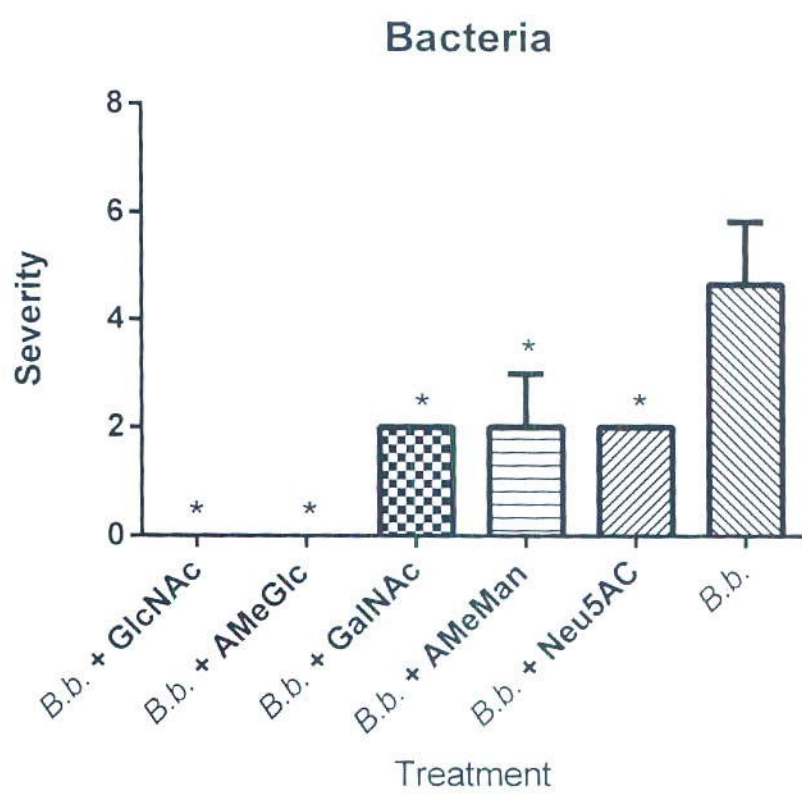


Figura 6

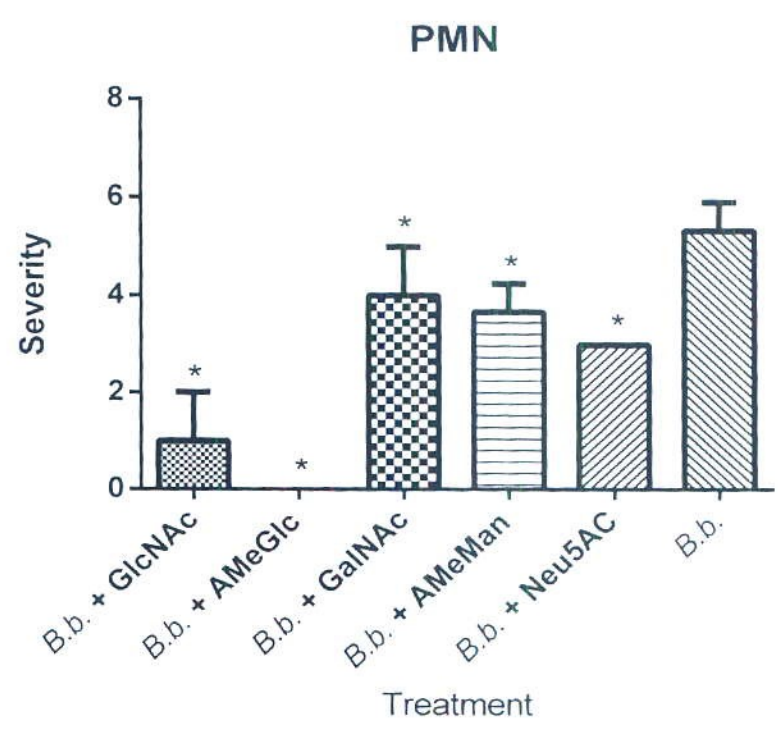


Figura 7

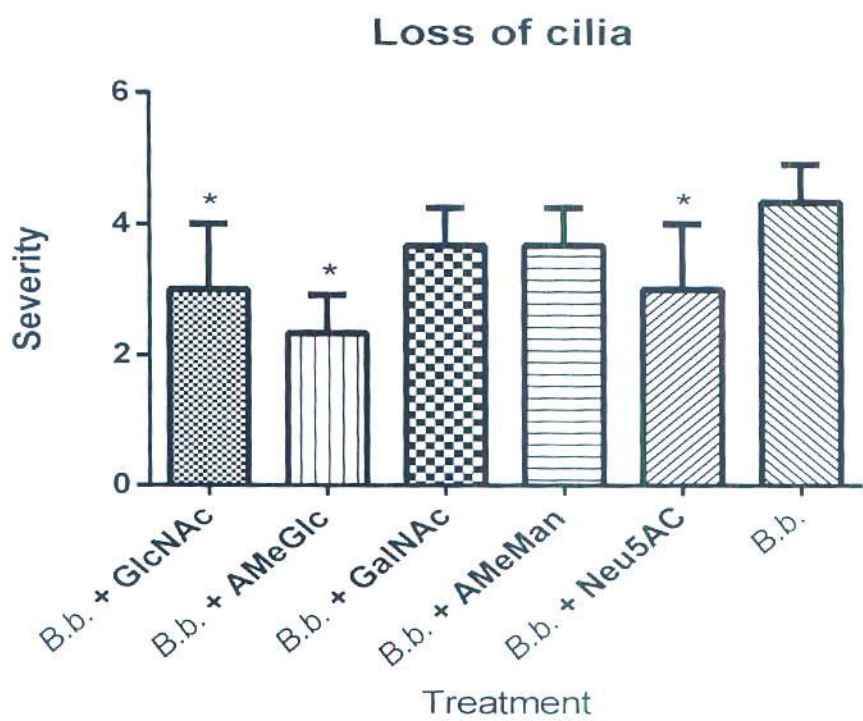


Figura 8

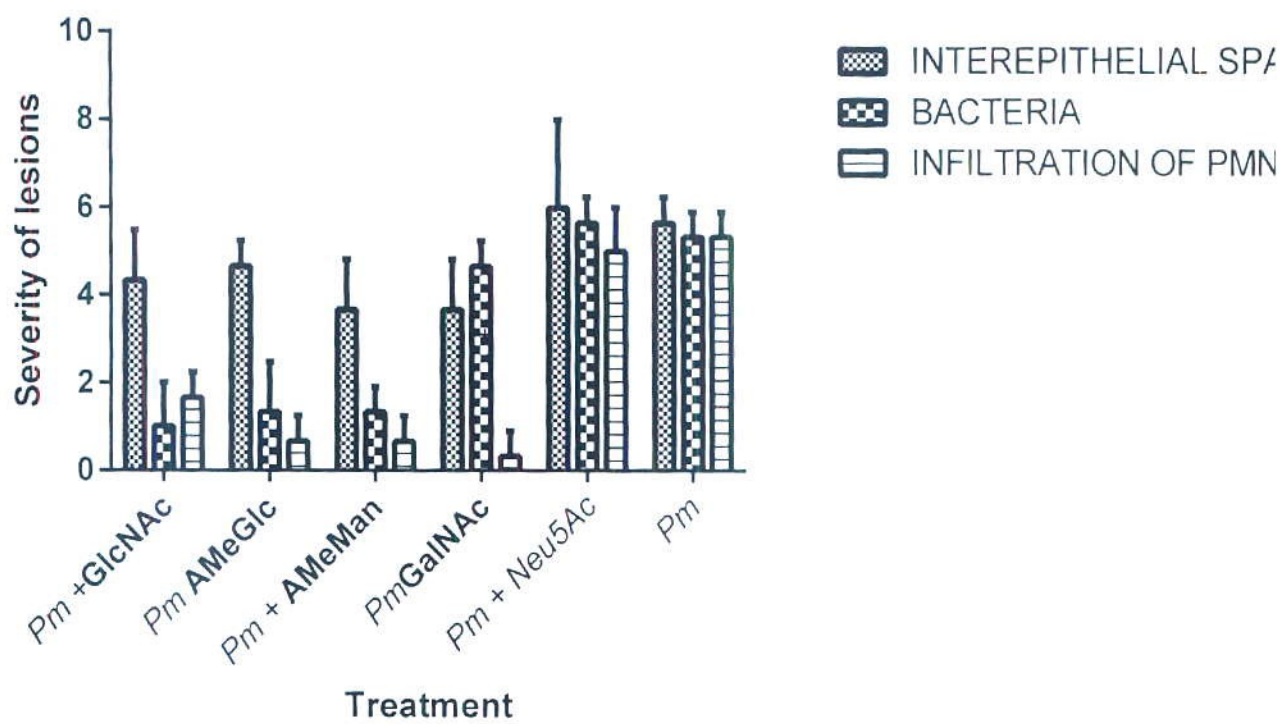


Figura 9

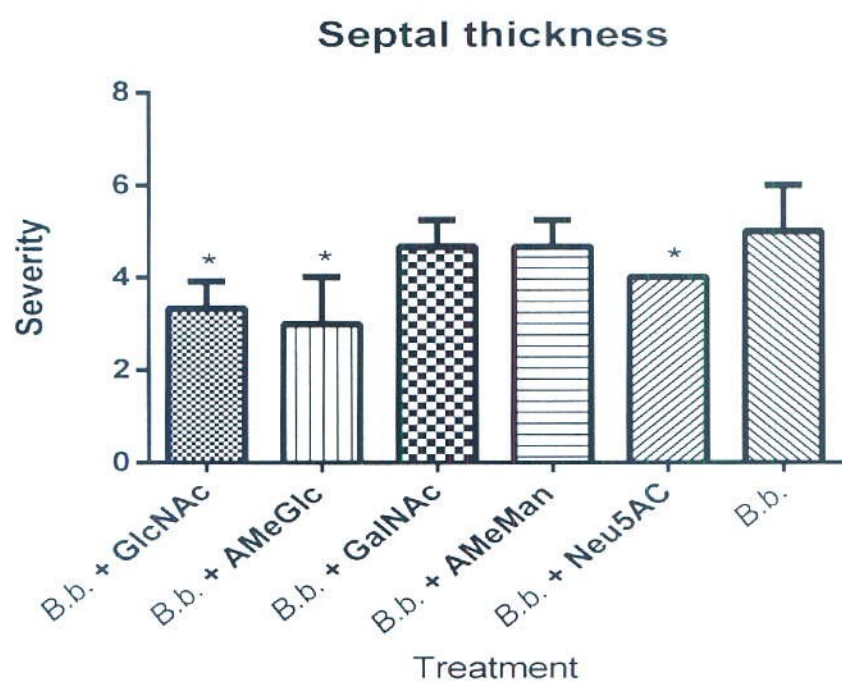


Figura 10

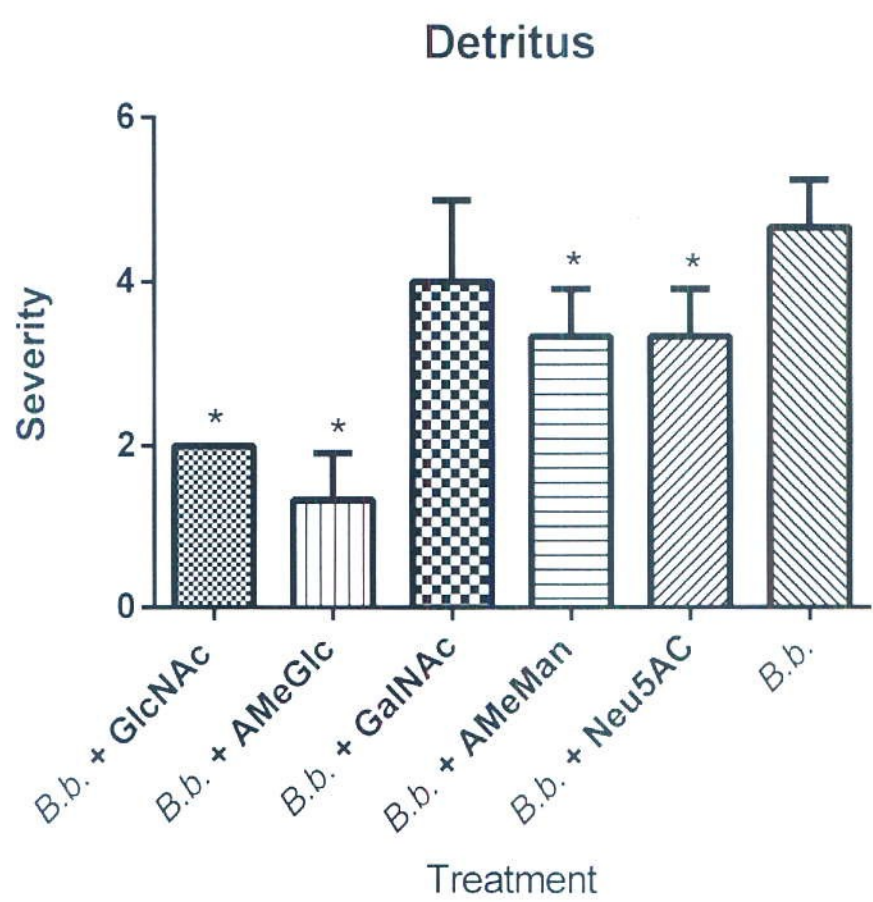


Figura 11

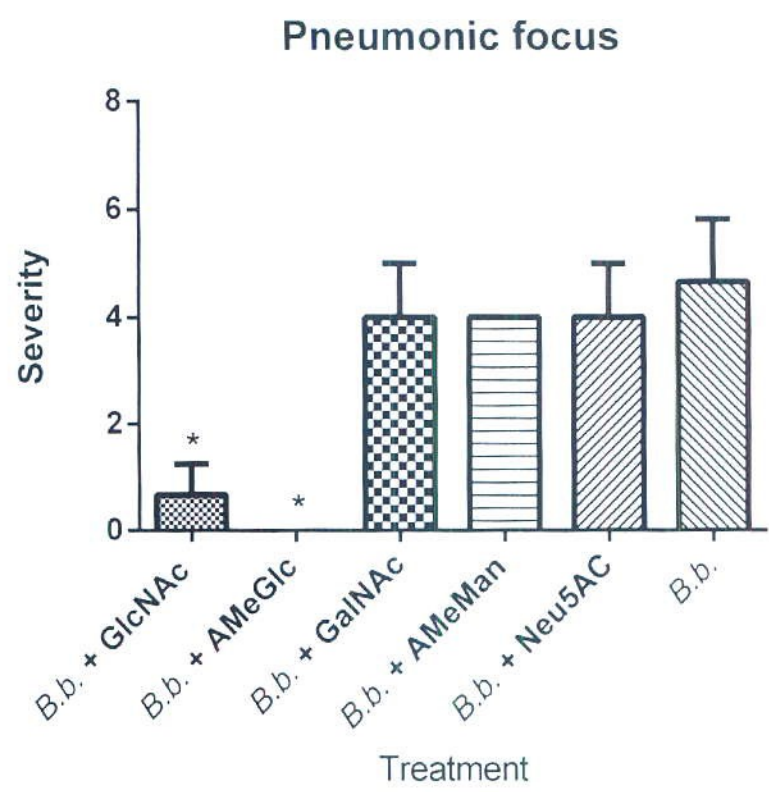


Figura 12

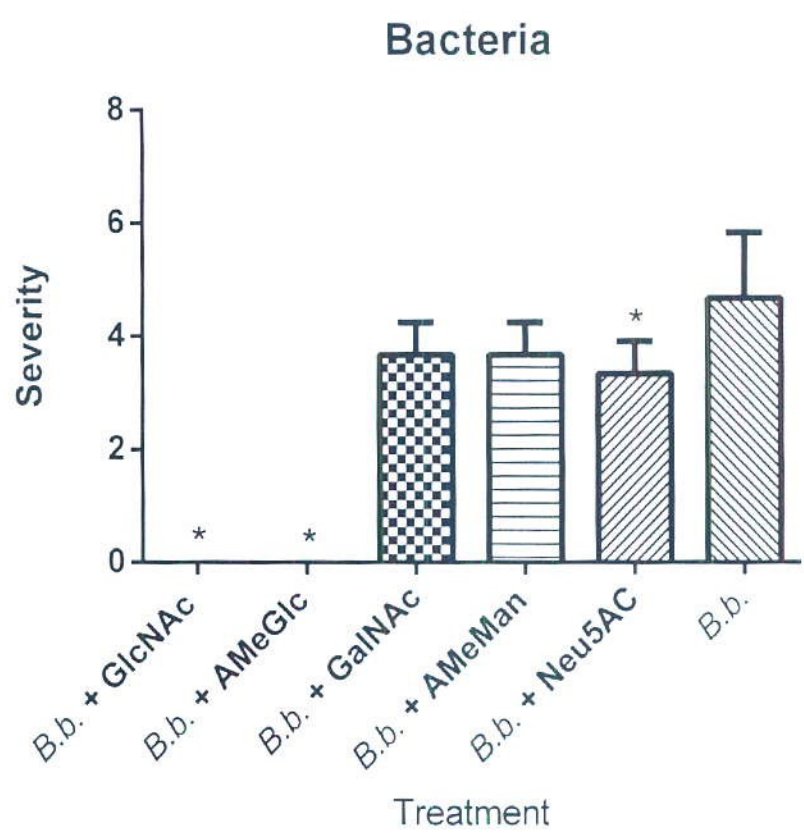


Figura 13

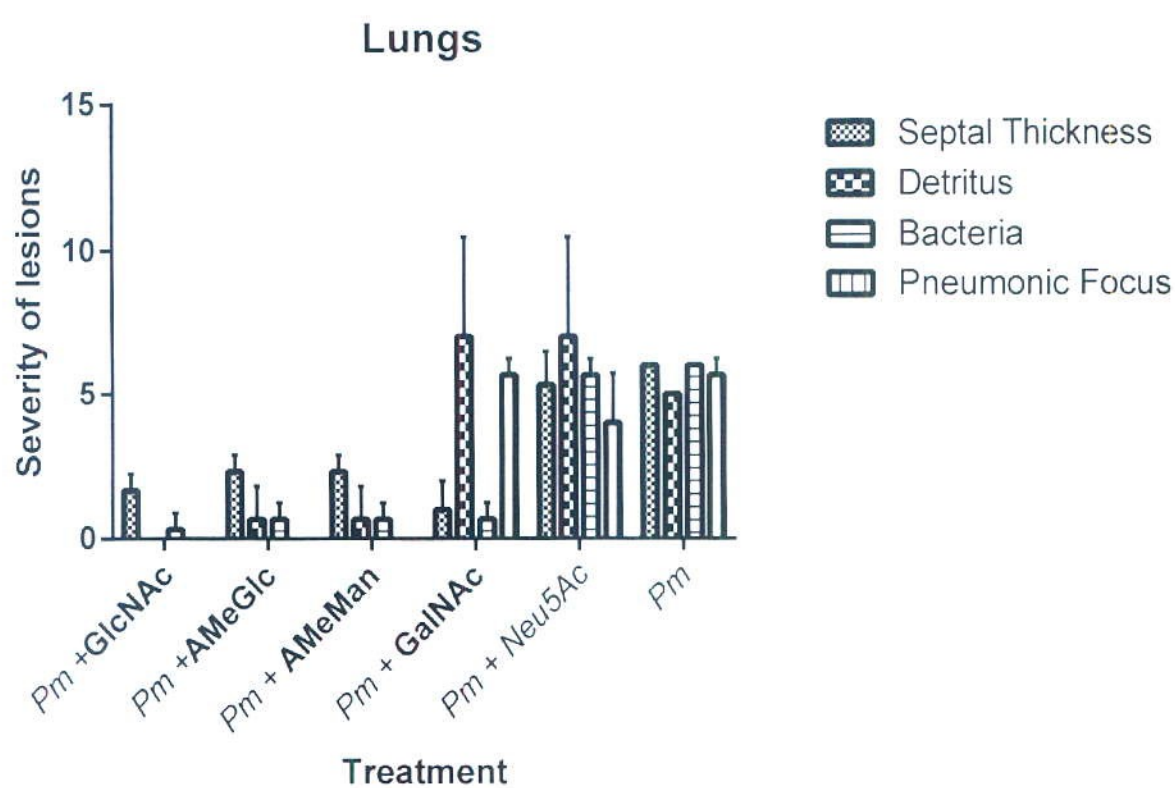


Figura 14

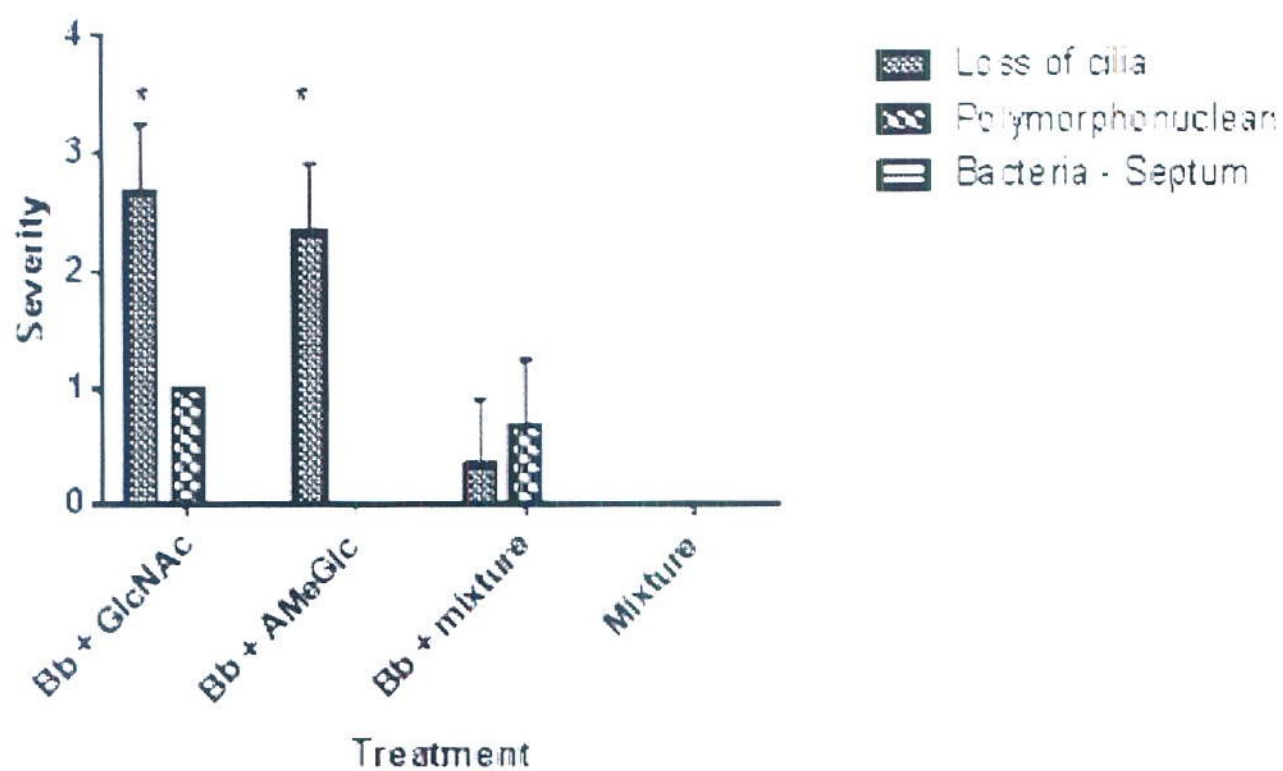


Figura 15

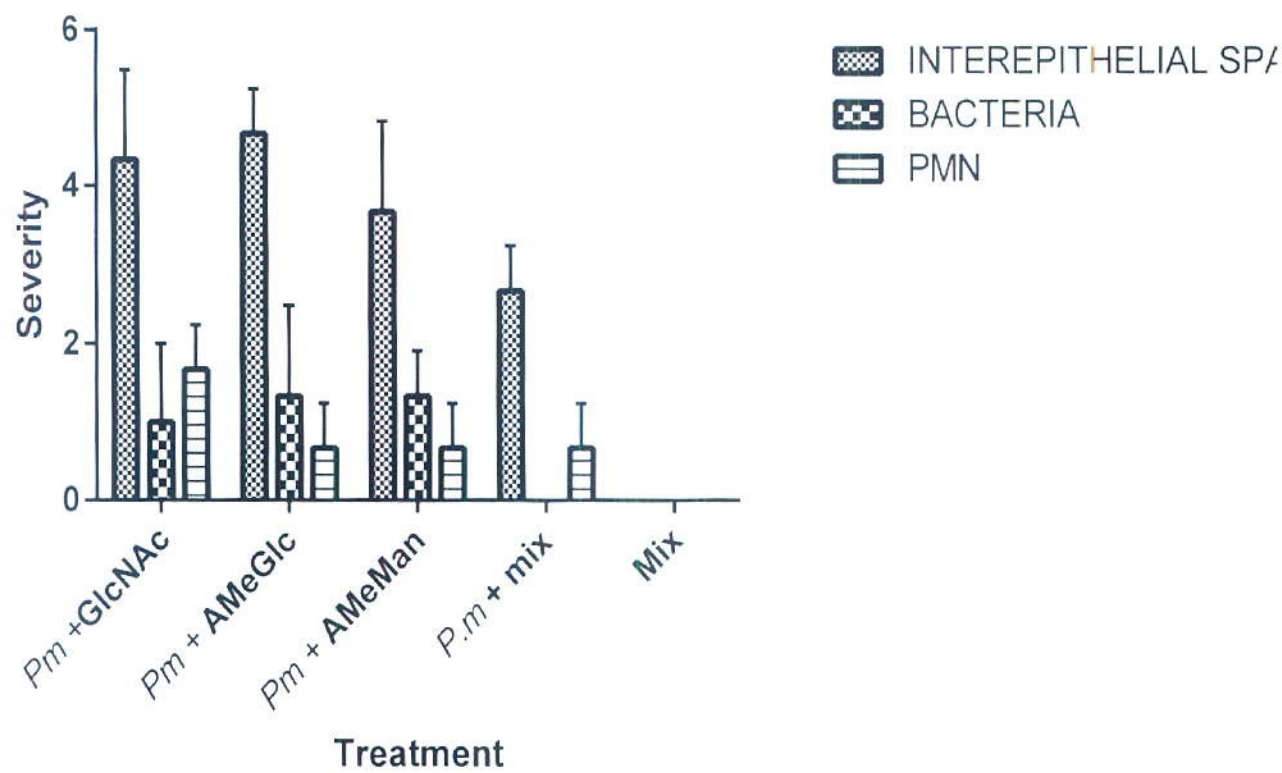


Figura 16

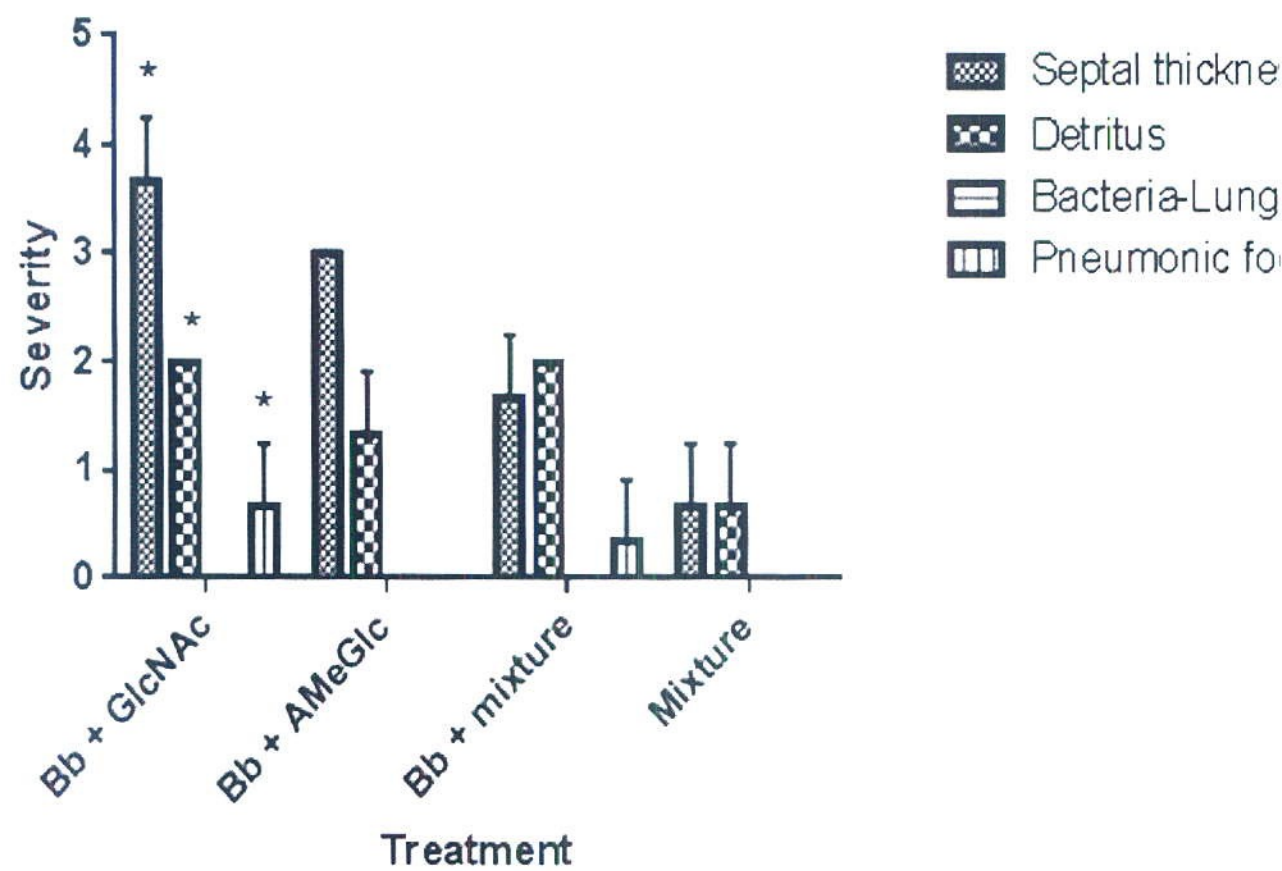


Figura 17

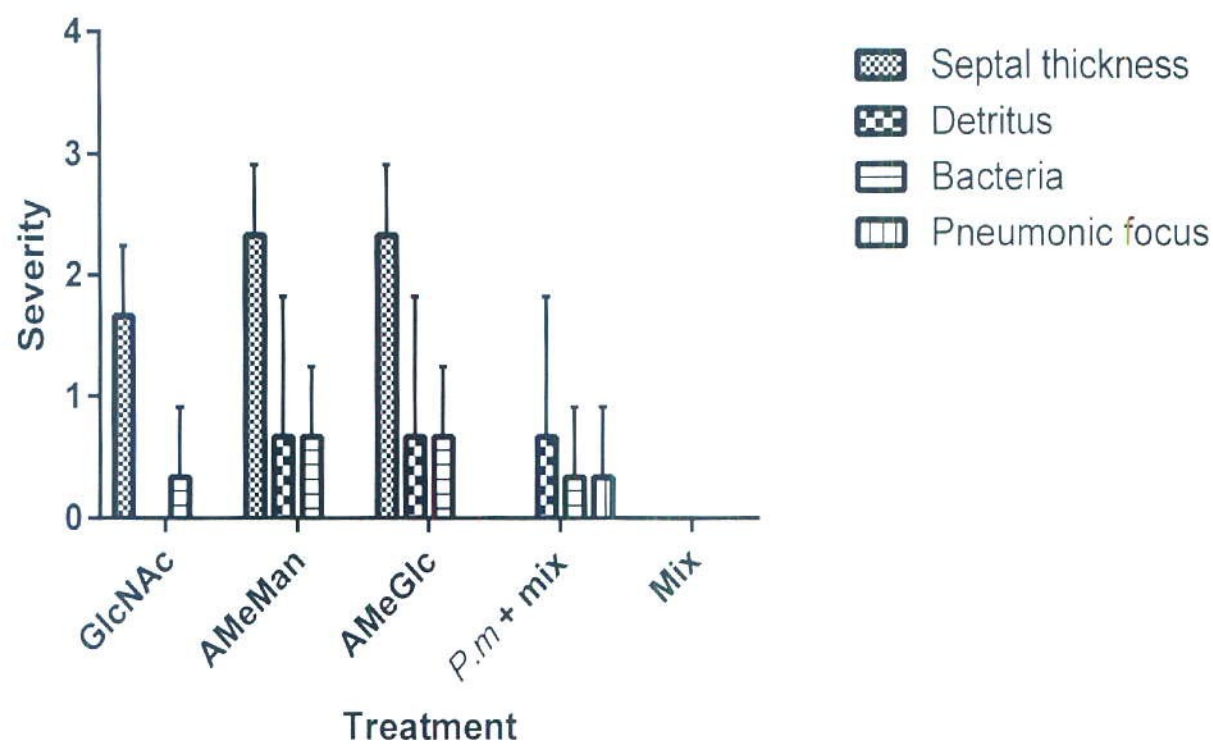


Figura 18

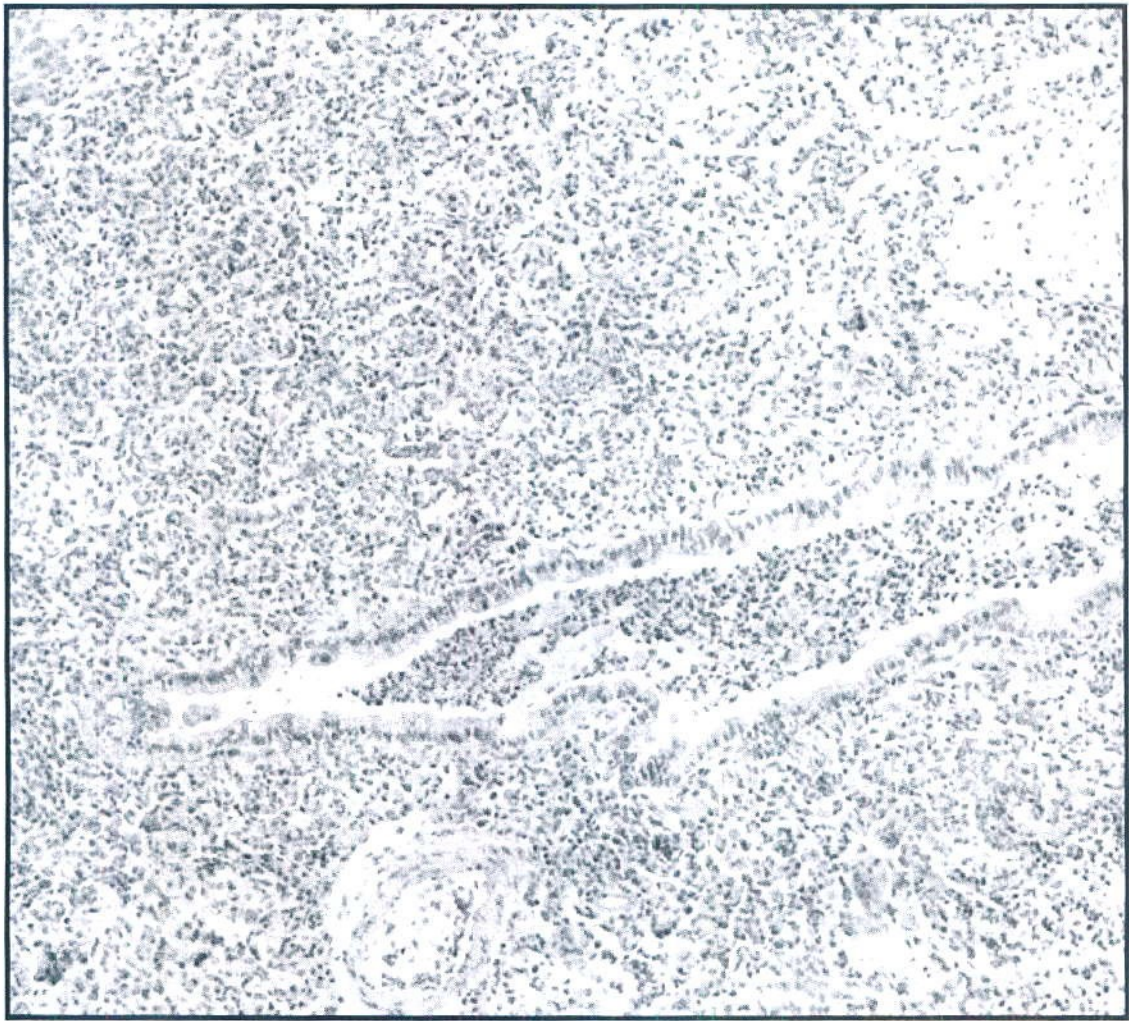


Figura 19

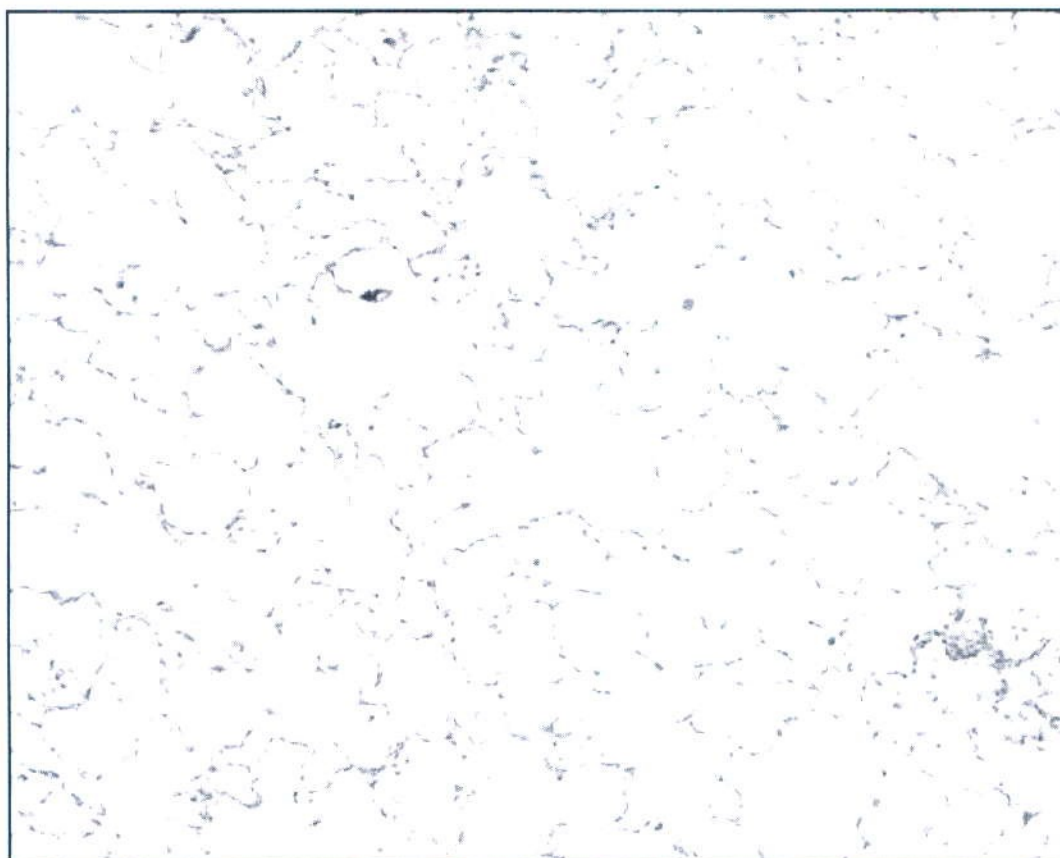


Figura 20

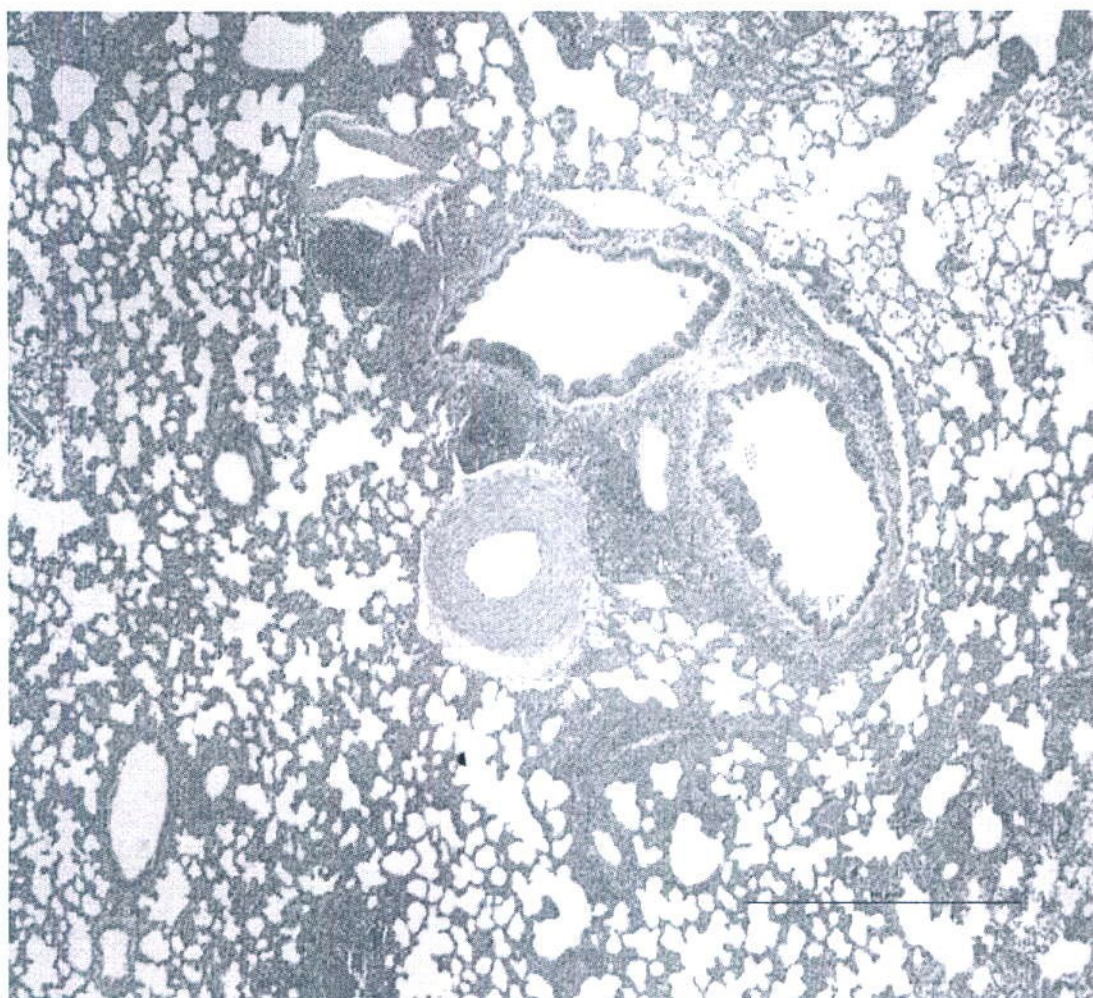
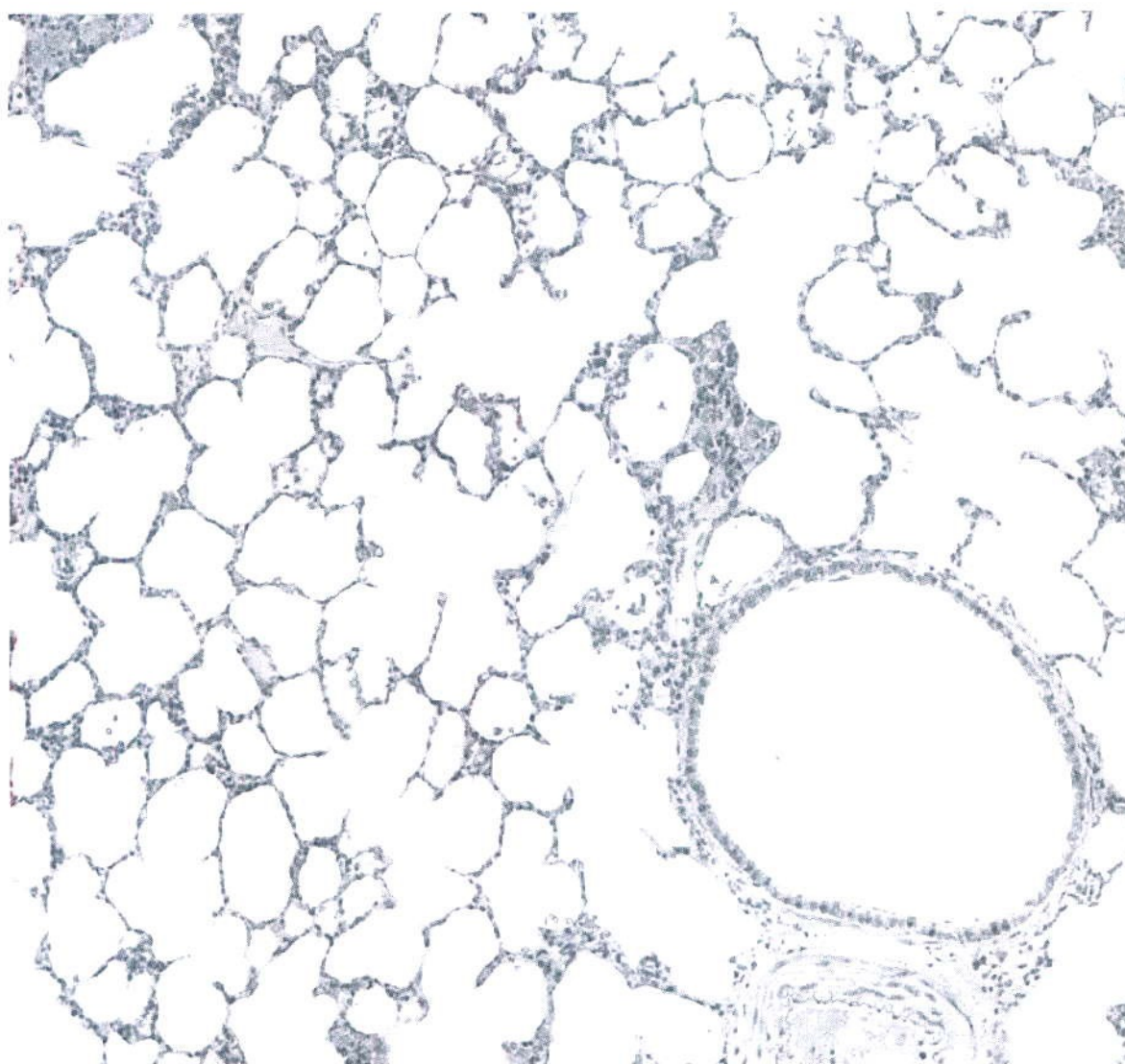


Figura 21



Resumen

La sustancia aquí reivindicada va dirigida a inhibir la adherencia de bacterias que afectan el tracto respiratorio de mamíferos. La sustancia inhibidora de la adherencia está compuesta de una mezcla de carbohidratos que se unen a las adhesinas bacterianas y/o a los receptores celulares del hospedero bloqueando la interacción bacteria- hospedero, lo que impide la adherencia bacteriana al epitelio y el desarrollo de la infección.

Referencias

1. Aktories K., Orth J.H.C., Adler B. *Pasteurella multocida: Molecular Biology, Toxins and Infection*. 2012. Springer eBooks.
2. Al-Haddawi M., Jasni S., Zamri-Saad M., Mutalib A., Zulkifli I., Son R and Sheikh-Omar A. 2000. In vitro study of *Pasteurella multocida* adhesion to trachea, lung and aorta of rabbits. *Veterinary Journal*. Vol. 159, No. 3, pp. 274-281.
3. Aland A. and Madec F. 2009. *Sustainable Animal Production: The Challenges and Potential Developments for professional farming*. Wageningen academic Publishers. The Netherlands (pp. 248), 496pp
4. Ataei S., Burchmore R., Hodgson J., Finucane A., Parton R. and Coote J. 2009. Identification of immunogenic proteins associated with protection against haemorrhagic septicaemia after vaccination of calves with a live-attenuated *aroA* derivative *Pasteurella multocida* B:2. *Research in Veterinary Science*. Vol. 87, No. 2, pp. 207-210.
5. Bavington C. and Page C. 2005. Stopping bacterial adhesion: a novel approach to treating infections. *Respiration*. Vol. 72, No. 4, pp. 335-344.
6. Shade F.J., Goodnow R.A., Johnson R.C. 1981. Intranasal vaccination of dogs with liver avirulent *Bordetella bronchiseptica*: correlation of serum agglutination titer and the formation of secretory IgA with protection against experimentally induced infectious tracheobronchitis. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 42, No. 7, pp.1130-2.
7. Brooks K. R., Raper K. C., Ward C. E., Holland B. P., C. R. Krehbiel, and Step D. L. 2011. Economic effects of bovine respiratory disease on feedlot cattle during backgrounding and finishing phases1. *The Professional Animal Scientist*. Vol. 27, pp. 195–203
8. Chalker V.J., Toomey C., Opperman S., Brooks H. W., Ibuoye M.A., Brownlie J. and Rycroft A.N. 2003. Respiratory Disease in Kennelled Dogs: Serological Responses to *Bordetella bronchiseptica* Lipopolysaccharide Do Not Correlate with Bacterial Isolation or Clinical respiratory symptoms. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. Vol. 10, No. 3, pp. 352
9. Dabo S., Confer A., Montelongo, M., York P. and Wyckoff J. 2008. Vaccination with *Pasteurella multocida* recombinant OmpA induces strong but non-protective and deleterious Th2-type immune response in mice. *Vaccine*. Vol. 26, No. 34, pp. 4345-4351.
10. Davis R., Jayappa H., Abdelmagid O.Y., Armstrong R., Sweeney D. and Lehr C. 2007. Comparison of the mucosal immune response in dogs vaccinated with either an intranasal avirulent live culture or a subcutaneous antigen extract vaccine of *Bordetella bronchiseptica*. *Veterinary Therapeutics*. 2007. Vol. 8. No. 1, pp. 32-40.
11. Davies J. and Davies D. *Origins and Evolution of Antibiotic Resistance*. 2010. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* Vol. 74, No. 3, pp. 417-433

12. Deeb B.J., DiGiacomo R.F., Bernard B.I. and Silbernagel S.M. 1990. *Pasteurella multocida* and *Bordetella bronchiseptica* infections in rabbits. *Journal of Clinical Microbiology*. Vol. 28, No. 1, pp. 70-75
13. DiGiacomo R.F., Xu Y.M., Allen V., Hinton M.H. and Pearson G.R. 1991. Naturally acquired *Pasteurella multocida* infection in rabbits: clinicopathological aspects. *Canadian Journal of Veterinary Research*. Vol. 55, No.3, pp. 234–238.
14. Ellis J.A., Krakowka G.S., Dayton A.D. and Konoby C. 2002. Comparative efficacy of an injectable vaccine and an intranasal vaccine in stimulating *Bordetella bronchiseptica*-reactive antibody responses in seropositive dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 220, No. 1, pp. 43-48
15. Gopinathan L., Kirimanjeswara G.S., Wolfe D.N., Kelley M.L., Harvill E.T. 2007. Different mechanisms of vaccine-induced and infection-induced immunity to *Bordetella bronchiseptica*. *Microbes and Infection*. Vol. 9, No. 4, pp. 442-448
16. Glorioso J., Jones G., Rush H., Pentler L., Darif C. and Coward J. 1982. Adhesion of type A *Pasteurella multocida* to rabbit pharyngeal cells and its possible role in rabbit respiratory tract infections. *Infection and Immunity*. Vol. 35, No 3, pp. 1103-1109.
17. Harper M., Michael F., John M., Vinogradov E., Steen J., Dorsten L., Steen J., Turni C., Blackall P., Adler B., Cox A. and Boyce, J. 2013. *Pasteurella multocida* Heddleston serovar 3 and 4 strains share a common lipopolysaccharide biosynthesis locus but display both inter – and intrastrain lipopolysaccharide heterogeneity. *Journal of Bacteriology*. Vol. 195, No. 21, pp. 4854.
18. Hatfaludi T., Al-Hasani K., Boyce J. and Adler B. 2010. Outer membrane proteins of *Pasteurella multocida*. *Veterinary Microbiology*. Vol. 144, No. 1-2, pp.1-17.
19. Horiguchi Y. Swine atrophic rhinitis caused by *Pasteurella multocida* toxin and *Bordetella dermonecrotic* toxin. 2012. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Vol. 361, pp. 113-129
20. Idanpaan-Heikkilä I., Simón P., Zopf, D., Vullo T., Cahill P., Sokol K. and Tuomanen E. 1997. Oligosaccharides interfere with the establishment and progression of experimental *Pneumococcal* pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. Vol. 176, No. 3; pp.704:712.
21. Jacobs A.A., Chalmers W.S., Pasman J., van Vugt F., Cuenen L.H. 1993. Feline bordetellosis: challenge and vaccine studies. *The Veterinary Record*. Vol. 133, No. 11, pp. 260-263
22. Jacobs A.A., Theelen R.P., Jaspers R., Horspool L.J., Sutton D., Bergman J.G. and Paul G. 2005. Protection of dogs for 13 months against *Bordetella bronchiseptica* and canine parainfluenza virus with a modified live vaccine *The Veterinary Record*. Vol. 157. No. 1, pp. 19-23
23. Jacques M. and Foiry B. 1987. Electron microscopic visualization of capsular material of *Pasteurella multocida* types A and D labeled with polycationic ferritin. *Journal of Bacteriology*. Vol. 169, No. 8, pp. 3470-3472.
24. Jacques M., Goy G. and Mittal K. 1988. Hemagglutinating properties of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Canadian Journal Microbiol.* Vol. 34, No. 9, pp. 1046-1049.

25. Jaramillo J., Diaz F., Hernández P., Debray H., Trigo F., Mendoza G. and Zenteno E. 2000. Purification and characterization of an adhesin from *Pasteurella haemolytica*. *Glycobiology*. Vol. 10, No. 1, pp. 31-37.
26. Kang M.L., Kang S.G., Jiang H.L., Shin S.W., Lee D.Y., Ahn J.M., Rayamahji N., Park I.K., Shin S.J., Cho C.S. and Yoo H.S. 2006. In vivo induction of mucosal immune responses by intranasal administration of chitosan microspheres containing *Bordetella bronchiseptica* DNT. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 63, No. 2, pp. 215-220
27. Katsuda K., Hoshino K., Ueno Y., Kohmoto M. and Mikami O. 2013. Virulence genes and antimicrobial susceptibility in *Pasteurella multocida* isolates from calves. *Veterinary Microbiology*. Vol. 167, No. 3-4, pp. 737-741.
28. Mann P., Goebel E., Barbarich J., Pillone M., Kennett M. and Harvill E. 2007. Use of a genetically defined double mutant strain of *Bordetella bronchiseptica* lacking adenylate cyclase and type III secretion as a live vaccine. *Infection and Immunity* Vol. 75, No. 7, pp. 3665-3672.
29. Menozzi F.D., Mutombo R., Renauld G., Gantiez C., Hannah J.H., Leininger E., Brennan M.J. and Loch C. 1994. Heparin-inhibitable lectin activity of the filamentous hemagglutinin adhesin of *Bordetella pertussis*. *Infection and Immunity*. Vol. 62, No. 3, pp. 769-778.
30. Novotny P., Kobisch M., Cownley K., Chubb A P, and Montaraz J.A. 1985. Evaluation of *Bordetella bronchiseptica* vaccines in specific-pathogen-free piglets with bacterial cell surface antigens in enzyme-linked immunosorbent assay. *Infection and Immunity*. Vol. 50, No. 1, pp. 190–198.
31. Pistole T. 1981. Interaction of bacteria and fungi with lectins and lectin-like substance. *Annual Review of Microbiology*. Vol. 35, pp. 85-112.
32. Plotkin B.J. and Bemis D.A. 1984. Adherence of *Bordetella bronchiseptica* to hamster lung fibroblasts. *Infection and Immunity*. Vol. 46, No. 3, pp. 697-702.
33. Praveena P., Periasamy S., Kumar A. and Sing N. 2010. Cytokine profiles, apoptosis and pathology of experimental *Pasteurella multocida* serotype A1 infection in mice. *Research in Veterinary Science*. Vol. 89, No. 3, pp. 332-339.
34. Robertson J. F., Wilson D. and. Smith W. J. 1990. Atrophic rhinitis: the influence of the aerial environment. *Animal Production*. Vol. 50, No. 1, pp. 173-182.
35. Ruffolo, C., Tennent, J., Michaiski, W. and Adler, B. 1997. Identification, purification and characterization of the type 4 fimbriae of *Pasteurella multocida*. *Infection and Immunity*. Vol. 65, No. 1, pp. 339-343.
36. Schulz B.S., Kurz S., Weber K., Balzer H.J. and Hartmann K. 2014. Detection of respiratory viruses and *Bordetella bronchiseptica* in dogs with acute respiratory tract infections. *Veterinary Journal*. Vol. 201, No. 3, pp. 365-369.
37. Shina A, Hart C.A., Stenton M.D., Dawson S., Mccracken C.M., Binns S.H., Gaskell R.M. and Winstanley C. 2002. Distribution of fim3 and flaA TTGE sequence types amongst isolates of

Bordetella bronchiseptica from different host animals. *Journal of Medical Microbiology*. Vol. 51, No. 7, pp. 557–563

38. Smith I.M., Baskerville A.J., Brothwell E. and Oliphant J. 1982. Immunogenicity of killed *Bordetella bronchiseptica* vaccines in the mouse. *Research in Veterinary Science*. Vol. 32, No. 22, pp. 48-52.

39. Snowden G.D., Van Vleck L.D., Cundiff L.V. and Bennett G.L. 2006. Bovine respiratory disease in feedlot cattle: Environmental, genetic, and economic factors. *Journal of Animal Science*. Vol. 84, No. 8, pp. 1999-2008.

40. Tuomanen, E., Towbin H., Rosenfelder G., Braun D., Larson G., Hansson G.C., and Hill R. 1988. Receptor analogs and monoclonal antibodies that inhibit adherence of *Bordetella pertussis* to human ciliated respiratory epithelial cells. *Journal of Experimental Medicine*. Vol. 168, no. 1, pp. 267-

41. USDA APHIS. 2000. VS/i,III,15.

42. USDA. National Agricultural Statistics Service. 2011. Cattle Death Loss. 5, 10, 12.

43. Zhao Z., Xue Y., Wang C., Ding K., Wu B., He Q., Cheng X. and Chen H. 2011. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella bronchiseptica* isolates from pigs with respiratory diseases on farms in China. *Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 73, No. 1, pp.103-106. A

44. Zhao Z., Wang C., Xue Y., Tang X., Wu B., Cheng X., He Q., Chen H. 2011. The occurrence of *Bordetella bronchiseptica* in pigs with clinical respiratory disease. *Veterinary Journal*. Vol.188, No. 3, pp. 337-340. B

DECLARACIÓN DE CESIÓN DE DERECHOS DE INVENTOR

Nosotros, los abajo firmantes, Carlos Arturo Iregui, María del Pilar Patiño y Carolina Gallego, ciudadanos colombianos domiciliados en la ciudad de Bogotá, por el presente documento declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención titulada "SUSTANCIA INHIBIDORA DE LA ADHESIÓN DE BACTERIAS QUE AFECTAN EL TRACTO RESPIRATORIO DE MAMÍFEROS" y que cedemos en plena propiedad y sin reserva ni limitación alguna, todos nuestros derechos sobre la misma a favor de la UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA domiciliada en la Carrera 45 No. 26 – 85, Bogotá, D.C., Colombia, quien podrá solicitar y obtener a su nombre, la respectiva Patente de Invención en los territorios que la Universidad considere pertinentes.

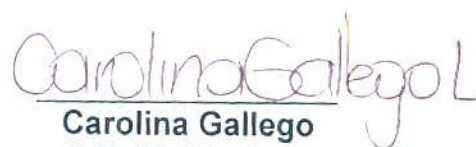
Para constancia firmamos hoy 18 DIC. 2015 en la ciudad de Bogotá, D.C., Colombia.



Carlos Arturo Iregui
C.C. 19.245.919

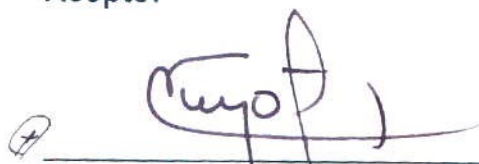


María del Pilar Patiño
C.C. 42.158.346



Carolina Gallego
C.C. 52.334.857

Acepto:



Diego Fernando Hernández Losada
C.C. 16.267.500 de Palmira (Valle)
Universidad Nacional de Colombia





UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

RECTORIA

RESOLUCIÓN NÚMERO 265 DEL 01 ABR 2013

"Por la cual se comisiona al profesor **DIEGO FERNANDO HERNÁNDEZ LOSADA** en el cargo de Vicerrector de Sede 0160-17 LNR, adscrito a la Vicerrectoría de la Sede Bogotá"

EL RECTOR DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

En uso de sus atribuciones legales y estatutarias, y,

CONSIDERANDO

Que de conformidad con lo establecido en el artículo 6 del Acuerdo N°24 de 2007, expedido por el Consejo Superior Universitario, el docente de carrera se encuentra en comisión interna para el ejercicio de un cargo académico – administrativo cuando haya sido designado por la autoridad competente para desempeñar un cargo académico administrativo o directivo de aquellos establecidos por el Consejo Superior Universitario en una Facultad, Centro o Instituto, en las Sedes, Sedes de Presencia Nacional o en el Nivel Nacional de la Universidad. En el evento en que un docente se encuentre en esta situación, podrá escoger entre la remuneración del cargo o la que le corresponda como docente, o se le podrán asignar las bonificaciones o estímulos que la autoridad competente haya previsto para estos casos.

RESUELVE :

ARTÍCULO PRIMERO.- Comisionar a partir de la fecha de posesión al profesor **DIEGO FERNANDO HERNÁNDEZ LOSADA**, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16,267,500 expedida en Palmira en el cargo de Vicerrector de Sede 0160-17 LNR, adscrito a la Vicerrectoría de la Sede Bogotá, con una asignación básica mensual de \$4.965.292 y gastos de representación de \$4.731.634, de conformidad con los considerandos de la presente resolución.

PARÁGRAFO.- El profesor **DIEGO FERNANDO HERNÁNDEZ LOSADA** es titular del cargo Profesor Asociado en dedicación Exclusiva, adscrito al Departamento de Ingeniería de Sistemas e Industrial de la Facultad de Ingeniería de la Sede Bogotá.

ARTÍCULO SEGUNDO.- Remítase copia de la presente resolución a Facultad de Ingeniería de la Sede Bogotá, a la Vicerrectoría de la Sede Bogotá, y a la Dirección Nacional de Talento Humano.

ARTÍCULO TERCERO.- La presente Resolución rige a partir de la fecha de expedición.

COMUNIQUESE Y CÚMPLASE.

Dada en Bogotá D.C.

01 ABR 2013


IGNACIO MANTILLA PRADA
Rector



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Dirección Nacional de Personal

ACTA DE POSESIÓN: 082

FECHA: 1 DE ABRIL DE 2013

EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, D.C., EL DÍA 1 DE ABRIL DE 2013 Y DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 40 DE LA RESOLUCIÓN 040 DE 2001, SE PRESENTÓ A LA RECTORIA, EL PROFESOR DIEGO FERNANDO HERNÁNDEZ LOSADA CON EL OBJETO DE TOMAR POSESIÓN DEL CARGO DE VICERRECTOR DE SEDE 0160-17 LNR ADSCRITO A LA SEDE BOGOTÁ PARA EL CUAL FUE COMISIONADO MEDIANTE RESOLUCIÓN DE RECTORÍA N° 265 DE FECHA 1 DE ABRIL DE 2013, CON UNA ASIGNACIÓN BÁSICA MENSUAL DE \$4.965.292 Y GASTOS DE REPRESENTACIÓN DE \$4.731.634.

PERIODO DE LA COMISIÓN: DESDE EL 1 DE ABRIL DE 2013

EL POSESIONADO PRESENTÓ CÉDULA DE CIUDADANÍA N° 16,267,500 EXPEDIDA EN PALMIRA. ASÍ MISMO JURÓ CUMPLIR CON LA LEY, LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA Y CON LAS FUNCIONES Y DEBERES DEL CARGO.

PARA CONSTANCIA SE FIRMA LA PRESENTE ACTA POR LA DIRECTORA NACIONAL DE PERSONAL Y EL POSESIONADO.

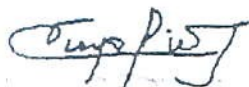
ALBA ESTHER VILLAMIL OCAMPO
Directora Nacional de Talento Humano

Maria B

DIEGO FERNANDO HERNÁNDEZ LOSADA

REPUBLICA DE COLOMBIA
IDENTIFICACION PERSONAL
CEDULA DE CIUDADANIA

NUMERO **16.267.500**
HERNANDEZ LOSADA
APELLIDOS
DIEGO FERNANDO
NOMBRES


FIRMA



INDICE DERECHO

FECHA DE NACIMIENTO **27-JUN-1961**
PALMIRA
(VALLE)

LUGAR DE NACIMIENTO

1.76

A+

M

ESTATURA

G.S. RH

SEXO

27-JUN-1980 PALMIRA

FECHA Y LUGAR DE EXPEDICION *San José, 24 de Junio de 1980*
REGISTRADOR NACIONAL
CARLOS ARIEL SANCHEZ TORRES



A-1500150-00371671-M-0016267500-20120429

0029756458A 1

1481821760

Bogotá, D. C. Octubre 16 de 2015



Señores,
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Calle 28 No 13ª-15 Piso 17.

Asunto: Poder para la solicitud y trámite de registro de la patente de Invención "*Sustancia inhibidora de la adhesión de bacterias que afectan el tracto respiratorio de mamíferos*".

DIEGO FERNANDO HERNÁNDEZ LOSADA, domiciliado en la ciudad de Bogotá identificado con cédula de ciudadanía No. 16.267.500 de Palmira (Valle), actuando como Vicerrector de Sede Bogotá de la **UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**, con NIT **899.999.063 – 3**, competente para la materia en concordancia con el parágrafo del artículo 04 numeral 4, del Manual de Convenios y Contratos adoptado mediante Resolución de Rectoría No. 1551 del 19 de diciembre de 2014 y el artículo 50 del Acuerdo CSU 184 de 2015, por medio del presente documento, confiero poder especial a la Abogada **LAURA MARCELA MANZANO JIMÉNEZ**, identificada con cédula de ciudadanía No. 1.091.666.812 de Ocaña, tarjeta profesional No. 248.536 del C.S.J., con domicilio en la ciudad de Bogotá, para que presente la solicitud de examen de patentabilidad y todo los trámites requeridos para la obtención de la patente de invención titulada: "**Sustancia inhibidora de la adhesión de bacterias que afectan el tracto respiratorio de mamíferos**".

En consecuencia, la apoderada queda facultada para realizar ante las autoridades administrativas todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado, como son: Elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, reposiciones y apelaciones, presentar observaciones, oposiciones, reclamos, responder observaciones y/o oposiciones y/o cancelaciones; solicitar renovaciones, modificaciones, afectaciones, recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, enmendar solicitudes, percibir para oponerse y protestar contra cualesquiera solicitudes, que a juicio de la apoderada pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar el derecho del mandante. Al mandatario se le otorga autorización para contestar todos los reclamos presentados ante autoridades administrativas.

Atentamente,


DIEGO FERNANDO HERNÁNDEZ LOSADA
Vicerrector de Sede
CC: 16.267.500 de Palmira (Valle)

Acepto,


LAURA MARCELA MANZANO JIMÉNEZ
C.C. 1091666812 de Ocaña, Norte de Santander
T.P. No. 248.536 del C.S.J

[Handwritten signature]



NOTARIA 62

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA

Compareció ante el Notario 62 del Circulo de Bogotá
HERNANDEZ LOSADA DIEGO FERNANDO

quien exhibió C.C. 6267500
Tarjeta Profesional C.S.J

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

Bogotá, D.C. 10/11/2015

i0k0pi88i3iik8il

DOCUMENTO CONTROLADO
GORA VELGSA S.A. 52.561.007

yab

Carlos Arturo Serrano Galeano Notario 62

IDENTIFICACION Y COMPROBACION
CAROL JULIETH MEDINA GOMEZ
C.C. 1.023.920.146



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
FORMULARIO DE REDUCCIÓN DE TASAS

1. Identificación del Trámite

☒ **PATENTE DE INVENCION**

☐ **PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD**

☐ **Examen de Patentabilidad**

☐ **Tasas de Mantenimiento**

2. BENEFICIARIO

Nombre: Universidad Nacional de Colombia
Dirección: Carrera 45 No. 26-85 – Ed. Uriel Gutiérrez
Teléfono: 3165000 Ext. 18167 – 18204
Nacionalidad o Domicilio: Colombia
Ciudad: Bogotá D.C.

IDENTIFICACIÓN

☐ C.C. ☒ NIT
☐ C.E. ☐ Otro

No. NIT 899999063-3

En caso de ser una persona natural y carecer de medios económicos y por tanto lo aplique la reducción de tasas a la que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

3. Anexos

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

Universidad Nacional de Colombia

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Número 899999063-3

Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior o en su defecto prueba documental idonea

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004

Universidades públicas o privadas

☒ Universidad pública

☐ Universidad privada

Copia acta de reconocimiento institucional emitida por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en

Cámara de comercio

☐ Hoja de información complementaria

☐ Otros, especificar

Nacionalidad/País de constitución
Colombia

Dirección y domicilio del titular
Carrera 45 No. 26-85 – Ed. Uriel Gutiérrez – Oficina 515

Dirección electrónica
dirjn_nal@unal.edu.co

No. Fax
3165075

Número telefónico
3165000 Ext. 18167

4. Firma

DOLLY MONTOYA CASTAÑO

Nombre del Firmante

C.C. 41.437.894

Firma

Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

41



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 138494

Bogotá D.C., Diciembre 22 de 2015 - 11:45:12

RECIBIDO DE : UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

NI 899.999.063

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	117556	28/10/2015	79.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	128471	26/11/2015	34.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	134471	15/12/2015	1.263.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2280 25% TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	397.500.00	397.500.00
			\$397.500.00

SON: **TRESCIENTOS NOVENTA Y SIETE MIL QUINIENTOS PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-303925- -00000-0000

Fecha: 2015-12-22 12:00:53 Dep: 2020 DIR NUEVASOR
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 411 PRESENTACION Folios: 42

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

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

Diciembre 22 de 2015 - 11:45:13



No. 15-303925- -00000-0000

Fecha 2015-12-22 12:00:53 Dep 2020 DIR NUEVASCR
 Tra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
 Act 411 PRESENTACION Folios 42

42



LISTA DE CHEQUEO
 ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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