

CONVENIO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

En Buenos Aires, a los 5 días del mes de febrero de 2006, entre la Universidad Nacional de Quilmes, con domicilio en Roque Sáenz Peña 352, Bernal, Provincia de Buenos Aires, representada en este acto por el Rector Dr. Daniel Gomez, por un lado, y ROMIKIN S.A., con domicilio en Av. Libertador 1068, Piso 14, Ciudad de Buenos Aires, representada en este acto por el Dr. Hugo Sigman, en carácter de Apoderado, por el otro, acuerdan en celebrar, en base a los considerandos siguientes, el presente **CONVENIO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO** que se regirá por las siguientes cláusulas:

CONSIDERANDO:

- I) Que ROMIKIN participa y se encuentra desarrollando un proyecto para la obtención de péptidos para el tratamiento de lesiones y tumores genitourinarios asociados al virus del papiloma humano (HPV) y otras variantes tumorales.
- II) Que con la finalidad de producir y evaluar la información científica que sirva de soporte a los ensayos clínicos de los péptidos en pacientes oncológicos, ROMIKIN desea contar con los servicios de la Universidad.
- III) Que con la finalidad de producir nuevos conocimientos o desarrollos, la Universidad ha presentado a ROMIKIN nuevas propuestas para el uso de estatinas y/o azidotimidina en el tratamiento de lesiones y tumores genitourinarios asociados al HPV y otras variantes tumorales.
- IV) Que con la finalidad de producir nuevos conocimientos o desarrollos, la Universidad ha presentado a ROMIKIN nuevas propuestas para la producción de péptidos análogos de vasopresina para el tratamiento de tumores mamarios y otras variantes tumorales.
- V) Que la Universidad y ROMIKIN han venido trabajando en proyectos referidos en los considerandos II-III en el marco de un contrato celebrado en julio de 2004, y que ambas partes consideran necesario dar continuidad y ampliar el plan en curso de investigación y desarrollo, integrando los proyectos referidos en el considerando IV.
- VI) Que la celebración de este convenio se limita a su respectivo objeto sin que pueda interpretarse en modo alguno la inclusión de la Universidad en el proyecto referido en el considerando I, ni en los resultados directos o indirectos que obtengan del mismo, los que corresponderán exclusivamente a ROMIKIN.

CLÁUSULA PRIMERA. DEFINICIONES. A los fines del presente convenio, las siguientes palabras significan y/o se refieren a lo siguiente:

UNIVERSIDAD: Universidad Nacional de Quilmes

ROMIKIN: ROMIKIN S.A.

CONVENIO: significa y se refiere a los siguientes instrumentos: i) este instrumento denominado "CONVENIO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO", ii) los ANEXOS

que integran este instrumento e identificados con su denominación y iii) los ANEXOS que en el futuro se incorporen.

ANEXO: Significa y se refiere al respectivo ANEXO que se aluda y que integra el CONVENIO.

UNIDAD EJECUTORA: Laboratorio de Oncología Molecular, del Departamento de Ciencia y Tecnología, de la Universidad Nacional de Quilmes.

CLÁUSULA SEGUNDA. OBJETO. La UNIVERSIDAD a través de la UNIDAD EJECUTORA:

- A. Brindará asesoría científica a ROMIKIN, producirá y evaluará la información preclínica destinada a servir de soporte para ensayos clínicos de péptidos para el tratamiento de lesiones y tumores genitourinarios asociados al HPV y otras variantes tumorales en pacientes oncológicos. La asesoría científica se desarrollará conforme el Plan de Investigación detallado en ANEXO A.
- B. Investigará y pondrá a punto métodos de tratamiento de lesiones y tumores genitourinarios asociados al HPV y otras variantes tumorales basados en el uso de lovastatina u otras estatinas inhibidoras de la biosíntesis de colesterol y azidotimidina u otros antivirales, combinados o no a péptidos antitumorales. El proyecto se desarrollará conforme al Plan de Investigación detallado en ANEXO B.
- C. Investigará y pondrá a punto métodos de tratamiento de tumores mamarios y otras variantes tumorales basados en la producción de péptidos análogos de vasopresina. El proyecto se desarrollará conforme al Plan de Investigación detallado en ANEXO C.

CLÁUSULA TERCERA. REPRESENTANTES TÉCNICOS. La UNIVERSIDAD designa como representante técnico al Dr. Hernán G. Farina (D.N.I. 22.368.543), quien tendrá a su cargo la dirección científica de las tareas a llevarse a cabo a través de la UNIDAD EJECUTORA. ROMIKIN designa como representante técnico a la Dra. Verónica Bergerter (D.N.I. 23.780.164), quien tendrá a su cargo la relación con la UNIVERSIDAD en cuanto a los aspectos técnicos del CONVENIO.

CLÁUSULA CUARTA. OBLIGACIONES DE LA UNIVERSIDAD. La UNIVERSIDAD asume las siguientes obligaciones:

- a. Suministrar el lugar físico y los recursos profesionales y técnicos necesarios a fin de desarrollar los objetos del CONVENIO.
- b. Brindar a ROMIKIN los siguientes informes:
 - (i) PERIÓDICOS: cada 90 días (90) o –antes si se concreta o establece un resultado significativo- la UNIDAD EJECUTORA entregará a ROMIKIN un informe escrito conteniendo información clara relativa a las condiciones experimentales, análisis de resultados y conclusiones a que den lugar las investigaciones desarrolladas. Los informes se redactarán de forma tal que puedan ser auditados por profesionales idóneos con conocimiento medios de la materia;
 - (ii) FINAL: dentro de los tres (3) días hábiles siguientes a la fecha fijada para la finalización del CONVENIO o de la fecha en que concluyera por cualquier

causa, la UNIDAD EJECUTORA entregará un informe final completo sobre las tareas en curso;

CLÁUSULA QUINTA. OBLIGACIONES DE ROMIKIN. ROMIKIN asume la obligación de suministrar lugar físico y efectuar las inversiones pertinentes en equipamiento, infraestructura, insumos, servicios tecnológicos y manejo de la propiedad intelectual según se detalla en el ANEXO D, a fin de desarrollar los objetos del CONVENIO. Asimismo, ROMIKIN asume la obligación de abonar a la UNIVERSIDAD la suma de PESOS ochenta mil (\$80.000) o su equivalente en moneda de curso legal del país, pagaderos de la siguiente manera:

- a. PESOS ocho mil (\$8.000) a la firma del CONVENIO en concepto de overhead administrativo;
- b. La suma de PESOS veinticinco mil doscientos (\$25.200), pagaderos en dieciocho (18) cuotas iguales y consecutivas de PESOS un mil cuatrocientos (\$1.400). Cada cuota se imputará al pago de honorarios del Dr. Hernán G. Farina por asesoramiento profesional y tareas de investigación asociadas a los objetos de este convenio. La primera cuota vence el día 5 de marzo de 2006, debiendo hacerse efectivas las restantes del día uno (1) al cinco (5) de cada mes, mediante depósito en la Tesorería de la UNIVERSIDAD.
- c. La suma de PESOS dieciseis mil doscientos (\$16.200), pagaderos en dieciocho (18) cuotas iguales y consecutivas de PESOS novecientos (\$900), en concepto de aportes para personal y/o servicio técnico. La primera cuota vence el día 5 de marzo de 2006, debiendo hacerse efectivas las restantes del día uno (1) al cinco (5) de cada mes, mediante depósito en la Tesorería de la UNIVERSIDAD.
- d. La suma de PESOS treinta mil seiscientos (\$30.600), pagaderos en dieciocho (18) cuotas iguales y consecutivas de PESOS un mil setecientos (\$1.700), en concepto de aportes para mantenimiento de laboratorio y programa de experimentación. El 40% de este monto corresponde a insumos importados y se ajustará su valor de acuerdo con la variación del tipo de cambio considerando la paridad con el dólar estadounidense. La primera cuota vence el día 5 de marzo de 2006, debiendo hacerse efectivas las restantes del día uno (1) al cinco (5) de cada mes, mediante depósito en la Tesorería de la UNIVERSIDAD.

CLÁUSULA SEXTA. CONFIDENCIALIDAD. Las partes manifiestan y aceptan lo siguiente:

- a. La información obtenida será compartida por ROMIKIN y la UNIVERSIDAD y será confidencial, estando alcanzada por las previsiones de la Ley 24.766 de confidencialidad, ha sido objeto de medidas para preservar su secreto y tiene valor comercial;
- b. Los conocimientos, resultados e información objeto del CONVENIO son confidenciales respecto de terceros, comprometiéndose ambas partes a adoptar todos los recaudos necesarios para que se mantengan en secreto.
- c. El personal de ambas partes que tuviese acceso a la información y a los estudios o resultados, no los revelará a terceros y los mantendrá bajo estricta confidencialidad;

- d. Cada una de las partes exigirá de su personal vinculado al proyecto o que pudiera tener acceso a la documentación relacionada con él, compromisos escritos de confidencialidad, sin perjuicio del compromiso asumido en la CLÁUSULA DECIMOCUARTA;
- e. Para evitar y prevenir la divulgación de los conocimientos que puedan ser protegidos, los investigadores de la UNIDAD EJECUTORA vinculados al objeto del CONVENIO, podrán publicar trabajos académicos basados en las actividades realizadas, siempre que ellos no divulguen información confidencial y previa aprobación por escrito de ROMIKIN, la que podrá negarla por razones fundadas.

CLÁUSULA SÉPTIMA. PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS. Las partes manifiestan y aceptan lo siguiente:

- a. Si por causa o derivación directa del CONVENIO se obtienen procedimientos o productos directa o independientemente patentables correspondientes al objeto A, el derecho de propiedad sobre la/s patente/s corresponderán a ROMIKIN, a menos que las partes de común acuerdo y por escrito formalicen otro convenio. Este derecho de propiedad afecta a las solicitudes de patente ya presentadas que se detallan en el Anexo E.
- b. Si por causa o derivación directa del CONVENIO, se obtienen procedimientos o productos directa o independientemente patentables correspondientes al objeto B, el derecho de propiedad sobre la/s patente/s corresponderán a ROMIKIN en un 70% (setenta por ciento) y la UNIVERSIDAD en un 30% (treinta por ciento).
- c. Si por causa o derivación directa del CONVENIO, se obtienen procedimientos o productos directa o independientemente patentables correspondientes al objeto C, el derecho de propiedad sobre la/s patente/s corresponderán a ROMIKIN en un 50% (cincuenta por ciento) y la UNIVERSIDAD en un 50% (cincuenta por ciento). Este derecho de propiedad afecta a las solicitudes de patente ya presentadas que se detallan en el Anexo F.
- d. La UNIVERSIDAD autoriza a ROMIKIN para que solicite y/o tramite el registro de patentes u otros derechos de propiedad intelectual en el extranjero.
- e. Los investigadores que hubieren participado en los desarrollos patentados tendrán derecho a figurar con su nombre como inventores en las patentes, siempre y cuando ello no sea incompatible con lo dispuesto en el CONVENIO.

CLÁUSULA OCTAVA. LIBRE EXPLOTACION PARA ROMIKIN. Sin perjuicio de lo expuesto en la CLÁUSULA SÉPTIMA, ROMIKIN podrá explotar gratuitamente y sin necesidad de autorización alguna de la UNIVERSIDAD, los resultados contenidos en el objeto A de este CONVENIO –sean patentables o no– industrial, comercialmente o para el desarrollo de nuevos estudios o investigaciones, por los medios que considere más adecuados.

CLÁUSULA NOVENA. DURACIÓN. El presente CONVENIO tiene una duración de 18 meses, a partir del 1ero. de febrero de 2006.

CLÁUSULA DÉCIMA. EXCLUSIVIDAD. A partir de la firma del CONVENIO, la UNIVERSIDAD y/o la UNIDAD EJECUTORA y/o el representante técnico de la UNIVERSIDAD, no contraerán compromiso con otras empresas para efectuar investigaciones o desarrollos atinentes al objeto previsto en los CONSIDERANDOS y en la CLÁUSULA PRIMERA. Esta obligación se extenderá por un período de dos (2) años contando a partir de la finalización del CONVENIO.

CLÁUSULA DECIMOPRIMERA. GARANTÍAS. La UNIVERSIDAD garantiza que:

- El cumplimiento de las obligaciones objeto del CONVENIO no infringen ni infringirán derechos de propiedad industrial, intelectual o secretos industriales.
- Que se realizarán los trabajos contratados de acuerdo con métodos científicos y técnicos propios de las disciplinas involucradas.

CLÁUSULA DECIMOSEGUNDA. RESCISIÓN. Si alguna de las partes omitiera subsanar cualquier incumplimiento de sus obligaciones en un período de diez (10) días a partir de la notificación por la otra de tal incumplimiento; la otra parte podrá dar por terminado el CONVENIO en forma inmediata, mediante notificación escrita, sin perjuicio de las acciones por daños y perjuicios contra la parte incumplidora que pudieran corresponder.

CLÁUSULA DECIMOTERCERA. CONFORMIDAD Y ACEPTACIÓN. La UNIVERSIDAD firma el CONVENIO en prueba de conformidad con el contenido del mismo y, particularmente notificándose:

- Sobre el régimen de PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS (CLÁUSULA SÉPTIMA).
- Sobre la existencia de información confidencial (CLÁUSULA SEXTA), en los términos del artículo 3º de la Ley 24.766 de CONFIDENCIALIDAD. En tal sentido, toman conocimiento que la información entregada por ROMIKIN o la resultante del objeto del CONVENIO es confidencial y tiene valor comercial, debiendo abstenerse de divulgarla a terceros, revelarla o usarla, bajo apercibimiento de recibir sanciones penales. Asimismo, deberán adoptar todas las medidas necesarias para resguardar el secreto.
- La obligación de exclusividad pactada en la CLÁUSULA DÉCIMA.

CLÁUSULA DECIMOCUARTA. NUEVOS CONOCIMIENTOS O DESARROLLO. Finalizando el CONVENIO, si la UNIVERSIDAD obtuviera nuevos conocimientos o mejoras sobre los objetos del CONVENIO, comunicará con exclusividad el hecho a ROMIKIN para que ésta –a su entera discreción– opte por adquirir dicho conocimiento; en tal caso, las condiciones serán objeto de una negociación por separado.

CLÁUSULA DECIMOQUINTA. JURISDICCIÓN. En caso de controversias sobre el cumplimiento, incumplimiento, interpretación y/o ejecución del CONVENIO, las

partes someterán la cuestión a los tribunales en lo Contencioso Administrativo de la Ciudad de Buenos Aires.

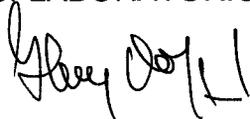
Leído que fuera por los comparecientes, en prueba de conformidad se firma el CONVENIO en dos (2) ejemplares –una para la UNIVERSIDAD y otra para ROMIKIN– de un mismo tenor y efecto, en lugar y fecha mencionados supra.

Por UNIVERSIDAD NACIONAL DE QUILMES



DANIEL GOMÉZ
Rector

Por LABORATORIO ROMIKIN S.A.



HUGO SIGMAN
Apoderado

ANEXO A

Péptidos para el tratamiento de lesiones y tumores genitourinarios asociados al HPV y otras variantes tumorales – Plan de Investigación

A1. Síntesis de compuestos peptídicos y formulación preliminar.

A2. Estudios in vitro con péptidos antitumorales sobre cultivos de células tumorales y endoteliales. Screening de nuevas formulaciones alternativas.

A3. Estudios preclínicos in vivo sobre modelos animales de cáncer. Análisis de vías de administración local o sistémica.

A4. Estudios farmacológicos de toxicidad, tolerancia y biodistribución tisular mediante marcación con fluoresceína.

A5. Estudios proteómicos sobre elementos de la señalización intracelular.

ANEXO B

Métodos de tratamiento de lesiones y tumores genitourinarios asociados al HPV y otras variantes tumorales basados en el uso de estatinas y/o azidotimidina – Plan de Investigación

B1. Estudios in vitro con péptidos antitumorales en combinación a estatinas (lovastatina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pravastatina) y/o azidotimidina (y otros antivirales) sobre cultivos de células tumorales y endoteliales. Screening de compuestos y combinaciones con efectos citotóxicos, antiproliferativos y/o proapoptóticos, en concentraciones clínicamente relevantes.

B2. Estudios preclínicos in vivo sobre modelos animales de cáncer. Análisis de esquemas de aplicación combinada.

B3. Estudios farmacológicos de toxicidad, tolerancia y biodistribución tisular mediante marcación con fluoresceína.

B4. Estudios proteómicos sobre elementos de la señalización intracelular.

ANEXO C

Métodos de tratamiento de tumores mamarios y otras variantes tumorales basados en la producción de péptidos análogos de vasopresina – Plan de Investigación

C1. Síntesis de compuestos peptídicos y formulación preliminar.

C2. Estudios in vitro con péptidos antitumorales sobre cultivos de células tumorales y endoteliales. Screening de nuevos compuestos con actividad antitumoral y/o antiangiogénica.

C3. Estudios preclínicos in vivo sobre modelos animales de cáncer. Estudios en caninos con tumores espontáneos.

C4. Estudios farmacológicos de toxicidad, tolerancia y biodistribución tisular mediante marcación con fluoresceína.

C5. Estudios proteómicos sobre elementos de la señalización intracelular.

ANEXO D

Inversiones requeridas en equipamiento, infraestructura, insumos, servicios tecnológicos y manejo de la propiedad intelectual

El monto total de la inversión de ROMIKIN se encuentra prevista en PESOS un millón doscientos setenta y cuatro mil (\$1.274.000). La inversión se aplica a equipamiento, infraestructura, insumos, servicios tecnológicos y manejo de la propiedad intelectual, requeridos para llevar adelante la producción y desarrollo de los compuestos peptídicos y proteger la propiedad intelectual sobre los compuestos y métodos de tratamiento correspondientes, según se detalla en los respectivos rubros a continuación.

D1. Equipamiento (Sintetizador de péptidos, HPLC preparativo, Ordenadores HP, Impresora HP, Laptop IBM, Sistema de purificación de agua, Sistema de ultrapurificación de agua, Balanzas de precisión, Evaporador rotatorio, Equipo para geles bidimensionales, Microscopio invertido de fluorescencia, Luminómetro/Fluorómetro): PESOS setecientos cincuenta mil (\$750.000).

D2. Infraestructura (Instalación de campana y depósito de solventes, Adecuación de instalaciones): PESOS veinticuatro mil (\$24.000).

D3. Insumos (Prefiltros Rogard y de carbón activado, Módulo de pretratamiento Progard, Filtro para tanque, Módulos de purificación y ultrapurificación, Lámparas UV, Insumos para síntesis de péptidos, Anticuerpos, Geles bidimensionales, Trips, Buffers, Medios de cultivo, Material descartable): PESOS doscientos cincuenta mil (\$250.000).

D4. Servicios Tecnológicos (Asesoramiento en síntesis de compuestos peptídicos, a escala de laboratorio ya escala piloto): PESOS cincuenta mil (\$50.000).

D5. Manejo de la Propiedad Intelectual (Análisis de patentabilidad y gestión de la propiedad intelectual): PESOS doscientos mil (\$200.000).

ANEXO E

Péptidos para el tratamiento de lesiones y tumores genitourinarios asociados al HPV y otras variantes tumorales - Solicitudes de Patente

E1. Compuestos con acción antineoplásica y composiciones farmacéuticas que las contienen. Prioridad en Cuba (2005) CU2005-0091. Extensión PCT en curso.

E2. Péptidos para el tratamiento del cáncer asociado al virus del papiloma humano y de otros tumores epiteliales. Prioridad en Cuba (2001) CU2001-0309. Peptides for the treatment of cancer associated with human papilloma virus and other epithelial tumors. Extensión PCT WO2003/054002.

ANEXO F

Métodos de tratamiento de tumores mamarios y otras variantes tumorales basados en la producción de péptidos análogos de vasopresina – Solicitudes de Patente

F1. Análogos de 1-desamino-8-D-arginina vasopresina: Prioridad en Argentina (2002) ARP020105123. Analogs of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin: Extensión PCT WO2004/060389.

F2. Uso de desmopresina para la preparación de un medicamento inhibidor de la diseminación metastásica durante la cirugía del cáncer, composición farmacéutica, procedimiento de preparación de dicha composición y método de tratamiento: Prioridad en Argentina (1999) ARP990100736. Use of desmopressin in the preparation of a metastatic dissemination-inhibitor medicament during cancer surgery: Extensiones UE EP1031352 y HK P0120473; concedida 10/2005 (EP1031352). Method of inhibiting metastatic dissemination using desmopressin. Extensión y divisional US2002/0013262; concedida 02/2004 (US 6693082).