

4112

**ACUERDO DE COLABORACIÓN PARA INVESTIGACIÓN**

**ENTRE**

**LA TROBE UNIVERSITY  
AUSTRALIA**

**Y**

**VIRBAC ANIMAL HEALTH (AUSTRALIA) PTY LTD  
AUSTRALIA**

**Y**

**VIRBAC (ARGENTINA)**

**Y**

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**  
Actuando a través de la **FACULTAD DE CIENCIAS**  
**URUGUAY**

**Servicios Legales  
La Trobe University**

Ref.: 11/02372

TEL: 9479-2495

f:\admin\edwin\agreements\collaboration agreements\virbac\collaborative reserach agreement terms ca080811 draft dempster markup  
120911 with ltu markup.doc4-jun-12

6

## ACUERDO

**ENTRE:**           **LA TROBE UNIVERSITY** (ABN (Número de Empresa de Australia) 64 804 735 113), una entidad política y corporativa constituida de conformidad con la Ley de La Trobe University de 2009, Victoria, Australia 3086  
(“La Trobe”)

**Y:**               **VIRBAC ANIMAL HEALTH (AUSTRALIA) PTY LTD** (ABN 77 003 268 871), domiciliada en 361 Horsley Rd Milperra, New South Wales, Australia 2214

**Y**               **VIRBAC ANIMAL HEALTH**, domiciliada en Juan José Díaz 629, San Isidro 1642, Buenos Aires, Argentina  
(Ambas serán referidas como “Virbac”)

**Y:**               **UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**, una universidad pública establecida de conformidad con las leyes de Uruguay, con domicilio en Iguá 4225 CP 11400 Montevideo, Uruguay, actuando a través de su Facultad de Ciencias.  
(“UdeLaR”)

### CONSIDERANDO:

- A. Que las partes desean colaborar en la conducción de un proyecto de investigación descrito en el Anexo (el “Proyecto”).
- B. Que las partes desean celebrar este Contrato para definir sus derechos y obligaciones respectivas en relación al Proyecto.

### SE ACUERDA:

#### 1. Interpretación

- 1.1 En este acuerdo – incluyendo los considerandos - los siguientes términos tendrán los significados que se describen a continuación, salvo que el contexto requiera lo contrario:

“Acuerdo” significa este acuerdo y el Anexo;

“Material Biológico” significa los antígenos recombinantes, LAP (provista por UdeLaR) y CB2 (suministrada por La Trobe) a utilizarse en una prueba de eficacia de vacunación del ensayo de concepto a realizarse en Uruguay, tal

como se especifica en el Anexo;

“Información Confidencial” se refiere a cualquier información que las partes acuerden como confidencial o que así se la considere por su naturaleza confidencial, incluyendo sin por ello estar limitada, toda información concerniente o relativa al Material Biológico e incluye los Resultados definidos en la cláusula 6;

“Derivados” significa cualquier progenie, clones, sub-clones o productos del progenitor que incorpora progenie que no podría haber sido elaborado sin el progenitor (ya sea que dicha progenie o sub-clones incluyan o no progenie y sub-clones idénticos del progenitor);

“Propiedad Intelectual” incluye todo los derechos de autor y derechos conexos, todos los derechos relativos a las invenciones (incluyendo derechos de patentes), variedades de plantas, marcas registradas o sin registrar (incluyendo marcas de servicio), diseños registrados, Información Confidencial (incluyendo secretos comerciales y “know-how” o conocimiento técnico) y esquemas de trazado de circuitos, y todos los demás derechos resultantes de la actividad intelectual en el campo industrial, científico, literario o artístico;

El “Funcionario Asignado de La Trobe” significa el Profesor Terry Spithill;

“Material” incluye documentos, equipo, software, productos, información y datos almacenados en cualquier medio;

“Términos Comerciales Normales” significa los términos contenidos en un contrato o transacción celebrada entre partes en condiciones de igualdad y desde una posición de poder de negociación comparable;

“Proyecto” significa la prueba inicial del ensayo de concepto realizado en bovinos para evaluar la eficacia de los antígenos recombinantes de trematodos y que dura aproximadamente 6 meses.

“Publicar” y “publicación” incluye, pero no se limita a, publicaciones escritas y presentaciones orales en cualquier forma;

“Anexo” significa el Anexo a este Acuerdo;

“Personal Especificado” significa el personal identificado como tal en el Anexo;

“Ensayo” significa el ensayo referido en la definición del “Proyecto”.

- 1.2 Las palabras que denoten un género incluyen todos los géneros.
- 1.3 Cualquier referencia a una cláusula se refiere a una cláusula de este Acuerdo.
- 1.4 Las palabras que denoten el singular incluyen el plural y viceversa.

## 2 Proyecto

- 2.1 Las partes llevarán a cabo el Proyecto de conformidad con el presente Acuerdo.

## 3 Pago y contribuciones en especie

- 3.1 Contra la entrega de factura de La Trobe, Virbac Australia deberá reembolsarle los gastos asociados a la participación de La Trobe en el proyecto, incluyendo el suministro y embarque del material biológico; una proporción de un puesto de Investigador Postdoctoral (Nivel B 01) en La Trobe University. (Se establecen más detalles en el Anexo). La Trobe facturará a Virbac Australia dichos costos mensualmente y Virbac Australia abonará cada monto facturado dentro de los 30 días siguientes a la facturación. La Trobe ha estimado que este costo ascenderá a AUD\$ (dólares australianos) 25.000,00.
- 3.2 Contra factura emitida por UdelaR, Virbac Argentina deberá reembolsarle los costos asociados a su participación en el Proyecto, incluyendo el suministro de material biológico, costos de ensayos en animales y agentes reactivos de prueba. UdelaR facturará a Virbac Argentina dichos costos mensualmente y Virbac Argentina abonará cada monto facturado dentro de los 30 días siguientes a la facturación. UdelaR ha cotizado una suma de USD 68.850 por concepto de manufacturación del material biológico, costos de ensayos en animales y agentes reactivos de prueba.
- 3.3 La Trobe y UdeLar emplearán la contribución de Virbac únicamente para fines del Proyecto.
- 3.4 Al finalizar el Proyecto, La Trobe y UdeLaR le suministrarán a Virbac un estado de cuenta en el que se identifique el gasto de la contribución de Virbac.
- 3.5 Cada parte hará contribuciones en especie como se especifica en el Anexo.

## 4 Transferencia de materiales

- 4.1 La Trobe suministrará su Material Biológico a UdeLaR durante el plazo especificado en el Anexo.
- 4.2 UdeLaR acuerda y confirma que:
- (a) Utilizará el Material Biológico únicamente para fines del Proyecto, y solamente en los laboratorios y otras instalaciones de la UdeLaR, las que se mencionan en el Anexo;
  - (b) Asegurará que los funcionarios, empleados, agentes y contratistas estén familiarizados con las obligaciones impuestas por este Acuerdo (incluyendo sin estar limitadas, las obligaciones de confidencialidad establecidas en la cláusula 5) y cumplirán con dichas obligaciones

como si estuviesen obligados a título personal.

- 4.3 UdeLaR no utilizará o suministrará de forma directa o indirecta el Material Biológico para fines comerciales.
- 4.4 De conformidad con la cláusula 6.3, UdeLaR no brindará, suministrará, venderá o de algún otro modo transferirá a otra parte de este Acuerdo el Material Biológico, el o los métodos de empleo del Material Biológico, los Derivados ni ningún otro material que no pudiese haber sido elaborado sin la utilización del Material Biológico.
- 4.5 UdeLaR reconoce que las características del Material Biológico no son de conocimiento público. UdeLaR se obliga a asegurar la utilización del Material Biológico con precaución y de manera segura sin que implique riesgos para las personas o los bienes, ya sea en trabajo experimental o cualquier otro, y a cumplir con todas las leyes pertinentes, incluyendo sin estar limitado, la legislación sobre salud profesional y seguridad.
- 4.6 UdeLaR se obliga a no emplear el Material Biológico para pruebas ni tratamientos en humanos.
- 4.7 UdeLaR será responsable de todos los riesgos resultantes del almacenamiento o cualquier tipo de empleo del Material Biológico, los Derivados y cualquier otro material que no podría haber sido elaborado sin el uso del Material Biológico.
- 4.8 Virbac y UdeLaR reconocen que el Material Biológico puede tener defectos o deficiencias inherentes y que es suministrado únicamente para fines de investigación y pruebas.
- 4.9 El Material Biológico es provisto sin garantía de comerciabilidad o aptitud para fines específicos o cualquier otra garantía expresa o implícita.
- 4.10 De conformidad con la cláusula 4.12, ni La Trobe ni UdeLaR serán responsables ante Virbac por cualquier pérdida o daño sea cual sea su causa, ya sea que resulten de un contrato, responsabilidad extracontractual o de cualquier otro modo.
- 4.11 Si la legislación supone algún término, condición o garantía en el presente Acuerdo que no puede ser excluido, restringido o modificado, dicho término, condición o garantía será considerado como incluido en el presente Acuerdo, siempre que, a discreción de La Trobe o UdeLaR (según se requiera), la responsabilidad de La Trobe o UdeLaR por incumplimiento de dicho término, condición o garantía se restrinja a:
- (a) En el caso de bienes:
    - (i) la reparación o reemplazo de los bienes: ó
    - (ii) el costo de reparación o reemplazo de los bienes.
  - (b) En el caso de servicios:

- (i) el nuevo suministro de los servicios; ó
- (i) el costo del nuevo suministro de los servicios.

- 4.12 Ni La Trobe ni UdeLaR serán responsables y Virbac deberá asegurar que ambas estén libres de toda obligación ante cualquier otra parte por pérdidas, daños y perjuicios, costos o sanciones que dicha parte pueda sufrir como resultado del suministro del Material Biológico por parte de Virbac a cualquier otra parte, ya sea en violación a los términos de este contrato o de cualquier otra forma. Virbac deberá indemnizar y mantener libre de todo daño a La Trobe y a UdeLaR con respecto a cualquier pérdida, daño, costo o sanción que éstas últimas puedan sufrir o incurrir como resultado de la provisión del Material Biológico por parte de Virbac a cualquier otra parte.
- 4.13 Virbac reconoce y acuerda que La Trobe y UdeLaR y sus dependientes y agentes no incurrirán en responsabilidad alguna en relación al Material Biológico o su uso y que Virbac emplea el Material Biológico bajo su propio riesgo.

## 5 Información confidencial

- 5.1 Cada parte podrá utilizar la Información Confidencial de las otras sólo para los fines del presente Acuerdo y de conformidad con el presente Acuerdo. Cada parte considerará y dará tratamiento a la Información Confidencial como estrictamente confidencial durante el plazo del presente Acuerdo y posteriormente a su vencimiento o rescisión anticipada.
- 5.2 Cada parte reconoce que toda la Información Confidencial que una parte divulgue a la otra es confidencial, sin importar que dicha información sea anterior al inicio del Proyecto o haya sido creada durante el transcurso del Proyecto, y deberá ser mantenida como confidencial y no ser divulgada a terceros sin el previo consentimiento escrito de la parte informante (y sí es más de una, de las partes informantes). Dicho consentimiento no deberá ser retenido o denegado injustificadamente.
- 5.3 Al momento de la rescisión del presente Acuerdo, cada parte devolverá a la otra todas las copias de la Información Confidencial que la parte informante presentó a la otra parte. Esta cláusula 5.3 no se aplica si las partes desean continuar realizando ensayos futuros relativos al Material Biológico. Si las partes no desean continuar, entonces las obligaciones impuestas a las partes de conformidad con la presente cláusula 5 continuarán teniendo validez y vigencia a pesar de la rescisión del presente Acuerdo hasta la fecha que se haga efectivo un nuevo acuerdo celebrado entre las partes con respecto a ensayos futuros.
- 5.4 Cada parte será responsable por las acciones de sus empleados y agentes que tengan acceso a la Información Confidencial ocasionalmente y asegurará que dichos empleados y agentes estén familiarizados y estrictamente obligados por las obligaciones de confidencialidad creadas de conformidad al presente Acuerdo.

- 5.5 La propiedad de la Información Confidencial anterior al comienzo del Proyecto no será alterada o transferida por el mero uso de dicha información en el Proyecto.

## **6 Propiedad y derecho de explotación con respecto a los resultados**

- 6.1 Cada parte mantendrá para sí la propiedad del conocimiento y de los resultados obtenidos por su propia investigación y desarrollo, haya sido patentado o no, y de su know-how (conocimiento técnico) adquirido con anterioridad a la fecha de entrada en vigor del presente Acuerdo.
- 6.2 Las partes entienden que los "Resultados" implicarán todos los datos, información, fórmulas, productos, "know-how" (conocimiento técnico), cualquier informe incluyendo provisionales y finales, muestras, prototipos, bases de datos, dibujos, logos, en cualquier forma y medio, desarrollados durante el Proyecto. Los "Resultados" asimismo incluirán cualquier Propiedad Intelectual creada o desarrollada durante el transcurso del Proyecto.
- 6.3 Los Resultados serán de propiedad de La Trobe y UdeLaR en partes iguales como tenencia en común. Para evitar dudas, la propiedad de cualquier resultado o propiedad intelectual generada en estudios subsiguientes que puedan llevar al desarrollo de un producto comercial serán convenidos por separado entre La Trobe, UdeLaR y Virbac.
- 6.4 De conformidad con el presente Acuerdo, La Trobe y UdeLaR otorgan a Virbac la opción de adquirir la licencia exclusiva para explotar la Propiedad Intelectual del Proyecto bajo términos comerciales normales. Dichos Términos Comerciales Normales deberán reconocer las contribuciones respectivas de las partes a través de la creación o descubrimiento de los Resultados y las contribuciones de Propiedad Intelectual pre-existente, contribuciones en idoneidad, materiales, equipo, infraestructura y trabajo para el Proyecto. La opción otorgada en esta cláusula tendrá una validez de 3 años a partir de la fecha del presente Acuerdo y cualquier explotación sobre el ejercicio de la opción estará sujeta a la ejecución de documentación legal formal entre las partes, que será negociada entre las partes actuando de buena fe.

## **7 Publicaciones**

- 7.1 De conformidad con la presente cláusula 7, cualquier propuesta formulada por una de las partes para publicar o comunicar cualquier dato relativo al Proyecto durante el plazo del presente Acuerdo o durante los tres años siguientes a su vencimiento estará sujeta al consentimiento por escrito de la otra parte (el que no será retenido o denegado injustificadamente). La parte que no publica deberá notificar su decisión a la parte a publicar dentro del mes siguiente a la recepción de la solicitud. En ausencia de respuesta al final del antemencionado período, se entenderá que el consentimiento ha sido otorgado.
- 7.2 Sin embargo, si se va a llevar a cabo una publicación, la parte que no publica podrá eliminar o modificar ciertos detalles de la publicación propuesta si entiende que la divulgación de dichos detalles puede perjudicar el uso

industrial y comercial de los resultados del Proyecto. Dichas eliminaciones o modificaciones no deberán afectar el valor científico de la publicación.

- 7.3 Asimismo, la parte que no publica estará facultada a retrasar la publicación o comunicación por un período máximo de doce meses si cierta información requiere protección de propiedad intelectual o industrial.
- 7.4 Las publicaciones deberán mencionar la cooperación de cada parte en el desarrollo del Proyecto.
- 7.5 Las disposiciones de la cláusula 6 y la presente cláusula 7 no serán interpretadas con el fin de obstruir la presentación de una tesis académica, procedimiento que se realizará en privado de ser necesario.

## 8 **Otras obligaciones**

- 8.1 Cada parte deberá asegurar que, antes del inicio de su trabajo, todos los contratistas independientes y/o consultores involucrados en el Proyecto deberán ejecutar:
  - (a) Las transferencias de Propiedad Intelectual que puedan requerirse para permitirle a la parte cumplir con sus obligaciones de conformidad con el presente Acuerdo; y
  - (b) Un acuerdo de confidencialidad con respecto a la Información Confidencial en el que el contratista o consultor independiente pacta mantener la Información Confidencial como tal, no divulgarla a cualquier otra parte y utilizarla únicamente para el fin de llevar a cabo el trabajo en el Proyecto.

## 9 **Resolución de controversias**

- 9.1 En el caso de alguna controversia resultante de o relativa al presente Acuerdo, las partes acuerdan someter el asunto a procedimientos conciliatorios según las Reglas ADR de la ICC (Cámara Internacional de Comercio). Si la disputa no se resuelve de conformidad con las Reglas ADR antemencionadas en un plazo de cuarenta y cinco (45) días siguientes a la presentación de la solicitud de ADR (Resolución Alternativa de Controversia) de conformidad con las Reglas ADR o dentro de cualquier otro período acordado por escrito entre las partes, dicha controversia será finalmente resuelta bajo las Reglas de Arbitraje de la ICC por uno o más árbitros designados conforme a las antemencionadas Reglas de Arbitraje. En la presente cláusula, "ADR" significa Resolución Alternativa de Controversia e "ICC" significa la Cámara Internacional de Comercio.

## 10 **Indemnización**

- 10.1 Cada parte indemnizará y mantendrá a las otras partes indemnizadas por todo reclamo y acción resultante de cualquier acto negligente u omisión de la parte



mencionada en primer lugar o sus empleados, agentes, contratistas o consultores con respecto al Proyecto.

- 10.2 Cada parte indemnizará y mantendrá a las otras partes indemnizadas por todo reclamo y acción de terceros relativa a la infracción de cualquier derecho de Propiedad Intelectual por la parte mencionada en primer lugar o sus empleados, agentes, contratistas o consultores con respecto al Proyecto.
- 10.3 Si Virbac ejerce la opción en la cláusula 6.4, empleará los Resultados bajo su propia responsabilidad. Virbac acuerda que los Resultados serán provistos en tal carácter.

## 11 Seguro o protección

- 11.1 Virbac Australia y La Trobe deberán cada uno contratar y mantener una cobertura o protección de seguro de responsabilidad civil y por productos con un límite mínimo de AUD\$ 20.000.000 (dólares australianos).
- 11.2 Virbac Australia y La Trobe deberán cada uno contratar y mantener una cobertura o protección de seguro de indemnización profesional con un límite mínimo de AUD\$ 5.000.000 (dólares australianos).
- 11.3 Virbac Australia y La Trobe contratarán y mantendrán un seguro de compensación de los trabajadores de conformidad con la legislación aplicable de Compensación de los Trabajadores (o equivalente) para sus empleados.
- 11.4 Cuando así lo requiera las otras partes, Virbac Australia o La Trobe brindarán comprobantes de los seguros o protecciones contratadas de conformidad con la presente cláusula 11.

## 12 Notificaciones

12.1 El domicilio de La Trobe para notificaciones es el siguiente:

Research and Graduate Studies Office (Oficina de Investigación y Estudios de Grado)  
La Trobe University  
Victoria 3086  
Fax: +61 3 9479 1464

12.2 El domicilio de Virbac Australia para notificaciones es:

12.3 361 Horsley Road, Milperra, NSW 2214  
Fax: +61 2 9772 9773

12.4 El domicilio de Virbac Argentina para notificaciones es:  
Juan Jose Diaz 629, CP1642,  
San Isidro, Buenos Aires, Argentina.

12.5 El domicilio de UdeLaR para notificaciones es el siguiente:  
Oficina de Decanato  
Facultad de Ciencias  
Igua 4225 esq. Mataojo CP11400  
Montevideo, Uruguay  
Fax: +(598) 25250378

12.6 Cualquier notificación o comunicación requerida de conformidad con este Acuerdo a la otra Parte deberá ser por escrito y enviado por correo pre-pago o vía fax al domicilio o número de fax especificado en la presente cláusula 12. En el caso que la comunicación sea una carta, dicha notificación o comunicación será considerada como recibida siete días después de su envío postal o en el caso de fax, en el día de la trasmisión siempre que el remitente reciba un "OK" o código similar con respecto a la trasmisión por fax.

### 13 **Rescisión**

13.1 Sin limitación alguna, cualquier parte podrá rescindir el presente Acuerdo de forma inmediata mediante notificación escrita si se verifica incumplimiento de la otra parte de cualquiera de los términos del presente Acuerdo. En caso de que se trate de un incumplimiento que puede ser reparado, la rescisión se producirá si no se verifica la reparación dentro de los treinta (30) días siguientes a la notificación de la parte reclamante especificando el incumplimiento y solicitando dicha reparación. De conformidad a la presente cláusula 13.1, la rescisión se producirá sin perjuicio de cualquier derecho de acción o reparación que se haya devengado o que pueda devengarse a favor de la parte promotora de la rescisión.

13.2 Si Virbac tiene una petición de quiebra presentada contra ella o se determina intervención oficial, administración, concurso preventivo o se designa a un destinatario o destinatario y gerente u otro controlador (tal como se define el término en la Ley de Sociedades de 2001) sobre su empresa o propiedad o cualquier parte de su empresa o propiedad, La Trobe estará facultada a rescindir el presente Acuerdo mediante notificación escrita sin perjuicio de cualquier derecho de acción o reparación que se haya devengado o pueda devengarse a favor de La Trobe o UdeLaR..

13.3 Al momento de la rescisión del presente Acuerdo, Virbac devolverá, dentro de los 14 días siguientes a la fecha de rescisión, todo el Material concerniente o relativo al Proyecto, incluyendo el Material Biológico, y permanecerá en posesión, poder o control de la parte de la cual provino dicho Material.

### 14 **Impuesto sobre los bienes y servicios**

14.1 En la presente cláusula, las expresiones "contraprestación", "GST" (impuesto sobre bienes y servicios), "crédito de impuesto soportado", "suministro", "destinatario", "factura fiscal", y "suministro gravable" tienen los significados dados en la Ley del Nuevo Sistema Fiscal (Impuesto sobre Bienes y Servicios) de 1999.

- 14.2 A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los precios y otras sumas a pagar o contraprestación a brindar según o de conformidad con el presente Acuerdo no incluyen el GST.
- 14.3 Si se impone el GST sobre cualquier suministro realizado bajo el presente Acuerdo, el destinatario del suministro gravable deberá abonar al proveedor un monto adicional equivalente al GST a pagar sobre el suministro gravable, siempre que el destinatario reciba una factura fiscal válida con respecto al suministro gravable con anterioridad o en el momento del pago. El pago del monto adicional se realizará al mismo momento que se requiera realizar el pago del suministro gravable de conformidad con el presente Acuerdo.
- 14.4 Si el presente Acuerdo requiere que una parte reembolse a cualquier otra parte gastos, pérdidas o egresos ("gastos reembolsables") incurridos por esta otra parte, el monto que la primera parte deberá reembolsar será el monto del gasto reembolsable neto de los créditos de impuestos soportados (si los hubiere) al cual la segunda parte tiene derecho con respecto a los gastos reembolsables.

## 15 Plazos

El plazo estimado de validez del acuerdo es de 300 días, según el siguiente detalle:

- 15.1 Ejecución del proyecto: 180 días
- 15.2 Informe final: 60 días
- 15.3 Decisiones de continuidad: 60 días

## 16 Generalidades

- 16.1 Cualquier disposición del presente Acuerdo que se estime ilegal u de otra manera en conflicto con cualquier ley, estatuto o regulación será considerado como excluido del resto del presente Acuerdo y la validez de las disposiciones restantes no se verá afectada.
- 16.2 El presente Acuerdo constituye el acuerdo total entre las partes.
- 16.3 El presente Acuerdo podrá modificarse únicamente por un acuerdo escrito entre las partes.
- 16.4 El presente Acuerdo no establece ni crea una relación empleador-empleado o una sociedad de cualquier naturaleza. Cada parte es responsable a nivel individual por sus obligaciones tal como se establece en el presente Acuerdo y las partes acuerdan que esta relación es la de contratantes independientes. Ninguna parte está autorizada o facultada para actuar como agente de la otra para fin alguno y ninguna parte celebrará contrato alguno ni establecerá

garantía o representación con respecto a materia alguna. Ninguna parte estará obligada por los actos o conducta de la otra.

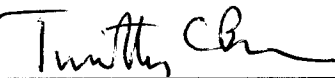
16.5 Ninguna parte podrá transferir el presente Acuerdo o cualquiera de sus derechos u obligaciones sin el consentimiento escrito previo de las otras partes.

16.6 El presente Acuerdo deberá ser ejecutado en español e inglés. En caso de discrepancias entre la versión en español e inglés, la versión en idioma inglés tendrá precedencia.

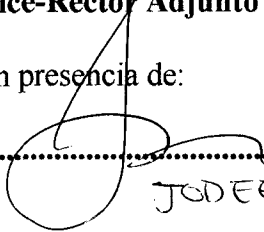
**OTORGADO POR LAS PARTES COMO UN ACUERDO EL DÍA**

**2012**

**FIRMADO** por y en representación de  
**LA TROBE UNIVERSITY** por el  
**Vice-Rector Adjunto (Investigación)**

  
\_\_\_\_\_  
27/6/12

En presencia de:

  
.....  
JODEE ROGERS

**FIRMADO** por y en representación de  
**VIRBAC ANIMAL HEALTH**  
**(AUSTRALIA) PTY LTD**

  
\_\_\_\_\_

Por Bruce Bell

General Manager/Director  
En presencia de:

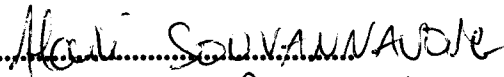
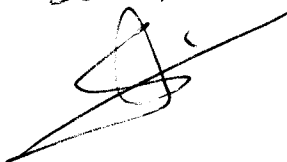
  
.....  
Kelly Graham

**FIRMADO** por y en representación de  
**VIRBAC (ARGENTINA)**

Por Thierry Goutard, Managing Director

  
\_\_\_\_\_

En presencia de:

  
.....  


**FIRMADO** por y en representación de  
**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**  
Por

En presencia de:

.....



12 SET. 2012

## ANEXO – EL PROYECTO

### Evaluación y validación de dos candidatos vacunales para *F. hepatica* en bovinos

#### Antecedentes:

La Fasciolosis es una limitante en aumento en la producción de animales en las principales regiones pastoriles de NSW (Nueva Gales del Sur) y Victoria donde hasta 40M de ovinos y 6M de bovinos pastan en pasturas endémicas a raíz de los trematodos hepáticos (Boray 2007; MLA 2005). En 1999, las pérdidas económicas totales de Australia debido a las infecciones por trematodos se estimaron en \$60-90M/por año incluyendo costos y aplicación de tratamientos (\$10M/al año) y pérdida de producción (\$50–80M/al año) (Boray 2007). Más recientemente, una encuesta realizada en 2006 por el Departamento de Industrias Primarias de NSW a nivel de mataderos con respecto a 960.000 ovinos halló que el 34% de las partidas y un estimado de 9.7% del total de ovinos estaban infectados con trematodos (Links 2007).

Triclabendazol es la droga elegida para el tratamiento de la fasciolosis, pero la resistencia a la misma, que se observó por primera vez en Australia en 1995, se ha extendido en Europa (Fairweather 2005). La vacunación es el medio preferido para controlar esta enfermedad, especialmente en los rumiantes. Una vacuna óptima contra el trematodo hepático será aquella que logre reducir la carga parasitaria en los animales infectados, preferentemente en forma temprana con respecto a la infección para reducir el grado de lesión en el hígado ocasionada por los trematodos migratorios. Proponemos en el presente un enfoque para validar los candidatos vacunales para el control de *F. hepatica* en bovinos, que es el mayor mercado objetivo para una vacuna contra los trematodos.

Las dos moléculas recomendadas para el estudio son elegidas en base a varias líneas de evidencia que sugieren que son los principales candidatos vacunales, cuyo uso en conjunto podría resultar en una eficacia muy alta de la vacuna (>90%).

#### 1. Catepsina CB2 (originalmente llamada FhCatB1)

CB2 es una de las tres proteasas catepsina B más abundantes segregadas en el intestino de *F. hepatica* juvenil. Se cree que la proteasa juega un rol importante en el desenquistamiento, invasión de tejidos y/o alimentación por parásitos juveniles / inmaduros en el hígado (ver Smooker 2010). CB2 es la principal proteasa segregada por los trematodos juveniles y ha sido clonada y expresada (Wilson 1998; Law 2003).

Varias líneas de evidencia demuestran que la CB2 es una proteína crítica para la biología de los trematodos juveniles:

- (i) la vacuna de proteína CB2 recombinante tiene una alta capacidad inmunogénica en ratas y ovinos (Law 2003; Kennedy 2006)
- (ii) la expresión reducida de ARNi de CB2 tiene como resultado una reducción del 50% en la migración de NEJ (*F. hepatica* juvenil recién desenquistada) fuera de las asas intestinales de las ratas, sugiriendo que la CB2 es importante para la migración de tejido de NEJ (McGonigle 2008).
- (iii) los inhibidores de CB2 aniquilan la *F. hepatica in vitro* juvenil, sugiriendo que la función de CB2 es crítica para la homeostasis de los trematodos y es también un blanco potencial de la droga (Beckham 2009)

(iv) CB2 demuestra una especificidad de sustrato novedosa relativa a las enzimas de los mamíferos, sugiriendo que el desarrollo de quimioterapia específica que apunte a la enzima de los trematodos puede ser viable (Beckham 2009)

(v) la CB2 recombinante induce por sí sola un 60% de la protección en las ratas vacunadas y un 80% de la protección cuando se la combina con CatL5 (Jayaraj et al, 2009).

(vi) Otros ensayos en ratas que prueban proFhCB2 como una proteína o una vacuna de ADN también indujo a la protección de un 33-80% y 60%, respectivamente (Spithill, datos no publicados, solicitud de Patente, 2001).

(vii) En todos los ensayos de vacunas, la vacuna CB2 resultó en una lesión hepática significativamente reducida, sugiriendo la eliminación de parásitos jóvenes antes que ocurra un daño extensivo en el hígado.

Estos datos sugieren firmemente que CB2 es un objetivo prometedor para el control de la fasciolosis, tanto como vacuna como droga objetivo, y garantiza la investigación futura como una vacuna para los bovinos.

## 2. Leucina aminopeptidasa (LAP)

LAP es una proteasa expresada en las células epiteliales del intestino de los trematodos juveniles / inmaduros y se cree que es importante para la nutrición de los trematodos y la digestión de proteínas (Acosta 1998). En un experimento, la vacunación de ovinos con leucina aminopeptidasa en su forma nativa (LAP) indujo una reducción del 89% en las cargas parasitarias y se observó muy poco daño en el conducto biliar, lo que sugiere la eliminación de los trematodos juveniles/inmaduros antes de que se produzca daño significativo en el hígado (Piacenza 1999). La LAP recombinante indujo una protección del 78% en seis conejos, confirmando que la forma recombinante activa funcionalmente de LAP está disponible (Acosta et al 2008). En un ensayo reciente en ovejas Corriedale en el que se utilizó rLAP mezclada con distintos adyuvantes, se hallaron altos niveles de protección inducida en Freund's (84%), Adyuvac 50, un adyuvante basado en aceite mineral aprobado para uso en rumiantes en Uruguay (75%), y Alum (87%). Asimismo, se halló una protección del 50% en los ovinos vacunados con una mezcla de rLAP y Ribí o DEAE-dextrosa. *(Estos niveles de protección son los más altos que se hayan registrado para cualquier vacuna de subunidad de trematodos).*

Es razonable proponer que una combinación de CB2 con LAP probablemente induzca una protección significativa >90% en ganado, dado que las vacunas apuntan a dos rutas de proteasa diferentes en los trematodos. El componente de LAP puede interferir con la digestión *intracelular* de oligopéptidos/proteínas mientras que el componente de CB2 puede interferir con el desenquistamiento, la digestión *intracelular* de proteínas y la invasión de tejidos. Ninguna de estas vacunas ha sido probada en bovinos, ya sea individualmente o combinadas.

### **Funcionarios asignados:**

El Profesor Terry Spithill será el funcionario asignado de La Trobe

Dr. Carlos Carmona será el funcionario asignado para la UdeLaR.

### **Objetivos de investigación:**

- Evaluar la eficacia de las tres formulaciones de vacuna de prueba mediante la comparación de grupos y los totales promedio de los conteos de trematodos con los grupos de control sin tratamiento (negativo).

- Evaluar y comparar la patología hepática (a través de un sistema de clasificación hepática) entre los grupos y utilizando también la bioquímica sanguínea.

## Plan del proyecto:

### 1. Preparación y formulación de antígenos

CB2 se cultiva actualmente en *Pichia* con producciones de 2-3 mg por litro de fermento. La CB2 segregada es desglicosilada con endoglicosidasa H. CB2 es una proenzima y luego de activada, se comienza a digerir a sí misma pero esto puede controlarse mediante condiciones buffer. Este proceso es muy dependiente del pH. En un pH por encima de 5.5 se produce un procesamiento limitado. La alternativa es vacunar con la proenzima.

En la actualidad Carlos Carmona está produciendo LAP en *E. coli*.

### 2. Ensayo de vacuna

La evaluación de la CB2 y LAP, de manera individual y en conjunto, será examinada en un ensayo de vacuna con 40 bovinos, tal como se detalla en el siguiente plan de estudio de ensayo.

### Cronograma del tratamiento:

Grupo	Tratamiento	Día del tratamiento	Volumen de la dosis	Vía de administración	No. de bovinos
1	Control (sólo adyuvante)	Día 0 y Día 28	Sólo el adyuvante en 1 ml.	Inyección subcutánea en el alto del cuello LHS detrás de la oreja (en el mismo lugar las dos veces).	8
2	Control (sólo solución salina)	Día 0 y Día 28	Sólo solución salina en 1 ml.	Inyección subcutánea en el alto del cuello LHS detrás de la oreja (en el mismo lugar las dos veces).	8
3	CB2	Día 0 y Día 28	200 µg en 1 ml	Inyección subcutánea en el alto del cuello LHS detrás de la oreja (en el mismo lugar las dos veces).	8
4	LAP	Día 0 y Día 28	400 µg en 1 ml	Inyección subcutánea en el alto del cuello LHS detrás de la oreja (en el mismo lugar las dos veces).	8
5	CB2 + LAP	Día 0 y Día 28	200 µg CB2 + 400 µg LAP en 1 ml	Inyección subcutánea en el alto del cuello LHS detrás de la oreja (en el mismo lugar las dos veces).	8



### Selección de animales:

- 40 novillos saludables de raza británica (la misma raza) libres de trematodos.
- De aproximadamente 9 meses de edad
- Dentro de un rango de peso de 50 kg.
- Calificación de condición corporal ? (TBA)

### Cronograma del ensayo:

Día	Actividad
- x	<b>COMPRA</b> de 32 novillos libres de trematodos en una granja sin historial de exposición anterior y reubicación de los mismos en VHR. <b>PRUEBA 1.</b> Los animales deben mantenerse en base a pasturas libres de trematodos.
-14	Aclimatización
-3	<b>PESAJE</b> de todos los animales y realización de la <b>PRUEBA 2</b> (Ver definición a continuación). <b>DISTRIBUIR</b> los animales de acuerdo con sus pesos corporales individuales en 5 grupos pareados (Grupo 1, 2, 3, 4, 5) con 8 animales en cada uno. Los pesos promedio / grupo deben ser similares.
0	<b>PRIMER TRATAMIENTO</b> Todos los animales son tratados según la distribución de grupos y el cronograma del tratamiento.
28	<b>PRUEBA 3</b> (definición a continuación) y <b>SEGUNDO TRATAMIENTO</b> Todos los animales son tratados según la distribución de grupos y el cronograma del tratamiento.
56	<b>PRUEBA 3 E INFECCIÓN ARTIFICIAL</b> de todos los bovinos del ensayo con 500 trematodos hepáticos metacercarios.
77	<b>PRUEBA 3</b>
98	<b>PRUEBA 3</b>
119	<b>PRUEBA 3 Y PESAJE</b> de todos los bovinos del ensayo
140	Grupos 1, 2 y 3. <b>PRUEBA 4</b> y <b>PESAJE</b> de bovinos. <b>SACRIFICIO</b> de 24 bovinos del ensayo, retirar los hígados y vesículas y realizar los <b>CONTEOS DE TREMATODOS TOTALES</b> y asignar <b>CALIFICACIONES DE PATOLOGÍA HEPÁTICA.</b>
141	Grupos 3 y 4. <b>PRUEBA 4</b> y <b>PESAJE</b> de bovinos. <b>SACRIFICIO</b> de 16 bovinos del ensayo, retirar los hígados y vesículas y realizar los <b>CONTEOS DE TREMATODOS TOTALES</b> y asignar <b>CALIFICACIONES DE PATOLOGÍA HEPÁTICA.</b>

### Definiciones de las pruebas:

PRUEBA 1 = Recolectar muestras fecales individuales para conteos de huevos de trematodos hepáticos (LFEC) y prueba ELISA BioX de coproantígenos para confirmar el estado de la infección. Recolectar sangre para la prueba de anticuerpos de trematodos hepáticos (LF) (IgG1 & G2, IgA, IgE).

PRUEBA 2 = Recolectar muestras fecales individuales para LFEC y prueba ELISA BioX de coproantígenos para confirmar el estado de la infección. Recolectar sangre para bioquímica (Bilirrubina, ALP, AST, colesterol, GGT, GLDH) y prueba de anticuerpos de LF (IgG1 & G2, IgA, IgE).

PRUEBA 3 = Recolectar muestras fecales individuales para prueba ELISA BioX de coproantígenos. Recolectar sangre para bioquímica (Bilirrubina, ALP, AST, colesterol, GGT, GLDH) y prueba de anticuerpos de LF (IgG1 & G2, IgA, IgE).

PRUEBA 4 = Recolectar muestras fecales individuales para prueba ELISA BioX de coproantígenos. Recolectar sangre para bioquímica (Bilirrubina, ALP, AST, colesterol, GGT, GLDH) y prueba de anticuerpos de LF (IgG1 & G2, IgA, IgE).

## **Contribuciones de los colaboradores:**

### **Spithill/La Trobe University**

#### Manufacturación del antígeno de CB2:

- Manufacturación del antígeno de CB2 en LTU de conformidad con el procedimiento operacional estándar a fin de producir suficiente antígenos para el ensayo de la vacuna y el análisis subsiguiente. El antígeno se cuantificará empleando un kit de ensayos de proteínas comercial.
- Análisis de la calidad del antígeno a través del análisis SDS-PAGE y empleando un ensayo funcional.
- Especificaciones de liberación: Al menos 90% de la proteína será una banda única con un Peso Molecular (MW) de aproximadamente 3kDa para CB2 madura activa (o 36 kDa para proCB2) en un gel teñido con Coomassie. El ensayo funcional comprenderá la antigenicidad de CB2 que se liga a un anticuerpo de la rata. Se empleará el ensayo de sustrato péptido fluorogénico para asegurar que la enzima madura es funcional.

#### Contribuciones en especie:

- El Profesor Spithill proveerá contribuciones en especie concernientes a objetivos de antígenos a ser estudiados; diseño de estudio; uso de adyuvante; dosis de antígenos; dosis del desafío parasitario; ensayos para evaluar la respuesta a la vacunación; y evaluación de datos.

### **Carmona/Universidad de la República Oriental del Uruguay**

#### Manufacturación de LAP:

- Manufacturación del antígeno de LAP y calificación del antígeno usando un kit de ensayo de proteínas comercial.
- Análisis de la calidad del antígeno a través del análisis SDS-PAGE y empleando un ensayo funcional.
- Especificación de liberación: Al menos 90% de la proteína será una banda única con un Peso Molecular (MW) aparente de aproximadamente 67 kDa en un gel teñido con Coomassie. El ensayo funcional comprenderá la antigenicidad de LAP que se liga al suero ovino. Se empleará el ensayo de sustrato péptido fluorogénico para asegurar que la enzima sea funcional.
- Se proveerá el valor estimado de la contribución más adelante.

#### Estudio de estabilidad

- Muestras estériles de las 2 vacunas se almacenarán a 2-8°C. Se realizarán pruebas de alícuotas mediante SDS-PAGE cada 2 meses durante un año (6 pruebas). Se le suministrarán a Virbac fotografías de los geles.

#### Ensayo de vacuna:

- Asistir a las vacunaciones, infección, carneado, valoración de la patología hepática y conteo de trematodos en los hígados.
- Adoptar el rol de investigador principal

#### Pruebas:

- Realización de las pruebas ELISA de coproantígeno para la detección del antígeno *F. hepatica* en las heces usando BioX ELISA.
- Análisis serológico para confirmar la respuesta IgG a CB2 y LAP mediante ELISA.
- Análisis serológico para confirmar la respuesta IgG anti-trematodos empleando la prueba BioX LF ELISA comercial.
- Realizar ensayos de la forma macrófaga de arginasa, si fuese viable.
- IDDEX para realizar la bioquímica de la sangre

#### Virbac

##### Monitoreo del ensayo de la vacuna:

- Virbac Argentina deberá facilitar el ensayo y actuar como monitor del mismo. Virbac asistirá a todas las fases críticas del ensayo.

##### Financiación de todos los costos asociados al estudio incluyendo:

- El suministro y embarque de los materiales biológicos y agentes reactivos al costo.
- Suministro de los adyuvantes utilizados.
- Viáticos de traslado y hospedaje al lugar del ensayo y reuniones al costo.
- Costos directos asociados al ensayo, incluyendo la prueba de todas las muestras y redacción del informe del ensayo.

W

TB

**Paola Vilaro Duarte**  
Traductora Pública

Traducción N° 2012

4/6/2012

Miñan 4639 - apto. 004

12.900 Montevideo - Uruguay

Tel. 2364 29 71

Correo electrónico:

~~vilaropaola@gmail.com~~

**PAOLA VILARDO**  
Traductora Pública

1

Traducción N° 08/2012- Certificado de Concordancia.-----  
{Documentación consistente en un} **Acuerdo de Colaboración para Investigación** entre La Trobe University (Australia), Virbac Animal Health (Australia) PTY LTD. (Australia), Virbac (Argentina) y la Universidad de la República actuando a través de la Facultad de Ciencias (Uruguay) {redactado en idioma inglés. Asimismo, se encuentra anexa la versión de dicho Acuerdo en idioma español}.-----

---Certificado de Concordancia: La suscrita Traductora Pública declara que ambas versiones son concordantes.-----

-----  
La suscrita Traductora Pública declara que lo que antecede es el certificado de concordancia de los textos en inglés y español del Acuerdo de Colaboración para Investigación adjunto, y que de este certificado guarda copia en su registro con el N° 08/2012.  
Montevideo, 4 de junio de 2012.-----

  
**PAOLA VILARDO**  
Traductora Pública

  
\$100 PESOS URUGUAYOS  
TIMBRE LEY 17.736  
045921 13

4412

**COLLABORATIVE RESEARCH AGREEMENT**

**BETWEEN**

**LA TROBE UNIVERSITY  
AUSTRALIA**

**AND**

**VIRBAC ANIMAL HEALTH (AUSTRALIA) PTY LTD  
AUSTRALIA**

**AND**

**VIRBAC (ARGENTINA)**

**AND**

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**  
Acting through **FACULTAD DE CIENCIAS**  
**URUGUAY**

**Legal Services  
La Trobe University**

Ref: 11/02372

TEL: 9479-2495

## AGREEMENT


**BETWEEN:**            **LA TROBE UNIVERSITY** (ABN 64 804 735 113), a body politic and corporate constituted in accordance with the La Trobe University Act 2009, Victoria, Australia 3086  
("La Trobe")

**AND:**                **VIRBAC ANIMAL HEALTH (AUSTRALIA) PTY LTD** (ABN 77 003 268 871), of 361 Horsley Rd Milperra, New South Wales, Australia 2214

**AND**                **VIRBAC ANIMAL HEALTH**, of Juan Jose Diaz 629, San Isidro 1642, Buenos Aires, Argentina  
(both referred to as "Virbac")

**AND:**                **UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**, a public university established under the laws of Uruguay, of Igua 4225 CP 11400 Montevideo, Uruguay, acting through its Facultad de Ciencias.  
("UdeLaR")

### WHEREAS:

- 
- A. The parties wish to collaborate in the conduct of the research project described in the Schedule (the "Project").
  - B. The parties now wish to make this Agreement to define their respective rights and obligations in respect of the Project.

### IT IS AGREED:

#### 1. Interpretation

- 1.1 In this Agreement, including the recitals, unless the context otherwise requires, the following terms shall have the following meanings:

"Agreement" means this agreement and the Schedule;

"Biological Material" means recombinant antigens LAP (provided by UdeLaR) and CB2 (provided by La Trobe) for a vaccination efficacy proof of concept trial to be conducted in Uruguay, as specified in the Schedule;

"Confidential Information" means any information the parties agree is

confidential or that is by its nature confidential, including without limitation information which concerns or relates to the Biological Material, and includes the Results defined in clause 6;

“Derivatives” means any progeny, clones, sub-clones or products of the parent that incorporate progeny which would not have been made but for the parent (whether or not such progeny or sub-clones include identical progeny and sub-clones of the parent);

“Intellectual Property” includes all copyright and neighbouring rights, all rights in relation to inventions (including patent rights), plant varieties, registered and unregistered trademarks (including service marks), registered designs, Confidential Information (including trade secrets and know how) and circuit layouts, and all other rights resulting from intellectual activity in the industrial, scientific, literary or artistic fields;

“La Trobe’s Nominated Officer” means Professor Terry Spithill;

“Material” includes documents, equipment, software, goods, information and data stored by any means;

“Normal Commercial Terms” means terms which would be contained in a contract or transaction entered into by parties dealing with each other at arms length and from a position of comparable bargaining power;

“Project” means the initial proof of concept trial conducted in cattle to evaluate the efficacy of the recombinant fluke antigens and taking approximately 6 months.

“Publish” and “publication” include, but are not limited to, written publications and verbal presentations in any form;

“Schedule” means the Schedule to this Agreement;

“Specified Personnel” means the personnel identified as such in the Schedule;

“Trial” means the trial referred to in the definition of “Project”.

1.2 Words importing a gender include any other gender.

1.3 A reference to a clause is a reference to a clause of this Agreement.

1.4 Words importing the singular include the plural and vice-versa.

## 2 **Project**

2.1 The parties shall carry out the Project in accordance with this Agreement.

## 3 **Payment and in-kind contributions**



- 3.1 Virbac Australia shall, on invoice from La Trobe, reimburse La Trobe for costs associated with La Trobe's participation in the Project, including the supply and shipping of biological material; a proportion of a Postdoctoral Research Officer position (Level B 01) at La Trobe University (further details set out in the Schedule),. La Trobe shall invoice Virbac Australia for these costs on a monthly basis and Virbac Australia shall pay each invoiced amount within 30 days of being invoiced for it. La Trobe have estimated this cost to be AUD \$25,000.00.
- 3.2 Virbac Argentina shall, on invoice from UdelaR, reimburse UdelaR for costs associated with UdelaR's participation in the Project, including the supply of biological material, animal trial costs and test reagents. UdelaR shall invoice Virbac Argentina for these costs on a monthly basis and Virbac Argentina shall pay each invoiced amount within 30 days of being invoiced for it. UdelaR have quoted a sum of USD 68,850 for the manufacture of the biological material, animal trial costs and test reagents.
- 3.3 La Trobe and UdeLaR shall use Virbac's contribution only for the purposes of the Project.
- 3.4 On completion of the Project La Trobe and UdeLaR shall provide to Virbac a statement of account identifying expenditure of Virbac's contribution.
- 3.5 Each party shall make in-kind contributions as specified in the Schedule.

#### 4 **Material Transfer**

- 4.1 La Trobe shall provide its Biological Material to UdeLaR for the term specified in the Schedule.
- 4.2 UdeLaR agrees and confirms that:
- (a) it will use the Biological Material solely for the purposes of the Project, and only in the laboratories and other facilities of UdeLaR which are referred to in the Schedule;
  - (b) it will ensure that officers, employees, agents and contractors are made aware of the obligations imposed by this Agreement (including without limitation the obligations of confidentiality set out in clause 5) and will comply with those obligations as if they were personally bound by them.
- 4.3 UdeLaR shall not, directly or indirectly, use or supply the Biological Material for any commercial purpose.
- 4.4 Subject to clause 6.3, UdeLaR shall not provide, supply, sell or otherwise transfer to any party not a party to this Agreement the Biological Material, method(s) of using the Biological Material, the Derivatives or any other material that could not have been made without the use of the Biological

Material.

- 4.5 UdeLaR acknowledges that the characteristics of the Biological Material are not fully known. UdeLaR shall ensure that the Biological Material is used with caution and in a safe manner without risk to person or property, whether in experimental work or otherwise, and shall comply with all relevant laws including without limitation occupational health and safety laws.
- 4.6 UdeLaR shall not use the Biological Material for testing in or treatment of humans.
- 4.7 UdeLaR shall bear all risk resulting from storage or any use to which it puts the Biological Material, the Derivatives or any other material that could not have been made without the use of the Biological Material.
- 4.8 Virbac and UdeLaR acknowledge that the Biological Material may have inherent defects or deficiencies and is provided for research and testing purposes only.
- 4.9 The Biological Material is provided without any warranty of merchantability or fitness for a particular purpose or any other warranty, express or implied.
- 4.10 Subject to clause 4.12, neither La Trobe nor UdeLaR shall be liable to Virbac for any loss or damage howsoever arising whether in contract, tort or otherwise.
- 4.11 If legislation implies in this Agreement a term condition or warranty which cannot be excluded restricted or modified, such term condition or warranty shall be deemed to be included in this Agreement provided that La Trobe's or UdeLaR's liability for a breach of such term condition or warranty at the option of La Trobe or UdeLaR (as the case requires) is restricted to:
- (a) in the case of goods:
    - (i) the repair or replacement of the goods; or
    - (ii) the cost of repairing or replacing the goods.
  - (b) in the case of services:
    - (i) the supply of the services again; or
    - (ii) the cost of supplying the services again.
- 4.12 Neither La Trobe nor UdeLaR shall be liable and Virbac shall ensure that neither La Trobe nor UdeLaR shall be liable to any other party for any loss, damage, costs or penalties that any such other party may suffer as a result of Virbac providing the Biological Material to any other party whether in breach of the terms of this Agreement or otherwise. Virbac shall indemnify and hold harmless La Trobe and UdeLaR from and against any loss, damage, costs or penalties that La Trobe or UdeLaR may sustain or incur as a result of Virbac providing the Biological Material to any other party.
- 4.13 Virbac acknowledges and agrees that La Trobe and UdeLaR and their servants

and agents shall incur no liabilities whatsoever in connection with the Biological Material or its use and that Virbac uses the Biological Material at its own risk.

## 5 Confidential Information

- 5.1 Each party may use the Confidential Information of another only for the purposes of this Agreement and in accordance with this Agreement. Each party shall consider and treat the Confidential Information as strictly confidential during the term of the Agreement and following its expiration or prior termination.
- 5.2 Each party acknowledges that all Confidential Information disclosed by one party to another, whether existing prior to the commencement of the Project or created in the course of the Project, is confidential and shall be kept confidential and shall not be disclosed to any other third party without the prior written consent of the disclosing party (and if more than one, the disclosing parties), such consent not to be unreasonably withheld.
- 5.3 Upon termination of this Agreement each party shall return to the other party all copies of the Confidential Information submitted by the disclosing party to the other party. This clause 5.3 does not apply if the parties wish to proceed to further trials relating to the Biological Material. If the parties do wish to so proceed, then the obligations imposed on the parties under this clause 5 continue to have full force and effect notwithstanding the termination of this Agreement until such time as a new agreement comes into effect between the parties regarding the further trials.
- 5.4 Each party shall assume responsibility for the actions of its employees and agents who have access to the Confidential Information from time to time and shall ensure that its employees and agents are aware of and strictly bound by the confidentiality obligations created under this Agreement.
- 5.5 The ownership of Confidential Information which exists prior to the commencement of the Project shall not be altered or transferred merely by virtue of its use in the Project.

## 6 Ownership and Exploitation rights regarding the Results

- 6.1 Each Party shall retain ownership of the knowledge and results produced by its own research and development, whether patented or not, and of its know-how, acquired prior to the day on which this Agreement comes into force.
- 6.2 It is understood between the parties that "Results" shall mean all data, information, formulae, products, know-how, any report including interim reports and the final report, samples, prototypes, databases, drawings, logos, in whatever form or medium, developed during the Project. The "Results" shall also include any Intellectual Property created or developed in the course of the Project.

- 6.3 The Results shall be owned by La Trobe and UdeLaR in equal shares as tenants in common. For the avoidance of doubt, the ownership of any results or intellectual property generated in subsequent studies and which may lead to the development of a commercial product shall be separately agreed between La Trobe, UdeLaR and Virbac.
- 6.4 Subject to this Agreement, La Trobe and UdeLaR grant to Virbac an option to take an exclusive licence to exploit the Project Intellectual Property on Normal Commercial Terms. Those Normal Commercial Terms shall acknowledge the respective contributions of the parties through the creation or discovery of Results; the contributions of Pre-existing Intellectual Property, contributions of expertise, materials, equipment, infrastructure and labour to the Project. The option granted under this clause shall be valid for a period of 3 years from the date of this Agreement and any exploitation on exercise of the option shall be subject to entry into formal legal documentation between the parties, which shall be negotiated between the parties acting in good faith.

## 7 Publications

- 7.1 Subject to this clause 7, a proposal by a party to publish or communicate anything relating to the Project during the term of this Agreement or in the three years following its expiration is subject to the written consent of the other party (which consent shall not be withheld unreasonably). The non-publishing party must make its decision known to the publishing party within one month of receipt of the request. In the absence of a reply by the end of this period, consent shall be deemed to have been given.
- 7.2 However, if a publication is to proceed, the non-publishing party may delete or amend certain details from the proposed publication where the disclosure of those details may prejudice the industrial and commercial use of the Project results. Such deletions or amendments must not affect the scientific value of the publication.
- 7.3 In addition to this, the non-publishing party may delay publication or communication by a maximum period of twelve months if certain information requires industrial or intellectual property protection.
- 7.4 Publications must mention each party's co-operation in carrying out the Project.
- 7.5 The provisions of clause 6 and this clause 7 shall not be construed so as to obstruct the submission of an academic thesis, if necessary in camera.

## 8 Other Obligations

- 8.1 Each party shall ensure that all independent contractors and/or consultants engaged in the Project by it shall execute, prior to commencing work:
- (a) such assignments of Intellectual Property as may be required to enable the party to fulfill its obligations under this Agreement; and

- (b) a confidentiality agreement with respect to Confidential Information in which the independent contractor or consultant covenants to keep the Confidential Information confidential and not to disclose it to any other party and to only use the Confidential Information for the sole purpose of carrying out the work on the Project.

## 9 **Dispute Resolution**

- 9.1 In the event of any dispute arising out of or in connection with this Agreement, the parties agree to submit the matter to settlement proceedings under the ICC ADR Rules. If the dispute has not been settled pursuant to the said ADR Rules within 45 (forty five) days following the filing of a request for ADR in accordance with the ADR Rules or within such other period as the parties may agree in writing, such dispute shall be finally settled under the Rules of Arbitration of the ICC by one or more arbitrators appointed in accordance with the said Rules of Arbitration. In this clause, "ADR" means Alternative Dispute Resolution and "ICC" means the International Chamber of Commerce.

## 10 **Indemnity**

- 10.1 Each party shall indemnify and keep the other parties indemnified from and against all claims and actions arising from any negligent act or omission on the part of the first mentioned party or its employees, agents, contractors or consultants in connection with the Project.
- 10.2 Each party shall indemnify and keep the other parties indemnified from and against all claims and actions by any third party in relation to the infringement of any Intellectual Property by the first mentioned party or its employees, agents, contractors or consultants in connection with the Project.
- 10.3 If Virbac exercises the option in clause 6.4 the use of the Results shall be under its own liability. Virbac agrees that the Results will be provided as such.

## 11 **Insurance or Protection**

- 11.1 Virbac Australia and La Trobe shall each effect and maintain public and products liability insurance cover or protection to a limit of at least \$20,000,000 (AUD).
- 11.2 Virbac Australia and La Trobe shall each effect and maintain professional indemnity insurance cover or protection to a limit of at least \$5,000,000 (AUD).
- 11.3 Virbac Australia and La Trobe shall each effect and maintain workers' compensation insurance as required under the applicable Workers' Compensation legislation (or equivalent) for its employees.
- 11.4 If and when required by the other, Virbac Australia or La Trobe shall provide

evidence of the insurances or protections effected under this clause 11.

## 12 Notices

12.1 The address for notices at La Trobe is:

Research and Graduate Studies Office  
La Trobe University  
Victoria 3086  
Fax: +61 3 9479 1464

12.2 The address for notices at Virbac Australia is:

361 Horsley Road, Milperra, NSW 2214  
Fax:: +61 2 9772 9773

12.3 The address for notices at Virbac Argentina:

Juan Jose Diaz 629, CP1642,  
San Isidro, Buenos Aires, Argentina.

12.4 The address for notices at UdeLaR is:

Oficina de Decanato  
Facultad de Ciencias  
Igua 4225 esq. Mataojo CP11400  
Montevideo, Uruguay  
Fax: +(598) 25250378

12.5 Any notices or communication required to be given under this Agreement to the other Party must be in writing and must be sent by pre-paid mail through the post or sent by facsimile to the address or facsimile number specified in this clause 12. Such notice or communication will be deemed to have been received in the case of communication by letter seven days after the date of posting or in the case of communication by facsimile on the day of transmission provided that the sender receives an "OK" or similar code in respect of the facsimile transmission.

## 13 Termination

13.1 Without limitation, any party may by written notice immediately terminate this Agreement if another party is in breach of any terms of this Agreement which, in the case of a breach capable of remedy, is not remedied within thirty (30) days of the notice from the complaining party specifying the breach and requiring its remedy. Termination under this clause 13.1 shall be without prejudice to any right of action or remedy that has accrued or may have accrued to the terminating party.

13.2 If Virbac has any winding up petition presented against it or is placed under official management, administration, provisional liquidation or a receiver or

receiver and manager or other controller (as that term is defined in the Corporations Act 2001) is appointed over its undertaking or property or any part of its property or undertaking, La Trobe may, by notice in writing, terminate this Agreement without prejudice to any right of action or remedy which has accrued or which may accrue in favour of La Trobe or UdeLaR.

- 13.3 On termination of this Agreement, Virbac shall return all Material concerning or relating to the Project, including Biological Material, remaining in its possession, power or control to the party from which the Material came within 14 days of the date of termination.

#### 14 Goods and Services Tax

- 14.1 In this clause the expressions "consideration", "GST", "input tax credit", "supply", "recipient", "tax invoice" and "taxable supply" have the meanings given to those expressions in the A New Tax System (Goods and Services Tax) Act 1999.
- 14.2 Unless otherwise expressly stated, all prices and other sums payable or consideration to be provided under or in accordance with this Agreement are exclusive of GST.
- 14.3 If GST is imposed on any supply made under this Agreement, the recipient of the taxable supply must pay to the supplier an additional amount equal to the GST payable on the taxable supply, subject to the recipient receiving a valid tax invoice in respect of the supply at or before the time of payment. Payment of the additional amount will be made at the same time as payment for the taxable supply is required to be made in accordance with this Agreement.
- 14.4 If this Agreement requires a party to reimburse any other party for any expense, loss or outgoing ("reimbursable expense") incurred by another party, the amount required to be reimbursed by the first party will be the amount of the reimbursable expense net of input tax credits (if any) to which the other party is entitled in respect of the reimbursable expense.

#### 15 Terms

The estimated validity term of this agreement is 300 days, as per the following details:

- 15.1 Project execution: 180 days
- 15.2 Final report: 60 days
- 15.3 Continuity decisions: 60 days

#### 16 General

- 16.1 Any provisions of this Agreement which are held to be illegal or otherwise in conflict with any laws, statutes or regulations shall be deemed to be severed

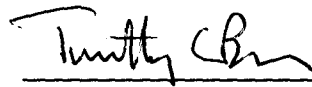
from the remainder of the Agreement and the validity of the remaining provisions shall not be affected.

- 16.2 This Agreement constitutes the entire agreement between the parties.
- 16.3 This Agreement may only be varied by the further written agreement of the parties.
- 16.4 This Agreement does not set up or create an employer-employee relationship or a partnership of any kind. Each party is individually responsible only for its obligations as set out in this Agreement and the parties agree that their relationship is one of independent contractors. No party is authorised or empowered to act as agent for another for any purpose and no party shall on behalf of any other enter into any contract, warranty or representation as to any matter. No party will be bound by the acts or conduct of another.
- 16.5 No party shall assign this Agreement or any of its rights or obligations without the prior written consent of the other parties.
- 16.6 This Agreement may be executed in Spanish as well as in English. In the event of any inconsistency between the English version and the Spanish version, the English version shall take precedence.

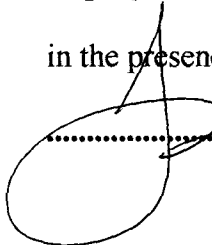
**EXECUTED BY THE PARTIES AS AN AGREEMENT ON**

**2012**

**SIGNED** for and on behalf of  
**LA TROBE UNIVERSITY** by the  
**Deputy Vice-Chancellor (Research)**

  
\_\_\_\_\_  
27/6/12

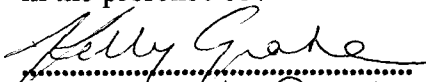
in the presence of:

  
.....  
JODEE ROGERS

**SIGNED** for and on behalf of  
**VIRBAC ANIMAL HEALTH**  
**(AUSTRALIA) PTY LTD**  
by Bruce Bell

  
\_\_\_\_\_

*Research Manager/ Director*  
in the presence of:

  
.....  
Kelly Graham



**SIGNED** for and on behalf of  
**VIRBAC (ARGENTINA)**

by *Thony Gotsch, Teneggi Dietz*

in the presence of:

.....*Alain Soukhanov*.....  
*[Signature]*

**SIGNED** for and on behalf of the  
**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**  
by

in the presence of:

.....

*[Signature]*  
\_\_\_\_\_

*[Signature]*  
RODRIGO ARCE  
RECTOR

The seal of the Universidad de la República is circular, featuring a central emblem with a sun and a shield, surrounded by the text "UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA".

12 SET. 2012

## SCHEDULE—THE PROJECT

### Evaluation and validation of two vaccine candidates for *F. hepatica* in cattle

#### Background:

Fasciolosis is an increasingly serious constraint on animal production in the major grazing regions of NSW and Victoria where up to 40M sheep and 6M cattle graze pastures endemic for liver fluke (Boray 2007; MLA 2005). In 1999, total Australian economic losses due to fluke infections were estimated at \$60-90M/year including cost and application of treatments (\$10M/year) and loss of production (\$50-80M/year) (Boray 2007). More recently, a 2006 NSW Department of Primary Industries abattoir-based survey of 960,000 sheep found that 34% of consignments and an estimated 9.7% of all sheep were infected with flukes (Links 2007).


Triclabendazole is the drug of choice for treatment of fasciolosis, but resistance to this drug, first observed in Australia in 1995, is now widespread in Europe (Fairweather 2005). Vaccination is the preferred means of controlling the disease, particularly among ruminants. An optimal vaccine against liver fluke will be one that can reduce the worm burdens in infected animals, preferably early after infection to reduce the degree of damage done to the liver by migrating fluke. Here we propose an approach to validate vaccine candidates for control of *F. hepatica* in cattle, the major target market for a fluke vaccine.

The two molecules recommended for study are chosen based on several lines of evidence which suggest that they are prime vaccine candidates that together may lead to very high vaccine efficacy (>90%).

#### 1. Cathepsin CB2 (originally named FhCatB1)

CB2 is one of three abundant cathepsin B proteases secreted in the gut of juvenile *F. hepatica*. The protease is thought to play a role in excystment, tissue invasion and/or feeding by juvenile/ immature parasites in the liver (see Smooker 2010). CB2 is the major protease secreted by juvenile flukes and has been cloned and expressed (Wilson 1998; Law 2003).

Several lines of evidence show that CB2 is a protein critical for the biology of juvenile flukes:

- (i) the recombinant CB2 protein vaccine is highly immunogenic in rats and sheep (Law 2003; Kennedy 2006)
  - (ii) RNAi knock down of CB2 results in 50% reduction in migration of NEJ out of rat gut loops, suggesting that CB2 is important for NEJ tissue migration (McGonigle 2008)
  - (iii) CB2 inhibitors kill juvenile *F. hepatica in vitro*, suggesting CB2 function is critical for fluke homeostasis and is also a potential drug target (Beckham 2009)
  - (iv) CB2 shows novel substrate specificity relative to mammalian enzymes, suggesting that the development of specific chemotherapy targeting the fluke enzyme may be feasible (Beckham 2009)
  - (v) recombinant CB2 alone induces 60% protection in vaccinated rats and 80% protection when combined with CatL5 (Jayaraj et al, 2009).
- 

(vi) Other trials in rats testing proFhCB2 as a protein or DNA vaccine also induced protection of 33-80% and 60%, respectively (Spithill, unpublished data, Patent application, 2001).

(vii) In all vaccine trials, the CB2 vaccine led to significantly reduced liver damage, suggesting killing of young parasites before extensive damage occurs in the liver.

These data strongly suggest that CB2 is a promising target for control of fasciolosis, both as a vaccine and a drug target, and warrants further investigation as a vaccine in cattle.

## 2. Leucine aminopeptidase (LAP)

LAP is a protease expressed in the gut epithelial cells of the juvenile/ immature fluke and is thought to be important for fluke nutrition and protein digestion (Acosta 1998). In one experiment, vaccination of sheep with native leucine aminopeptidase (LAP) induced 89% reduction in worm burdens with very little bile duct damage observed, suggesting killing of juvenile/immature flukes before significant damage to the liver occurred (Piacenza 1999). Recombinant LAP induced 78% protection in six rabbits, confirming that a functionally active recombinant form of LAP is available (Acosta et al 2008). In a recent trial on Corriedale sheep using rLAP mixed with different adjuvants, high levels of induced protection were found in Freund's (84%), Adyuvac 50, a mineral oil based adjuvant approved for ruminant use in Uruguay (75%), and Alum (87%). Also 50% protection was found in sheep vaccinated with a mixture of rLAP and Ribi or DEAE dextrose. (*These levels of protection are the highest yet recorded for any subunit fluke vaccine*).

It is reasonable to propose that a combination of CB2 with LAP will likely induce significant protection >90% in livestock, since the vaccines are targeting two different protease pathways in the fluke. The LAP component may interfere with *intracellular* oligopeptide/protein digestion whereas the CB2 component may interfere with excystment, *extracellular* protein digestion and tissue invasion. Neither vaccine has yet been tested in cattle, alone or in combination.

### **Nominated Officers:**

Professor Terry Spithill will be the nominated officer for La Trobe

Dr Carlos Carmona will be the nominated officer for UdeLaR

### **Research Aims:**

- To assess the efficacy of the three test vaccine formulations by comparison of group mean total fluke counts with an untreated (negative) control groups.
- To assess and compare the liver pathology (via liver scoring system) between groups as well as by blood biochemistry.

### **Project Plan:**

#### **1. Preparation and formulation of antigens**

CB2 is currently grown in *Pichia* with yields of 2-3 mg per litre of ferment. The secreted CB2 is then deglycosylated with endoglycosidase H. CB2 is a proenzyme and once activated it starts digesting itself but this can be controlled by the buffer conditions. This process is very pH dependent. Limited processing occurs above pH 5.5. The alternative is to vaccinate

with the proenzyme.

LAP is currently produced by Carlos Carmona in *E. coli*.

## 2. Vaccine trial

The evaluation of the CB2 and LAP, both individually and in combination, will be examined in a vaccine trial involving 40 cattle, as detailed in the following trial study plan.

### Treatment Schedule:

Group	Treatment	Day of treatment	Dose Volume	Route of Administration	No. of Cattle
1	Control (adjuvant only)	Day 0 and Day 28	Adjuvant alone in 1 ml	Subcutaneous injection high on the LHS neck behind the ear (same both times)	8
2	Control (saline only)	Day 0 and Day 28	Saline alone in 1 ml	Subcutaneous injection high on the LHS neck behind the ear (same both times)	8
3	CB2	Day 0 and Day 28	200 µg in 1 ml	Subcutaneous injection high on the LHS neck behind the ear (same both times)	8
4	LAP	Day 0 and Day 28	400 µg in 1 ml	Subcutaneous injection high on the LHS neck behind the ear (same both times)	8
5	CB2 + LAP	Day 0 and Day 28	200 µg CB2 + 400 µg LAP in 1 ml	Subcutaneous injection high on the LHS neck behind the ear (same both times)	8

### Animal Selection:

- 40 Fluke free healthy British breed (same breed) steers
- Approximately 9 months of age
- Within a 50 kg weight range
- Body condition score (TBA)

### Trial Schedule:

Day	Activity
- x	<b>PURCHASE</b> 32 fluke free steers from farm with no history of prior exposure and relocate to VHR. <b>TESTING 1</b> . Animals must be kept on fluke free pastures
-14	Acclimatisation
-3	<b>WEIGH</b> all animals and perform <b>TESTING 2</b> (definition below). <b>ALLOCATE</b> animals according to individual bodyweights to 5 even groups (Grp 1, 2, 3, 4, 5) containing 8 animals each. Mean weights/group should be similar.
0	<b>FIRST TREATMENT</b> . All animals treated according to group allocation and treatment schedule
28	<b>TESTING 3</b> (definition below) & <b>SECOND TREATMENT</b> . All animals treated according to group allocation and treatment schedule
56	<b>TESTING 3 &amp; ARTIFICIAL INFECTION</b> of all trial cattle with 500 liver fluke metacercaria
77	<b>TESTING 3</b>
98	<b>TESTING 3</b>
119	<b>TESTING 3 &amp; WEIGH</b> all trial cattle
140	Groups 1, 2 and 3. <b>TESTING 4</b> and <b>WEIGH</b> cattle. <b>SACRIFICE</b> 24 trial cattle, remove livers and gall bladders and perform <b>TOTAL FLUKE COUNTS</b> and assign <b>LIVER PATHOLOGY SCORES</b> .
141	Groups 3 & 4. <b>TESTING 4</b> and <b>WEIGH</b> cattle. <b>SACRIFICE</b> 16 trial cattle, remove livers and gall bladders and perform <b>TOTAL FLUKE COUNTS</b> and assign <b>LIVER PATHOLOGY SCORES</b> .

### Testing Definitions:

**TESTING 1** = Collect individual faecal samples for liver fluke egg counts (LFEC) and BioX coproantigen ELISA in order to confirm infection status. Collect blood for anti liver fluke (LF) antibody testing (IgG1 & G2, IgA, IgE).

**TESTING 2** = Collect individual faecal samples for LFEC and BioX coproantigen ELISA in order to confirm infection status. Collect bloods for biochemistry (Bilirubin, ALP, AST, Cholesterol, GGT, GLDH), and anti LF antibody testing (IgG1 & G2, IgA, IgE).

**TESTING 3** = Collect individual faecal samples for BioX coproantigen ELISA. Collect bloods for biochemistry (Bilirubin, ALP, AST, Cholesterol, GGT, GLDH) and anti LF antibody testing (IgG1 & G2, IgA, IgE).

**TESTING 4** = Collect individual faecal samples for LFECs and BioX coproantigen ELISA. Collect bloods for biochemistry (Bilirubin, ALP, AST, Cholesterol, GGT, GLDH) and anti LF antibody testing (IgG1 & G2, IgA, IgE).

## **Collaborator contributions:**

### **Spithill/La Trobe University**

#### CB2 antigen manufacture:

- Manufacture the CB2 antigen at LTU in accordance with the standard operating procedure to produce sufficient antigen for the vaccine trial and subsequent analysis. The antigen will be quantified using a commercial protein assay kit
- Analyse the quality of the antigen by SDS-PAGE analysis and using a functional assay.
- Release specifications: at least 90% of the protein will be a single band with an apparent MW of about 30 kDa for active mature CB2 (or 36 kDa for proCB2) on a Coomassie stained gel. The functional assay will comprise the antigenicity of CB2 binding to a rat antibody. Fluorogenic peptide substrate assay will be used to ensure that the mature enzyme is functional. .

#### In-kind contributions:

- Prof Spithill will provide in-kind contributions in terms of the antigen targets to be studied; study design; adjuvant use; dose of antigen; dose of parasite challenge; assays to assess response to vaccination; and data assessment.

### **Carmona/Universidad de la República Oriental del Uruguay**

#### LAP manufacture:

- Manufacture the LAP antigen and qualification of the antigen using a commercial protein assay kit.
- Analyse the quality of the antigen by SDS-PAGE analysis and using a functional assay.
- Release specification: at least 90% of the protein will be a single band with an apparent MW of about 67 kDa on a Coomassie stained gel. The functional assay will comprise the antigenicity of LAP binding to sheep sera. Fluorogenic peptide substrate assay will be used to ensure that the enzyme is functional.
- Estimated value of contribution to follow

#### Stability study

- Sterile samples of the 2 vaccines will be stored at 2-8°C. Aliquots will be tested by SDS-PAGE every 2 months for one year (6 tests), Photographs of the gels will be supplied to Virbac.

#### Vaccine trial:

- Attend the vaccinations, infection, slaughter, assess liver pathology and count flukes in livers
- Take role of principal investigator

#### Testing:

- Performing coproantigen ELISAs for the detection of *F. hepatica* antigen in feces using BioX ELISA
- Serological analysis to confirm the IgG response to CB2 and LAP by ELISA

- Serological analysis to confirm the anti-fluke IgG response using the commercial BioX LF ELISA
- Perform macrophage arginase assays, if feasible
- IDDEX to do the blood biochemistry

### **Virbac**

To monitor the vaccine trial:

- Virbac Argentina to facilitate the trial and act as trial monitor. Virbac will attend all trial critical phases.

To fund all costs associated with the study including:

- The supply and shipping of biological materials and reagents at cost.
- Provision of adjuvants used
- Travel and accommodation to the trial site and meetings at cost.
- Direct costs associated with the trial and including testing of all samples and writing of trial report

