



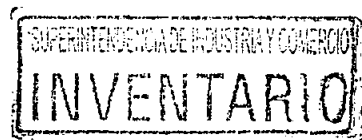
CSA838249

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



Organización y
Digitalización CSA Ltd.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-83630

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

HIDROGELES BIOADHESIVOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SYNTHEX GMBH Y DREXEL UNIVERSITY

DOMICILIO

OBERDORF, SUIZA Y PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA, U.S.A.,
Respectivamente

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

Recibido, Com. Arborescente Syntex GMBH
11-08-2010 Rober



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-083630- -00000-0000

Fecha: 2010-07-09 16:02:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 202

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SYNTHE GMBH Y DREXEL UNIVERSITY**

Sociedades constituidas y existentes bajo las leyes de Suiza y el Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América, respectivamente.

Dirección: Eimattstrasse 3,
4436 Oberdorf,
Suiza

y

Office of Technology
Commercialization
3225 Arch Street,
Philadelphia
Pennsylvania 19104,
Estados Unidos de América

Domicilio: Oberdorf,
Suiza

y

Philadelphia
Pennsylvania 19104,
Estados Unidos de América

Respectivamente

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Kristin B. KITA** ✓

359 West Elm Street,
2nd Floor, Conshohocken,
Pennsylvania 19428,
Estados Unidos de América

3. **Anthony M. LOWMAN** ✓

12 Waterford Way,
Wallingford,
Pennsylvania 19086
Estados Unidos de América

2. **Nigel G. SMITH** ✓

20Tewin Road,
Welwyn Garden City,
Hertfordshire AL7 1LG
Reino Unido

4. **Garland W. FUSSELL** ✓

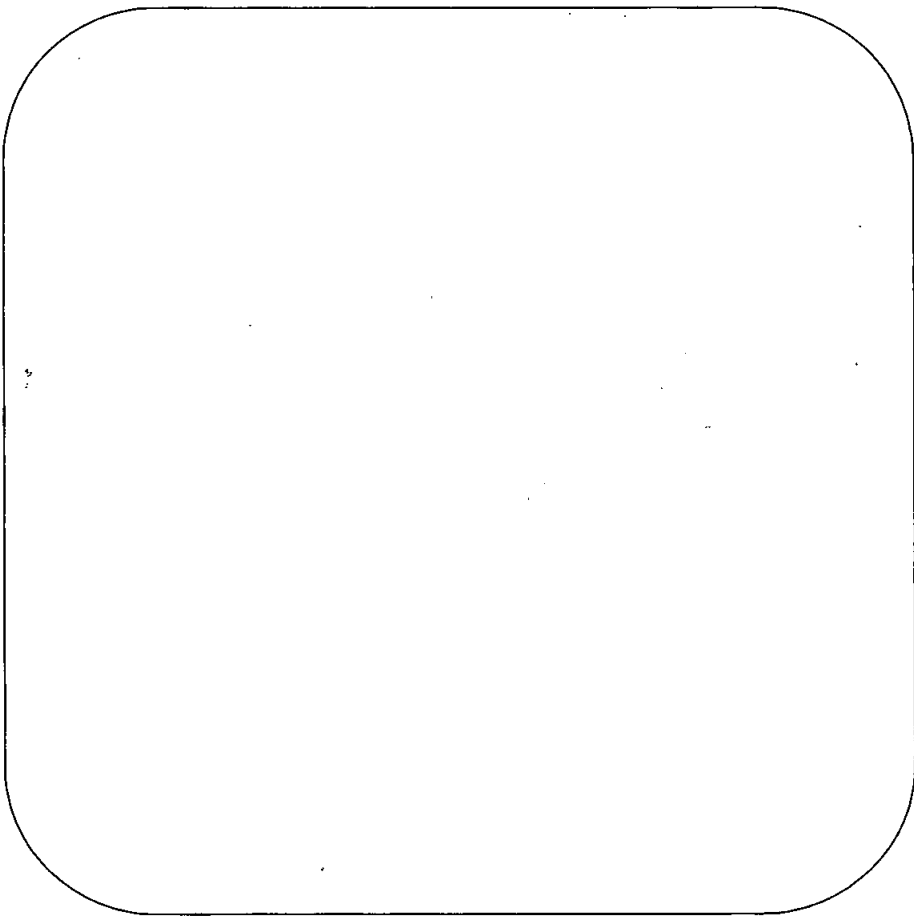
504 Municipal Dr.,
Thorndale,
Pennsylvania 19372,
Estados Unidos de América

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/030731</u> Fecha: <u>12 de enero de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/089526 A3</u> Fecha: <u>16 de julio de 2009</u>						
6	Título (54) <u>HIDROGELES BIOADHESIVOS</u>						
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61L 024/004</u>						
8	<table border="1"><tr><td>Prioridad SI ☒ NO ☐</td><td>(33) Pais de Origen <u>US</u></td><td>(32) Fecha <u>11 de enero de 2008</u></td><td>(31) Número de Solicitud <u>61/020,584</u></td></tr></table>	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>11 de enero de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/020,584</u>		
Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>11 de enero de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/020,584</u>				
9	<table><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>10-52,194</u></td><td>Fecha: <u>28 de junio de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>10-20,560</u></td><td>Fecha: <u>15 de marzo de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>10-55,127</u></td><td>Fecha: <u>6 de julio de 2010</u></td></tr></table>	Comprobante de pago No.: <u>10-52,194</u>	Fecha: <u>28 de junio de 2010</u>	Comprobante de pago No.: <u>10-20,560</u>	Fecha: <u>15 de marzo de 2010</u>	Comprobante de pago No.: <u>10-55,127</u>	Fecha: <u>6 de julio de 2010</u>
Comprobante de pago No.: <u>10-52,194</u>	Fecha: <u>28 de junio de 2010</u>						
Comprobante de pago No.: <u>10-20,560</u>	Fecha: <u>15 de marzo de 2010</u>						
Comprobante de pago No.: <u>10-55,127</u>	Fecha: <u>6 de julio de 2010</u>						
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00. ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$338.000.00. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poder de la sociedad SYNTHES GMBH . ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☐ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS						

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1.  Publicación Internacional WO 2009/089526 A3

Descripción:

Páginas 28 en el idioma original

Páginas 34 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s) 14

2.  **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3.  Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

3355

2046/CO

2020/CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA

119

Representación, Ratificación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation, Ratification and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (y)I (we), the undersigned

SYNTHES GMBH

domiciliado (s) en/of Emmentalerstr. 1, Oberdorf - 4415, SUIZA

15453

1618

por el presente ratificamos las solicitudes de patente en los expedientes Nos. 06.039.101 y 06.039.103 el día 25 de abril de 2006.

presentadas por Emilio Ferrero
como agente oficioso ante La División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio
en Bogotá, Colombia

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y

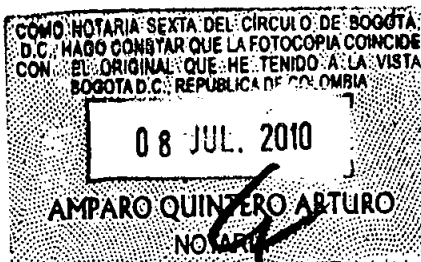
hereby ratify the patent applications Nos. 06.039.101 and 06.039.103 on April 25, 2006

filed without a Power of Attorney by Emilio Ferrero
before The Patent Office
in Bogotá, Colombia

and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys...law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of

© CAVELIER ABOGADOS
WPC15153-W-119



MANCERA

diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, onseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dada y firmado hoy/Given and signed this

August 10, 2006

en/in
por/by

Firma

Signature



Helene Schaub, LL.M., MAES
Manager Legal Department



Matthias Noesberger
VP Operations

Waldenburg
Kloster



© CAVELIER ABOGADOS
WPC15153-M-119

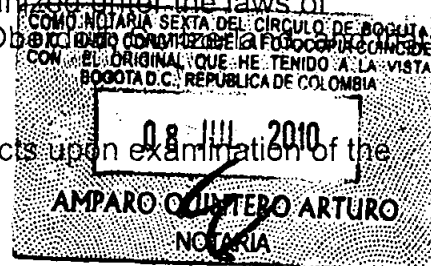
NOTARIAL CERTIFICATION

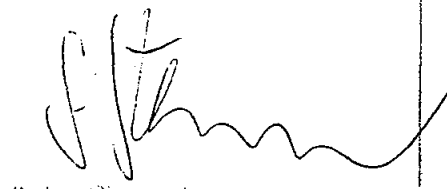
The undersigned Notary certifies: That the preceding signatures of Helene Schaub and Matthias Noesberger are authentic, that the signatures currently act in the position of Manager Legal Department / director and VP Operations of the company Synthes GmbH, a company currently existing and organized under the laws of Switzerland, that the address is Eimattstrasse 3, 4436 Ob- u. Nidwalden, Switzerland, that the signatories have the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in 4437 Waldenburg, Switzerland

On August 10, 2006





lic. iur. Simon Stamm,
Notar

12/11

A N N U L L

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Switzerland
This public document

2. has been signed by Simon Stemmer

3. acting in the capacity of Notar

4. bears the seal/stamp of Beriksschreiberei
Waldenburg

Certified

5. at Liestal

6. the 15/08/2006

7. by CHANCELLERY OF STATE OF CANTON BASEL-LANDSCHAFT

8. No 2677

9. Seal/stamp:

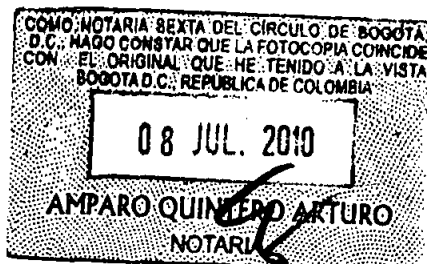
10. Signature:

[Signature]

Cornelia Klesling
Weibeldienst



RECEIVED
JUL 18 2006



7

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 01/09.06 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual **SYNTES GMB**, domiciliada en Eimattstrasse 3, Oberdorf - 4436, Suiza, **otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ y DANIEL PEÑA.**

Dado y firmado el 10 de agosto de 2006, En Oberdorf

Firma:

[Firma ilegible]

Helene Schaub, LL.M, MAES

Gerente Departamento Jurídico

[Firma ilegible]

Matthias Noesberger

Vicepresidente de Operaciones

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El suscrito Notario certifica: que las firmas que anteceden de Helene Schaub y Matthias Noesberger son auténticas, que actualmente ocupan los cargos de Gerente del Departamento Jurídico / Director y Vicepresidente de Operaciones de la Compañía Synthes GmbH, una sociedad existente y organizada bajo las leyes de Suiza, que la dirección es Eimattstrasse 3, 4436 Oberdorf, Suiza y que los firmantes están facultados para otorgar este documento.

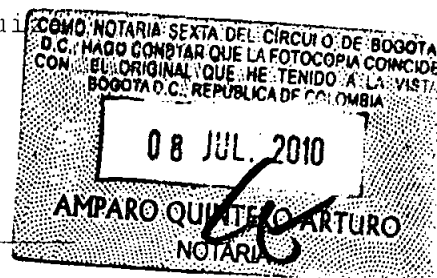
El Notario Público conoce y certifica los hechos anteriores con base en su examen de los documentos correspondientes.

Dado y firmado en 4437 Waldenburg, Suiza

[Firma ilegible]

(Título ilegible)

Simon Stemmer, Notario



8

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. ha sido firmado por Simon Stemmer

3. Actuando en su capacidad de Notar

4. Lleva el sello/timbre de Bezirksschereiderei Waldenburg

CERTIFICADO

5. En Liestal

6. el 15/8/2006

7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Landschaft

8. No. 2677

9. Sello: Cancillería de Estado, Basel - Landschaft

10. Firma: [firma ilegible]

Cornelia Kissling

Weibeldienst

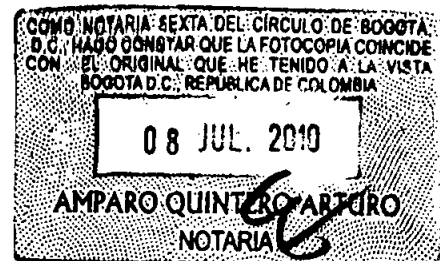
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 15153-841-015-1

WPC 15158 - ID 153

SEP 7/06

Maria E. Martelo
TRADUCCION No: 61/09.06
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SEP - 8 P 1:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
*Yays + Elvira
Cuprestelo*
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 08 SEP 2006



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

4 2 11 4
Maria Martelo
COSA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FIRMAS DE LOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 JUL 2010
Arturo
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **SYNTHES GMBH**

Poder conferido el : 10/08/2006

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

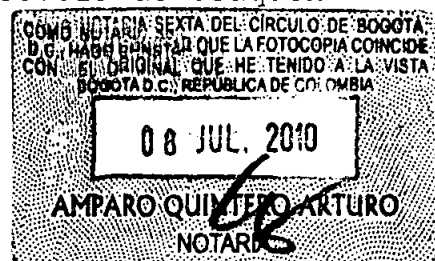
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

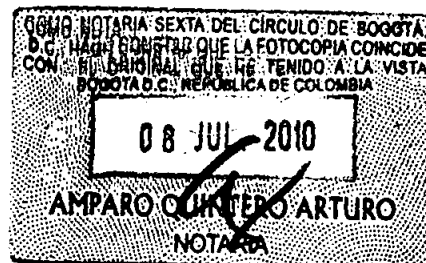
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(eron) *Emilio Fierro*
W. Hanson Ley Abogada
Suarez de Paez
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
438010 TP 31024
35456644 TR 23556
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fierro
Ley Abogada Suarez de Paez



① 10
set

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **COLLEEN M MCDONALD**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **COLLEEN M MCDONALD , NOTARY PUBLIC, PHILADELPHIA COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

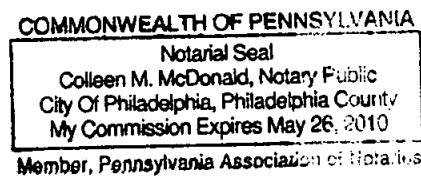
5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 28th day of May, 2010
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201016589
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



21



12



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



MAY 03, 2010

PTAS

501164572A

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 05/03/2010

REEL/FRAME: 024323/0532
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: SYNT-1031

ASSIGNOR:

KITA, KRISTIN B.

DOC DATE: 02/25/2009

ASSIGNOR:

FUSSELL, GARLAND W.

DOC DATE: 02/25/2009

ASSIGNEE:

SYNTHESES USA, LLC
1302 WRIGHTS LANE EAST
WEST CHESTER, PENNSYLVANIA 19380

SERIAL NUMBER:

FILING DATE: 01/12/2009

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

PCT NUMBER: US0930731

TITLE: BIOADHESIVE HYDROGELS

WOODCOCK WASHBURN LLP COMPANY:2929 ARCH STREET

024323/0532 PAGE 2

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

05/03/2010
501164572

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT										
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT										
CONVEYING PARTY DATA											
<table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Kristin B. Kita</td><td>02/25/2009</td></tr><tr><td>Garland W. Fussell</td><td>02/25/2009</td></tr></tbody></table>		Name	Execution Date	Kristin B. Kita	02/25/2009	Garland W. Fussell	02/25/2009				
Name	Execution Date										
Kristin B. Kita	02/25/2009										
Garland W. Fussell	02/25/2009										
RECEIVING PARTY DATA											
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>Synthes USA, LLC</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>1302 Wrights Lane East</td></tr><tr><td>City:</td><td>West Chester</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>PENNSYLVANIA</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>19380</td></tr></table>		Name:	Synthes USA, LLC	Street Address:	1302 Wrights Lane East	City:	West Chester	State/Country:	PENNSYLVANIA	Postal Code:	19380
Name:	Synthes USA, LLC										
Street Address:	1302 Wrights Lane East										
City:	West Chester										
State/Country:	PENNSYLVANIA										
Postal Code:	19380										
PROPERTY NUMBERS Total: 1											
<table border="1"><thead><tr><th>Property Type</th><th>Number</th></tr></thead><tbody><tr><td>PCT Number:</td><td>US0930731</td></tr></tbody></table>		Property Type	Number	PCT Number:	US0930731						
Property Type	Number										
PCT Number:	US0930731										
CORRESPONDENCE DATA											
Fax Number: (215)568-3439 <i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>											
Phone: 215-568-3100											
Email: trevisan@woodcock.com											
Correspondent Name: Woodcock Washburn LLP											
Address Line 1: 2929 Arch Street											
Address Line 2: Cira Centre, 12th Floor											
Address Line 4: Philadelphia, PENNSYLVANIA 19104-2891											
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	SYNT-1031										
NAME OF SUBMITTER:	Ann Trevisan										
Total Attachments: 3 source=Assignment_US#page1.tif source=Assignment_US#page2.tif											

CH \$40.00 US0930731

source=Assignment_US#page3.tif

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, (i) **Kristin B. Kita**, citizen of the United States, residing at 359 West Elm Street, 2nd Floor, Conshohocken, PA 19428; and (ii) **Garland W. Fussell**, citizen of the United States, residing at 504 Municipal Dr., Thorndale, PA 19372, ASSIGNORS, are the inventors of the invention disclosed, described and/or claimed in PCT International Application No. PCT/US09/30731, which was filed with the United States Patent and Trademark Office on January 12, 2009, entitled **BIOADHESIVE HYDROGELS**, and all inventions described, disclosed or claimed therein (hereinafter "the Invention"), which is identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1659, and which claims priority to Provisional Application No. 61/020,584, filed on January 11, 2008, identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1284.

AND WHEREAS, **Synthes USA, LLC**, ASSIGNEE, a Delaware Limited Liability Company organized under the laws of the State of Delaware and having a place of business at 1302 Wrights Lane East, West Chester, PA 19380, is desirous of obtaining our entire right, title and interest in, to and under all the invention(s) as described, disclosed and/or claimed in the above-identified application:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, we, the said ASSIGNORS, have sold, assigned, transferred and set over, and do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, our entire right, title and interest in, to and under the Invention, and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for the Invention in any country, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from the application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Laws of the United States or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for the Invention in any country and all extensions, renewals and reissues thereof; including all applications for industrial property, all divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof.

AND WE HEREBY authorize and request said ASSIGNEE, its successors, legal representatives, or assigns to insert hereinafter when known the application number and filing date of any international, regional, or national application already filed or filed hereafter for the Invention.

Country: _____ Application No. _____ Filing Date _____

AND WE HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND WE HEREBY covenant and agree that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND WE HEREBY further covenant and agree that we will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting the Invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for the Invention in all countries.

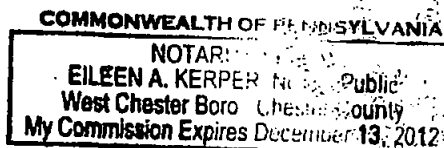
IN TESTIMONY WHEREOF, We have hereunto signed our names on the date(s) indicated opposite our respective signatures.

Date: Feb, 25, 2009

Kristin B. Kita
Kristin B. Kita

L.S.

State of PA)
County of Chester) SS:



On 2/25/09, before me Eileen Kerper Notary Public, personally appeared Kristin B. Kita, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

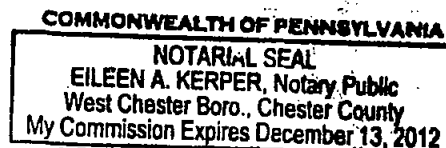
Eileen A. Kerper

Date: Feb 25, 2009

Garland W. Fussell
Garland W. Fussell

L.S.

State of PA)
County of Chester) SS:



On 2/25/09, before me Eileen Kerper Notary Public, personally appeared Garland W. Fussell, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

Eileen A. Kerper

ASSIGNEE: Synthes USA, LLC

Dennis J. Butler Authorized to sign on behalf of Synthes USA, LLC

Signature:

Position/Title:

Patent Counsel

Address:

1302 Wrights Lane East
West Chester, Pennsylvania 19380

Date:

March 23, 2009

Commonwealth of Pennsylvania)

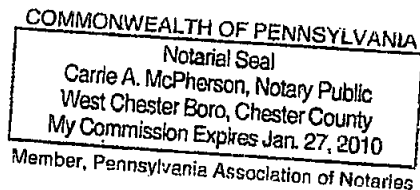
) SS:

County of Chester)

On March 23, 2009 before me, Carrie A. McPherson, Notary Public, personally appeared Dennis J. Butler, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

Carrie A. McPherson



19

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 07.06/10b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

ESCUDO DE ARMAS DE LA OFICINA DE PATENTES

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y
DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

3 DE MAYO DE 2010

CÓDIGO DE BARRAS

PTAS

501164572A

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. HAY UNA COPIA COMPLETA DISPONIBLE EN MICROFILME EN LA SALA DE BÚSQUEDAS CON EL NÚMERO DE ROLLO Y CUADRO QUE SE MENCIONAN A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN QUE CONTIENEN ESTA NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE QUE USTED ENCUENTRE ERRORES O TENGA PREGUNTAS CON RELACIÓN A ESTA NOTIFICACIÓN, PUEDE CONTACTAR AL FUNCIONARIO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACIÓN AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN AL: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 2313.


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

FECHA DE REGISTRO: 05/03/2010

ROLLO/CUADRO: 024323/0532

NÚMERO DE PÁGINAS: 5

ABSTRACTO: CESIÓN DEL INTERÉS DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA INFORMACIÓN).

NUMERO ASUNTO: SYNT-1031

CEDENTE:

KITA, KRISTIN B.

FECHA DEL DOCUMENTO: 02/25/2009

CEDENTE:

FUSSELL, GARLAND W.

FECHA DEL DOCUMENTO: 02/25/2009

CESIONARIO:

SYNTHES USA, LLC
1302 WRIGHTS LANE EAST
WEST CHESTER, PENNSYLVANIA 19380

NÚMERO DE SERIE: FECHA DE PRESENTACIÓN: 01/12/2009

NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:

PCT NÚMERO: US0930731

TÍTULO: HIDROGELES BIOADHESIVOS

024323/0532 PÁGINA 2

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS DE CESIÓN
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1 05/03/2010
Versión Formulario v1.1 501164572

CLASE DE PRESENTACIÓN:	NUEVA CESIÓN
CLASE DE TRANSFERENCIA:	CESIÓN
INFORMACIÓN DE LA PARTE TRANSFERENTE:	
Nombre	Fecha de Firma
Kristin B. Kita	02/25/2009
Garland W. Fussell	02/25/2009

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

21

INFORMACIÓN DE LA PARTE RECEPTORA	
Nombre:	Synthes USA, LLC
Dirección:	1302 Wrights Lane East
Ciudad:	West Chester
Estado/País:	PENNSYLVANIA
Código Postal:	19380
NÚMERO DE BIENES Total: 1	
Clase de Propiedad	Número
Solicitud Número:	US0930731
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de Fax:	(215)568-3439
<i>Correspondencia será enviada por correo aéreo de los Estados Unidos si la transmisión por fax es infructuosa.</i>	
Teléfono:	215-568-3100
Dirección electrónica:	trevisan@woodcock.com
Nombre del Corresponsal:	Woodcock Washburn LLP
Línea de Dirección 1:	2929 Arch Street
Línea de Dirección 2:	Cira Centre, 12th Floor
Línea de Dirección 4:	Philadelphia, PENNSYLVANIA, 19104-2891
NÚMERO ASUNTO APODERADO:	SYNT-1031
NOMBRE DEL REMITENTE:	Ann Trevisani
Total Anexos: 3	
fuente=Assignment_US#page1.tif	
fuente=Assignment_US#page2.tif	
fuente=Assignment_US#page3.tif	

CESIÓN

CONSIDERANDO que NOSOTROS, (i) **Kristin B. Kita**, ciudadano de los Estados Unidos, domiciliado en 359 West Elm Street, 2nd Floor, Conshohocken, PA 19428; y (ii) **Garland W. Fussell**, ciudadano de los Estados Unidos, domiciliado en 504 Municipal Dr., Thorndale, PA 19372, CEDENTES, somos los inventores de la invención divulgada, descrita y/o reivindicada en la solicitud internacional PCT No. PCT/US09/30731, la cual fue presentada en la oficina de marcas y patentes de los Estados Unidos el 12 de enero de 2009, titulada **HIDROGELES BIOADHESIVOS** y todos las invenciones descritas,

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

divulgadas o reivindicadas en la misma, (denominadas en adelante como "la Invención"), la cual es identificada como el asunto No. 001227/1659 por la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP y la cual reivindica prioridad sobre la solicitud provisional No. 61/020,584 presentada el 11 de enero de 2008, identificada por la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP con el asunto No. 001227/1284.

Y CONSIDERANDO que **SYNTHES USA, LLC**, CESIONARIO, una compañía de responsabilidad limitada de Delaware, organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware y domiciliada en 1302 Wrights Lane East, West Chester, PA 19380, desea obtener todo nuestro derecho, título e interés en y a dicha invención descrita, divulgada y/o reivindicada en la solicitud anteriormente mencionada;

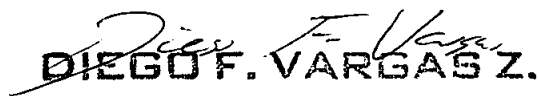
POR CONSIGUIENTE, por contraprestación legal y válida, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, nosotros, los mencionados CEDENTES hemos vendido, cedido, transferido y traspasado y por el presente, vendemos, cedemos, transferimos y traspasamos al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo nuestro derecho, título e interés en y a dicha Invención y a todas las solicitudes para la protección de la propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, todas las solicitudes de patente, modelos de utilidad y diseños que puedan ser presentadas posteriormente para dicha invención en cualquier país, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reivindicar para las mismas derechos de prioridad, derivados de dicha solicitud de conformidad con la Convención Internacional para la Protección

de la Propiedad Industrial, de las leyes de patentes de los Estados Unidos o de cualquier otro acuerdo internacional o de las leyes domésticas del país en el cual dichas solicitudes lleguen a ser presentadas, según sea aplicable; y todas las formas de protección a la propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que lleguen a ser otorgados para dicha invención en cualquier país y todas las prórrogas, renovaciones y nuevas publicaciones de las mismas; incluyendo todas las solicitudes de protección para la propiedad industrial, todas las divisiones, renovaciones y continuaciones de las mismas y todas las patentes de los Estados Unidos que le lleguen a ser otorgadas a la misma y todas las nuevas publicaciones y prórrogas de las mismas.

Y POR EL PRESENTE autorizamos y le solicitamos a dicho CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales o cesionarios para que inscriban posteriormente, una vez sea conocido el número de solicitud y la fecha de presentación de cualquier solicitud internacional, regional o nacional ya presentada o presentada posteriormente para la Invención.

País: _____ Solicitud No. _____ Fecha Presentación _____

Y POR EL PRESENTE autorizamos y le solicitamos al Comisionado de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, así como a todos los funcionarios de todos los países en el exterior de los Estados Unidos, cuya función sea la de otorgar patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial para las solicitudes mencionadas anteriormente, para que expidan las mismas a nombre de


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

dicho CESIONARIO, de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos de este instrumento.

Y POR EL PRESENTE garantizamos y acordamos que tenemos el pleno derecho de enajenar todo el interés traspasado por el presente y que no hemos suscrito, ni suscribiremos, ningún acuerdo que esté en conflicto con el presente.

Y POR EL PRESENTE, garantizamos y acordamos adicionalmente que le comunicaremos al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todos los hechos que sean de nuestro conocimiento con relación a la mencionada invención y testificaremos en todos los procesos legales, firmaremos todos los documentos legales, suscribiremos todas las solicitudes divisionales, de continuación, nueva publicación y extranjeras, tomaremos todos los juramentos legales y en general realizaremos todo aquello que sea posible para asistir al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios a obtener y aplicar la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, al presente firmamos y sellamos en la fecha y día indicados al pie de nuestra firma.

Fecha: Feb 25 de 2009 Firma Ilegible
Kristin B. Kita

Estado de Pennsylvania)
) Declaración Juramentada
Condado de Chester)


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

25

El 2/25/09, ante mí Eileen Kerper, Notario Público, compareció personalmente Kristin B. Kita, a quien doy fe de conocer personalmente con fundamento en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento y quien reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual dicha persona actuó, suscribió el instrumento.

TESTIFICA mí firma y sello oficial

Firma Ilegible

ESTADO DE PENNSYLVANIA
EILEEN A. KERPER Notario Público
Municipio de West Chester - Condado de Chester
Mi Comisión Vence 13 de Diciembre de 2012

Fecha: Feb 25 de 2009 Firma Ilegible
Garland W. Fussell

Estado de Pennsylvania)
) Declaración Juramentada
Condado de Chester)

El 2/25/09, ante mí Eileen Kerper, Notario Público, compareció personalmente Garland W. Fussell, a quien doy fe de conocer personalmente con fundamento en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento y quien reconoció ante mí, que él suscribió el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual dicha persona actuó, suscribió el instrumento.

TESTIFICA mí firma y sello oficial DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Firma Ilegible

ESTADO DE PENNSYLVANIA
EILEEN A. KERPER Notario Público
Municipio de West Chester - Condado de Chester
Mi Comisión Vence 13 de Diciembre de 2012

CESIONARIO: Synthes USA, LLC

Dennis J. Butler Autorizado para firmar a nombre de Synthes USA, LLC

Firma: Firma Ilegible
Cargo: Abogado de Patentes

Dirección: 1302 Wrights Lane East
West Chester, Pennsylvania 19380

Fecha: 23 de marzo de 2009

Estado de Pennsylvania)
) Declaración Juramentada
Condado de Chester)

El 23 de marzo de 2009, ante mí Carrie A. McPherson, Notario Público, compareció personalmente Dennis J. Butler, a quien doy fe de conocer personalmente con fundamento en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento y quien reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual dicha persona actuó, suscribió el instrumento.

TESTIFICA mí firma y sello oficial

Firma Ilegible

ESTADO DE PENNSYLVANIA
Carrie A. McPherson, Notario Público
Municipio de West Chester - Condado de Chester
Mi Comisión Vence 27 de Ene. de 2010


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

27

ESTADO DE PENNSYLVANIA)
) Declaración Juramentada
CONDADO DE FILADELFIA)

C E R T I F I C A C I Ó N

Por el presente certifico que la adjunta cesión de Kristin B. Kita y Garland W. Fussell a SYNTHES USA LLC es una copia fiel y exacta de la cesión original en la correspondiente Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/030731**, presentada el **12 de enero de 2009** e inscrita ante la Oficina de Marcas y Patentes el 3 de mayo de 2009 con el Cuadro/Rollo 024323/0532.

Firma Ilegible
Colleen M. McDonald

Fecha: 24 de mayo de 2010

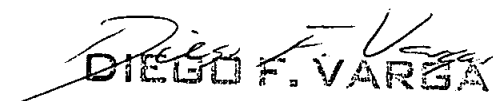
ESTADO DE PENNSYLVANIA
Sello Notarial
Colleen M. McDonald, Notario Público
Ciudad de Filadelfia, Condado de Filadelfia
Mí Comisión Vence Mayo 26 de 2010

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por **COLLEEN M MCDONALD**
- 3. actuando en calidad de NOTARIO PÚBLICO
- 4. lleva el sello/estampilla de COLLEEN M MCDONALD, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE FILADELFIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA

Certificado

- 5. en Harrisburg, Pennsylvania
- 6. El 28 de mayo de 2010
- 7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Estado de Pennsylvania


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

8. No. **201016589**

9. Sello/estampilla

10. Firma:

SECRETARIO DEL ESTADO

Firma Ilegible

Pedro A. Cortés

PENSILVANIA

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-173780\WPCL002H\COLO 17704-841-001-9

CP:1861


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

17704-841-001-9
COLO
17704-841-001-9
COLO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL -8 A 6:10

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

024101

Diego Yarden
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO REEMPLAZA
AS FUNCIONES INDICADAS

set
29

(2)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **COLLEEN M MCDONALD**
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp COLLEEN M MCDONALD , NOTARY PUBLIC, PHILADELPHIA COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 28th day of May, 2010
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201016590
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



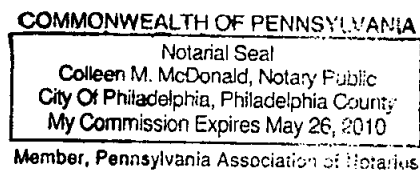
30

CERTIFICATION

I hereby certify that the attached assignment from Nigel G. Smith to SYNTHES GmbH is a true and correct copy of the original assignment in corresponding International Application No. **PCT/US2009/030731**, filed on **January 12, 2009** and recorded on May 3, 2009 under Reel/Frame 024323/0906.

Colleen M. McDonald
Colleen M. McDonald

Date: May 24, 2010





UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



501164665

MAY 03, 2010

PTAS

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 05/03/2010

REEL/FRAME: 024323/0906
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: SYNT-1031

ASSIGNOR:
SMITH, NIGEL G.

DOC DATE: 03/04/2009

ASSIGNEE:
SYNTHESE GMBH
EIMATTSTRASSE 3
OBERDORF, SWITZERLAND CH-4436

SERIAL NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US0930731
TITLE: BIOADHESIVE HYDROGELS

FILING DATE: 01/12/2009
ISSUE DATE:

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 - www.uspto.gov

TO: WOODCOCK WASHBURN LLP COMPANY: 2929 ARCH STREET

32

024323/0906 PAGE 2

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

TO: WOODCOCK WASHBURN LLP COMPANY: 2929 ARCH STREET

23

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.105/03/2010
501164665

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
Nigel G. Smith	03/04/2009
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Synthes GmbH
Street Address:	Elmattstrasse 3
City:	Oberdorf
State/Country:	SWITZERLAND
Postal Code:	CH-4436
PROPERTY NUMBERS Total: 1	
Property Type	Number
PCT Number:	US0930731
CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number:	(215)568-3439
<i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>	
Phone:	215-568-3100
Email:	trevisan@woodcock.com
Correspondent Name:	Woodcock Washburn LLP
Address Line 1:	2929 Arch Street
Address Line 2:	Cira Centre, 12th Floor
Address Line 4:	Philadelphia, PENNSYLVANIA 19104-2891
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	SYNT-1031
NAME OF SUBMITTER:	Ann Trevisani
Total Attachments: 2 source=Assignment_GmbH#page1.tif source=Assignment_GmbH#page2.tif	

CH \$40.00 US0930731

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Nigel G. Smith, citizen of the United Kingdom, residing at The Orangery, Whittingham Hall, Trowse, Norwich, NR14 8QH, United Kingdom, ASSIGNOR, is the inventor of the invention disclosed, described and/or claimed in PCT International Application No. PCT/US09/30731, which was filed with the United States Patent and Trademark Office on January 12, 2009, entitled BIOADHESIVE HYDROGELS, and all inventions described, disclosed or claimed therein (hereinafter "the Invention"), which is identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1659, and which claims priority to Provisional Application No. 61/020,584, filed on January 11, 2008, identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1284.

AND WHEREAS, Synthes GmbH, ASSIGNEE, a Swiss Company, organized under the laws of Switzerland and having a place of business at Eimattstrasse 3, Oberdorf, Switzerland CH-4436, is desirous of obtaining my entire right, title and interest in, to and under all the invention(s) as described, disclosed and/or claimed in the above-identified application:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, transferred and set over, and do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the Invention, and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for the Invention in any country, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from the application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Laws of the United States or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for the Invention in any country and all extensions, renewals and reissues thereof; including all applications for industrial property, all divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof.

AND I HEREBY authorize and request said ASSIGNEE, its successors, legal representatives, or assigns to insert hereinafter when known the application number and filing date of any international, regional, or national application already filed or filed hereafter for the Invention.

Country: _____ Application No. _____ Filing Date _____

AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting the Invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for the Invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto signed my name on the date indicated opposite my respective signature.

Date: 4th March 2009

Nigel G. Smith L.S.
Nigel G. Smith

WITNESS:

GARY NEON
(Printed Name)

[Signature]
(Signature)

Date: 4 March 2009

ASSIGNEE: **Synthes GmbH**

Troy T. Svihl Authorized to sign on behalf of Synthes GmbH

Signature:

Position/Title: Patent Counsel

Address: Eimattstrasse 3
CH-4436 Oberdorf
Switzerland

Date: March 10, 2009

WITNESS:

Esther Jakob
(Printed Name)

[Signature]
(Signature)

Date: March 10, 2009

26

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 07.07/10c realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

ESCUDO DE ARMAS DE LA OFICINA DE PATENTES

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y
DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

3 DE MAYO DE 2010

CÓDIGO DE BARRAS

PTAS

501164665A

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. HAY UNA COPIA COMPLETA DISPONIBLE EN MICROFILME EN LA SALA DE BÚSQUEDAS CON EL NÚMERO DE ROLLO Y CUADRO QUE SE MENCIONAN A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN QUE CONTIENEN ESTA NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE QUE USTED ENCUENTRE ERRORES O TENGA PREGUNTAS CON RELACIÓN A ESTA NOTIFICACIÓN, PUEDE CONTACTAR AL FUNCIONARIO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACIÓN AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN AL: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 2313.

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999 1
MINISTERIO DE JUSTICIA

37

FECHA DE REGISTRO: 05/03/2010

ROLLO/CUADRO: 024323/0906

NÚMERO DE PÁGINAS: 3

ABSTRACTO: CESIÓN DEL INTERÉS DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA INFORMACIÓN).

NUMERO ASUNTO: SYNT-1031

CEDENTE:

SMITH, NIGEL G.

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/04/2009

CESIONARIO:

SYNTHESE GMBH

EIMATTSTRASSE 3

OBERDORF, SUIZA CH-4436

NÚMERO DE SERIE:

FECHA DE PRESENTACIÓN: 01/12/2009

NÚMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

PCT NÚMERO: US0930731

TÍTULO: HIDROGELES BIOADHESIVOS

024323/0906 PÁGINA 2

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS DE CESIÓN

DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1

05/03/2010

Versión Formulario v1.1

501164665

CLASE DE PRESENTACIÓN:

NUEVA CESIÓN

CLASE DE TRANSFERENCIA:

CESIÓN

INFORMACIÓN DE LA PARTE TRANSFERENTE:

Nombre	Fecha de Firma
Nigel G. Smith	03/04/2009

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

38

INFORMACIÓN DE LA PARTE RECEPTORA	
Nombre:	Synthes GmbH
Dirección:	Eimattstrasse 3
Ciudad:	Oberdorf
Estado/País:	SUIZA
Código Postal:	CH-4436
NÚMERO DE BIENES Total: 1	
Clase de Propiedad	Número
Solicitud Número:	US0930731
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de Fax:	(215) 568-3439
<i>Correspondencia será enviada por correo aéreo de los Estados Unidos si la transmisión por fax es infructuosa.</i>	
Teléfono:	215-568-3100
Dirección electrónica:	trevisan@woodcock.com
Nombre del Corresponsal:	Woodcock Washburn LLP
Línea de Dirección 1:	2929 Arch Street
Línea de Dirección 2:	Cira Centre, 12th Floor
Línea de Dirección 4:	Philadelphia, PENNSYLVANIA, 19104-2891
NÚMERO ASUNTO APODERADO:	SYNT-1031
NOMBRE DEL REMITENTE:	Ann Trevisani
Total Anexos: 2	
fuente=Assignment_GmbH#page1.tif	
fuente=Assignment_GmbH#page2.tif	

CESIÓN

CONSIDERANDO que yo, **Nigel G. Smith**, ciudadano del Reino Unido, domiciliado en The Orangery, Whitlingham Hall, Trowse, Norwich, NR14 8 QH, Reino Unido, CEDENTE, soy el inventor de la invención divulgada, descrita y/o reivindicada en la solicitud internacional PCT No. PCT/US09/30731, la cual fue presentada en la oficina de marcas y patentes de los Estados Unidos en 12 de enero de 2009, titulada **HIDROGELES BIOADHESIVOS** y todas las invenciones descritas, divulgadas o reivindicadas en la misma, (denominadas en adelante como "la Invención"), la cual es identificada como el

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

asunto No. 001227/1659 por la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP y la cual reivindica prioridad sobre la solicitud provisional No. 61/020,584 presentada el 11 de enero de 2008, identificada por la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP con el asunto No. 001227/1284.

Y CONSIDERANDO que **SYNTHES GmbH**, CESIONARIO, una compañía suiza organizada de conformidad con las leyes de Suiza y domiciliada en Eimattstrasse 3, Oberdorf, Suiza CH-4436, desea obtener todo mi derecho, título e interés en y a dicha invención descrita, divulgada y/o reivindicada en la solicitud anteriormente mencionada;

POR CONSIGUIENTE, por contraprestación legal y válida, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo, el mencionado CEDENTE, he vendido, cedido, transferido y traspasado y por el presente, vendo, cedo, transfiero y traspaso al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo mi derecho, título e interés en y a dicha Invención y a todas las solicitudes para la protección de la propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, todas las solicitudes de patente, modelos de utilidad y diseños que puedan ser presentadas posteriormente para la Invención en cualquier país, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reivindicar para las mismas derechos de prioridad derivados de dicha solicitud de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, de las leyes de patentes de los Estados Unidos o de cualquier otro acuerdo internacional o de las leyes domésticas del país en el cual dichas solicitudes lleguen a ser presentadas, según sea aplicable; así como todas las formas de

DIEGO F. VARELA Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DEL JUSTICIA

protección a la propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que lleguen a ser otorgados para dicha invención en cualquier país y todas las prórrogas, renovaciones y nuevas publicaciones de las mismas; incluyendo todas las solicitudes de protección para la propiedad industrial, todas las divisiones, renovaciones y continuaciones de las mismas, y todas las patentes de los Estados Unidos que le lleguen a ser otorgadas a la misma y todas las nuevas publicaciones y prórrogas de las mismas.

Y POR EL PRESENTE autorizo y le solicito a dicho CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales o cesionarios para que inscriban posteriormente, una vez sea conocido el número de solicitud y la fecha de presentación de cualquier solicitud internacional, regional o nacional ya presentada o presentada posteriormente para la Invención.

País: _____ Solicitud No. _____ Fecha Presentación _____

Y POR EL PRESENTE autorizo y le solicito al Comisionado de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, así como a todos los funcionarios de todos los países en el exterior de los Estados Unidos, cuya función sea la de otorgar patentes u otra evidencia o formas de protección a la propiedad industrial para las solicitudes mencionadas anteriormente, para que expida las mismas a nombre de dicho CESIONARIO, de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con las condiciones de este instrumento.


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

Y POR EL PRESENTE garantizo y acuerdo que tengo el pleno derecho de enajenar todo el interés traspasado por el presente y que no he suscrito, ni suscribiré, ningún acuerdo que esté en conflicto con el presente.

Y POR EL PRESENTE, garantizo y acuerdo adicionalmente que le comunicaré al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todos los hechos que sean de mi conocimiento con relación a la mencionada invención y testificaré en todos los procesos legales, firmaré todos los documentos legales, suscribiré todas las solicitudes divisionales, de continuación, nueva publicación y extranjeras, tomaré todos los juramentos legales y en general realizaré todo aquello que sea posible para asistir al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios a obtener y aplicar la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, al presente he firmado mi nombre en la fecha y día indicados al pie de mi firma.

Fecha: 4 de marzo de 2009

Firma Ilegible
Nigel G. Smith

Testigo:

GARY NOON
(Nombre en letra molde)

Firma Ilegible
(Firma)

Fecha: 4 de marzo de 2009

CESIONARIO: Synthes GmbH

Troy T. Svihl Autorizado para firmar a nombre de Synthes GmbH

Firma: Firma Ilegible
Cargo: Abogado de Patentes

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

42

Dirección: Eimattstrasse 3
CH-4436 Oberdorf
Suiza

Fecha: 10 de marzo de 2009

Testigo:

Esther Jakob
(Nombre en letra molde)

Firma Ilegible
(Firma)

Fecha: 10 de marzo de 2009

ESTADO DE PENNSYLVANIA)
CONDADO DE FILADELFIA) Declaración Juramentada

C E R T I F I C A C I Ó N

Por el presente certifico que la adjunta cesión de Nigel G. Smith a SYNTHES GmbH es una copia fiel y exacta de la cesión original de la correspondiente Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/030731**, presentada el **12 de enero de 2009** e inscrita el 3 de mayo de 2009 con el Cuadro/Rollo 024323/0906.

Firma Ilegible
Colleen M. McDonald

Fecha: 24 de mayo de 2010

ESTADO DE PENNSYLVANIA
Sello Notarial
Colleen M. McDonald, Notario Público
Ciudad de Filadelfia, Condado de Filadelfia
Mí Comisión Vence Mayo 26 de 2010

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **COLLEEN M MCDONALD**

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

43

3. actuando en calidad de NOTARIO PÚBLICO
4. lleva el sello/estampilla de COLLEEN M MCDONALD, NOTARIO PÚBLICO,
CONDADO DE FILADELFIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA

Certificado

5. en Harrisburg, Pennsylvania
6. El 28 de mayo de 2010
7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Estado de Pennsylvania
8. No. **201016590** ^N
9. Sello/estampilla
10. Firma:

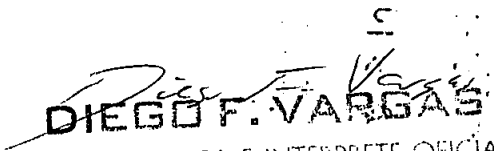


Firma Ilegible
Pedro A. Cortés

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-173809\WPCL002H\COLO 17704-841-001-9

CP:1465


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL -8 A 6:10

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

024102

Diego Vargas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

sd
③ 44

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **COLLEEN M MCDONALD**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **COLLEEN M MCDONALD , NOTARY PUBLIC, PHILADELPHIA COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 28th day of May, 2010
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201016591
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



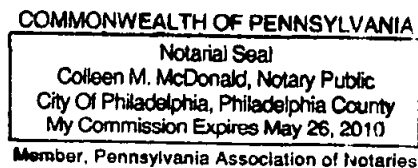
45

CERTIFICATION

I hereby certify that the attached assignment from Synthes GmbH to Synthes USA, LLC for the United States its possessions and territories, Canada its possessions and territories, the Bahamas and Bermuda, is a true and correct copy of the original assignment in corresponding International Application No. **PCT/US2009/030731**, filed on **January 12, 2009** and recorded on May 3, 2009 under Reel/Frame 024323/0939.

Colleen M. McDonald

Date: May 24, 2010



WOODCOCK WASHBURN LLP COMPANY:2929 ARCH STREET

46

**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

501164675A

MAY 03, 2010

PTAS

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 05/03/2010

REEL/FRAME: 024323/0939

NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: SYNT-1031

ASSIGNOR:

SYNTHES GMBH

DOC DATE: 03/23/2009

ASSIGNEE:

SYNTHES USA, LLC
1302 WRIGHTS LANE EAST
WEST CHESTER, PENNSYLVANIA 19380

SERIAL NUMBER:

FILING DATE: 01/12/2009

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

PCT NUMBER: US0930731

TITLE: BIOADHESIVE HYDROGELS

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

05/03/2010
501164675

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Synthes GmbH	03/23/2009

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Synthes USA, LLC
Street Address:	1302 Wrights Lane East
City:	West Chester
State/Country:	PENNSYLVANIA
Postal Code:	19380

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
PCT Number:	US0930731

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (215)588-3439
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 215-588-3100
Email: trevisan@woodcock.com
Correspondent Name: Woodcock Washburn LLP
Address Line 1: 2929 Arch Street
Address Line 2: Cira Centre, 12th Floor
Address Line 4: Philadelphia, PENNSYLVANIA 19104-2891

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	SYNT-1031
NAME OF SUBMITTER:	Ann Trevisani

Total Attachments: 2

source=Assignment_GmbH_USA#page1.tif
source=Assignment_GmbH_USA#page2.tif

CH \$40.00 US0930731

49

ASSIGNMENT

WHEREAS, **Synthes GmbH**, ASSIGNOR, a Swiss Company, organized under the laws of Switzerland and having a place of business at Eimattstrasse 3, Oberdorf, Switzerland CH-4436, has all right, title and interest in the invention disclosed, described and/or claimed in PCT International Application No. PCT/US09/30731, which was filed with the United States Patent and Trademark Office on January 12, 2009, entitled BIOADHESIVE HYDROGELS, and all inventions described, disclosed or claimed therein (hereinafter "the Invention"), which is identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1659, and which claims priority to Provisional Application No. 61/020,584, filed on January 11, 2008, identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1284..

AND WHEREAS, **Synthes USA, LLC**, ASSIGNEE, a Delaware Limited Liability Company organized under the laws of the State of Delaware and having a place of business at 1302 Wrights Lane East, West Chester, PA 19380, is desirous of obtaining any and all right, title and interest to the Invention in the United States and its possessions and territories, Canada and its possessions and territories, the Bahamas, and Bermuda (hereinafter "the Territory"), including the right to bring an action and recover damages for past infringements, if any.

AND WHEREAS, ASSIGNOR, is desirous of assigning the entire right, title and interest to the Invention in the Territory, including the right to bring an action and recover damages for past infringement, if any.

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNOR, has sold, assigned, transferred and set over, and does hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, all ASSIGNOR'S rights, title and interest in the Invention in the Territory including the right to bring an action and recover damages for past infringement, if any; and all rights, title and interest in any corresponding United States patent applications and all divisions, renewals and continuations thereof; and all Patents in the Territory which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said Invention in the Territory, and all extensions, renewals and reissues thereof.

AND ASSIGNOR HEREBY authorizes and requests said ASSIGNEE, its successors, legal representatives, or assigns to insert hereinafter when known the application number and filing date of any international, regional, or national application already filed or filed hereafter for the Invention.

Country: _____ Application No. _____ Filing Date _____

AND ASSIGNOR HEREBY covenants and agrees that it has not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND ASSIGNOR HEREBY further covenants and agrees that it will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to it respecting said Invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, and reissue applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said Invention in the Territory.

AND ASSIGNOR HEREBY further covenants and agrees that it has read this Assignment, knows and understands its contents, and comprehends and agrees to all of its terms, conditions and meanings and their significance.

IN TESTIMONY WHEREOF, the person executing this Assignment in a representative capacity on behalf of the ASSIGNOR warrants that he is fully authorized and empowered to do so and sets his hand and seal the day and year set with his signature.

50

ASSIGNOR: Synthes GmbH

Dennis J. Butler Authorized to sign on behalf of Synthes GmbH

Signature:

Dennis Butler

Position/Title: Patent Counsel

Address: Eimattstrasse 3
CH-4436 Oberdorf
Switzerland

Date:

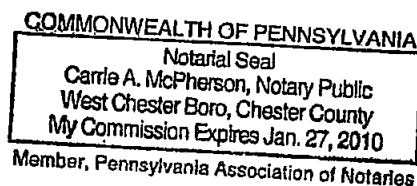
March 23, 2009

Commonwealth of Pennsylvania)
) SS:
County of Chester)

On March 23, 2009, before me, Carrie A. McPherson, Notary Public, personally appeared Dennis J. Butler, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

Carrie A. McPherson



ASSIGNEE: Synthes USA, LLC

Dennis J. Butler Authorized to sign on behalf of Synthes USA, LLC

Signature:

Dennis Butler

Position/Title: Patent Counsel

Address: 1302 Wrights Lane East
West Chester, Pennsylvania 19380

Date:

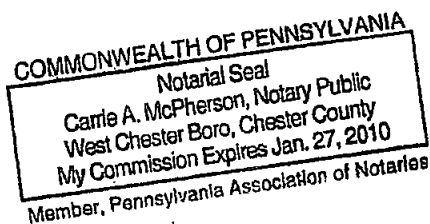
March 23, 2009

Commonwealth of Pennsylvania)
) SS:
County of Chester)

On March 23, 2009, before me, Carrie A. McPherson, Notary Public, personally appeared Dennis J. Butler, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

Carrie A. McPherson



SJ

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 07.07/10d realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

ESCUDO DE ARMAS DE LA OFICINA DE PATENTES

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y
DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

3 DE MAYO DE 2010

CÓDIGO DE BARRAS

PTAS

501164675A

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. HAY UNA COPIA COMPLETA DISPONIBLE EN MICROFILME EN LA SALA DE BÚSQUEDAS CON EL NÚMERO DE ROLLO Y CUADRO QUE SE MENCIONAN A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN QUE CONTIENEN ESTA NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE QUE USTED ENCUENTRE ERRORES O TENGA PREGUNTAS CON RELACIÓN A ESTA NOTIFICACIÓN, PUEDE CONTACTAR AL FUNCIONARIO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACIÓN AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN AL: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 2313.


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

52

FECHA DE REGISTRO: 05/03/2010

ROLLO/CUADRO: 024323/0939

NÚMERO DE PÁGINAS: 3

ABSTRACTO: CESIÓN DEL INTERÉS DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA INFORMACIÓN).

NUMERO ASUNTO: SYNT-1031

CEDENTE:

SYNTHES GMBH

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/23/2009

CESIONARIO:

SYNTHES USA, LLC
1302 WRIGHTS LANE EAST
WEST CHESTER, PENNSYLVANIA 19380

NÚMERO DE SERIE: FECHA DE PRESENTACIÓN: 01/12/2009
NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:
PCT NÚMERO: US0930731
TÍTULO: HIDROGELES BIOADHESIVOS

024323/0939 PÁGINA 2

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS DE CESIÓN
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1 05/03/2010
Versión Formulario v1.1 501164675

CLASE DE PRESENTACIÓN:	NUEVA CESIÓN
CLASE DE TRANSFERENCIA:	CESIÓN
INFORMACIÓN DE LA PARTE TRANSFERENTE:	
Nombre	Fecha de Firma
Synthes GmbH	03/23/2009


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

INFORMACIÓN DE LA PARTE RECEPTORA	
Nombre:	Synthes USA, LLC
Dirección:	1302 Wrights Lane East
Ciudad:	West Chester
Estado/País:	PENNSYLVANIA
Código Postal:	19380
NÚMERO DE BIENES Total: 1	
Clase de Propiedad	Número
Solicitud Número:	US0930731
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de Fax:	(215)568-3439
<i>Correspondencia será enviada por correo aéreo de los Estados Unidos si la transmisión por fax es infructuosa.</i>	
Teléfono:	215-568-3100
Dirección electrónica:	trevisan@woodcock.com
Nombre del Corresponsal:	Woodcock Washburn LLP
Línea de Dirección 1:	2929 Arch Street
Línea de Dirección 2:	Cira Centre, 12th Floor
Línea de Dirección 4:	Philadelphia, PENNSYLVANIA, 19104-2891
NÚMERO ASUNTO APODERADO:	SYNT-1031
NOMBRE DEL REMITENTE:	Ann Trevisani
Total Anexos: 2	
fuente=Assignment_GmbH_USA#page1.tif	
fuente=Assignment_GmbH_USA#page2.tif	

CESIÓN

CONSIDERANDO que **SYNTHESES GmbH**, CEDENTE, una compañía suiza organizada de conformidad con las leyes de Suiza y domiciliada en Eimattstrasse 3, Oberdorf, Suiza CH-4436, tiene todo el derecho, título e interés en la invención divulgada, descrita y/o reivindicada en la solicitud internacional PCT No. PCT/US09/30731, la cual fue presentada en la oficina de marcas y patentes de los Estados Unidos el 12 de enero de 2009, titulada **HIDROGELES BIOADHESIVOS** y todas las invenciones descritas, divulgadas o reivindicadas en la misma, (denominadas en adelante como "la

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

DES 0001 DE ENERO 4 DE 1999

Invención"), la cual es identificada como el asunto No. 001227/1659 por la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP y la cual reivindica prioridad sobre la solicitud provisional No. 61/020,584 presentada el 11 de enero de 2008, identificada por la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP con el asunto No. 001227/1284.

Y CONSIDERANDO que **SYNTHES USA, LLC**, CESIONARIO, una compañía de responsabilidad limitada de Delaware, organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware y domiciliada en 1302 Wrights Lane East, West Chester, PA 19380, desea obtener todo el derecho, título e interés en y a la Invención en los Estados Unidos y sus posesiones y territorios, Canadá y sus posesiones y territorios, las Bahamas y Bermuda (denominado en adelante para efectos del presente como "el Territorio"), incluyendo el derecho de instituir acciones y recibir indemnizaciones por infracciones pasadas, si las hubiere.

Y CONSIDERANDO que el CEDENTE desea ceder todo el derecho, título e interés a la Invención en el Territorio, incluyendo el derecho de iniciar acciones y recibir indemnizaciones por daños y perjuicios pasados, si los hubiere.

POR CONSIGUIENTE, por contraprestación legal y válida, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, el mencionado CEDENTE, ha vendido, cedido, transferido y traspasado y por el presente, vende, cede, transfiere y traspasa al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo los derechos, título e interés del CEDENTE en y a la Invención en el Territorio, incluyendo el derecho de iniciar acciones y recibir indemnizaciones por daños y perjuicios por infracciones

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

SS

pasadas, si las hubiere, así como todos los derechos, título e interés en todas las correspondientes solicitudes de patente de los Estados Unidos y todas las divisiones, renovaciones y continuaciones de las mismas y todas las patentes en el Territorio, que les lleguen a ser otorgadas a las mismas y todas las nuevas publicaciones y prórrogas de las mismas, así como todas las formas de protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que les lleguen a ser otorgados a dicha Invención en el Territorio y todas las prórrogas, renovaciones y nuevas publicaciones de las mismas.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE autoriza y le solicita a dicho CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales o cesionarios para que inscriban posteriormente, una vez sea conocido el número de solicitud y la fecha de presentación de cualquier solicitud internacional, regional o nacional ya presentada o presentada posteriormente para la Invención.

País: _____ Solicitud No. _____ Fecha Presentación _____

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE garantiza y acuerda que no ha suscrito, ni suscribirá, ningún acuerdo que esté en conflicto con el presente.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE, garantiza y acuerda adicionalmente que le comunicará al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todos los hechos que sean de su conocimiento con relación a dicha Invención y que testificará en todos los procesos legales, firmará todos los documentos legales, suscribirá todas las solicitudes divisionales,

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

de continuación y de nueva publicación, tomará todos los juramentos legales y en general realizará todo aquello que sea posible para asistir al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios a obtener y aplicar la debida protección de dicha invención dentro del Territorio.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE garantiza y acuerda adicionalmente que ha leído este Acuerdo, conoce y entiende su contenido y comprende y está de acuerdo con todos sus términos, condiciones y significados y su importancia.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, la persona que suscribe este Acuerdo en calidad de representante a nombre del CEDENTE, garantiza que él está plenamente autorizado y facultado para hacerlo y fija su firma y sello en la fecha y día indicada al pie de su firma.

CESIONARIO: Synthes GmbH

Dennis J. Butler Autorizado para firmar a nombre de Synthes GmbH

Firma: Firma Ilegible
Cargos: Abogado de Patentes

Dirección: Eimattstrasse 3
CH-4436 Oberdorf
Suiza

Fecha: 23 de marzo de 2009

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Estado de Pennsylvania)
) Declaración Juramentada
Condado de Chester)

El 23 de marzo de 2009, ante mí Carrie A. McPherson, Notario Público, compareció personalmente Dennis J. Butler, a quien doy fe de conocer personalmente con fundamento en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento y quien reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad

57

autorizada y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual dicha persona actuó, suscribió el instrumento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial

Firma Ilegible

ESTADO DE PENNSYLVANIA
Carrie A. McPherson, Notario Público
Municipio de West Chester - Condado de Chester
Mi Comisión Vence 27 de Ene. de 2010

CESIONARIO: Synthes USA, LLC

Dennis J. Butler Autorizado para firmar a nombre de Synthes USA, LLC

Firma: Firma Ilegible
Cargo: Abogado de Patentes

Dirección: 1302 Wrights Lane East
West Chester, Pennsylvania 19380

Fecha: 23 de marzo de 2009

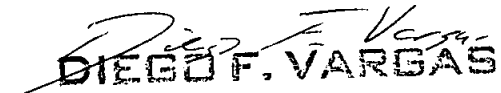
Estado de Pennsylvania)
) Declaración Juramentada
Condado de Chester)

El 23 de marzo de 2009, ante mí Carrie A. McPherson, Notario Público, compareció personalmente Dennis J. Butler, a quien doy fe de conocer personalmente con fundamento en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento y quien reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual dicha persona actuó, suscribió el instrumento.

TESTIFICA mi firma y sello oficial

Firma Ilegible

ESTADO DE PENNSYLVANIA


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Carrie A. McPherson, Notario Público
Municipio de West Chester - Condado de Chester
Mi Comisión Vence 27 de Ene. de 2010

ESTADO DE PENNSYLVANIA)
) Declaración Juramentada
CONDADO DE FILADELFIA)

C E R T I F I C A C I Ó N

Por el presente certifico que la adjunta cesión de SYNTHES GmbH a Synthes USA, LLC para los Estados Unidos y sus posesiones y territorios, Canadá y sus posesiones y territorios, las Bahamas y Bermuda, es una copia fiel y exacta de la cesión original para la correspondiente Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/030731**, presentada el **12 de enero de 2009** e inscrita el 3 de mayo de 2009 con el Cuadro/Rollo 024323/0939.

Firma Ilegible
Colleen M. McDonald

Fecha: 24 de mayo de 2010

ESTADO DE PENNSYLVANIA
Sello Notarial
Colleen M. McDonald, Notario Público
Ciudad de Filadelfia, Condado de Filadelfia
Mi Comisión Vence Mayo 26 de 2010

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **COLLEEN M MCDONALD**
3. actuando en calidad de NOTARIO PÚBLICO
4. lleva el sello/estampilla de COLLEEN M MCDONALD, NOTARIO PÚBLICO,
CONDADO DE FILADELFIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA


DIEGO F. VARGAS Z. Certificado
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

5. en Harrisburg, Pennsylvania
6. El 28 de mayo de 2010
7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Estado de Pennsylvania
8. No. **201016591** ↗
9. Sello/estampilla
10. Firma:

SECRETARIO DEL ESTADO

PENSILVANIA

Firma Ilegible
Pedro A. Cortés

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-173864\WPCL002H\COLO 17704-841-001-9

CP:1707

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

SECRETARIA DE JUSTICIA
DIRECCION GENERAL DE TRADUCCIONES
Y LENGUAJES
CALLE 13 N. 13-100
BOGOTA, COLOMBIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL - 8 A 6:10

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

024100

Diego Varoas
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

set 60

(A)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **COLLEEN M MCDONALD**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC.**
4. bears the seal/stamp **COLLEEN M MCDONALD , NOTARY PUBLIC, PHILADELPHIA COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 28th day of May, 2010
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201016587
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



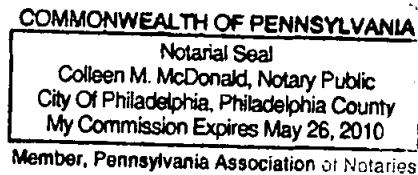
64

I hereby certify that the attached assignment from Synthes USA, LLC to Synthes GmbH for all geographic locations, except United States, its possessions and territories, the Bahamas and Bermuda, is a true and correct copy of the original assignment in corresponding International Application No. **PCT/US2009/030731**, filed on **January 12, 2009** and recorded on May 3, 2009 under Reel/Frame 024323/0553.

Colleen M. McDonald

Colleen M. McDonald

Date: May 24, 2010



«ЗЕМЛЯ» КОМУЗАНТИВЪ ВЪСТАНОВЛЕНА

WYOMING EXHIBIT 101
SOUTH OF WYOMING EXHIBIT 101
SOUTH OF WYOMING EXHIBIT 101
SOUTH OF WYOMING EXHIBIT 101

ОСНОВИМЕНТІН СЕ БЕНИСАГАЛИН

62



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



MAY 03, 2010

501164578

PTAS

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 05/03/2010

REEL/FRAME: 024323/0553
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: SYNT-1031

ASSIGNOR:

SYNTHESES USA, LLC

DOC DATE: 03/23/2009

ASSIGNEE:

SYNTHESES GMBH
EIMATTSTRASSE 3
OBERDORF, SWITZERLAND CH-4436

SERIAL NUMBER:

FILING DATE: 01/12/2009

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

PCT NUMBER: US0930731

TITLE: BIOADHESIVE HYDROGELS

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 - www.USPTO.gov

TO: WOODCOCK WASHBURN LLP COMPANY: 2929 ARCH STREET

63

024323/0553 PAGE 2

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

TO: WOODCOCK WASHBURN LLP COMPANY: 2929 ARCH STREET

64

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.105/03/2010
501164578

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
Synthes USA, LLC	03/23/2009
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Synthes GmbH
Street Address:	Elmattstrasse 3
City:	Oberdorf
State/Country:	SWITZERLAND
Postal Code:	CH-4436
PROPERTY NUMBERS Total: 1	
Property Type	Number
PCT Number:	US0930731
CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number:	(215)568-3439
<i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>	
Phone:	215-568-3100
Email:	trevisan@woodcock.com
Correspondent Name:	Woodcock Washburn LLP
Address Line 1:	2929 Arch Street
Address Line 2:	Cira Centre, 12th Floor
Address Line 4:	Philadelphia, PENNSYLVANIA 19104-2891
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	SYNT-1031
NAME OF SUBMITTER:	Ann Trevisani
Total Attachments: 2 source=Assignment_USA_GmbH#page1.tif source=Assignment_USA_GmbH#page2.tif	

CH \$40.00 US0930731

63

ASSIGNMENT

WHEREAS, **Synthes USA, LLC**, ASSIGNOR, a Delaware Limited Liability Company organized under the laws of the State of Delaware and having a place of business at 1302 Wrights Lane East, West Chester, PA 19380, has all right, title and interest in the invention disclosed, described and/or claimed in PCT International Application No. PCT/US09/30731, which was filed with the United States Patent and Trademark Office on January 12, 2009, entitled **BIOADHESIVE HYDROGELS**, and all inventions described, disclosed or claimed therein (hereinafter "the Invention"), which is identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1659, and which claims priority to Provisional Application No. 61/020,584, filed on January 11, 2008, identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1284.

AND WHEREAS, **Synthes GmbH**, ASSIGNEE, a Swiss Company organized under the laws of Switzerland and having a place of business at Eimattstrasse 3, CH-4436 Oberdorf, Switzerland, is desirous of obtaining the entire right, title and interest to and under the Invention, including the right to bring an action and recover damages for past infringements, if any, in all geographic locations except the United States and its possessions and territories, Canada and its possessions and territories, the Bahamas, and Bermuda (hereinafter "the Excluded Geographic Locations").

AND WHEREAS, ASSIGNOR, is desirous of assigning its entire right, title and interest to the Invention in all geographic locations except the Excluded Geographic Locations to the ASSIGNEE, including the right to bring an action and recover damages for past infringement, if any.

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the said ASSIGNOR, has sold, assigned, transferred and set over, and does hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, all ASSIGNOR'S rights, title and interest in the Invention in all geographic locations except the Excluded Geographic Locations including the right to bring an action and recover damages for past infringement, if any; and all rights, title and interest in any corresponding patent applications and all divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for the Invention in all geographic locations except the Excluded Geographic Locations, and all extensions, renewals and reissues thereof.

AND ASSIGNOR HEREBY authorizes and requests said ASSIGNEE, its successors, legal representatives, or assigns to insert hereinafter when known the application number and filing date of any international, regional, or national application already filed or filed hereafter for the Invention.

Country: _____ Application No. _____ Filing Date _____

NOW, THEREFORE, ASSIGNEE shall obtain all said rights, title and interest in the Invention in all geographic locations except the Excluded Geographic Locations.

AND ASSIGNOR HEREBY covenants and agrees that it has not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND ASSIGNOR HEREBY further covenants and agrees that it will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to it respecting the Invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, and reissue applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for the Invention in all geographic locations except the Excluded Geographic Locations.

AND ASSIGNOR HEREBY further covenants and agrees that it has read this Assignment, knows and understands its contents, and comprehends and agrees to all of its terms, conditions and meanings and their significance.

IN TESTIMONY WHEREOF, the person executing this Assignment in a representative capacity on behalf of the ASSIGNOR warrants that he is fully authorized and empowered to do so and signs his name on the date indicated below.

66

ASSIGNOR: Synthes USA, LLC

Dennis J. Butler Authorized to sign on behalf of Synthes USA, LLC

Signature:

Position/Title: Patent Counsel

Address: 1302 Wrights Lane East
West Chester, Pennsylvania 19380

Date:

March 23, 2009

Commonwealth of Pennsylvania)

) SS:

County of Chester)

On March 23, 2009, before me, Carrie A. McPherson, Notary Public, personally appeared Dennis J. Butler, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

Carrie A. McPherson

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Carrie A. McPherson, Notary Public
West Chester Boro, Chester County
My Commission Expires Jan. 27, 2010
Member, Pennsylvania Association of Notaries

ASSIGNEE: Synthes GmbH

Dennis J. Butler Authorized to sign on behalf of Synthes GmbH

Signature:

Position/Title: Patent Counsel

Address: Eimattstrasse 3
CH-4436 Oberdorf
Switzerland

Date:

March 23, 2009

Commonwealth of Pennsylvania)

) SS:

County of Chester)

On March 23, 2009, before me, Carrie A. McPherson, Notary Public, personally appeared Dennis J. Butler, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

Carrie A. McPherson

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Carrie A. McPherson, Notary Public
West Chester Boro, Chester County
My Commission Expires Jan. 27, 2010
Member, Pennsylvania Association of Notaries

67

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 07.07/10e realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

ESCUDO DE ARMAS DE LA OFICINA DE PATENTES

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y
DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

3 DE MAYO DE 2010

CÓDIGO DE BARRAS

PTAS

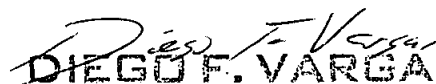
501164578A

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. HAY UNA COPIA COMPLETA DISPONIBLE EN MICROFILME EN LA SALA DE BÚSQUEDAS CON EL NÚMERO DE ROLLO Y CUADRO QUE SE MENCIONAN A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN QUE CONTIENEN ESTA NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE QUE USTED ENCUENTRE ERRORES O TENGA PREGUNTAS CON RELACIÓN A ESTA NOTIFICACIÓN, PUEDE CONTACTAR AL FUNCIONARIO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACIÓN AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN AL: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 2313.


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

68

FECHA DE REGISTRO: 05/03/2010

ROLLO/CUADRO: 024323/0553

NÚMERO DE PÁGINAS: 3

ABSTRACTO: CESIÓN DEL INTERÉS DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA INFORMACIÓN).

NUMERO ASUNTO: SYNT-1031

CEDENTE:

SYNTHES USA, LLC

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/23/2009

CESIONARIO:

SYNTHES GMBH

EIMATTSTRASSE 3

OBERDORF, SUIZA CH-4436

NÚMERO DE SERIE:

FECHA DE PRESENTACIÓN: 01/12/2009

NÚMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

PCT NÚMERO: US0930731

TÍTULO: HIDROGELES BIOADHESIVOS

024323/0553 PÁGINA 2

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS DE CESIÓN

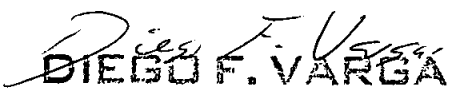
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1 05/03/2010

Versión Formulario v1.1 501164578

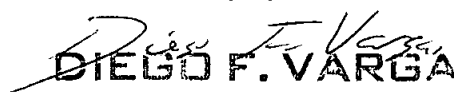
CLASE DE PRESENTACIÓN:	NUEVA CESIÓN
CLASE DE TRANSFERENCIA:	CESIÓN
INFORMACIÓN DE LA PARTE TRANSFERENTE:	
Nombre	Fecha de Firma
Synthes USA, LLC	03/23/2009


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

INFORMACIÓN DE LA PARTE RECEPTORA	
Nombre:	Synthes GmbH
Dirección:	Eimattstrasse 3
Ciudad:	Oberdorf
Estado/País:	SUIZA
Código Postal:	CH-4436
NÚMERO DE BIENES Total: 1	
Clase de Propiedad	Número
Solicitud Número:	US0930731
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de Fax:	(215) 568-3439
<i>Correspondencia será enviada por correo aéreo de los Estados Unidos si la transmisión por fax es infructuosa.</i>	
Teléfono:	215-568-3100
Dirección electrónica:	trevisan@woodcock.com
Nombre del Corresponsal:	Woodcock Washburn LLP
Línea de Dirección 1:	2929 Arch Street
Línea de Dirección 2:	Cira Centre, 12th Floor
Línea de Dirección 4:	Philadelphia, PENNSYLVANIA, 19104-2891
NÚMERO ASUNTO APODERADO:	SYNT-1031
NOMBRE DEL REMITENTE:	Ann Trevisani
Total Anexos: 2	
fuente=Assignment_USA_GmbH#page1.tif	
fuente=Assignment_USA_GmbH#page2.tif	

CESIÓN

CONSIDERANDO que **SYNTHE USA, LLC**, CEDENTE, una compañía de responsabilidad limitada de Delaware, organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware y domiciliada en 1302 Wrights Lane East, West Chester, PA 19380, tiene todo el derecho, título e interés en la invención divulgada, descrita y/o reivindicada en la solicitud internacional PCT No. PCT/US09/30731, la cual fue presentada en la oficina de marcas y patentes de los Estados Unidos el 12 de enero de 2009, titulada **HIDROGELES BIOADHESIVOS** y todas las invenciones descritas, divulgadas o reivindicadas en la misma,


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
DES 0001 DE ENERO 4 DE 1000

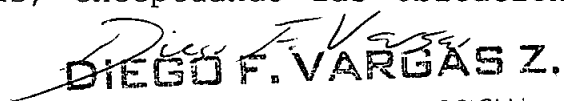
\$0.

(denominadas en adelante como "la Invención"), la cual está identificada con el asunto No. 001227/1659 de la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP y la cual reivindica prioridad sobre la solicitud provisional No. 61/020,584 presentada el 11 de enero de 2008, identificada por la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP con el asunto No. 001227/1284.

Y CONSIDERANDO que **SYNTHE S GmbH**, CESIONARIO, una compañía suiza organizada de conformidad con las leyes de Suiza y domiciliada en Eimattstrasse 3, Oberdorf, Suiza CH-4436, desea obtener todo el derecho, título e interés en y a la Invención, incluyendo el derecho de instituir acciones y recibir indemnizaciones por infracciones pasadas, si las hubiere, en todas las ubicaciones geográficas, exceptuando los Estados Unidos y sus posesiones y territorios, Canadá y sus posesiones y territorios, las Bahamas y Bermuda (denominados en adelante para efectos del presente como "las Ubicaciones Geográficas Excluidas").

Y CONSIDERANDO que el CEDENTE desea ceder todo su derecho, título e interés a la Invención en todas las ubicaciones geográficas, exceptuando las Ubicaciones Geográficas Excluidas al CESIONARIO, incluyendo el derecho de iniciar acciones y recibir indemnizaciones por daños y perjuicios pasados, si los hubiere.

POR CONSIGUIENTE, por contraprestación legal y válida, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, el mencionado CEDENTE, ha vendido, cedido, transferido y traspasado y por el presente, vende, cede, transfiere y traspasa al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo los derechos, título e interés del CEDENTE en y a la Invención en todas las ubicaciones geográficas, exceptuando las Ubicaciones


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

P
1

Geográficas Excluidas, incluyendo el derecho de iniciar acciones y recibir indemnizaciones por daños y perjuicios para infracciones pasadas, si las hubiere, así como todos los derechos, título e interés en todas las correspondientes solicitudes de patente y en todas las divisiones, renovaciones y continuaciones de las mismas y todas las patentes que les lleguen a ser otorgadas a las mismas y todas las nuevas publicaciones y prórrogas de las mismas, así como todas las formas de protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que les lleguen a ser otorgados a dicha Invención en todas las ubicaciones geográficas, exceptuando las Ubicaciones Geográficas Excluidas y todas las prórrogas, renovaciones y nuevas publicaciones de las mismas.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE autoriza y le solicita a dicho CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales o cesionarios para que inscriban posteriormente, una vez sea conocido el número de solicitud y la fecha de presentación de cualquier solicitud internacional, regional o nacional ya presentada o presentada posteriormente para la Invención.

País: _____ Solicitud No. _____ Fecha Presentación _____

POR CONSIGUIENTE, el CESIONARIO obtendrá todos los derechos, título e interés en todas las ubicaciones geográficas, exceptuando las Ubicaciones Geográficas Excluidas.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE garantiza y acuerda que no ha suscrito, ni suscribirá, ningún acuerdo que esté en conflicto con el presente.


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA 5

72

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE, garantiza y acuerda adicionalmente que le comunicará al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todos los hechos que sean de su conocimiento con relación a dicha Invención y que testificará en todos los procesos legales, firmará todos los documentos legales, suscribirá todas las solicitudes divisionales, de continuación y de nueva publicación, tomará todos los juramentos legales y en general realizará todo aquello que sea posible para asistir al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios a obtener y aplicar la debida protección de la Invención en todas las ubicaciones geográficas, exceptuando las Ubicaciones Geográficas Excluidas.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE garantiza y acuerda adicionalmente que ha leído este Acuerdo, conoce y entiende su contenido y comprende y está de acuerdo con todos sus términos, condiciones y significados y su importancia.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, la persona que suscribe este Acuerdo en calidad de representante a nombre del CEDENTE, garantiza que él está plenamente autorizado y facultado para hacerlo y fija su firma y sello en la fecha y día indicada al pie de su firma.

CESIONARIO: Synthes USA, LLC

Dennis J. Butler Autorizado para firmar a nombre de Synthes USA, LLC

Firma: Firma Ilegible
Cargo: Abogado de Patentes

Dirección: 1302 Wrights Lane East
West Chester, Pennsylvania 19380

Fecha: 23 de marzo de 2009


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA
6

10

Estado de Pennsylvania)
) Declaración Juramentada
Condado de Chester)

El 23 de marzo de 2009, ante mí Carrie A. McPherson, Notario Público, compareció personalmente Dennis J. Butler, a quien doy fe de conocer personalmente con fundamento en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento y quien reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual dicha persona actuó, suscribió el instrumento.

TESTIFICA mí firma y sello oficial

Firma Ilegible

ESTADO DE PENNSYLVANIA
Carrie A. McPherson, Notario Público
Municipio de West Chester - Condado de Chester
Mí Comisión Vence 27 de Ene. de 2010

CESIONARIO: Synthes GmbH

Dennis J. Butler Autorizado para firmar a nombre de Synthes GmbH

Firma: Firma Ilegible
Cargo: Abogado de Patentes

Dirección: Eimattstrasse 3
CH-4436 Oberdorf
Suiza

Fecha: 23 de marzo de 2009


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Estado de Pennsylvania)
) Declaración Juramentada
Condado de Chester)

El 23 de marzo de 2009, ante mí Carrie A. McPherson, Notario Público, compareció personalmente Dennis J. Butler, a quien doy fe de conocer personalmente con fundamento en evidencia satisfactoria

14

ser la persona cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento y quien reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual dicha persona actuó, suscribió el instrumento.

TESTIFICA mí firma y sello oficial

Firma Ilegible

ESTADO DE PENNSYLVANIA
Carrie A. McPherson, Notario Público
Municipio de West Chester - Condado de Chester
Mí Comisión Vence 27 de Ene. de 2010

ESTADO DE PENNSYLVANIA)
) Declaración Juramentada
CONDADO DE FILADELFIA)

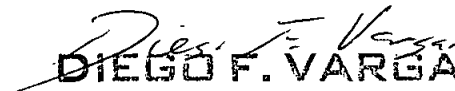
C E R T I F I C A C I Ó N

Por el presente certifico que la adjunta cesión de Synthes USA, LLC a SYNTHES GmbH para todas las ubicaciones geográficas, exceptuando los Estados Unidos, sus posesiones y territorios, las Bahamas y Bermuda, es una copia fiel y exacta de la cesión original para la correspondiente Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/030731**, presentada el **12 de enero de 2009** e inscrita el 3 de mayo de 2009 con el Cuadro/Rollo 024323/0553. 020110/0076.

Firma Ilegible
Colleen M. McDonald

Fecha: 24 de mayo de 2010

ESTADO DE PENNSYLVANIA
Sello Notarial
Colleen M. McDonald, Notario Público
Ciudad de Filadelfia, Condado de Filadelfia
Mí Comisión Vence Mayo 26 de 2010


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

PS

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **COLLEEN M MCDONALD**
3. actuando en calidad de NOTARIO PÚBLICO
4. lleva el sello/estampilla de COLLEEN M MCDONALD, NOTARIO PÚBLICO,
CONDADO DE FILADELFIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA

Certificado

5. en Harrisburg, Pennsylvania
6. El 28 de mayo de 2010
7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Estado de Pennsylvania
8. No. **201016587** §
9. Sello/estampilla
10. Firma:



Firma Ilegible
Pedro A. Cortés

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-173875\WPCL002H\COLO 17704-841-001-9

CP:1751


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL - 8 A 6: 02

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

024099

Diego Vargas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

set 16
(3)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by **COLLEEN M MCDONALD**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **COLLEEN M MCDONALD , NOTARY PUBLIC, PHILADELPHIA COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 28th day of May, 2010
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201016588
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



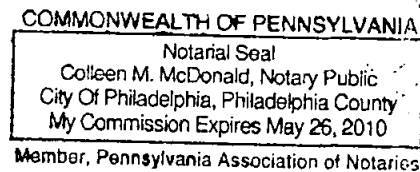
۲۲

CERTIFICATION

I hereby certify that the attached assignment from Anthony M. Lowman to Drexel University is a true and correct copy of the original assignment in corresponding International Application No. **PCT/US2009/030731**, filed on **January 12, 2009** and recorded on May 3, 2009 under Reel/Frame 024323/0474.

Colleen M. McDonald
Colleen M. McDonald

Date: May 24, 2010





UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



MAY 03, 2010

*501164567A

PTAS

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 05/03/2010

REEL/FRAME: 024323/0474
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: SYNT-1031

ASSIGNOR:

LOWMAN, ANTHONY M.

DOC DATE: 03/10/2009

ASSIGNEE:

DREXEL UNIVERSITY
3225 ARCH STREET
OFFICE OF TECHNOLOGY
COMMERCIALIZATION
PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA 19104

SERIAL NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US0930731
TITLE: BIOADHESIVE HYDROGELS

FILING DATE: 01/12/2009
ISSUE DATE:

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 - www.uspto.gov

TO: WOODCOCK WASHBURN LLP COMPANY: 2929 ARCH STREET

024323/0474 PAGE 2

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

19

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

05/03/2010
501164557

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
Anthony M. Lowman	03/10/2009
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Drexel University
Street Address:	3225 Arch Street
Internal Address:	Office of Technology Commercialization
City:	Philadelphia
State/Country:	PENNSYLVANIA
Postal Code:	19104
PROPERTY NUMBERS Total: 1	
Property Type	Number
PCT Number:	US0930731
CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number:	(215)568-3439
<i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>	
Phone:	215-568-3100
Email:	trevisan@woodcock.com
Correspondent Name:	Woodcock Washburn LLP
Address Line 1:	2929 Arch Street
Address Line 2:	Cira Centre, 12th Floor
Address Line 4:	Philadelphia, PENNSYLVANIA 19104-2891
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	SYNT-1031
NAME OF SUBMITTER:	Ann Trevisani
Total Attachments: 2 source=Assignment_Drexel#page1.tif source=Assignment_Drexel#page2.tif	

CH \$40.00 US0930731

80

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, **Anthony M. Lowman**, citizen of the United States, residing at 12 Waterford Way, Wallingford, PA 19086, ASSIGNOR, is the inventor of the invention disclosed, described and/or claimed in PCT International Application No. PCT/US09/30731, which was filed with the United States Patent and Trademark Office on January 12, 2009, entitled **BIOADHESIVE HYDROGELS**, and all inventions described, disclosed or claimed therein (hereinafter "the Invention"), which is identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1659, and which claims priority to Provisional Application No. 61/020,584, filed on January 11, 2008, identified by Stroock & Stroock & Lavan LLP Attorney Docket No. 001227/1284.

AND WHEREAS, **DREXEL UNIVERSITY**, having a place of business at Office of Technology Commercialization, 3225 Arch Street, Philadelphia, PA 19104, is desirous of obtaining my entire right, title and interest in, to and under all the invention(s) as described, disclosed and/or claimed in the above-identified application:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, has sold, assigned, transferred and set over, and do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the Invention, and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for the Invention in any country, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from the application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Laws of the United States or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for the Invention in any country and all extensions, renewals and reissues thereof; including all applications for industrial property, all divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof.

AND I HEREBY authorize and request said ASSIGNEE, its successors, legal representatives, or assigns to insert hereinafter when known the application number and filing date of any international, regional, or national application already filed or filed hereafter for the Invention.

Country: _____ Application No. _____ Filing Date _____

AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting the Invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for the Invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto signed my name on the date indicated opposite my respective signature.

81

Date: 3/10/09

[Signature]
Anthony M. LOWMAN

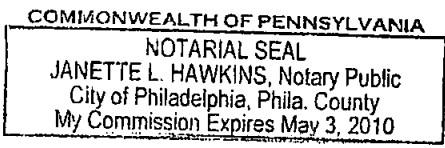
L.S.

State of Pennsylvania)
County of Philadelphia) SS:

On 3/10/09, before me Anthony Lowman, Notary Public, personally appeared Anthony M. Lowman, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

[Signature]



ASSIGNEE: DREXEL UNIVERSITY

Authorized to sign on behalf of DREXEL UNIVERSITY

Signature: [Signature]

Position/Title:

Address: Office of Technology Commercialization
3225 Arch Street
Philadelphia, PA 19104

Robert B. McGrath, Ph.D.
Associate Vice Provost
Tech Commercialization

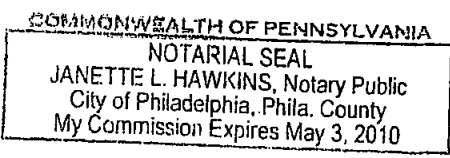
Date: March 10, 2009

Commonwealth of Pennsylvania)
County of Philadelphia) SS:

On 3/10/09, before me, Janette Hawkins, Notary Public, personally appeared Robert McGrath personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

[Signature]



Colombia

10052712

82

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 07.07/10f realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

ESCUDO DE ARMAS DE LA OFICINA DE PATENTES

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y
DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

3 DE MAYO DE 2010

CÓDIGO DE BARRAS

PTAS

501164557A

WOODCOCK WASHBURN LLP
2929 ARCH STREET
CIRA CENTRE, 12TH FLOOR
PHILADELPHIA, PA 19104-2891

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. HAY UNA COPIA COMPLETA DISPONIBLE EN MICROFILME EN LA SALA DE BÚSQUEDAS CON EL NÚMERO DE ROLLO Y CUADRO QUE SE MENCIONAN A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN QUE CONTIENEN ESTA NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE QUE USTED ENCUENTRE ERRORES O TENGA PREGUNTAS CON RELACIÓN A ESTA NOTIFICACIÓN, PUEDE CONTACTAR AL FUNCIONARIO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACIÓN AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN AL: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 2313.


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

83

FECHA DE REGISTRO: 05/03/2010

ROLLO/CUADRO: 024323/0474

NÚMERO DE PÁGINAS: 3

ABSTRACTO: CESIÓN DEL INTERÉS DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA INFORMACIÓN).

NUMERO ASUNTO: SYNT-1031

CEDENTE:

LOWMAN, ANTHONY M.

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/10/2009

CESIONARIO:

DREXEL UNIVERSITY
3225 ARCH STREET
OFFICE OF TECHNOLOGY
COMMERCIALIZATION
PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA 19104

NÚMERO DE SERIE: FECHA DE PRESENTACIÓN: 01/12/2009

NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:

PCT NÚMERO: US0930731

TÍTULO: HIDROGELES BIOADHESIVOS

024323/0474 PÁGINA 2

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS DE CESIÓN

DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1 05/03/2010

Versión Formulario v1.1 501164557

CLASE DE PRESENTACIÓN:	NUEVA CESIÓN
CLASE DE TRANSFERENCIA:	CESIÓN
INFORMACIÓN DE LA PARTE TRANSFERENTE:	
Nombre	Fecha de Firma
Anthony M. Lowman	03/10/2009

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

INFORMACIÓN DE LA PARTE RECEPTORA	
Nombre:	Drexel University
Dirección:	3225 Arch Street
Dirección interna:	Office of Technology Commercialization
Ciudad:	Filadelfia
Estado/País:	PENNSYLVANIA
Código Postal:	19104
NÚMERO DE BIENES Total: 1	
Clase de Propiedad	Número
Solicitud Número:	US0930731
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de Fax:	(215)568-3439
<i>Correspondencia será enviada por correo aéreo de los Estados Unidos si la transmisión por fax es infructuosa.</i>	
Teléfono:	215-568-3100
Dirección electrónica:	trevisan@woodcock.com
Nombre del Corresponsal:	Woockcock Washburn LLP
Línea de Dirección 1:	2929 Arch Street
Línea de Dirección 2:	Cira Centre, 12th Floor
Línea de Dirección 4:	Philadelphia, PENNSYLVANIA, 19104-2891
NÚMERO ASUNTO APODERADO:	SYNT-1031
NOMBRE DEL REMITENTE:	Ann Trevisani
Total Anexos: 2	
fuente=Assignment_Drexel#page1.tif	
fuente=Assignment_Drexel#page2.tif	

CESIÓN

CONSIDERANDO que yo, **Anthony M. Lowman**, ciudadano de los Estados Unidos, domiciliado en 12 Waterford Way, Wallingford, PA 19086, CEDENTE, es el inventor de la invención divulgada, descrita y/o reivindicada en la solicitud internacional PCT No. PCT/US09/30731, la cual fue presentada en la oficina de marcas y patentes de los Estados Unidos el 12 de enero de 2009, titulada **HIDROGELES BIOADHESIVOS** y todas las invenciones descritas, divulgadas o reivindicadas en la misma, (denominadas en adelante

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

85

como "la Invención"), la cual está identificada con el asunto No. 001227/1659 de la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP y la cual reivindica prioridad sobre la solicitud provisional No. 61/020,584 presentada el 11 de enero de 2008, identificada por la firma de abogados Stroock & Stroock & Lavan LLP con el asunto No. 001227/1284.

Y CONSIDERANDO que **DREXEL UNIVERISTY**, domiciliada en Office of Technology Commercialization, 3225 Arch Street, Filadelfia, PA 19104, desea obtener todo mi derecho, título e interés en y a dicha invención descrita, divulgada y/o reivindicada en la solicitud anteriormente mencionada;

POR CONSIGUIENTE, por contraprestación legal y válida, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo, el mencionado CEDENTE, he vendido, cedido, transferido y traspasado y por el presente, vendo, cedo, transfiero y traspaso al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo mi derecho, título e interés en y a dicha Invención y a todas las solicitudes para la protección de la propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, todas las solicitudes de patente, modelos de utilidad y diseños que puedan ser presentadas posteriormente para la Invención en cualquier país, junto con el derecho de presentar dichas solicitudes y el derecho de reivindicar para las mismas derechos de prioridad derivados de dicha solicitud de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, de las leyes de patentes de los Estados Unidos o de cualquier otro acuerdo internacional o de las leyes domésticas del país en el cual dichas solicitudes lleguen a ser presentadas, según sea aplicable; y todas las formas de protección

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

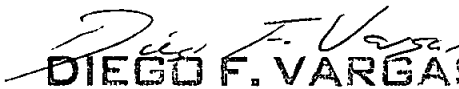
a la propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que lleguen a ser otorgados para dicha invención en cualquier país y todas las prórrogas, renovaciones y nuevas publicaciones de las mismas; incluyendo todas las solicitudes de protección para la propiedad industrial, todas las divisiones, renovaciones y continuaciones de las mismas, y todas las patentes de los Estados Unidos que le lleguen a ser otorgadas a la misma y todas las nuevas publicaciones y prórrogas de las mismas.

Y POR EL PRESENTE autorizo y le solicito a dicho CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales o cesionarios para que inscriban posteriormente, una vez sea conocido el número de solicitud y la fecha de presentación de cualquier solicitud internacional, regional o nacional ya presentada o presentada posteriormente para la Invención.

País: _____ Solicitud No. _____ Fecha Presentación _____

Y POR EL PRESENTE autorizo y le solicito al Comisionado de Patentes, así como a todos los funcionarios de todos los países en el exterior de los Estados Unidos, cuya función sea la de otorgar patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial para las solicitudes mencionadas anteriormente, para que expidan las mismas a nombre de dicho CESIONARIO, de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos de este instrumento.

Y POR EL PRESENTE garantizo y acuerdo que tengo el pleno derecho de enajenar todo el interés traspasado por el presente y


DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

87

que no he suscrito, ni suscribiré, ningún acuerdo que esté en conflicto con el presente.

Y POR EL PRESENTE, garantizo y acuerdo adicionalmente que le comunicaré al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todos los hechos que sean de mi conocimiento con relación a la mencionada invención y testificaré en todos los procesos legales, firmaré todos los documentos legales, suscribiré todas las solicitudes divisionales, de continuación, nueva publicación y extranjeras, tomaré todos los juramentos legales y en general realizaré todo aquello que sea posible para asistir al mencionado CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios a obtener y aplicar la debida protección de dicha invención en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, al presente he firmado mi nombre en la fecha y día indicados al pie de mi firma.

Fecha: 3/10/09 Firma Ilegible
Anthony M. LOWMAN

Estado de Pennsylvania)
) Declaración Juramentada
Condado de Chester)

El 3/10/09, ante mí Anthony Lowman, Notario Público, compareció personalmente Anthony M. Lowman, a quien doy fe de conocer personalmente con fundamento en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento y quien reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el instrumento, la persona o


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL 6
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

88

la entidad a nombre de la cual dicha persona actuó, suscribió el instrumento.

TESTIFICA mí firma y sello oficial

Firma Ilegible

ESTADO DE PENNSYLVANIA
JANETTE L. HOWKINS Notario Público
Ciudad de Filadelfia - Condado de Filadelfia
Mí Comisión Vence 3 de mayo de 2010

CESIONARIO: DREXEL UNIVERSITY

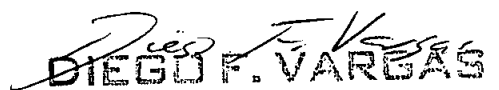
Autorizado para firmar a nombre de DREXEL UNIVERSITY

Firma: Firma Ilegible
Cargo: Robert B. McGrath, Ph.D.
Vicerrector Asistente
Comercialización de Tecnología
Dirección: Oficina de Comercialización de Tecnología
3225 Arch Street
Filadelfia, PA 19104
Fecha: 10 de marzo de 2009

Estado de Pennsylvania)
) Declaración Juramentada
Condado de Chester)

El 3/10/09, ante mí Janette Hawkins, Notario Público, compareció personalmente Robert McGrath, a quien doy fe de conocer personalmente con fundamento en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento y quien reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el instrumento, la persona o la entidad a nombre de la cual dicha persona actuó, suscribió el instrumento.

TESTIFICA mí firma y sello oficial


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

89

Firma Ilegible

ESTADO DE PENNSYLVANIA
JANETTE L. HAWKINS, Notario Público
Ciudad de Filadelfia - Condado de Filadelfia
Mí Comisión Vence 3 de mayo de 2010

ESTADO DE PENNSYLVANIA)
) Declaración Juramentada
CONDADO DE FILADELFIA)

C E R T I F I C A C I Ó N

Por el presente certifico que la adjunta cesión de Anthony M. Lowman a Drexel University es una copia fiel y exacta de la cesión original en la correspondiente Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/030731**, presentada el **12 de enero de 2009** e inscrita el 3 de mayo de 2009 con el Cuadro/Rollo 024323/0474.

Firma Ilegible
Colleen M. McDonald

Fecha: 24 de mayo de 2010

ESTADO DE PENNSYLVANIA
Sello Notarial
Colleen M. McDonald, Notario Público
Ciudad de Filadelfia, Condado de Filadelfia
Mí Comisión Vence Mayo 26 de 2010

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **COLLEEN M MCDONALD**
3. actuando en calidad de NOTARIO PÚBLICO
4. lleva el sello/estampilla de COLLEEN M MCDONALD, NOTARIO PÚBLICO,
CONDADO DE FILADELFIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

90.

Certificado

5. en Harrisburg, Pennsylvania 6. El 28 de mayo de 2010
7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Estado de Pennsylvania
8. No. **201016588** ✓
9. Sello/estampilla 10. Firma:



Firma Ilegible
Pedro A. Cortés

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-173877\WPCL002H\COLO 17704-841-001-9

CP:1665


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL - 1 A 6 02

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

0.24098

Diego Vioran
CUYA FIRMA FIGURA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

92

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 July 2009 (16.07.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/089526 A3

PCT

- (51) International Patent Classification:
A61L 24/04 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/030731
- (22) International Filing Date:
12 January 2009 (12.01.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/020,584 11 January 2008 (11.01.2008) US
- (71) Applicant (for CA only): **SYNTHES USA, LLC**
[US/US]; A Delaware Limited Liability Company, 1302
Wrights Lane East, West Chester, PA 19380 (US).
- (71) Applicant (for all designated States except CA, US):
SYNTHES GMBH [CH/CH]; Eimattstrasse 3, CH-4436
Oberdorf (CH).
- (71) Applicant (for all designated States except US): **DREX-
EL UNIVERSITY** [US/US]; Office Of Technology
Commercialization, 3225 Arch Street, Philadelphia, PA
19104 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **KITA, Kristin, B.**
[US/US]; 359 West Elm Street, 2nd Floor, Conshohock-
en, PA 19428 (US). **SMITH, Nigel, G.** [GB/GB]; 20
Tewin Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7
1LG (GB). **LOWMAN, Anthony, M.** [US/US]; 12 Wa-
terford Way, Wallingford, PA 19086 (US). **FUSSELL,
Garland, W.** [US/US]; 504 Municipal Dr., Thorndale,
PA 19372 (US).
- (74) Agents: **ROTHERY, Brian, M.** et al.; Stroock & Stroock
& Lavan LLP, 180 Maiden Lane, New York, NY 10038
(US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))
- (88) Date of publication of the international search report:
27 May 2010

(54) Title: BIOADHESIVE HYDROGELS

(57) Abstract: A method of forming and the resulting bioadhesive hydrogel composition for repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc comprises at least a first component, a second component and a third component, wherein the first component, the second component and the third component are crosslinked. The first component comprises an amine-containing polymer component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 13.65% weight by weight. The second component comprises a hydrophilic polymer or pre-polymer component at a concentration from about 3% weight by weight to about 35% weight by weight. The third component comprises an aldehyde component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 30% weight by weight. A method of repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc comprises implanting the bioadhesive hydrogel composition in a patient.



WO 2009/089526 A3

TITLE OF THE INVENTION

BIOADHESIVE HYDROGELS

FIELD OF THE INVENTION

[001] The present invention relates to a bioadhesive hydrogel composition, an apparatus and/or method for repairing or supplementing body tissue, including an intervertebral disc, and preferably to an apparatus and/or method for repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc using a bioadhesive hydrogel composition.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[002] The human intervertebral disc is comprised of two major structures, an outer or peripheral tendinous structure, and an inner gelatinous nucleus pulposus located in a generally central region. Degeneration of the nucleus, typically associated with natural aging, may lead to disc degradation and loss of function.

[003] Chronic back pain caused by injury or age-related degeneration of an intervertebral disc is a condition experienced by many patients. Current treatments range from bed rest to invasive surgical procedures, including spinal fusion and total disc replacement.

[004] Replacement or supplementation of the nucleus pulposus can relieve pain, restore healthy physiologic function to the disc and/or prevent additional wear or deterioration of the annulus. Currently, few minimally invasive techniques exist for supplementation or replacement of the nucleus pulposus of a spinal disc into a selected site of a mammal. Even fewer techniques can provide the physiological/mechanical properties to restore the damaged disc to its full capacity.

[005] Accordingly, it is desirable to provide a way for repairing a damaged intervertebral disc. Other objects and advantages of the present invention shall become apparent from the accompanying description and examples.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[006] The present invention relates to a bioadhesive hydrogel composition, an apparatus and/or method for repairing or supplementing an intervertebral disc and preferably to an apparatus and/or method for repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc using a bioadhesive hydrogel composition.

[007] One preferred embodiment of the present invention may comprise a bioadhesive hydrogel composition for repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc comprising at least a first component, a second component and a third component, wherein the first component, the second component and the third component are crosslinked. The first component preferably comprises an amine-containing polymer component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 13.65% weight by weight. The second component preferably comprises a hydrophilic polymer or pre-polymer component at a concentration from about 3% weight by weight to about 35% weight by weight. The third component preferably comprises an aldehyde component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 30% weight by weight.

[008] Another preferred embodiment of the present invention may comprise a bioadhesive hydrogel composition for repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc comprising at least a first component, a second component and a third component. The first component preferably comprises an amine-containing polymer component selected from the group consisting of poly (ethylene imine), poly(diethyl aminoethyl

methacrylate), poly(ethyl aminoethyl methacrylate), amine-grafted poly(vinyl alcohol) or amine-containing poly(ethylene glycol). The second component preferably comprises a hydrophilic polymer or pre-polymer component selected from the group consisting of poly(vinyl alcohol) and poly(ethylene glycol). The third component preferably comprises an aldehyde component selected from the group consisting of glutaraldehyde, poly(ethylene glycol)-dialdehyde, glyoxal, formaldehyde and malonaldehyde.

[009] A further preferred embodiment of the present invention may comprise a bioadhesive hydrogel composition for repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc comprising at least a first component, a second component and a third component, wherein the first component, the second component and the third component are crosslinked and the amine-containing polymer component and the aldehyde component are combined in such a way as to achieve about a one to one molar ratio of reactive amine groups to aldehyde groups. The first component comprises an amine-containing polymer component at a concentration from about 0.1 % weight by weight to about 13.65% weight by weight. The second component comprises a hydrophilic polymer or pre-polymer component at a concentration from about 3% weight by weight to about 35% weight by weight. The third component comprises an aldehyde component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 30% weight by weight.

[0010] Another preferred embodiment of the present invention may comprise a kit for forming a bioadhesive hydrogel composition comprising at least one first container containing an amine-containing polymer component at a sufficient concentration to be injectable at room temperature or under operating room conditions; at least one second container containing a hydrophilic polymer or pre-polymer component at a sufficient concentration to be injectable at

room temperature or under operating room conditions; and at least one third container containing an aldehyde component at a sufficient concentration to be injectable at room temperature or under operating room conditions, wherein when the aldehyde component, the amine-containing polymer component and the hydrophilic polymer or pre-polymer component are mixed the composition is crosslinked and contains about 0.1 % weight by weight to about 13.65% weight by weight of the amine-containing component, about 3% weight by weight to about 35% weight by weight of hydrophilic polymer or pre-polymer component and about 0.1 % weight by weight to about 30% weight by weight of aldehyde component.

[0011] A further preferred embodiment of the present invention may comprise a kit for forming a bioadhesive hydrogel composition comprising at least one first container containing a precursor composition comprising an amine-containing polymer component crosslinked to a hydrophilic polymer or pre-polymer component; and at least one second container loaded with an aldehyde component at a sufficient concentration to be injectable at room temperature or under operating room conditions, wherein when the aldehyde component, the amine-containing polymer component and the hydrophilic polymer or pre-polymer component are mixed the composition is crosslinked and contains about 0.1 % weight by weight to about 13.65% weight by weight of the amine-containing component, about 3% weight by weight to about 35% weight by weight of hydrophilic polymer or pre-polymer component and about 0.1% weight by weight to about 30% weight by weight of aldehyde component.

[0012] An additional preferred embodiment of the present invention may comprise a method of repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc comprising preparing the bioadhesive hydrogel composition comprising at least a first component, a second component and a third component, the first component comprising an amine-containing polymer

component at a concentration from about 0.1 % weight by weight to about 13.65% weight by weight, the second component comprising a hydrophilic polymer or pre-polymer component at a concentration from about 3% weight by weight to about 35% weight by weight, the third component comprising an aldehyde component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 30% weight by weight, wherein the first component, the second component and the third component are crosslinked; and implanting the composition into a patient.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0013] The foregoing summary, as well as the following detailed description of preferred embodiments of the application, will be better understood when read in conjunction with the appended drawings. The drawings, examples and embodiments described within this specification are to be understood as illustrative and exemplary of structures, features and aspects of the present invention and not as limiting the scope of the invention. It should be understood that the application is not limited to the precise arrangements and instrumentalities shown. In the drawings:

[0014] FIG. 1 is a schematic illustration of a portion of the human spinal column.

[0015] FIG. 2 schematically illustrates a first stage of implantation of an injectable bioadhesive hydrogel composition according to the present invention into a nucleus pulposus cavity according to the method of the invention, wherein a cannula, attached to a double barreled syringe, through which the bioadhesive hydrogel composition is to be implanted has been inserted through the annulus fibrosus of the intervertebral disc.

[0016] FIG. 3 schematically illustrates a second stage of the implantation, wherein extrusion of the bioadhesive hydrogel composition through the cannula into the cavity has begun.

- [0017] FIG. 4 is a FT-IR spectrum analysis of a PVA/PEI precursor composition before immersion (i.e., 0 days immersion);
- [0018] FIG. 5 is FTIR spectrum analysis of a PVA/PEI precursor composition following 60 days immersion;
- [0019] FIG. 6 is a FTIR spectrum analysis of a control sample (i.e., without PEI) at 0 days;
- [0020] FIG. 7 is a graphical representation of the compressive mechanical properties of PVA/PEI Precursor Compositions equilibrated in deionized water;
- [0021] FIG. 8 is a graphical representation of the compressive mechanical properties of PVA/PEI Precursor Compositions equilibrated in an aqueous PEI solution;
- [0022] FIG. 9 is a schematic for lap joint sample preparation and testing;
- [0023] FIG. 10 is a graphical representation of the adhesion strength of a PVA/PEI Precursor Composition equilibrated in an aqueous PEI solution;
- [0024] FIG. 11 is a graphical representation of the compressive mechanical properties of sample Bioadhesive Hydrogel Compositions at 15% strain at thirty minutes after molding;
- [0025] FIG. 12 is graphical representation of the compressive mechanical properties of sample Bioadhesive Hydrogel Compositions at 15% strain at sixteen hours after molding;
- [0026] FIG. 13 is a representative curve showing co-injectable tissue adhesive strength of a sample Bioadhesive Hydrogel Composition; and
- [0027] FIG. 14 is a FTIR spectrum analysis of PEG-dialdehyde.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- [0028] The methods, examples and embodiments described within this specification are to be understood as illustrative and exemplary of the composition, structures, features and

aspects of the present invention and not as limiting the scope of the invention. Certain terminology is used in the following description for convenience only and is not limiting. The words "right", "left", "top" and "bottom" designate directions in the drawings to which reference is made. The words "inwardly" and "outwardly" refer to directions toward and away from, respectively, the geometric center of the device and designated parts thereof. The words, "anterior", "posterior", "superior", "inferior", "lateral" and related words and/or phrases designate preferred positions and orientations in the human body to which reference is made and are not meant to be limiting. All percentages, unless otherwise indicated, are on a weight by weight (w/w) basis. The terminology includes the above-listed words, derivatives thereof and words of similar import.

[0029] One preferred embodiment of the present invention may comprise a bioadhesive hydrogel composition for repairing a damaged intervertebral disc. The bioadhesive hydrogel composition may crosslink with its individual components as well as with surrounding tissue. The bioadhesive hydrogel composition may serve as a nucleus pulposus replacement or augmentation, as well as repairing defects, tears or fissures in the disc annulus.

[0030] The bioadhesive hydrogel composition may comprise at least three components and may form an injectable composition that may solidify *in situ* to form a hydrogel implant after being injected into tissues, including the intervertebral disc. The bioadhesive hydrogel composition may also comprise at least three components and may form a solid implant that may be inserted into the intervertebral disc. While one use for the composition described is for repairing or replacing a spinal disc, other uses for the composition are contemplated.

[0031] An exemplary method of implantation of an injectable bioadhesive hydrogel composition according to the invention is illustrated schematically in FIGS. 1-3.

99

[0032] FIG. 1 illustrates a left lateral schematic view of the lumbar portion of a human spine 100, showing the general configuration of the vertebrae 102 and intervertebral discs 104. Although the invention will be described with respect to a lumbar intervertebral disc, a skilled practitioner will understand that it may be practiced with respect to any of the intervertebral discs, with appropriate modifications as may be appropriate.

[0033] The implantation of an injectable bioadhesive hydrogel composition according to the invention is illustrated in FIGS. 2 and 3, wherein the procedure is viewed from a superior view of a typical intervertebral disc as indicated by the line 2-2 in FIG. 1.

[0034] FIG. 2 shows the implantation of an injectable bioadhesive hydrogel composition according to the invention wherein a cannula 202 has been inserted through the annulus fibrosus 106 of an intervertebral disc 104 and into the nucleus pulposus cavity 108. The cannula 202 is shown attached to a double barreled syringe 302. The nucleus pulposus cavity 108 may be in need of a prosthesis by reason of natural degeneration or leakage of the nucleus pulposus or after partial or total removal of the natural nucleus pulposus. The cannula 102 may be any type of conventional cannula, including a cannula having a sharp point as illustrated or a blunt point, inserted through the annulus fibrosus 106 by any conventional surgical technique.

[0035] FIG. 3 shows an initial stage of the implantation wherein the extrusion of the injectable bioadhesive hydrogel composition from the cannula into the nucleus pulposus cavity has begun.

[0036] Hydrophilic gels, such as, for example, a PVA-containing gel, typically do not adhere to body tissue. The addition of an amine-containing polymer component and an aldehyde component preferably imparts tissue adhesive properties *in vivo* by enhancing the ability to integrate with surrounding tissues, resulting in a more physically stable implant that is less likely

to be displaced due to biomechanical motions and forces. The bioadhesive hydrogel composition of the present invention preferably has a self-adhesion tensile strength between about sixty-five thousandths of a mega pascal (0.065 MPa) to about one mega pascal (1.0 MPa), more preferably between about eighty-five thousandths of a mega pascal (0.85 MPa) to about one-half of a mega pascal (0.500 MPa) and most preferably about one tenth of a mega pascal (0.100 MPa) to about twenty-five hundredths of a mega pascal (0.250 MPa).

[0037] Another preferred embodiment of the present invention may comprise a bioadhesive hydrogel composition comprising a first component, a second component and a third component; the first component comprising an amine-containing polymer component. The amine-containing polymer component may comprise poly (ethylene imine) (PEI), poly(diethyl aminoethyl methacrylate), poly(ethyl aminoethyl methacrylate), amine-grafted poly(vinyl alcohol) (amine-grafted PVA), or amine-containing poly(ethylene glycol) (amine-containing PEG). The amount of the amine-containing polymer component in the bioadhesive hydrogel composition may be from about one tenth of a percent (0.1%) (w/w) to about thirteen and sixty-five hundredths percent (13.65%) (w/w), preferably from about six tenths of a percent (0.6%) (w/w) to about ten and two tenths percent (10.2%) (w/w), more preferably from about seven percent (7.0%) (w/w) to about eight percent (8.0%) (w/w).

[0038] The second component of the bioadhesive hydrogel composition preferably comprises a hydrophilic polymer or pre-polymer component. The hydrophilic polymer or pre-polymer component preferably comprises poly(vinyl alcohol) (PVA) or poly(ethylene glycol) (PEG). The hydrophilic polymer or pre-polymer component is not limited to a specific molecular weight of polymer. The hydrophilic polymer or pre-polymer component, such as, for example, PVA, may impart hydrophilicity to achieve the desired hydrophilic properties that are

similar to native nucleus pulposus tissue and connective tissues. The amount of the hydrophilic polymer or pre-polymer component in the bioadhesive hydrogel composition may be from about three percent (3%) (w/w) to about thirty-five percent (35%) (w/w), preferably from about eleven percent (11%) (w/w) to about twenty-three and three tenths percent (23.3%) (w/w) and more preferably from about fourteen and three tenths percent (14.3%) (w/w) to about fifteen percent (15%) (w/w).

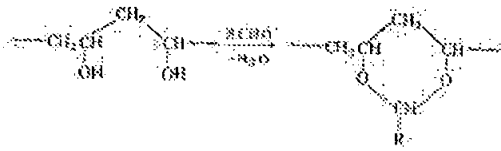
[0039] The third component of the bioadhesive hydrogel composition preferably comprises an aldehyde component, preferably a poly-functional or di-functional aldehyde. The aldehyde component may comprise, glutaraldehyde, PEG-dialdehyde, glyoxal, formaldehyde and malonaldehyde. The addition of the aldehyde component may induce adhesion of the amine-containing polymer to the surrounding tissues, and/or increase the mechanical properties of the bioadhesive hydrogel composition by crosslinking the amine groups on the polymer. The amount of the aldehyde component in the bioadhesive hydrogel composition may be from about one tenth of a percent (0.1%) (w/w) to about thirty percent (30%) (w/w), preferably from about one and eight tenths percent (1.8%) (w/w) to about fifteen percent (15%) (w/w), more preferably from about two percent (2%) (w/w) to about ten percent (10%) (w/w). The remainder of the bioadhesive hydrogel composition may be water or other components and materials.

[0040] The bioadhesive hydrogel composition comprising the at least three components preferably provides for improved overall stability. The crosslinking of the aldehyde component with the amine groups and/or the hydrophilic polymer or pre-polymer component may create fully crosslinked network matrices where all of the components, other than water, may be crosslinked chemically with one another.

[0041] To form the bioadhesive hydrogel composition the amine-containing polymer component and the hydrophilic polymer or pre-polymer component may be combined first to form a hydrogel precursor composition before adding the aldehyde component. When the bioadhesive hydrogel composition is formed in this manner, the aldehyde component may diffuse through the hydrogel precursor network to promote interchain crosslinking and/or adhesion between the hydrogel and surrounding tissues, if the hydrogel is *in situ* when the aldehyde component is added.

[0042] Alternatively, the bioadhesive hydrogel composition may be formed by combining together, simultaneously or near simultaneously, the liquid forms of the at least three components (i.e., combining the hydrophilic polymer or pre-polymer component, the aldehyde component and the amine-containing polymer component). When the bioadhesive hydrogel composition is formed in this manner, the amine groups from the amine-containing polymer component preferably reacts with the functional groups on the aldehyde component to form a stable network. Preferably, when the aldehyde component is added to the liquid form of the first two components (such as, for example, the PVA/PEI combination), then the hydrophilic polymer or pre-polymer component (such as, for example, PVA) may become trapped within the network resulted from the crosslinking between the amine groups and the aldehyde component, forming a solid hydrogel mass that has bioadhesive properties.

[0043] In preferred embodiments of the present invention where the at least three liquid components are combined, simultaneously or near simultaneously, the aldehyde component may also react with the hydrophilic polymer or pre-polymer component to form acetal linkages as shown below:



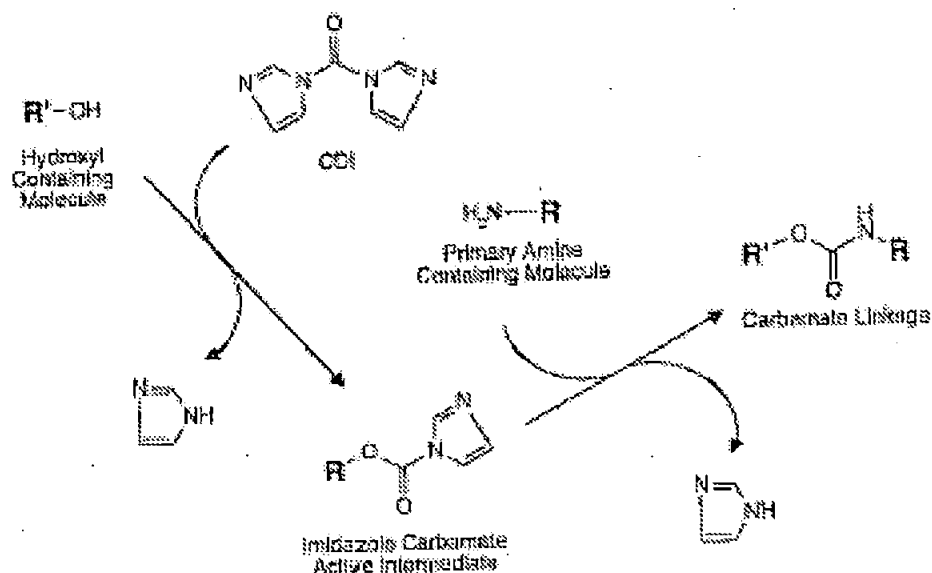
The reaction may occur spontaneously through acid catalysis. The reaction rates may be increased by reducing the pH to below 7.0. Thus, by controlling the pH, the reaction time may be lengthened or reduced. If desirable, the pH may be increased to temporarily prevent, or inhibit, such crosslinking between the hydrophilic polymer or pre-polymer component and the aldehyde component such that the combination of the components remains injectable. Maintaining injectability may be desirable when packaging the individual components in a kit form, such as, for example in a multi-chamber syringe or other delivery devices or containers.

[0044] In another preferred embodiment of the present invention the bioadhesive hydrogel composition may be formed by first blending, chemically coupling or copolymerizing the amine-containing polymer component with the hydrophilic polymer or pre-polymer component to form a precursor composition prior to the addition of the aldehyde component. The precursor composition may exist in a liquid (i.e., solution) state or in a solid (i.e., hydrogel) form. The particular phase may depend on the temperature and the concentration of each of the hydrophilic polymer or pre-polymer component with the amine-containing polymer component in the precursor composition. The resulting precursor composition, whether liquid or solid, then may react with the aldehyde component to form the bioadhesive hydrogel composition.

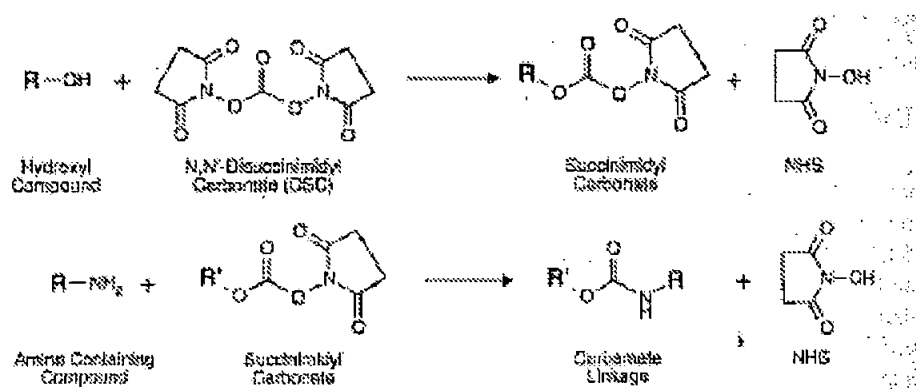
[0045] In another preferred embodiment of the present invention a hydrogel precursor composition comprising a hydrophilic polymer or pre-polymer component, such as, for example, a PVA hydrogel, may be formed via a physical crosslinking method, such as, for example, a cryogelation process that consists of repeatedly freezing and thawing a PVA-containing aqueous

solution until a stable hydrogel is formed and improvements in mechanical properties are obtained. Other methods of physical crosslinking may include, but are not limited to, dehydration processing, exposure to radiation, or mixing of the components in the manner of Theta gels (i.e., preparation of a stable gel formulation by competitively removing excess solvent (e.g., water) using a further component which has a higher affinity for the solvent than the hydrogel component). PEI, or other amine-containing polymer component, may be incorporated in the PVA hydrogel by mixing or blending the PEI, or other amine-containing polymer component, in with the PVA solution prior to cryogelation. The PEI, or other amine-containing polymer component, may later react with the aldehyde component to increase the mechanical strength of the resulting bioadhesive hydrogel composition.

[0046] In another preferred embodiment of the present invention a hydrogel precursor composition may be formed by chemically coupling a hydrophilic polymer or pre-polymer component, such as, for example, PVA, to PEI or other amine-containing polymer component. PVA may be coupled to PEI, or another amine-containing polymer component, by forming an NHS-ester linkage between amines on PEI, or another amine-containing polymer component, and the hydroxyl functional groups on PVA. N,N'-Carbonyl diimidazole may be used to form N-alkyl carbamate linkages. The following chemical reaction shows the coupling of alcohols with amines through use of N,N'-Carbonyl diimidazole:

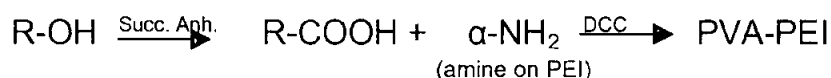


[0047] In another preferred embodiment of the present invention, disuccinic amidyl carbonate, another coupling agent, may be used to form similar linkages. The following chemical reaction shows the coupling of alcohols with amines through use of disuccinic amidyl carbonate.



[0048] In another preferred embodiment of the present invention, the alcohols may be coupled to the amines through a two-step reaction. Succinic anhydride may be used to attach

carboxylic acid groups to PVA for binding with amine groups of PEI via reactions with dicyclohexyl carbodiimide as described in the chemical reaction:



[0049] In the above preferred embodiment, $\alpha\text{-NH}_2$ may be an amine group on the PEI molecule that when reacted with the carbonyl group on the PVA chain creates the PVA-PEI amide linkage.

[0050] The bioadhesive hydrogel composition comprising a combination of at least three of the above-described components may produce a cohesive solid or gelled substance.

Polymeric components are not limited to a specific molecular weight of the polymers.

[0051] The bioadhesive hydrogel composition may be injectable and may be delivered via, for example, a dual or multi-barreled delivery and mix syringe (such as, for example, a Kenics static mixer) that can deliver the components concurrently or staged. Preferably, the bioadhesive hydrogel composition may remain injectable immediately after mixing but not after forty-eight hours.

[0052] One preferred embodiment of the present invention may comprise a bioadhesive hydrogel composition that is injectable and comprises about fourteen and eight tenths percent (14.7%) by weight of PVA, about seven and six tenths percent (7.6%) by weight of PEI, about six and seven tenths percent (6.6%) by weight of glutaraldehyde and about seventy and nine tenths percent (70.9%) of water.

[0053] Another preferred embodiment of the present invention may comprise a method of repairing and/or augmenting a damaged intervertebral disc comprising implanting a bioadhesive hydrogel composition comprising at the least three components described above.

Examples and Experiments

[0054] The following examples and experiments describe some of the properties of the preferred bioadhesive hydrogel composition described herein and are only intended to assist in explaining and illustrating the composition, structures, features and aspects of the bioadhesive hydrogel composition and not as limiting the scope of the invention to the precise arrangements, compositions, properties or features described.

EXAMPLE 1: Preparation of and Stability Testing of PVA/PEI Hydrogel Precursor Compositions

[0055] To demonstrate the properties of a PVA/PEI Hydrogel Precursor Compositions, PVA/PEI Hydrogel Precursor Composition samples were subjected to stability testing in solution at 37° C. A PVA/PEI Hydrogel Precursor Composition was formed by blending PVA with varying concentrations of PEI (0.1%, 0.6% and 0.8%) and subjecting the resulting solution to cryogelation as described above. The total polymer (i.e., combined PVA and PEI) concentration in this example is 10%. Thus, a percentage by weight designation of 0.1% PEI, for example, means that the composition was made up of 90% water and 9.9% PVA and 0.1% PEI.

[0056] To ensure that PEI trapped in a PVA-based hydrogel remains stable over a period of time after the sample has fully cured, the PVA/PEI Hydrogel Precursor Compositions were immersed in deionized water and removed at 0, 15, 45 and 60 days. The PVA/PEI Hydrogel Precursor Composition samples were then removed and freeze-dried.

[0057] Each PVA/PEI Hydrogel Precursor Composition sample was then analyzed via Fourier transform spectroscopy (FT-IR) for the presence of the PEI. FT-IR measures chemical bond changes. The presence of the imine peak evidences that the PEI was stable and present. Representative results for the PVA/PEI Precursor Composition containing 0.8% PEI are shown in FIGS. 4-6. FIG. 4 shows the imine peak (circled in the figure) from PEI at 0 days immersion

(1567 cm^{-1}). FIG. 5 shows the presence of the same imine peak (circled in the figure) remaining after a 60 day immersion (1566 cm^{-1}), evidencing that PEI of a molecular weight of 60 kDa remained in the gels for the full 60-day stability period. Comparatively, FIG. 6 shows the FT-IR of a control PVA/polyvinyl pyrrolidone (PVP) sample with no visible peak (circled in the figure) in the 1560 cm^{-1} range.

EXAMPLE 2: Compressive Mechanical Testing of PVA/PEI Hydrogel Precursor Compositions

[0058] To test the mechanical strength of a PVA/PEI Hydrogel Precursor Composition, sample hydrogel precursor compositions containing varying percentages by weight of PEI, ranging from 0.1% to 0.8% were prepared as described above and allowed to cure for seventeen hours. Control PVA/PVP hydrogel samples containing 0.1% PVP percentage by weight were also prepared. The total polymer (i.e., for example, combined PVA and PEI) concentration in this example is 10%. Thus, a percentage by weight designation of 0.1% PEI, for example, means that the composition was made up of 90% water and 9.9% PVA and 0.1% PEI.

[0059] The resulting PVA/PEI Hydrogel Precursor Compositions and control samples were formed into cylinders. All the sample cylinders (Control and PVA/PEI Hydrogel Precursor Compositions) measuring twelve millimeters (12 mm) in diameter and eight millimeters (8 mm) in height were first equilibrated in deionized water to achieve constant mass, then mechanically tested to determine the amount of compressive stress the samples can withstand before the samples begin to deform under crushing load. The results from the testing of compressive modulus at 10-20% strain are shown in FIG. 7. As shown in FIG. 7, PVA/PEI Precursor Hydrogel Compositions having 0.6% percentage by weight of PEI had a compressive modulus of more than one hundred forty kilopascals (140 kPa), greater than the control PVA/PVP sample,

while PVA/PEI Precursor Hydrogel Compositions containing 0.1% PEI and 0.8% PEI, respectively, both show less mechanical strength than the control PVA/PVP sample.

EXAMPLE 3: Compressive Mechanical Testing of PVA/PEI Precursor Hydrogel Compositions Following Pre-Conditioning in PEI

[0060] PVA/PEI Precursor Hydrogel Compositions and control PVA/PVP hydrogel samples were prepared via cryogelation as described in Example 1 and 2, respectively. The cryogels were pre-conditioned (i.e., soaked) in PEI solution, to increase the available amine moieties for reaction. The ratio between the volume of the PEI solution and the volume of the cryogel samples was greater than 5 to 1.

[0061] In order to see the effect of pre-conditioning in PEI solution compared to those samples that were equilibrated in deionized water, twelve millimeters (12 mm) diameter x eight millimeters (8 mm) height cylindrical samples (n=7 for each formulation) containing different percentages by weight of PEI ranging from 0.1% to 0.8 % pre-conditioned in a 2% aqueous PEI solution were used. The total polymer (i.e., for example, combined PVA and PEI) concentration in this example is 10%. Thus, a percentage by weight designation of 0.1% PEI, for example, means that the composition was made up of 90% water and 9.9% PVA and 0.1% PEI. FIG. 8 summarizes the results of the compressive mechanical analysis of PVA/PEI Precursor Compositions pre-conditioned in aqueous PEI solution at 10-20% strain. As demonstrated by comparing FIG. 7 to FIG. 8, all PVA/PEI Precursor Hydrogel Compositions pre-conditioned in an aqueous PEI solution were able to withstand greater compression than the PVA/PEI Hydrogel Precursor Compositions pre-conditioned in deionized water, with the most significant increase in strength seen in the 0.1% and 0.8% PEI samples. The 0.6% PEI sample pre-conditioned in a PEI solution exhibited similar compressive strength as the 0.6% PEI sample pre-conditioned in

120

deionized water. The PVA/PEI Hydrogel Precursor Compositions pre-conditioned in PEI solution had greater compressive strength than the control PVA/PVP hydrogel samples.

EXAMPLE 4: Self Adhesion Test of the Bioadhesive Hydrogel Composition

[0062] In order to determine the self-adhesive properties of the Bioadhesive Hydrogel Composition when an aldehyde component (in this example, a dialdehyde) was applied to a PVA/PEI Hydrogel Precursor Composition, a butt joint (i.e., axial) tensile adhesion test was performed on an Instron Mechanical Testing System (Model No. 3342) using the same size (i.e., 8 mm height x 12 mm diameter) PVA/PEI Precursor Hydrogel Composition or control PVA/PVP hydrogel sample cylinders. PVA/PEI Precursor Hydrogel Compositions and control PVA/PVP samples were prepared via cryogelation as described above in Examples 1 and 2, respectively. The total polymer (i.e., for example, combined PVA and PEI) concentration in this example is 10%. Thus, a percentage by weight designation of 0.1% PEI, for example, means that the composition was made up of 90% water and 9.9% PVA and 0.1% PEI. Seven sample cylinders for each of the PVA/PEI Precursor Hydrogel Composition or control PVA/PVP hydrogel sample cylinders were analyzed. The sample cylinders were first glued using cyanoacrylate to the upper and lower steel plate of the Instron Mechanical Testing System. Sample cylinders were then bisected and 10% glutaraldehyde solution was applied to the cylinders using a syringe to the separate surfaces on each sample cylinder. Sample cylinders were then pressed together using a one Newton (1 N) preload for ten minutes at ambient temperature. The adjacent surfaces of the sample cylinder with the glutaraldehyde solution changed color to a reddish orange which is indicative of the aldehyde/amine reaction. The sample cylinders were then tested in tension to determine how much force the butt joint could withstand before adhesive failure at the bisection joint.

111

[0063] Table 1 summarizes the tensile strength data of the results from the seven sample cylinders from each group.

TABLE 1 - Self-Adhesion Data for the Sample Cylinders

	Average Tensile Strength (mega pascals (MPa))	Standard Deviation (MPa)
PVA/PVP (0.1% PVP)	0.049	± 0.017
PVA/PEI (0.6% PEI)	0.090	± 0.018
PVA/PEI (0.8% PEI)	0.083	± 0.041

[0064] As can be seen, samples with 0.6% PEI and 0.8% PEI show significantly higher tensile strength than the control PVA/PVP sample cylinders.

EXAMPLE 5: Self Adhesion Test of Pre--Conditioned Bioadhesive Hydrogel Composition

[0065] Seven sample cylinders for each of the PVA/PEI Hydrogel Precursor Composition or control PVA/PVP hydrogel sample cylinders were analyzed as described in Example 4. However, the sample cylinders in this example were pre-conditioned in 18.25% PEI solution (the balance being water) before applying the 10% glutaraldehyde solution.

[0066] Table 2 below summarizes the tensile strength data.

TABLE 2 - Self-Adhesion Data for the Pre-Conditioned Sample Cylinders

	Average Tensile Strength (MPa)	Standard Deviation (MPa)
PVA/PVP (0.1% PVP)	0.064	± 0.031
PVA/PEI (0.1% PEI)	0.112	± 0.059
PVA/PEI (0.6% PEI)	0.103	± 0.017
PVA/PEI (0.8% PEI)	0.126	± 0.029

[0067] While all of the sample cylinders demonstrated an increased average tensile strength, PVA/PEI samples containing 0.8% PEI showed the best result, obtaining an average tensile strength of 0.126 MPa, almost doubling the tensile strength of the control PVA/PVP sample.

EXAMPLE 6: Tissue Adhesion Test

[0068] To determine tissue adhesion properties of the Bioadhesive Hydrogel Composition, PVA/PEI Hydrogel Precursor Compositions were prepared via cryogelation as described above in Example 1. Low profile cylinders (i.e., short and wide, like, for example, a coin) of the PVA/PEI Precursor Compositions 404 were cut and sandwiched between two overlapping pieces of porcine skin 402. After applying aldehyde to the sample cylinders, the sample cylinders were placed under a one hundred gram (100 g) weight for two hours to allow for adhesion to occur. A lap joint sample was made using the process depicted in FIG. 9, then tested for adhesion strength by pulling the adhered pieces in opposite directions according to the lap shear adhesion test method provided in ASTM D1002-05.

[0069] FIG. 10 shows a representative curve of a shear stress test at peak machine load using a PVA/PEI Hydrogel Precursor Composition sample cylinder having 0.6% w/w PEI that was pre-conditioned in a 6.25% PEI solution (the balance being water). The top of the curve

143

(i.e., 0.10 MPa) represents the adhesive strength of the sample cylinder being tested. Three concentrations of PEI solutions, 6.35%, 12.5% and 18.25%, were also evaluated to determine the effect on tissue adhesion when the sample cylinders were pre-conditioned in varying PEI solutions. It was determined that sample cylinders preconditioned in 18.25% w/w PEI solution showed the highest adhesive strength.

EXAMPLE 7: Preparation of a Co-Injectable PVA/PEI Hydrogel Composition

[0070] An injectable Bioadhesive Hydrogel Composition was prepared using a 2 to 1 volume ratio between a solution of PVA and PEI (referred to as Component A in this example) and glutaraldehyl (referred to as Component B in this example) as depicted in Table 3 (i.e., a 2:1 ratio of Component A to Component B). Formulations were chosen to enable reaction between all aldehyde and reactive amine functional groups (this is a 1:1 aldehyde to amine reaction). The calculations to derive the appropriate percentages of components to achieve 1:1 aldehyde to amine reaction and calculation of solution concentrations are described in more detail below.

TABLE 3 - Bioadhesive Hydrogel Composition Component Solutions

Ratio of aldehydes to amines	Component A	Component B
1:1	11.45% w/v PEI 22.32% w/v PVA	20% (w/v) glutaraldehyde

[0071] To prepare Component A, 25% w/w Mowiol 28-99 PVA solution was made by weighing 25 grams of the granules into a media storage bottle followed by 75 grams of water. The bottle was capped and placed into an oven at 95°C. A 25% PVA solution was chosen because it was approximately the highest concentration that could be prepared in water without any visible separation (i.e., undissolved material remaining in the bottle). After the PVA had dissolved completely, the bottle was transferred and maintained in a 75° C water bath. Elevated temperatures are not a requirement of the system, but may be utilized to facilitate injection of

components that would otherwise be too viscous to inject at room temperature. 11.45 grams of PEI was weighed into a vessel and the PVA solution was added to bring the final volume to 100 ml.

[0072] To prepare Component B, 70% glutaraldehyde was diluted to 20% w/v solution using the appropriate amount of distilled water.

[0073] Component A and Component B were mixed, transferred to molds where they were allowed to cool to room temperature, and allowed to solidify through the spontaneous thermodynamic process of PVA gelation, as well as through the glutaraldehyde/PEI crosslinking reaction. A secondary, slower PVA/glutaraldehyde reaction has also been observed to occur between PVA and glutaraldehyde spontaneously at a pH of 7.0. The composition of an example of a Bioadhesive Hydrogel Composition is summarized in Table 4 as a mass percentage.

TABLE 4 - Co-Injectable Bioadhesive Hydrogel Composition.

Material	Composition (% w/w)
PVA	14.7%
PEI	7.6%
Water	70.9%
Glutaraldehyde	6.6%

Calculations

[0074] PEI that is produced in a highly branched form has been shown to have a ratio of primary to secondary to tertiary amines of 1:2:1 (i.e., each molecule has 25% primary, 50% secondary, and 25% tertiary amines). Typical reaction schemes are two acid-catalyzed nucleophilic addition reactions of primary and secondary amines to aldehydes.

[0075] As a result of synthesis of PEI, primary amines constitute repeat units of -CH₂CH₂NH₂, secondary amine repeat units are -CH₂CH₂NH-, and tertiary amine repeat units are CH₂CH₂N with respective molar masses of 44g/mol, 43g/mol, 42g/mol. Based on a total

JLS

molecular mass of 10,000g/mol composed of ideal repeat units, each consisting of one primary amine unit, two secondary amine units and one tertiary amine unit, the sum of this repeat group is 172 grams/mole. Therefore, $10,000/172 = 58.14$ is the number of these composite repeat units per molecule.

[0076] Since there are 58.14 composite repeat groups per molecule, it follows that per mole of PEI there are 58.14 moles of primary amines, 116.28 moles of secondary amines, and 58.14 moles of tertiary amines. This translates to 5.814, 11.628, 5.814 milli-moles each of primary, secondary and tertiary amines, respectively, per gram of PEI. Since only primary and secondary amines react, the moles of tertiary amines are discounted and therefore 17.442 mmol of reactive amines (5.813 for primary + 11.628 for secondary) are available per gram of PEI.

[0077] Glutaraldehyde is 100.117 g/mol. There are two available aldehydes per molecule, so $2 * 1/(100.117 * 10^{-3} \text{ g/mmol}) = 19.98$ milli-moles of aldehydes per gram.

[0078] A stoichiometric reaction (1:1 molar) between aldehyde and amine groups is desirable. Component solutions have been prepared as grams of substance per unit volume, so an accurate amount of reactive substance would be known per volume delivered.

[0079] To increase the polymer content, elasticity, and hydrophilicity of the product, a PVA solution was mixed with the PEI component. The final solution was then 11.455 +/-0.1 g of PEI brought to a final volume of 100 +/-0.1 ml by adding PVA solution. The concentration of PVA solution that was used was chosen to be 25%, since it was the maximum amount of polymer that would form a flowable liquid solution. Higher percentages of PVA can be utilized and still provide flowable liquid solution suitable for injection if the temperature of the solution is increased. The temperature may be increased up to 50° C. Injection of solution with temperature higher than 50° C may cause damage to the surrounding tissues. Alternatively,

216

without increasing the temperature, a delivery method that can deliver a more viscous solution may be used.

[0080] In this example, 1 ml of glutaraldehyde solution (20% w/v; 1.0 ml, 3.996 mmol) and 2 ml PEI (10,000 g/mol) solution (11.46% w/v; 1.0 ml, 1.998 mmol) were mixed to yield the stoichiometric (1:1 molar) reaction.

[0081] It should be noted that the formulation is not limited to the one described above. Any combination of the above components preferably producing a cohesive solid or gelled substance is desirable. Polymeric components PEI and/or PVA may be of different molecular weights than used (or isomers). PVA may have any percentage hydrolysis (percentage conversion of acetate to hydroxyl groups) that preferably yields hydrophilic properties within the Bioadhesive Hydrogel Composition. Components may be further loaded into a delivery system. A non-limiting example of such a system would be a dual barreled syringe with a Kenics static mixer attachment at the syringe aperture.

EXAMPLE 8: Compressive Mechanical Testing of Sample Bioadhesive Hydrogel Compositions

[0082] Sample Bioadhesive Hydrogel Compositions as prepared in Table 4 were tested after molding in axial compression to 35% strain on an Instron Mechanical Testing System (Model No. 3342). The sample Bioadhesive Hydrogel Compositions were cohesive and had solidified when tested. Compressive modulus of the sample Bioadhesive Hydrogel Compositions were tested thirty minutes after molding at 15% strain. This data is depicted in FIG. 11. Compressive modulus of the sample Bioadhesive Hydrogel Compositions were tested sixteen hours after molding at 15% strain. This data is depicted in FIG. 12. The values generated from this example are considerably higher than comparable hydrogel precursor

compositions containing PVA and PEI or control PVA/PVP samples (i.e., without glutaraldehyde). Compare data from FIGS. 7 and 8.

[0083] Additional formulations of Bioadhesive Hydrogel Compositions with varying concentrations of glutaraldehyde were also prepared, as detailed in Table 5, and analyzed. The moduli of these materials at 15% strain were lower than the moduli of the 6.6% glutaraldehyde formulation at 30 minutes and 16 hours after molding (See FIGS. 8 and 9.) Additionally, the color change representative of the aldehyde/amine reaction was also noted. The color of the samples darkened over time such that the samples after sixteen hours of molding were a much deeper red color than the samples that had only been allowed to mold for thirty minutes.

TABLE 5 – Example formulations of PVA-PEI with glutaraldehyde

Formulation	PVA	PEI	Glutaraldehyde	Water
1	14.7%	7.6%	6.6%	71.0%
2	17.7%	9.1%	4.0%	69.2%
3	19.7%	10.2%	2.2%	68.0%

Percentages on a weight by weight basis

[0084] Another formulation of Bioadhesive Hydrogel Compositions with a five percent glutaraldehyde concentration was prepared, as detailed in Table 6.

TABLE 6 - Adhesion test formulation

	Composition (% w/w)
PVA	4.4%
PEI	5.6%
Water	84.9%
Glutaraldehyde	5.0%

[0085] This sample Bioadhesive Hydrogel Composition was more dilute than the Bioadhesive Hydrogel Composition described in Table 3, but also was designed to have a stoichiometric reaction between the aldehyde groups (on the dialdehyde) and an equivalent number of amine groups on the PEI. A thin layer (approximately 0.5 mm) of this sample

118

Bioadhesive Hydrogel Composition was subjected to a tissue adhesion test in a butt joint configuration as described in the method of ASTM F2258-05. To test the tissue adhesive strength, pieces of porcine skin were attached to 2.5 cm square plates on an Instron Mechanical Testing System per ASTM F2258-05 and the layer of the Bioadhesive Hydrogel Composition was placed between the pieces of skin. Tissue adhesion for the Bioadhesive Hydrogel Composition was observed, in this case, to be as high as 120 kPa. A representative graph of the tissue adhesion test for the Bioadhesive Hydrogel Composition is depicted in FIG. 13. By comparison, a PVA/PEI Hydrogel Precursor Composition demonstrated a tissue adhesion of 98 kPa. This indicated that the aldehyde amine reaction between the glutaraldehyde and the tissue was enhancing the adhesion between the polymer and the tissue.

EXAMPLE 9: Bioadhesive Hydrogel Compositions Containing Poly(ethylene glycol) Dialdehyde

[0086] A Bioadhesive Hydrogel Composition was prepared in the manner of Example 7 using a poly(ethylene glycol) dialdehyde (PEG-dialdehyde). FIG. 14 shows a FT-IR spectrum demonstrating the presence of the aldehyde group on the PEG polymer. The aldehyde groups on the PEG-dialdehyde will react with amine groups in the same way that smaller molecules containing aldehyde groups, such as, for example, glutaraldehyde, will. When PEG-dialdehyde is combined with a PVA/PEI mixture to form the Bioadhesive Hydrogel Composition, a similar color change to a reddish-orange was observed, demonstrating that the aldehyde/amine reaction had taken place.

[0087] The embodiments set forth above, among those made apparent from the preceding description, are efficiently attained and, since certain changes may be made in carrying out the above method of forming and in the resulting composition without departing from the spirit and

119

scope of the invention, it is intended that all material contained in the above description shall be interpreted as illustrative and not in a limiting sense.

[0088] It will also be understood that the embodiments presented herein are intended to cover all of the generic and specific features of the composition herein described and all statements of the scope of the invention which, as a matter of language, might be said to fall therebetween. Particularly it is to be understood that in said embodiments, ingredients or compounds recited in the singular are intended to include compatible mixtures of such ingredients.

[0089] It will be appreciated by those skilled in the art that changes could be made to the embodiments described above without departing from the broad inventive concept thereof. It is understood, therefore, that this invention is not limited to the particular embodiments disclosed, but is intended to cover modifications within the spirit and scope of the present invention as defined by the appended claims.

CLAIMS

1. A bioadhesive hydrogel composition for repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc comprising at least a first component, a second component and a third component, the first component comprising an amine-containing polymer component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 13.65% weight by weight, the second component comprising a hydrophilic polymer or pre-polymer component at a concentration from about 3% weight by weight to about 35% weight by weight, the third component comprising an aldehyde component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 30% weight by weight, wherein the first component, the second component and the third component are crosslinked.
2. The composition of claim 1, wherein the amine-containing polymer component is selected from the group consisting of poly (ethylene imine), poly(diethyl aminoethyl methacrylate), poly(ethyl aminoethyl methacrylate), amine-grafted poly(vinyl alcohol) or amine-containing poly(ethylene glycol).
3. The composition of claim 1, wherein the amine-containing polymer component is poly (ethylene imine).
4. The composition of claim 1, wherein the hydrophilic polymer or pre-polymer component is selected from the group consisting of poly(vinyl alcohol) and poly(ethylene glycol).
5. The composition of claim 1, wherein the hydrophilic polymer or pre-polymer component is poly(vinyl alcohol).

121

6. The composition of claim 1, wherein the aldehyde component is selected from the group consisting of glutaraldehyde, poly(ethylene glycol)-dialdehyde, glyoxal, formaldehyde and malonaldehyde.
7. The composition of claim 1, wherein the aldehyde component is glutaraldehyde.
8. The composition of claim 1, wherein the first component and the second component are crosslinked by a method selected from the group consisting of cryogelation, dehydration processing, radiation and exposure to chemicals.
9. The composition of claim 1, wherein the first, second and third components are injectable immediately after mixing but not after forty-eight hours.
10. The composition of claim 1, wherein the amine-containing polymer component and the aldehyde component are combined in such a way as to achieve about a one to one molar ratio of reactive amine groups to aldehyde groups.
11. The composition of claim 1, wherein the composition is pre-conditioned with an aqueous solution of poly (ethylene imine).
12. The composition of claim 1, wherein the amine-containing polymer component is poly (ethylene imine) at a concentration from about 5% weight by weight to about 11% weight by weight, the hydrophilic polymer or pre-polymer component is poly(vinyl alcohol) at a concentration from about 4% weight by weight to about 15% weight by weight and the aldehyde component is at a concentration from about 2% weight by weight to about 7% weight by weight.

13. A bioadhesive hydrogel composition for repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc comprising at least a first component, a second component and a third component, the first component comprising an amine-containing polymer component at a concentration from about 5% weight by weight to about 11% weight by weight, the second component comprising a hydrophilic polymer or pre-polymer component at a concentration from about 4% weight by weight to about 15% weight by weight, the third component comprising an aldehyde component at a concentration from about 2% weight by weight to about 7% weight by weight, wherein the first component, the second component and the third component are crosslinked and the amine-containing polymer component and the aldehyde component are combined in such a way as to achieve about a one to one molar ratio of reactive amine groups to aldehyde groups.

14. A kit for forming a bioadhesive hydrogel composition comprising:

- at least one first container containing an amine-containing polymer component at a sufficient concentration to be injectable at room temperature or under operating room conditions;
- at least one second container containing a hydrophilic polymer or pre-polymer component at a sufficient concentration to be injectable at room temperature or under operating room conditions; and
- at least one third container containing an aldehyde component at a sufficient concentration to be injectable at room temperature or under operating room conditions,

wherein when the aldehyde component, the amine-containing polymer component and the hydrophilic polymer or pre-polymer component are mixed the composition is crosslinked and contains about 0.1% weight by weight to about 13.65% weight by weight of the amine-containing component, about 3% weight by weight to about 35% weight by weight of hydrophilic polymer or pre-polymer component and about 0.1% weight by weight to about 30% weight by weight of aldehyde component.

15. A kit for forming a bioadhesive hydrogel composition comprising:

at least one first container containing a precursor composition comprising an amine-containing polymer component crosslinked to a hydrophilic polymer or pre-polymer component; and

at least one second container loaded with an aldehyde component at a sufficient concentration to be injectable at room temperature or under operating room conditions,

wherein when the aldehyde component, the amine-containing polymer component and the hydrophilic polymer or pre-polymer component are mixed the composition is crosslinked and contains about 0.1% weight by weight to about 13.65% weight by weight of the amine-containing component, about 3% weight by weight to about 35% weight by weight of hydrophilic polymer or pre-polymer component and about 0.1% weight by weight to about 30% weight by weight of aldehyde component.

16. The kit of claim 15, wherein the precursor composition is a hydrogel.

17. The kit of claim 15, wherein the precursor composition is injectable at room temperature or under operating room conditions.

18. A method of repairing or supplementing a nucleus pulposus of an intervertebral disc comprising:

providing a bioadhesive hydrogel composition comprising at least a first component, a second component and a third component, the first component comprising an amine-containing polymer component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 13.65% weight by weight, the second component comprising a hydrophilic polymer or pre-polymer component at a concentration from about 3% weight by weight to about 35% weight by weight, the third component comprising an aldehyde component at a concentration from about 0.1% weight by weight to about 30% weight by weight, wherein the first component, the second component and the third component are crosslinked; and

implanting the composition into a patient.

19. The method of claim 18, wherein the bioadhesive hydrogel composition is implanted in the patient via injection.

20. The method of claim 18, wherein the bioadhesive hydrogel composition solidifies in situ.

21. The method of claim 18, wherein the bioadhesive hydrogel composition is implanted in the patient by inserting a solidified composition into the patient.

22. The method of claim 18, wherein the composition is pre-conditioned with an aqueous solution of poly (ethylene imine) before implantation into the patient.

125

23. The method of claim 18, wherein the amine-containing polymer component and the aldehyde component are combined in such a way as to achieve about a one to one molar ratio of reactive amine groups to aldehyde groups.

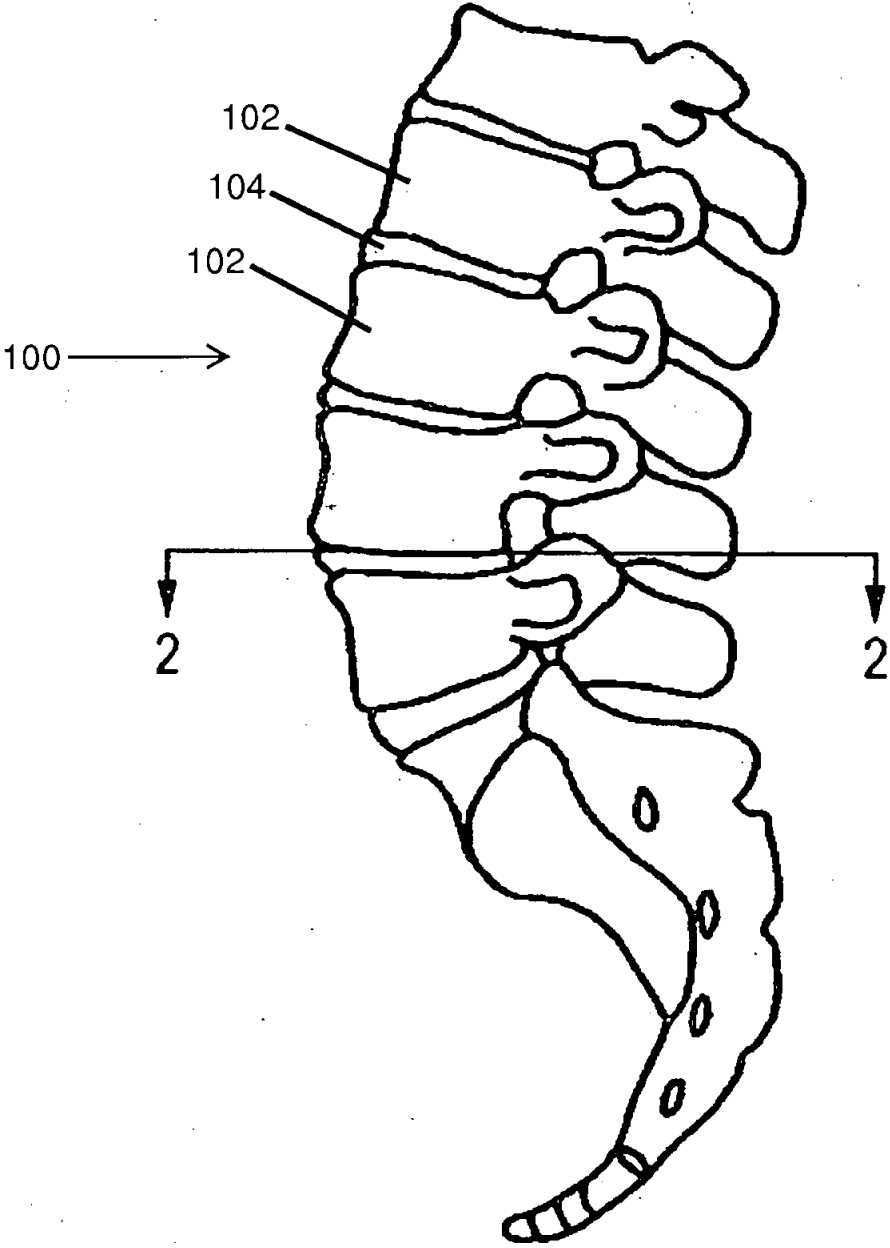


FIG. 1

27

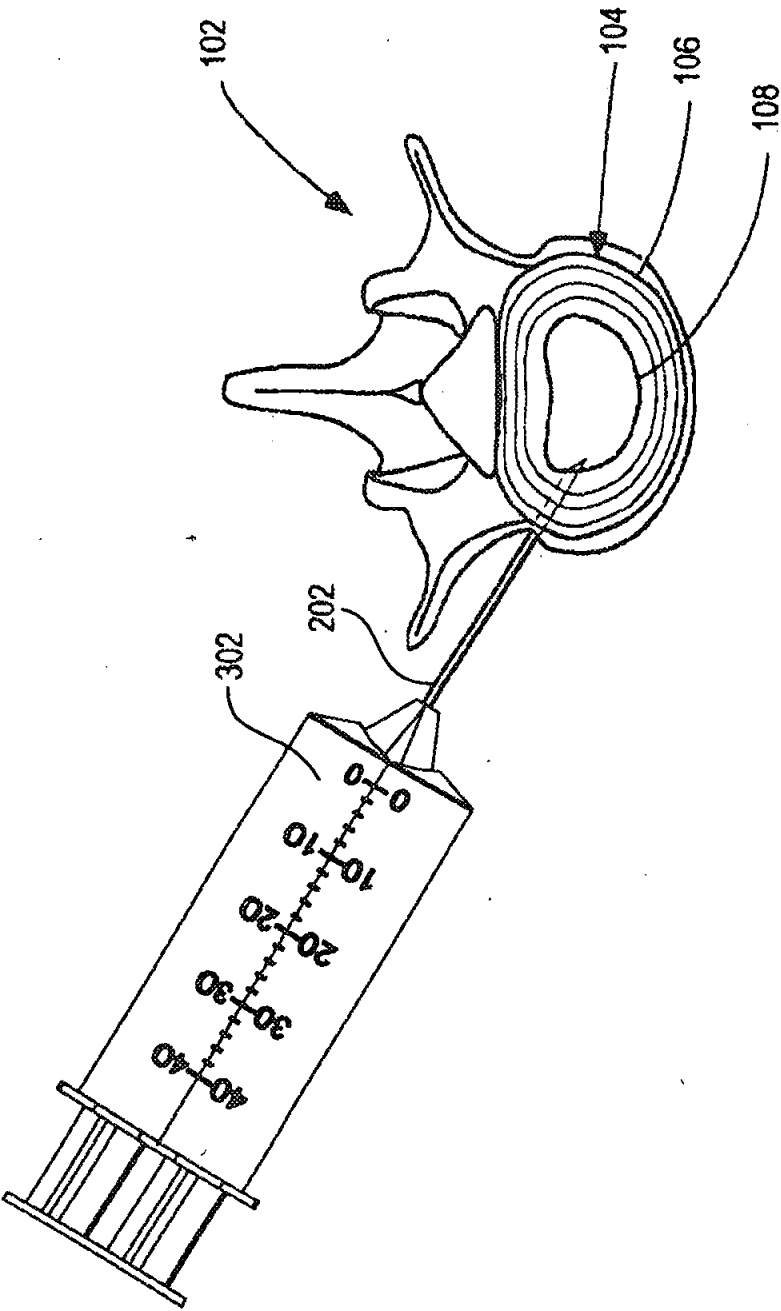


FIG. 2

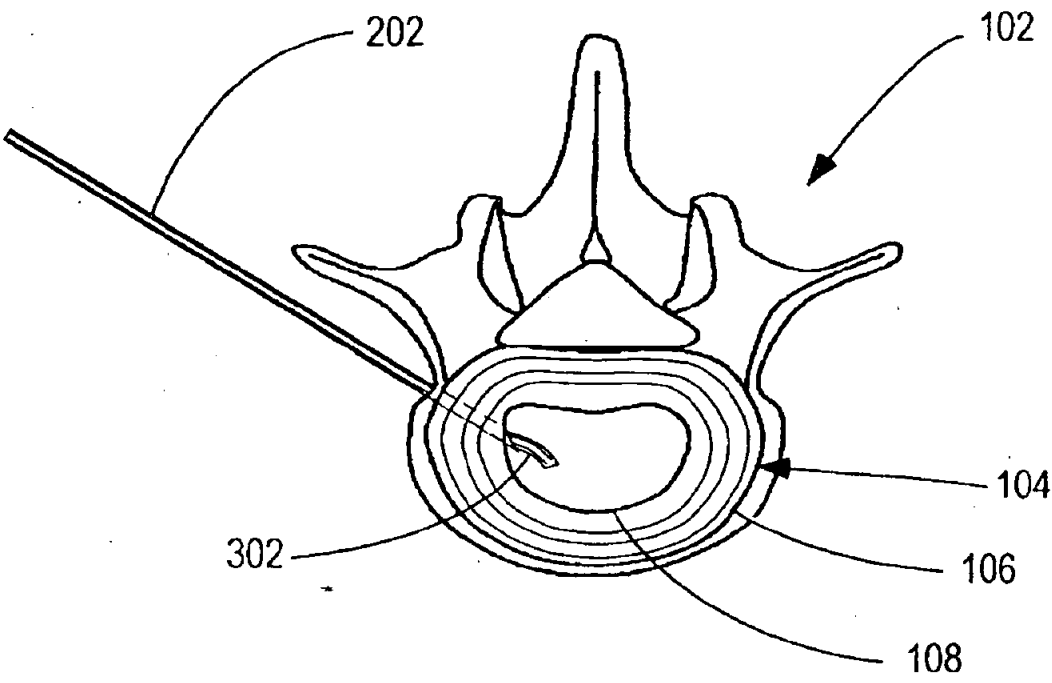


FIG. 3

129

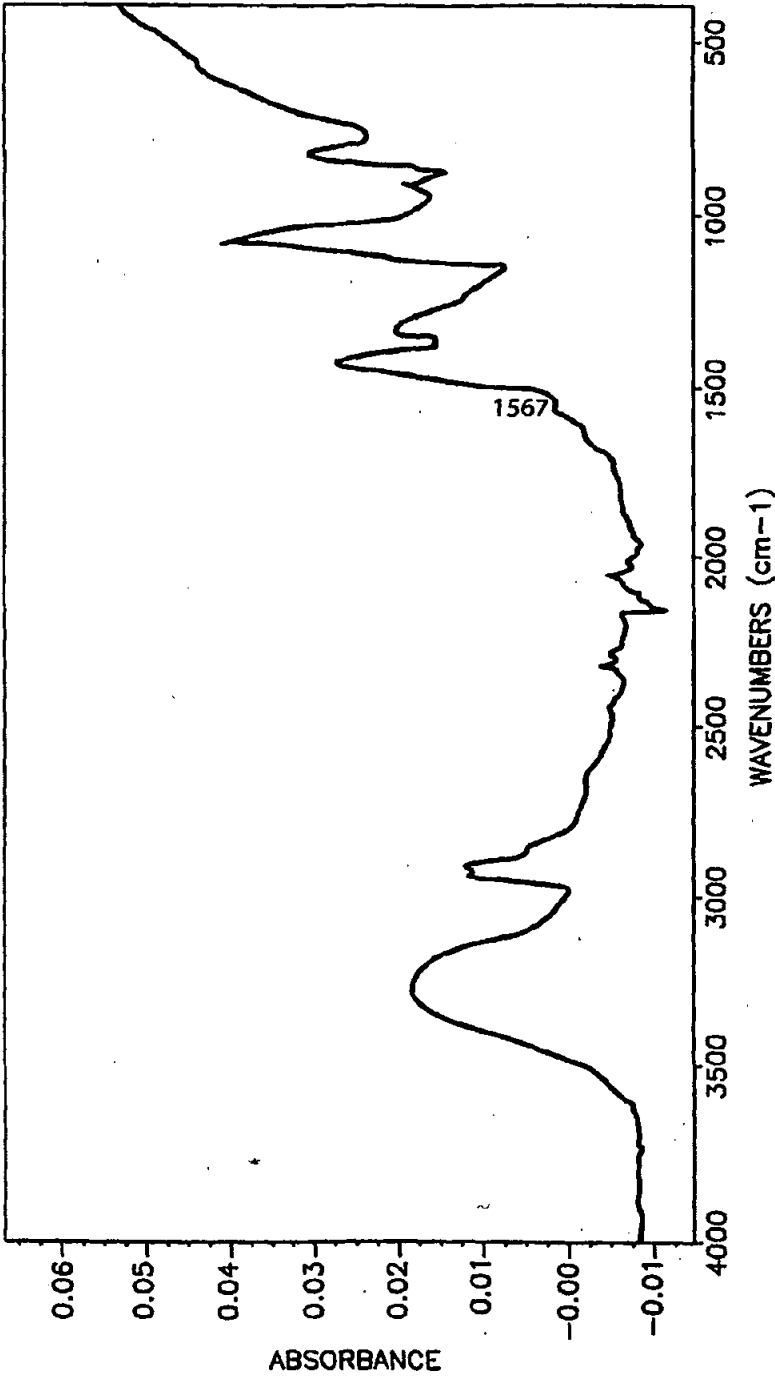


Fig. 4

130

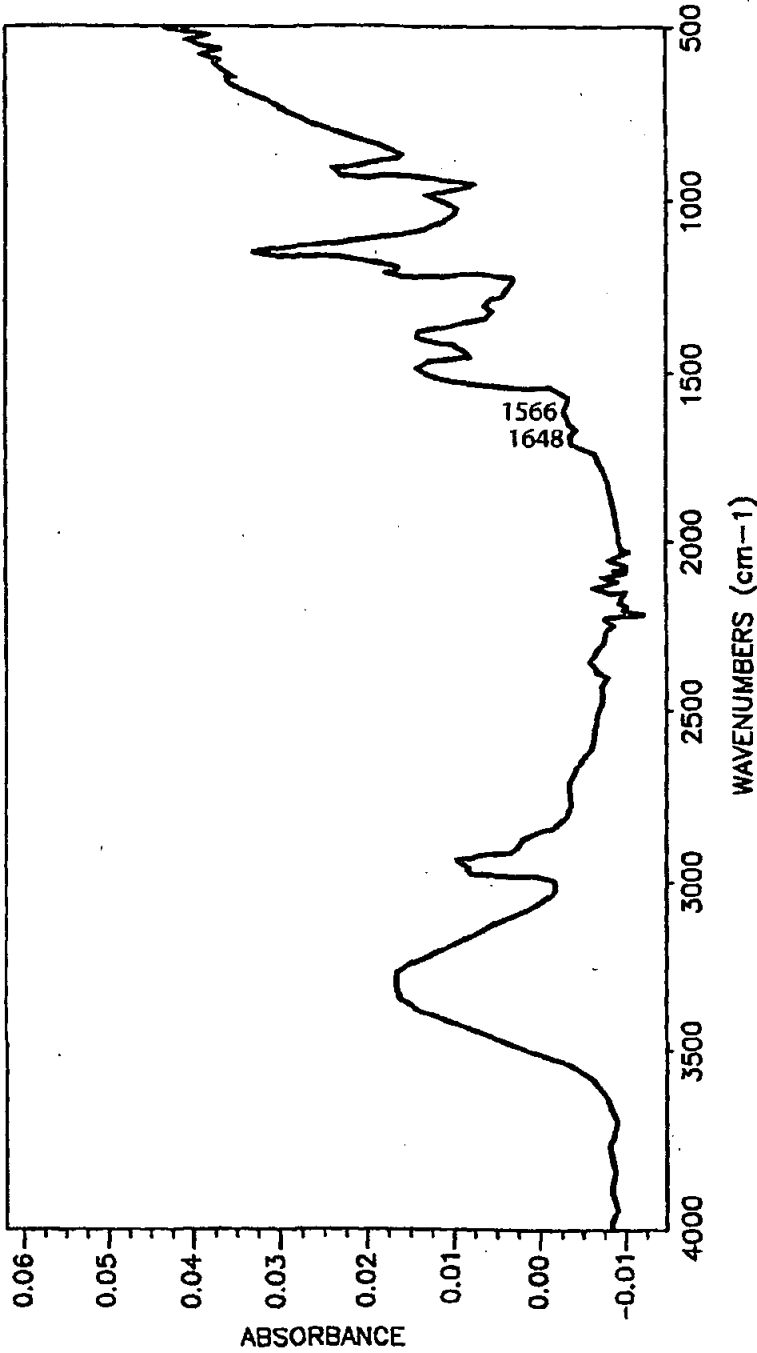


Fig. 5

121

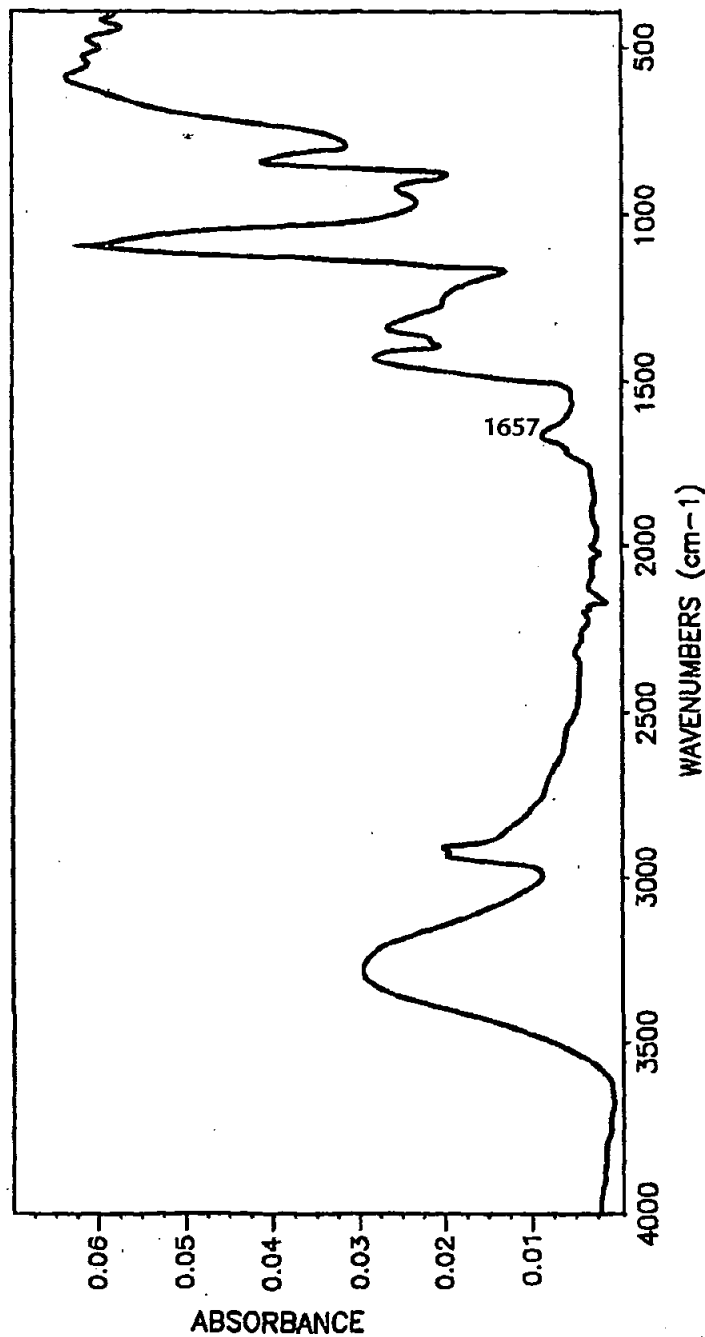
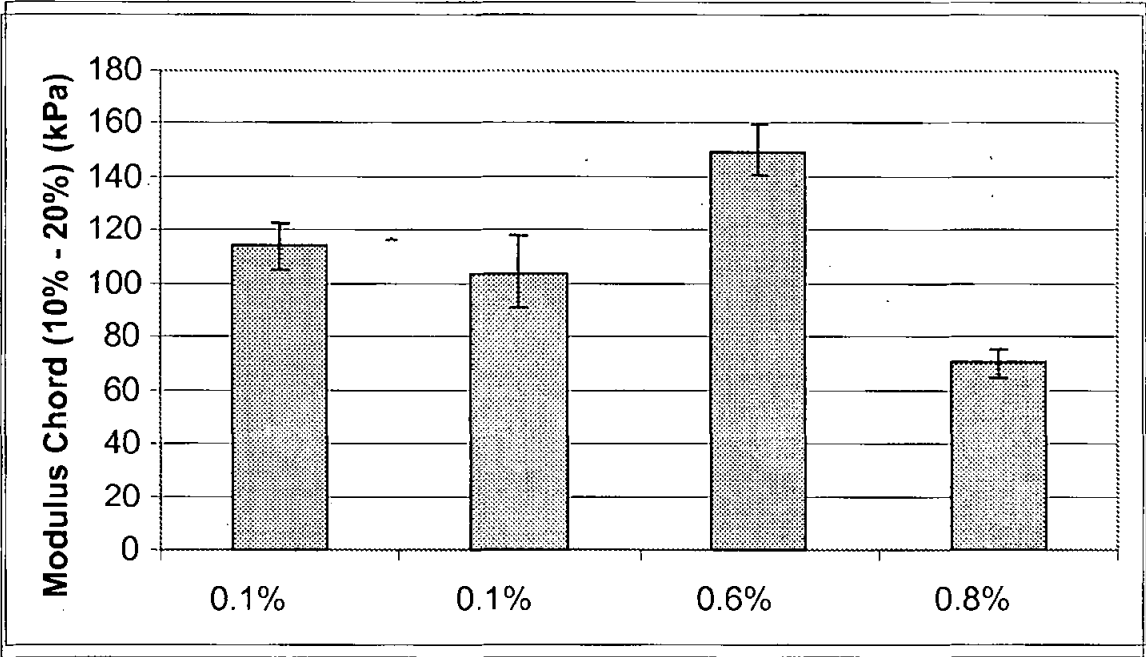


Fig. 6

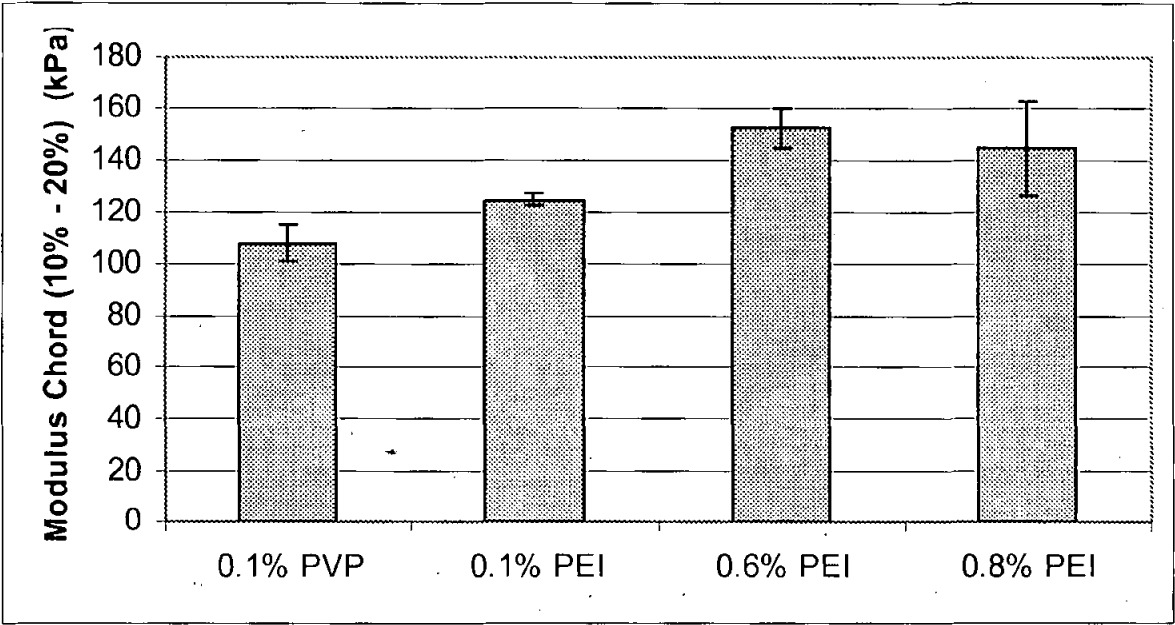
132

FIG. 7



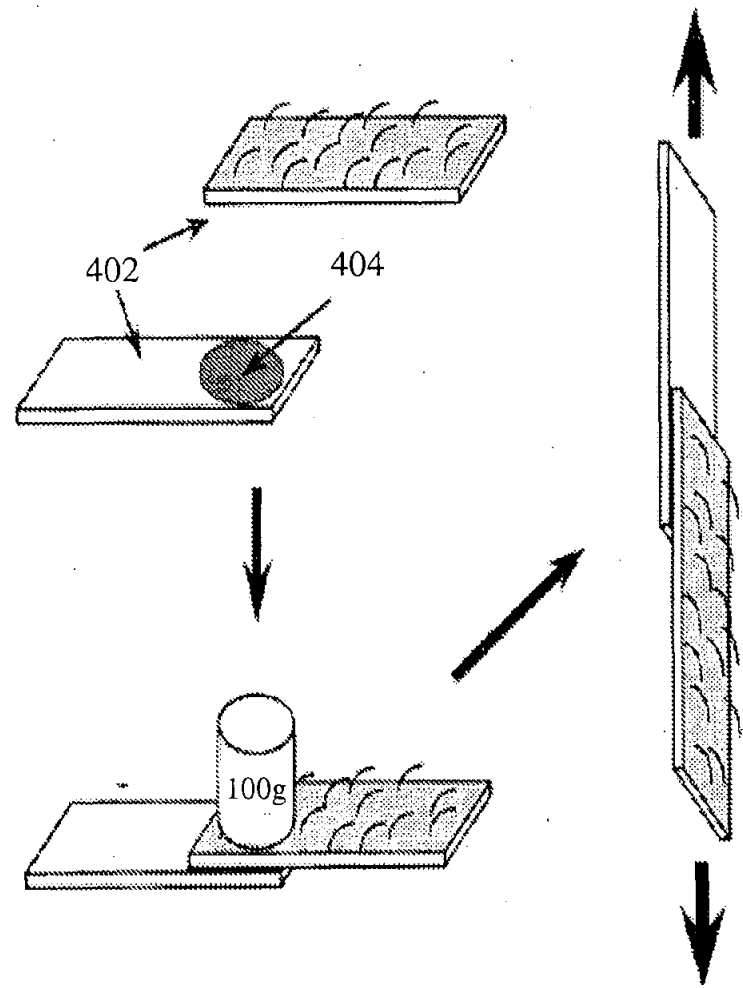
122

FIG. 8



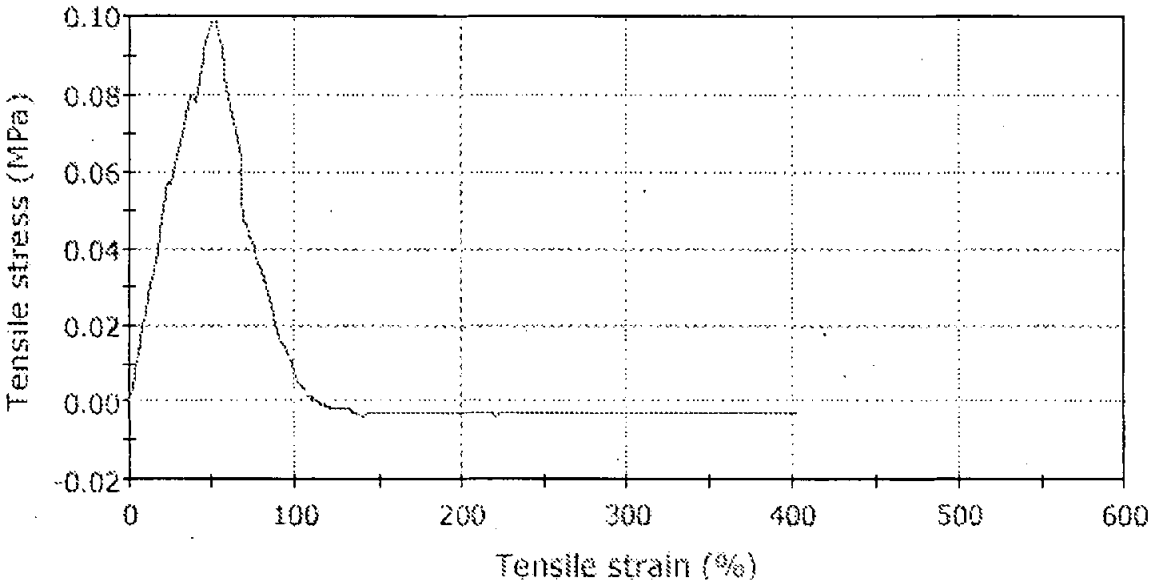
134

FIG. 9



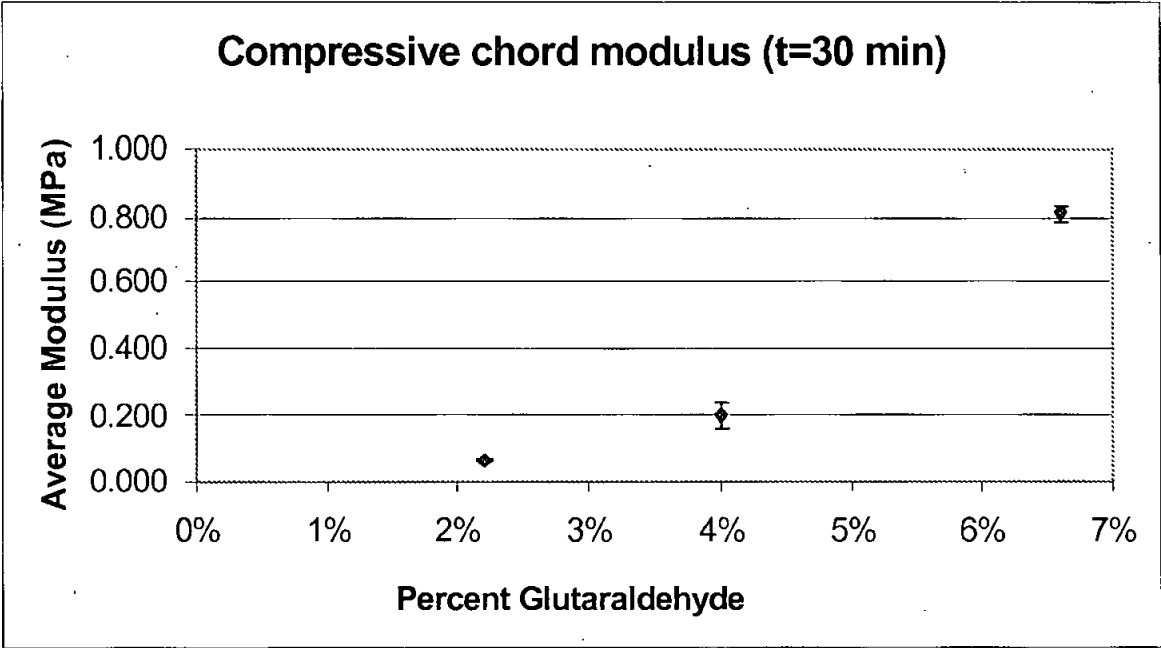
128

FIG. 10



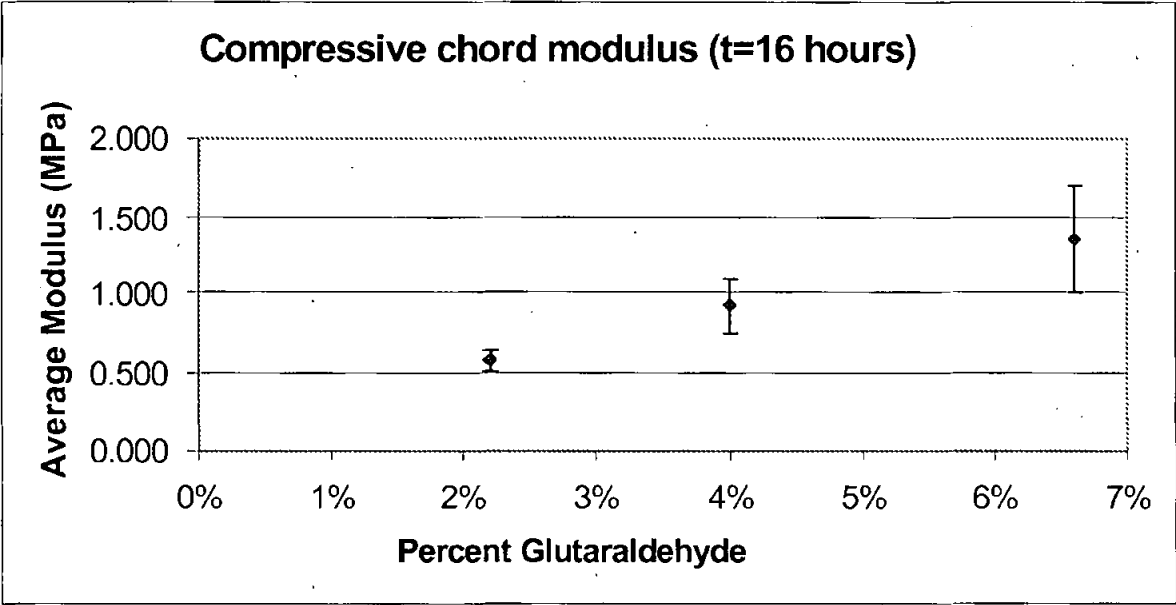
136

FIG. 11



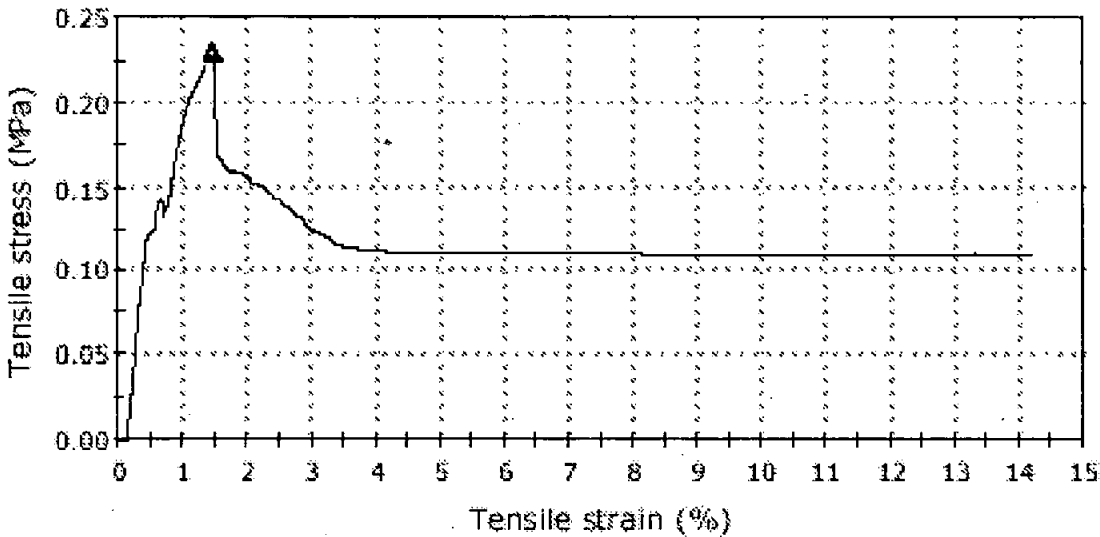
13f

FIG. 12



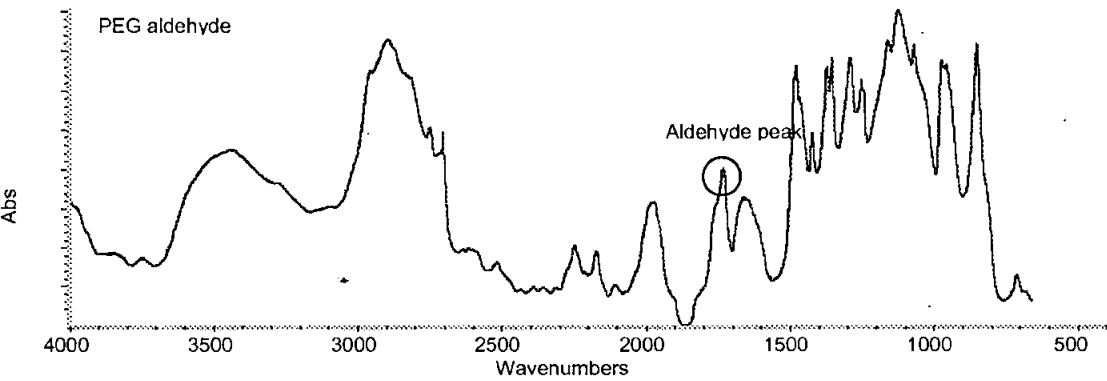
238

FIG. 13



239

FIG. 14



TÍTULO DE LA INVENCION

HIDROGELES BIOADHESIVOS

CAMPO DE LA INVENCION

5

[001] La presente invención se relaciona con una composición de hidrogel bioadhesiva, un aparato y/o método para reparar o complementar el tejido corporal, que incluye un disco intervertebral, y preferiblemente con un aparato y/o método para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral
0 utilizando una composición de hidrogel bioadhesiva.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

5

[002] El disco intervertebral humano está comprendido de dos estructuras principales, una estructura tendinosa periférica o exterior, y un núcleo pulposo gelatinoso interno localizado en una región central generalmente. La degeneración del núcleo, que típicamente se asocia con el envejecimiento natural, puede llevar a la degradación del disco y a la pérdida de la función.

0

[003] El dolor de espalda crónico originado por el daño o la degeneración relacionada con la edad de un disco intervertebral es una afección experimentada por muchos pacientes. Los tratamientos actuales varían desde el reposo en cama a procedimientos quirúrgicos invasivos, que incluyen la fusión de la columna vertebral y el reemplazo total del disco.

5

[004] El reemplazo o complementación del núcleo pulposo puede aliviar el dolor, restaurar la función fisiológica saludable al disco y/o evitar el desgaste o deterioro

141

adicional del anillo. Actualmente, existen pocas técnicas mínimamente invasivas para el reemplazo o complementación del núcleo pulposo de un disco vertebral en un sitio seleccionado de un mamífero. Aún pocas técnicas pueden proporcionar las propiedades fisiológicas y mecánicas para restaurar el disco dañado a su máxima capacidad.

[005] De acuerdo con lo anterior, es deseable proporcionar una forma para reparar un disco intervertebral dañado. Otros objetos y ventajas de la presente invención llegarán a ser evidentes a partir de la descripción acompañante y los ejemplos.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[006] La presente invención se relaciona con una composición de hidrogel bioadhesiva, un aparato y/o método para reparar o complementar un disco intervertebral y preferiblemente con un aparato y/o método para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral utilizando una composición de hidrogel bioadhesiva.

[007] Una modalidad preferida de la presente invención puede comprender una composición de hidrogel bioadhesiva para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral que comprende por lo menos un primer componente, un segundo componente y un tercer componente, en donde se reticulan el primer componente, el segundo componente y el tercer componente. El primer componente preferiblemente comprende un componente de polímero que contiene amina a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso. El segundo componente preferiblemente comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero a

142

una concentración de aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso. El tercer componente preferiblemente comprende un componente de aldehído a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso.

5

[008] Otra modalidad preferida de la presente invención puede comprender una composición de hidrogel bioadhesiva para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral que comprende por lo menos un primer componente, un segundo componente y un tercer componente. El primer
0 componente preferiblemente comprende un componente de polímero que contiene amina seleccionado del grupo que consiste de poli (etileno imina), poli(dietil aminoetil metacrilato), poli(etil aminoetil metacrilato), poli(vinil alcohol) injertado con amina o poli(etilenglicol) que contiene amina. El segundo componente preferiblemente comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero
5 seleccionado del grupo que consiste de poli(vinil alcohol) y poli(etilenglicol). El tercer componente preferiblemente comprende un componente de aldehído seleccionado del grupo que consiste de glutaraldehído, poli(etilenglicol)-dialdehído, glioxal, formaldehído y malonaldehído.

0 [009] Una modalidad preferida adicional de la presente invención puede comprender una composición de hidrogel bioadhesiva para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral que comprende por lo menos un primer componente, un segundo componente y un tercer componente, en donde se reticulan el primer componente, el segundo componente y el tercer
5 componente y se combinan el componente de polímero que contiene amina y el componente de aldehído en tal una forma para alcanzar aproximadamente una relación molar uno a uno de grupos amina reactivos a grupos aldehído. El primer

143

componente comprende un componente de polímero que contiene amina a una concentración de aproximadamente 0.1 % en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso. El segundo componente comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero a una concentración de aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso. El tercer componente comprende un componente de aldehído a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso.

[0010] Otra modalidad preferida de la presente invención puede comprender un equipo para formar una composición de hidrogel bioadhesiva que comprende por lo menos un primer recipiente que contiene un componente de polímero que contiene amina a una concentración suficiente para ser inyectable a temperatura ambiente o bajo condiciones de quirófano; por lo menos un segundo recipiente que contiene un polímero hidrófilo o componente de prepolímero a una concentración suficiente para ser inyectable a temperatura ambiente o bajo condiciones de quirófano; y por lo menos un tercer recipiente que contiene un componente de aldehído a una concentración suficiente para ser inyectable a temperatura ambiente o bajo condiciones de quirófano, en donde cuando se mezclan el componente de aldehído, el componente de polímero que contiene amina y el polímero hidrófilo o componente de prepolímero la composición se reticula y contiene aproximadamente 0.1 % en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso del componente que contiene amina, aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso de polímero hidrófilo o componente de prepolímero y aproximadamente 0.1 % en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso de componente de aldehído.

144

[0011] Una modalidad preferida adicional de la presente invención puede comprender un equipo para formar una composición de hidrogel bioadhesiva que comprende por lo menos un primer recipiente que contiene una composición precursora que comprende un componente de polímero que contiene amina

5 reticulada a un polímero hidrófilo o componente de prepolímero; y por lo menos un segundo recipiente cargado con un componente de aldehído a una concentración suficiente para ser inyectable a temperatura ambiente o bajo condiciones de quirófano, en donde cuando se mezclan el componente de aldehído, el componente de polímero que contiene amina y el polímero hidrófilo o componente

0 de prepolímero la composición se reticula y contiene aproximadamente 0.1 % en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso del componente que contiene amina, aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso de polímero hidrófilo o componente de prepolímero y aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por

5 peso de componente de aldehído.

[0012] Una modalidad preferida adicional de la presente invención puede comprender un método para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral que comprende preparar la composición de hidrogel

0 bioadhesiva que comprende por lo menos un primer componente, un segundo componente y un tercer componente, el primer componente que comprende un componente de polímero que contiene una amina a una concentración de aproximadamente 0.1 % en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso, el segundo componente que comprende un polímero hidrófilo o

5 componente de prepolímero a una concentración de aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso, el tercer componente que comprende un componente de aldehído a una concentración de

aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso, en donde se reticulan el primer componente, el segundo componente y el tercer componente; e implantar la composición en un paciente.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013] El anterior resumen, así como también la siguiente descripción detallada de las modalidades preferidas de la solicitud, se entenderán mejor cuando se lean en conjunto con los dibujos adjuntos. Los dibujos, ejemplos y modalidades descritas dentro de esta especificación se entenderán como ilustrativas y de ejemplo de estructuras, características y aspectos de la presente invención y no como limitantes del alcance de la invención. Se debe entender que la solicitud no se limita a las disposiciones precisas y las instrumentalidades mostradas en los dibujos:

5

[0014] La Figura 1 es una ilustración esquemática de una porción de la columna vertebral humana.

[0015] La Figura 2 ilustra esquemáticamente una primera etapa de implante de una composición de hidrogel bioadhesiva inyectable de acuerdo con la presente invención en una cavidad de núcleo pulposo de acuerdo con el método de la invención, en donde una cánula, adherida a una jeringa de doble cilindro, a través de la cual se implanta la composición de hidrogel bioadhesiva se ha insertado a través del anillo fibroso del disco intervertebral.

5

[0016] La Figura 3 ilustra esquemáticamente una segunda etapa del implante, en donde ha iniciado la extrusión de la composición de hidrogel bioadhesiva a través

de la cánula en la cavidad.

[0017] La Figura 4 es un análisis del espectro FT-IR de una composición precursora PVA/PEI antes de inmersión (es decir, 0 días inmersión);

5

[0018] La Figura 5 es un análisis del espectro FTIR de una composición precursora PVA/PEI luego de 60 días inmersión;

0

[0019] La Figura 6 es un análisis del espectro FTIR de una muestra de control (es decir, sin PEI) a 0 días;

[0020] La Figura 7 es una representación gráfica de las propiedades mecánicas comprensivas de las composiciones precursoras PVA/PEI equilibradas en agua desionizada;

5

[0021] La Figura 8 es una representación gráfica de las propiedades mecánicas comprensivas de las composiciones precursoras PVA/PEI equilibradas en una solución de PEI acuosa;

0

[0022] La Figura 9 es un esquema para la preparación y prueba de la muestra de unión sobrepuesta;

[0023] La Figura 10 es una representación gráfica de la resistencia de adhesión de una composición precursora PVA/PEI equilibrada en una solución de PEI acuosa;

5

[0024] La Figura 11 es una representación gráfica de las propiedades mecánicas comprensivas de las Composiciones de Hidrogel Bioadhesivas de muestra en

147

15% de deformación a treinta minutos después de moldeo;

[0025] La Figura 12 es una representación gráfica de las propiedades mecánicas
comprehensivas de las Composiciones de Hidrogel Bioadhesivas de muestra en

5 15% de deformación a dieciséis horas después de moldeo;

[0026] La Figura 13 es una curva representativa que muestra la resistencia
adhesiva del tejido co-inyectable de una Composición de Hidrogel Bioadhesiva de
muestra; y

10

[0027] La Figura 14 es un análisis del espectro FTIR de PEG-dialdehído.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 [0028] Los métodos, ejemplos y modalidades descritas dentro de esta
especificación se entienden como ilustrativas y de ejemplo de la composición,
estructuras, características y aspectos de la presente invención y no como
limitantes del alcance de la invención. Se utiliza cierta terminología en la siguiente
descripción solo para conveniencia y no como limitación. Las palabras "derecha",
20 "izquierda", "superior" e "inferior" designan direcciones en los dibujos a los que se
hace referencia. Las palabras "hacia adentro" y "hacia afuera" se refieren a
direcciones hacia y afuera de, respectivamente, el centro geométrico del
dispositivo y las partes designadas del mismo. Las palabras, "anterior", "posterior",
"superior", "inferior", "lateral" y palabras y/o frases relacionadas designan
25 posiciones y orientaciones preferidas en el cuerpo humano a las que se hace
referencia y no significan limitantes. Todos los porcentajes, a menos que se
indique de otra forma, son sobre una base peso por peso (p/p). La terminología

incluye las palabras listadas anteriormente, derivados de las mismas y palabras de significado similar.

[0029] Una modalidad preferida de la presente invención puede comprender una
5 composición de hidrogel bioadhesiva para reparar un disco intervertebral dañado. La composición de hidrogel bioadhesiva se puede reticular con sus componentes individuales así como también con el tejido circundante. La composición de hidrogel bioadhesiva puede servir como un reemplazo o aumento de núcleo pulposo, así como también para reparar defectos, rasgaduras o fisuras en el anillo
10 del disco.

[0030] La composición de hidrogel bioadhesiva puede comprender por lo menos tres componentes y pueden formar una composición inyectable que se puede solidificar in situ para formar un implante de hidrogel después de ser inyectada en
15 los tejidos, que incluyen el disco intervertebral. La composición de hidrogel bioadhesiva también puede comprender por lo menos tres componentes y pueden formar un implante sólido que se puede insertar en el disco intervertebral. Aunque un uso para la composición descrita es reparar o reemplazar un disco vertebral, se contemplan otros usos para la composición.

20

[0031] Un método de ejemplo de implante de una composición de hidrogel bioadhesiva inyectable de acuerdo con la invención se ilustra esquemáticamente en las Figuras. 1-3.

25 [0032] La Figura 1 ilustra una vista esquemática lateral izquierda de la porción lumbar de una columna vertebral humana 100, que muestra la configuración general de las vértebras 102 y los discos intervertebrales 104. Aunque la invención

se describirá con respecto a un disco intervertebral lumbar, un experto entenderá que se puede practicar con respecto a cualquiera de los discos intervertebrales, con modificaciones apropiadas cuando sea apropiado.

5 [0033] El implante de una composición de hidrogel bioadhesiva inyectable de acuerdo con la invención se ilustra en las Figuras 2 y 3, en donde el procedimiento se ve desde una vista superior de un disco intervertebral típico como se indica por la línea 2-2 en la Figura 1.

10 [0034] La Figura 2 muestra el implante de una composición de hidrogel bioadhesiva inyectable de acuerdo con la invención en donde una cánula 202 se ha insertado a través del anillo fibroso 106 de un disco intervertebral 104 y en la cavidad del núcleo pulposo 108. La cánula 202 se muestra adherida a una jeringa de doble cilindro 302. La cavidad del núcleo pulposo 108 puede estar en
15 necesidad de una prótesis por razón de la degeneración natural o pérdida del núcleo pulposo o después de remoción total o parcial del núcleo pulposo natural. La cánula 102 puede ser cualquier tipo de cánula convencional, que incluye una cánula que tiene una punta afilada como se ilustra o una punta roma, insertada a través del anillo fibroso 106 mediante cualquier técnica quirúrgica convencional.

20

[0035] La Figura 3 muestra una etapa inicial del implante en donde ha iniciado la extrusión de la composición de hidrogel bioadhesiva inyectable de la cánula en la cavidad del núcleo pulposo.

25 [0036] Los geles hidrófilos, tales como, por ejemplo, un gel que contiene PVA, típicamente no se adhiere al tejido corporal. La adición de un componente de polímero que contiene amina y un componente de aldehído preferiblemente

ISO

imparte propiedades adhesivas al tejido in vivo al mejorar la capacidad de integrarse con los tejidos circundantes, resultando en un implante más estable físicamente que es menos probable que sea desplazado debido a los movimientos y fuerzas biomecánicas. La composición de hidrogel bioadhesiva de la presente invención preferiblemente tiene una resistencia a la tracción de autoadhesión entre aproximadamente sesenta y cinco milésimas de un mega pascal (0.065 MPa) a aproximadamente un mega pascal (1.0 MPa), más preferiblemente entre aproximadamente ochenta y cinco milésimas de un mega pascal (0.85 MPa) a aproximadamente la mitad de un mega pascal (0.500 MPa) y más preferiblemente aproximadamente una décima de un mega pascal (0.100 MPa) a aproximadamente veinticinco centésimas de un mega pascal (0.250 MPa).

[0037] Otra modalidad preferida de la presente invención puede comprender una composición de hidrogel bioadhesiva que comprende un primer componente, un segundo componente y un tercer componente; el primer componente comprende un componente de polímero que contiene amina. El componente de polímero que contiene amina puede comprender poli (etileno imina) (PEI), poli(dietil aminoetil metacrilato), poli(etil aminoetil metacrilato), poli(vinil alcohol) injertado con amina (PVA injertado con amina), o poli(etilenglicol) que contiene amina (PEG que contiene amina). La cantidad del componente de polímero que contiene amina en la composición de hidrogel bioadhesiva puede ser de aproximadamente una décima de un por ciento (0.1%) (p/p) a aproximadamente trece y sesenta y cinco centésimas por ciento (13.65%) (p/p), preferiblemente de aproximadamente seis décimas de un por ciento (0.6%) (p/p) a aproximadamente diez y dos décimas por ciento (10.2%) (p/p), más preferiblemente de aproximadamente siete por ciento (7.0%) (p/p) a aproximadamente ocho por ciento (8.0%) (p/p).

JSI

[0038] El segundo componente de la composición de hidrogel bioadhesiva preferiblemente comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero. El polímero hidrófilo o componente de prepolímero preferiblemente comprende poli(vinil alcohol) (PVA) o poli(etilenglicol) (PEG). El polímero hidrófilo o componente de prepolímero no se limita a un peso molecular específico del polímero. El polímero hidrófilo o componente de prepolímero, tal como, por ejemplo, el PVA, puede impartir hidrofilicidad para alcanzar las propiedades hidrófilas deseadas que son similares al tejido de núcleo pulposo natural y tejidos conjuntivos. La cantidad del polímero hidrófilo o componente de prepolímero en la composición de hidrogel bioadhesiva puede ser de aproximadamente tres por ciento (3%) (p/p) a aproximadamente treinta y cinco por ciento (35%) (p/p), preferiblemente de aproximadamente once por ciento (11%) (p/p) a aproximadamente veintitrés y tres décimas por ciento (23.3%) (p/p) y más preferiblemente de aproximadamente catorce y tres décimas por ciento (14.3%) (p/p) a aproximadamente quince por ciento (15%) (p/p).

[0039] El tercer componente de la composición de hidrogel bioadhesiva preferiblemente comprende un componente de aldehído, preferiblemente un aldehído poli-funcional o di-funcional. El componente de aldehído puede comprender, glutaraldehído, PEG-dialdehído, glioxal, formaldehído y malonaldehído. La adición del componente de aldehído puede inducir la adhesión del polímero que contiene amina a los tejidos circundantes, y/o incrementa las propiedades mecánicas de la composición de hidrogel bioadhesiva al reticular los grupos amina en el polímero. La cantidad del componente de aldehído en la composición de hidrogel bioadhesiva puede ser de aproximadamente un décimo de uno por ciento (0.1%) (p/p) a aproximadamente treinta por ciento (30%) (p/p), preferiblemente de aproximadamente uno y ocho décimas por ciento (1.8%) (p/p)

152

a aproximadamente quince por ciento (15%) (p/p), más preferiblemente de aproximadamente dos por ciento (2%) (p/p) a aproximadamente diez por ciento (10%) (p/p). El resto de la composición de hidrogel bioadhesiva puede ser agua u otros componentes y materiales.

5

[0040] La composición de hidrogel bioadhesiva que comprende los por lo menos tres componentes preferiblemente se proporciona para estabilidad total mejorada. La reticulación del componente de aldehído con los grupos amina y/o el polímero hidrófilo o componente de prepolímero pueden crear matrices de red completamente reticuladas donde todos los componentes, diferentes al agua, se pueden reticular químicamente uno con el otro.

10

[0041] Para formar la composición de hidrogel bioadhesiva se puede combinar el componente de polímero que contiene amina y el polímero hidrófilo o componente de prepolímero primero para formar una composición precursora de hidrogel antes de agregar el componente de aldehído. Cuando la composición de hidrogel bioadhesiva se forma en esta manera, el componente de aldehído se puede difundir a través de la red precursora de hidrogel para promover el reticulamiento de intercadena y/o adhesión entre el hidrogel y los tejidos circundantes, si el hidrogel está en situ cuando se agrega el componente de aldehído.

15

20

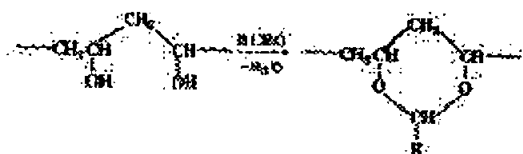
[0042] Alternativamente, la composición de hidrogel bioadhesiva se puede formar al combinar juntos, simultáneamente o casi simultáneamente, las formas líquidas de por lo menos tres componentes (es decir, combinar el polímero hidrófilo o componente de prepolímero, el componente de aldehído y el componente de polímero que contiene amina). Cuando la composición de hidrogel bioadhesiva se forma en esta manera, los grupos amina del componente de polímero que

25

ISB

contiene amina preferiblemente reaccionan con los grupos funcionales en el componente de aldehído para formar una red estable. Preferiblemente, cuando el componente de aldehído se agrega a la forma líquida de los dos primeros componentes (tales como, por ejemplo, la combinación PVA/PEI), luego el polímero hidrófilo o componente de prepolímero (tal como, por ejemplo, PVA) pueden llegar a quedar atrapados dentro de la red como resultado de la reticulación entre los grupos amina y el componente de aldehído, que forma una masa de hidrogel sólida que tiene propiedades bioadhesivas.

- 10 [0043] En modalidades preferidas de la presente invención donde por lo menos tres componentes líquidos se combinan, simultáneamente o casi simultáneamente, el componente de aldehído puede también reaccionar con el polímero hidrófilo o componente de prepolímero para formar enlaces acetal como se muestra adelante:



15

- La reacción puede ocurrir espontáneamente a través de catálisis de ácido. Los índices de reacción se pueden incrementar al reducir el pH a por debajo de 7.0. Así, al controlar el pH, el tiempo de reacción se puede alargar o reducir. Si se desea, el pH se puede incrementar para prevenir, o inhibir temporalmente, tal reticulación entre el polímero hidrófilo o componente de prepolímero y el componente de aldehído de tal manera que la combinación de los componentes permanece inyectable. Puede ser deseable mantener la capacidad de inyección al empacar los componentes individuales en una forma de equipo, tal como, por ejemplo en una jeringa multicámara u otros dispositivos de suministro o
- 20
- 25

ISA

recipientes.

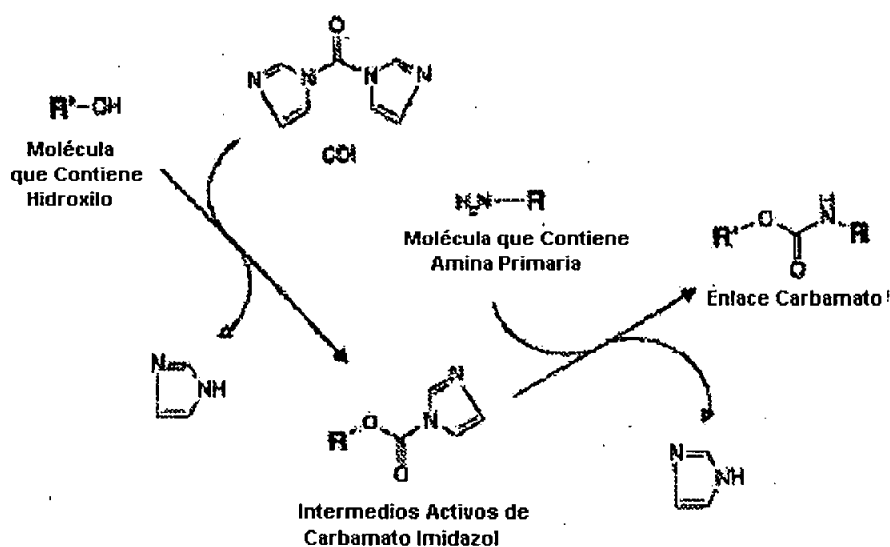
[0044] En otra modalidad preferida de la presente invención la composición de hidrogel bioadhesiva se puede formar al primero mezclar, acoplar químicamente o copolimerizar el componente de polímero que contiene amina con el polímero hidrófilo o componente de prepolímero para formar una composición precursora antes de la adición del componente de aldehído. La composición precursora puede existir en un estado líquido (es decir, solución) o en una forma sólida (es decir, hidrogel). La fase particular puede depender de la temperatura y la concentración de cada uno del polímero hidrófilo o componente de prepolímero con el componente de polímero que contiene amina en la composición precursora. La composición precursora resultante, ya sea líquida o sólida, luego se puede hacer reaccionar con el componente de aldehído para formar la composición de hidrogel bioadhesiva.

[0045] En otra modalidad preferida de la presente invención una composición precursora de hidrogel que comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero, tal como, por ejemplo, un hidrogel PVA, se puede formar a través de un método de reticulación físico, tal como, por ejemplo, un proceso de criogelación que consiste de congelar y descongelar repetidamente una solución acuosa que contiene PVA hasta que se forma un hidrogel estable y se obtienen mejoras en las propiedades químicas. Otros métodos de reticulación física pueden incluir, pero no se limitan a, procesamiento de deshidratación, exposición a radiación, o mezcla de los componentes en la forma de geles Theta (es decir, preparación de una formulación de gel estable al remover competitivamente el exceso de disolvente (por ejemplo, agua) utilizando un componente adicional que tiene una mayor afinidad para el disolvente que el componente de hidrogel). EL PEI, u otro

ISS

componente de polímero que contiene amina, se pueden incorporar en el hidrogel PVA al mezclar o combinar el PEI, u otro componente de polímero que contiene amina, con la solución PVA antes de criogelación. El PEI, u otro componente de polímero que contiene amina, pueden reaccionar más tarde con el componente de aldehído para incrementar la resistencia mecánica de la composición de hidrogel bioadhesiva resultante.

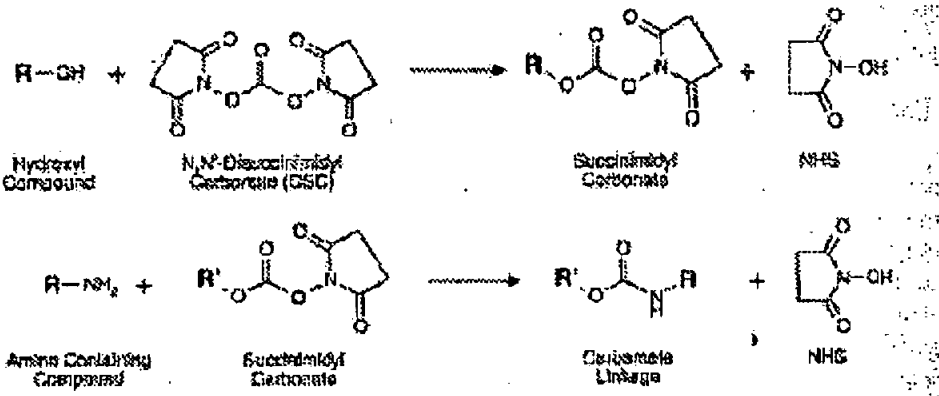
[0046] En otra modalidad preferida de la presente invención una composición precursora de hidrogel se puede formar al acoplar químicamente un polímero hidrófilo o componente de prepolímero, tal como, por ejemplo, PVA, a PEI u otro componente de polímero que contiene amina. El PVA se puede acoplar a PEI, u otro componente de polímero que contiene amina, al formar un enlace éster NHS entre aminas en PEI, u otro componente de polímero que contiene amina, y los grupos funcionales hidroxilo en PVA. Se puede utilizar N,N'-Carbonil diimidazol para formar enlaces de N-alquil carbamatos. La siguiente reacción química muestra el acoplamiento de alcoholes con aminas a través del uso de N,N'-Carbonil diimidazol:



136

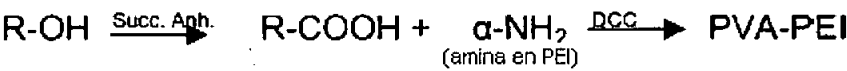
[0047] En otra modalidad preferida de la presente invención, se puede utilizar carbonato amidil disuccínico, otro agente de acoplamiento, para formar enlaces similares. La siguiente reacción química muestra el acoplamiento de alcoholes con aminos a través del de uso de carbonato amidil disuccínico.

5



[0048] En otra modalidad preferida de la presente invención, se pueden acoplar los alcoholes a las aminos a través de una reacción de dos etapas. Se puede utilizar anhídrido succínico para adherir los grupos de ácido carboxílico a PVA para unión con grupos amina de PEI a través de reacciones con dicitclohexil carbodiimida como se describe en la reacción química:

10



15

[0049] En la anterior modalidad preferida, α-NH₂ puede ser un grupo amina en la molécula de PEI que cuando se hace reaccionar con el grupo carbonilo en la cadena PVA crea el enlace PEI amida PVA.

20

[0050] La composición de hidrogel bioadhesiva que comprende una combinación de por lo menos tres de los componentes descritos anteriormente puede producir un sólido cohesivo o sustancia gelificada.

Los componentes poliméricos no se limitan a un peso molecular específico de los polímeros.

5 [0051] La composición de hidrogel bioadhesiva se puede inyectar y se puede suministrar a través de, por ejemplo, una jeringa de suministro dual o multicilindro y de mezcla (tal como, por ejemplo, un mezclador estático Kenics) que puede suministrar los componentes concurrentemente o por etapas. Preferiblemente, la composición de hidrogel bioadhesiva puede permanecer inyectable
10 inmediatamente después de mezclar pero no después de cuarenta y ocho horas.

[0052] Una modalidad preferida de la presente invención puede comprender una composición de hidrogel bioadhesiva que es inyectable y comprende aproximadamente catorce y ocho décimas por ciento (14.7%) en peso de PVA,
15 aproximadamente siete y seis décimas por ciento (7.6%) en peso de PEI, aproximadamente seis y siete décimas por ciento (6.6%) en peso de glutaraldehído y aproximadamente setenta y nueve décimas por ciento (70.9%) de agua.

20 [0053] Otra modalidad preferida de la presente invención puede comprender un método para reparar y/o aumentar un disco intervertebral dañado que comprende implantar una composición de hidrogel bioadhesiva que comprende por lo menos tres componentes descritos anteriormente.

25

Ejemplos y experimentos

[0054] Los siguientes ejemplos y experimentos describen algunas de las

128

propiedades de la composición de hidrogel bioadhesiva preferida descrita aquí y solo se destinan para ayudar en la explicación e ilustración de la composición, estructuras, características y aspectos de la composición de hidrogel bioadhesiva y no como limitantes del alcance de la invención para las disposiciones, composiciones, propiedades o características precisas descritas.

EJEMPLO 1: Preparación de y Prueba de Estabilidad de las Composiciones

Precursoras de Hidrogel PVA/PEI

[0055] Para demostrar las propiedades de las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI, se someten muestras de una Composición Precursora de Hidrogel PVA/PEI a prueba de estabilidad en solución a 37° C. Una Composición Precursora de Hidrogel PVA/PEI se forma al mezclar PVA con concentraciones variadas de PEI (0.1%, 0.6% y 0.8%) y someter la solución resultante a criogelación como se describió anteriormente. La concentración de polímero total (es decir, PVA y PEI combinados) en este ejemplo es 10%. Así, una designación de porcentaje en peso de 0.1% de PEI, por ejemplo, significa que la composición se hace hasta de 90% de agua y 9.9% de PVA y 0.1% de PEI.

[0056] Para asegurar que el PEI atrapado en un hidrogel basado en PVA permanece estable durante un periodo de después que la muestra se ha curado completamente, las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI se sumergen en agua desionizada y se remueven a 0, 15, 45 y 60 días. Las muestras de Composición Precursora de Hidrogel PVA/PEI luego se remueven y se congelan en seco.

[0057] Cada muestra de Composición Precursora de Hidrogel PVA/PEI luego se

LS9

analiza a través de espectroscopía transformada de Fourier (FT-IR) para medir la presencia de cambios de enlaces químicos de PEI FT-IR. La presencia del pico imina evidencia que el PEI es estable y está presente. Los resultados representativos para la Composición Precursora de PVA/PEI que contiene 0.8% de PEI se muestran en las Figuras. 4-6. La Figura 4 muestra el pico imina (círculo en la figura) del PEI a 0 días de inmersión (1567 cm^{-1}). La Figura 5 muestra la presencia del mismo pico de imina (círculo en la figura) que permanece después de una inmersión de 60 días (1566 cm^{-1}), lo que evidencia que el PEI de un peso molecular de 60 kDa permanece en los geles durante el periodo de estabilidad de 60 días completo. Comparativamente, la Figura 6 muestra el FT-IR de una muestra de PVA/polivinil pirrolidona (PVP) de control sin pico visible (círculo en la figura) en el rango de 1560 cm^{-1} .

EJEMPLO 2: Prueba Mecánica Compresiva de Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI

[0058] Para probar la resistencia mecánica de una Composición Precursora de Hidrogel PVA/PEI, composiciones precursoras de hidrogel de muestra que contienen variados porcentajes en peso de PEI, que varían de 0.1% a 0.8% se preparan como se describió anteriormente y se dejan curar durante diecisiete horas. También se preparan las muestras de hidrogel PVA/PVP de control que contienen 0.1% de porcentaje en peso de PVP. La concentración de polímero total (es decir, por ejemplo, PVA y PEI combinados) en este ejemplo es 10%. Así, una designación de porcentaje en peso de 0.1% de PEI; por ejemplo, significa que la composición se hace hasta de 90% de agua y 9.9% de PVA y 0.1% PEI.

[0059] Las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI resultantes y las

muestras de control se forman en cilindros. Todos los cilindros de muestra (Control y Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI) que miden doce milímetros (12 mm) en diámetro y ocho milímetros (8 mm) en altura primero se equilibran en agua desionizada para alcanzar masa constante, luego se prueban mecánicamente para determinar la cantidad de tensión de compresión que las muestras pueden soportar antes que las muestras se deformen bajo una carga aplastante. Los resultados de la prueba de módulo compresivo a 10-20% de deformación se muestran en la Figura 7. Como se muestra en la Figura 7, las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI que tienen 0.6% porcentaje en peso de PEI tienen un módulo compresivo de más de ciento cuarenta kilopascales (140 kPa), mayor que la muestra PVA/PVP de control, mientras que las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI que contienen 0.1% de PEI y 0.8% de PEI, respectivamente, muestran menos resistencia mecánica que la muestra PVA/PVP de control.

EJEMPLO 3: Prueba Mecánica Compresiva de Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI Luego de Preacondicionamiento en PEI

[0060] Las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI y las muestras de hidrogel PVA/PVP de control se preparan a través de criogelación como se describe en el Ejemplo 1 y 2, respectivamente. Los criogeles se preacondicionan (es decir, se enjuagan) en solución de PEI, para incrementar los grupos funcionales amina disponibles para la reacción. La relación entre el volumen de la solución de PEI y el volumen de las muestras de criogel es mayor de 5 a 1.

[0061] Con el fin de ver el efecto del preacondicionamiento en la solución de PEI comparado con aquellos de las muestras que se equilibran en agua desionizada,

461

se utilizan muestras en cilíndricas de doce milímetros (12 mm) de diámetro x ocho milímetros (8 mm) de altura (n=7 para cada formulación) que contienen porcentajes en peso diferentes de PEI que varían de 0.1% a 0.8 % de preacondicionado en una solución acuosa al 2% de PEI. La concentración de polímero total (es decir, por ejemplo, PVA y PEI combinados) en este ejemplo es 10%. Así, una designación de porcentaje en peso de 0.1% de PEI, por ejemplo, significa que la composición se hace hasta de 90% de agua y 9.9% de PVA y 0.1% PEI. La Figura 8 resume los resultados del análisis mecánico compresivo de las Composiciones Precursoras de PVA/PEI preacondicionadas en solución acuosa de PEI a 10-20% de deformación. Como se demuestra al comparar la Figura 7 a la Figura 8, todas las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI preacondicionadas en una solución acuosa de PEI son capaces de soportar mayor compresión que las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI preacondicionadas en agua desionizada, con el incremento más significativo en la resistencia visto en 0.1% y 0.8% de las muestras de PEI. El 0.6% de la muestra de PEI preacondicionada en una solución de PEI exhibe resistencia de compresión similar como el 0.6% de la muestra de PEI preacondicionada en agua desionizada. Las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI preacondicionadas en solución de PEI tienen mayor resistencia de compresión que las muestras de hidrogel PVA/PVP de control.

EJEMPLO 4: Prueba de Auto-Adherencia de la Composición de Hidrogel

Bioadhesiva

[0062] Con el fin de determinar las propiedades auto-adhesivas de la Composición de Hidrogel Bioadhesiva cuando un componente de aldehído (en este ejemplo, un dialdehído) se aplica a una Composición Precursora de Hidrogel PVA/PEI, una

prueba de adhesión de tracción de unión a tope (es decir, axial) se desarrolla en un Sistema de Prueba Mecánico Instron (Modelo No. 3342) utilizando la Composición de Hidrogel Precursora de PVA/PEI del mismo tamaño (es decir, 8 mm altura x 12 mm diámetro) o cilindros de muestra de hidrogel PVA/PEI de control. Las Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI y muestras PVA/PVP de control se preparan a través de criogelación como se describió anteriormente en los Ejemplos 1 y 2, respectivamente. La concentración de polímero total (es decir, por ejemplo, PVA y PEI combinados) en este ejemplo es 10%. Así, una designación de porcentaje en peso de 0.1% de PEI, por ejemplo, significa que la composición se hace hasta de 90% de agua y 9.9% de PVA y 0.1% PEI. Se analizan siete cilindros de muestra para cada una de la Composición de Hidrogel Precursora PVA/PEI o cilindros de muestra de hidrogel PVA/PEI de control. Los cilindros de muestra primero se pegan utilizando cianoacrilato en la parte superior e inferior de la palca de acero del Sistema de Prueba Mecánica Instron. Los cilindros de muestra luego se bisectan y se aplica 10% de solución de glutaraldehído a los cilindros utilizando una jeringa para las superficies separadas en cada cilindro de muestra. Los cilindros de muestra luego se presionan juntos utilizando una precarga de un Newton (1 N) durante diez minutos a temperatura ambiente. Las superficies adyacentes del cilindro de muestra con la solución de glutaraldehído cambian de color a un naranja rojizo que es indicativo de la reacción aldehído/amina. Los cilindros de muestra luego se prueban en tensión para determinar cuanta fuerza de la unión a tope puede soportar antes de falla adhesiva en la unión de bisección.

[0063] La Tabla 1 resume los datos de resistencia a la tracción de los resultados de los siete cilindros de muestra de cada grupo.

TABLA 1 – Datos de Auto-Adhesión para los Cilindros de Muestra

	Resistencia a la tracción Promedio (mega pascales ((MPa))	Desviación estándar (MPa)
PVNPVP (0. 1 % de PVP)	0.049	±0.017
PVNPEI (0.6% de PEI)	0.090	± 0.018
PVNPEI (0.8% de PEI)	0.083	± 0.041

[0064] Como se ve, las muestras con 0.6% de PEI y 0.8% de PEI muestran
5 resistencia a la tracción significativamente más alta que los cilindros de muestra PVA/PVP de control.

EJEMPLO 5: Prueba de Auto-Adherencia de Composición de Hidrogel
Bioadhesiva preacondicionada

10

[0065] Se analizan siete cilindros de muestra para cada una de la Composición Precursora de Hidrogel PVA/PEI o cilindros de muestra de hidrogel PVA/PEI de control como se describe en el Ejemplo 4. Sin embargo, los cilindros de muestra en este ejemplo se preacondicionan en 18.25% de solución de PEI (el balance es
15 agua) antes de aplicar la solución de glutaraldehído al 10%.

[0066] La Tabla 2 adelante resume los datos de resistencia a la tracción.

TABLA 2 – Datos de Auto-Adhesión Data para Cilindros de Muestra
20 Preacondicionados

264

	Resistencia a la tracción Promedio (mega pascales ((MPa))	Desviación estándar (MPa)
PVNPVP (0. 1 % de PVP)	0.064	±0.03 1
PVAPEI (0.1% de PEI)	0.1 12	±0.059
PVAPEI (0.6% de PEI)	0.103	±0.017
PVNPEI (0.8% de PEI)	0.126	±0.029

[0067] Aunque todos cilindros de muestra demuestran una resistencia a la tracción promedio, las muestras de PVA/PEI que contienen 0.8% de PEI muestran el mejor resultado, obteniendo una resistencia a la tracción promedio de 0.126 MPa, casi el
5 doble de la resistencia a la tracción de la muestra PVA/PVP de control.

EJEMPLO 6: Prueba de Adhesión de Tejido

[0068] Para determinar las propiedades de adhesión de tejido de la Composición
10 de Hidrogel Bioadhesiva, se preparan Composiciones Precursoras de Hidrogel PVA/PEI a través de criogelación como se describió anteriormente en el Ejemplo 1. Los cilindros de bajo perfil (es decir, corto y ancho, como, por ejemplo, una moneda) de las composiciones precursoras PVA/PEI 404 se cortan y se intercalan entre dos piezas superpuestas de piel de porcino 402. Después de aplicar el
15 aldehído a los cilindros de muestra, los cilindros de muestra se colocan bajo cien gramos (100 g) de peso durante dos horas para permitir que ocurra la adhesión. Una muestra de unión sobrepuesta se hace utilizando el proceso representado en la Figura 9, luego se prueba para resistencia a la adhesión al tirar de las piezas adheridas en direcciones opuestas de acuerdo con el método de prueba de
20 adhesión de corte de sobreposición proporcionado en ASTM D 1002-05.

[0069] La Figura 10 muestra una curva representativa de una prueba de tensión de corte en una carga pico de máquina utilizando un cilindro de muestra de la Composición Precursora de Hidrogel PVA/PEI que tiene 0.6% p/p de PEI que se preacondiciona en una solución de PEI al 6.25% (el balance es agua). La parte superior de la curva (es decir, 0.10 MPa) representa la resistencia adhesiva del cilindro de muestra que se prueba. También se evalúan tres concentraciones de soluciones de PEI, 6.35%, 12.5% y 18.25%, para determinar el efecto en la adhesión de tejido cuando los cilindros de muestra se preacondicionan en soluciones de PEI variadas. Se determina que los cilindros de muestra preacondicionados en 18.25% p/p de solución de PEI muestran la más alta resistencia adhesiva.

EJEMPLO 7: Preparación de una Composición de Hidrogel PVA/PEI Coinyectable

[0070] Una composición de hidrogel bioadhesiva inyectable se prepara utilizando una relación de volumen de 2 a 1 ratio entre una solución de PVA y PEI (denominada como Componente A en este ejemplo) y glutaraldehído (denominado como el Componente B en este ejemplo) como se representa en la Tabla 3 (es decir, una relación 2:1 del Componente A al Componente B). Se escogen las formulaciones capaces de reaccionar entre todos los aldehídos y grupos funcionales amina reactivos (esto es una reacción 1: 1 de aldehído a amina). Los cálculos derivan los porcentajes apropiados de los componentes para alcanzar una reacción 1: 1 de aldehído a amina y el cálculo de las concentraciones de la solución se describe en más detalle adelante.

TABLA 3 – Soluciones de Componente de Composición de Hidrogel Bioadhesiva

Relación de aldehídos a aminos	Componente A	Componente B
1:1	1 1.45% w/v de PEI	20% (w/v)
	22.32% w/v de PVA	glutaraldehído

[0071] Para preparar el Componente A, 25% p/p de solución de PVA Mowiol 28-99 se hace al pesar 25 gramos de los gránulos en una botella de almacenamiento promedio en 75 gramos de agua. La botella se tapa y se coloca en un horno a 95°

5
C. Una solución de PVA al 25% se selecciona debido a que ésta es aproximadamente la concentración más alta que se puede preparar en agua sin ninguna separación visible (es decir, el material no disuelto permanece en la botella). Después de que se ha disuelto completamente el PVA, la botella se transfiere y se mantiene en un baño de agua a 75° C. Las temperaturas elevadas
10
no son un requerimiento selectivamente sistema, pero se pueden utilizar para facilitar la inyección de los componentes que podrían de otra forma ser muy viscosos para inyectar a temperatura ambiente. Se pesan 11.45 gramos de PEI en un se pesa en un vaso y la solución PVA se agrega para obtener el volumen final a 100 ml.

15
[0072] Para preparar el Componente B, 70% de glutaraldehído se diluye a 20% w/v de solución utilizando la cantidad apropiada de agua destilada.

[0073] Se mezclan el Componente A y Componente B, se transfieren a moldes
20
donde ellos se dejan enfriar a temperatura ambiente, y se dejan solidificar a través del proceso termodinámico espontáneo de gelación de PVA, así como también a través de la reacción de reticulación de glutaraldehído/PEI. Una reacción secundaria, más lenta de PVA/glutaraldehído también se ha observado que ocurre entre PVA y glutaraldehído espontáneamente a un pH de 7.0. La composición de

267

un ejemplo de una Composición de Hidrogel Bioadhesiva se resume en la Tabla 4 como un porcentaje de masa.

TABLA 4 - Composición de Hidrogel Bioadhesiva Coinyectable.

5

Material	Composición (% p/p)
PVA	14.7%
PEI	7.6%
Agua	70.9%
Glutaraldehído	6.6%

Cálculos

10 [0074] El PEI que se produce en una forma altamente ramificada se ha mostrado tener una relación de aminas primaria, secundaria a terciaria de 1:2: 1 (es decir, cada molécula tiene 25% de amina primaria, 50% de amina secundaria, y 25% de amina terciaria). Los esquemas de reacción típicos son reacciones de adición nucleófila catalizada por dos ácidos de aminas primarias y secundarias a
15 aldehídos.

[0075] Como un resultado de la síntesis de PEI, las aminas primarias constituyen unidades de repetición de -CH₂CH₂NH₂, las unidades de repetición de amina secundaria son -CH₂CH₂NH-, y las unidades de repetición de amina terciaria son
20 CH₂CH₂N con respecto a las masas molares de 44g/mol, 43g/mol, 42g/mol. Con base en una masa molecular total de 10,000g/mol compuesta de unidades de repetición ideales, cada una consiste de una unidad amina primaria, dos unidades de amina secundaria y una unidad de amina terciaria, la suma de este grupo de

168

repetición es 172 gramos/mol. Por lo tanto, $10,000/172 = 58.14$ es el número de estas unidades de repetición compuestos por molécula.

[0076] Debido a que hay 58.14 grupos de repetición compuestos por molécula, se sigue que por mol de PEI hay 58.14 moles de aminas primarias, 116.28 moles de aminas secundarias, y 58.14 moles de aminas terciarias. Esto se traduce en 5.814, 11.628, 5.814 mili-moles de cada una de las aminas primarias, secundarias y terciarias, respectivamente, por gramo de PEI. Debido a que solo las aminas primarias y secundarias reaccionan, las moles de las aminas terciarias se discontinúan y por lo tanto 17.442 mmol de aminas reactivas (5.813 para primaria + 11.628 para secundaria) están disponibles por gramo de PEI.

[0077] El glutaraldehído es 100.117 g/mol. Existen dos aldehídos disponibles por molécula, por lo tanto $2 * 1/(100.117 * 10^{-3} \text{ g/mmol}) = 19.98$ mili-moles de aldehídos por gramo.

[0078] Es deseable una reacción estequiométrica (1: 1 molar) entre el aldehído y los grupos de amina. Las soluciones de componente se han preparado como gramos de sustancia por unidad de volumen, de tal manera que una cantidad exacta de sustancia reactiva se puede conocer por volumen suministrado.

[0079] Para incrementar el contenido de polímero, elasticidad, e hidrofiliidad del producto, una solución de PVA se mezcla con el componente PEI. La solución final es entonces 11.455 +/-0.1 g de PEI que lleva a un volumen final de 100 +/-0.1 ml al agregar solución de PVA. La concentración de solución de PVA que se utiliza se escoge por ser de 25%, ya que está es la cantidad máxima del polímero que puede formar una solución líquida flotable. Se pueden utilizar porcentajes mayores

de PVA y todavía proporcionar una solución líquida flutable adecuada para inyección si se incrementa la temperatura de la solución. La temperatura se puede incrementar hasta 50° C. La inyección de solución con temperatura mayor de 50° C puede originar daño a los tejidos circundantes. Alternativamente, sin
5 incrementar la temperatura, se puede utilizar un método de suministro que puede proporcionar una solución más viscosa.

[0080] En este ejemplo, 1 ml de solución de glutaraldehído (20% w/v; 1.0 ml, 3.996 mmol) y 2 ml de solución de PEI (10,000 g/mol) (11.46% w/v; 1.0 ml, 1.998 mmol)
10 se mezclan para producir la reacción estequiométrica (1:1 molar).

[0081] Se debe notar que la formulación no se limita a lo descrito anteriormente. ES deseable cualquier combinación de los componentes anteriores preferiblemente los que producen un sólido cohesivo o sustancia gelada. Los
15 componentes poliméricos PEI y/o PVA pueden ser de diferentes pesos moleculares a aquellos utilizados (o isómeros). El PVA puede tener cualquier porcentaje de hidrólisis (conversión de porcentaje de acetato a grupos hidroxilo) que preferiblemente produce propiedades hidrófilas dentro de la Composición de Hidrogel Bioadhesiva. Se pueden cargar adicionalmente los componentes en un
20 sistema de suministro. Un ejemplo no limitante de tal un sistema puede ser una jeringa de doble cilindro o con un mezclador estático Kenics adjunto en la abertura de la jeringa.

EJEMPLO 8: Prueba Mecánica Compresiva de Composiciones de Hidrogel

25

Bioadhesivas de Muestra

[0082] Se prueban las Composiciones de Hidrogel Bioadhesivas de muestra como

se prepararon en la Tabla 4 después de moldeo en compresión axial a 35% de deformación en un Sistema de Prueba Mecánica Instron (Modelo No. 3342). Las Composiciones de Hidrogel Bioadhesivas de muestra se llevan a cohesión y se han solidificado cuando se prueban. El módulo compresivo de las Composiciones de Hidrogel Bioadhesivas de muestra se prueban treinta minutos después de moldeo a 15% de deformación. Estos datos se representan en la Figura 11. El módulo compresivo de las Composiciones de Hidrogel Bioadhesivas de muestra se prueban dieciséis horas después de moldeo a 15% de deformación. Estos datos se representan en la Figura 12. Los valores generados de este ejemplo son considerablemente más altos que los de las composiciones precursoras de hidrogel comparables que contienen PVA y PEI o muestras de PVA/PVP de control (es decir, sin glutaraldehído). Se comparan los datos de las Figuras 7 y 8.

[0083] Las formulaciones adicionales de las Composiciones de Hidrogel Bioadhesivas con concentraciones variadas de glutaraldehído también se preparan, como se detalla en la Tabla 5, y se analizan. Los módulos de estos materiales a 15% de deformación son más bajos que los módulos de la formulación de glutaraldehído al 6.6% a 30 minutos y 16 horas después de moldeo (Ver Figuras 8 y 9.) Adicionalmente, también se nota el cambio de color representativo del aldehído/amina reacción. El color de las muestras se oscurece durante un tiempo de tal manera que las muestras después de dieciséis horas de moldeo son de un color rojo más profundo que las muestras a las que solo se les ha dejado moldear durante treinta minutos.

TABLA 5 - Formulaciones de Ejemplo de PVA-PEI con glutaraldehído

571

Formulación	PVA	PEI	Glutaraldehído	Agua
1	14.7%	7.6%	6.6%	71.0%
2	17.7%	9.1%	4.0%	69.2%
3	19.7%	10.2%	2.2%	68.0%

Porcentajes en un peso por base de peso

[0084] Se prepara otra formulación de Composiciones de Hidrogel Bioadhesivas con un cinco por ciento de concentración de glutaraldehído, como se detalla en la

5 Tabla 6.

TABLA 6 – Formulación de Prueba de Adhesión

PVA	4.4%
PEI	5.6%
Glutaraldehído	84.9%
Agua	5.0%

[0085] Esta Composición de Hidrogel Bioadhesiva de muestra es más diluida que
10 la Composición de Hidrogel Bioadhesiva descrita en la Tabla 3, pero también se
designa por tener una reacción estequiométrica entre los grupos aldehído (en el
dialdehído) y un número equivalente de grupos de amina en el PEI. Una capa
delgada (aproximadamente 0.5 mm) de esta Composición de Hidrogel
Bioadhesiva de muestra se somete a una prueba de adhesión a tejido en una
15 configuración de unión a tope como se describe en el método de ASTM F2258-05.
Para probar la resistencia adhesiva al tejido, se adhieren piezas de piel de porcino
a placas de 2.5 cm cuadrados en un Sistema de Prueba Mecánica Instron por
ASTM F2258-05 y la capa de la Composición de Hidrogel Bioadhesiva se coloca
entre las piezas de la piel. Se observa la adhesión de tejido para la Composición
20 de Hidrogel Bioadhesiva, en este caso, al ser de hasta 120 kPa. Una gráfica
representativa de la prueba de adhesión a tejido para la Composición de Hidrogel

172

Bioadhesiva se representa en la Figura 13. Mediante comparación, una Composición Precursora de Hidrogel PVA/PEI demuestra una adhesión a tejido de 98 kPa. Esto indica que la reacción de aldehído amina entre el glutaraldehído y el tejido es mejorar la adhesión entre el polímero y el tejido.

5

EJEMPLO 9: Composiciones de Hidrogel Bioadhesivas que Contienen

Poli(etilenglicol) Dialdehído

[0086] una Composición de Hidrogel Bioadhesiva se prepara en la forma del Ejemplo 7 utilizando un poli(etilenglicol) dialdehído (PEG-dialdehído). La Figura 14 muestra un espectro FT-IR que demuestra la presencia del grupo aldehído en el polímero PEG. Los grupos aldehído en el PEG-dialdehído reaccionarán con los grupos de amina en la misma forma que las moléculas más pequeñas que contienen grupos aldehído, tales como, por ejemplo, glutaraldehído. Cuando el PEG-dialdehído se combina con una mezcla de PVA/PEI para formar la Composición de Hidrogel Bioadhesiva, se observa un cambio de color similar a un naranja rojizo, lo que demuestra que tiene lugar la reacción de aldehído/amina.

[0087] Las modalidades establecidas anteriormente, entre aquellas hechas evidentes a partir de la descripción precedente, se alcanzan eficientemente y debido a que ciertos cambios se pueden hacer en la realización del método anterior de formado ya la composición resultante sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, se destina que todo el material contenido en la descripción anterior se interpretará como ilustrativo y en ningún sentido limitante.

25

[0088] Se entenderá que las modalidades presentadas aquí están destinadas a cubrir todas las características genéricas y específicas de la composición aquí

H3

descrita y todas las declaraciones del alcance de la invención que, como un asunto de idioma, se podría decir que caen entre estas. Particularmente se entiende que en dichas modalidades, los ingredientes o compuestos citados en singular están destinados a incluir mezclas compatibles de tales ingredientes.

5

[0089] Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que se pueden hacer cambios en las modalidades descritas anteriormente sin apartarse del amplio concepto inventivo de las mismas. Se entiende, por lo tanto, que esta invención no se limita a las modalidades particulares descritas, sino que se pretende que
10 cubran las modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente invención, como se define por las reivindicaciones adjuntas.

274

REIVINDICACIONES

1. Una composición de hidrogel bioadhesiva para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral que comprende por lo menos un primer componente, un segundo componente y un tercer componente, el primer componente comprende un componente de polímero que contiene amina a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso, el segundo componente comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero a una concentración de aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso, el tercer componente comprende un componente de aldehído a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso, en donde se reticulan el primer componente, el segundo componente y el tercer componente.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de polímero que contiene amina se selecciona del grupo que consiste de poli (etileno imina), poli(dietil aminoetil metacrilato), poli(etil aminoetil metacrilato), poli(vinil alcohol) injertado con amina o poli(etilenglicol) que contiene amina.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de polímero que contiene amina es poli (etileno imina).
4. La composición de la reivindicación 1, en donde el polímero hidrófilo o componente de prepolímero se selecciona del grupo que consiste de poli(vinil alcohol) y poli(etilenglicol).

JTS

5. La composición de la reivindicación 1, en donde el polímero hidrófilo o componente de prepolímero es poli(vinil alcohol).
- 5 6. La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de aldehído se selecciona del grupo que consiste de glutaraldehído, poli(etilenglicol)-dialdehído, glioxal, formaldehído y malonaldehído.
7. La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de aldehído
10 es glutaraldehído.
8. La composición de la reivindicación 1, en donde el primer componente y el segundo componente se reticulan mediante un método seleccionado del grupo que consiste de criogelación, procesamiento de deshidratación,
15 radiación y exposición a químicos.
9. La composición de la reivindicación 1, en donde el primer, segundo y tercer componentes se pueden inyectar inmediatamente después de mezclar pero no después de cuarenta y ocho horas.
20
10. La composición de la reivindicación 1, en donde se combinan el componente de polímero que contiene amina y el componente de aldehído en tal una forma para alcanzar aproximadamente una relación molar uno a uno de grupos amina reactivos a grupos aldehído.
25
11. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición se preacondiciona con una solución acuosa de poli (etileno imina).

12. La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de polímero que contiene amina es poli (etileno imina) a una concentración de aproximadamente 5% en peso por peso a aproximadamente 11% en peso por peso, el polímero hidrófilo o componente de prepolímero está poli(vinil alcohol) a una concentración de aproximadamente 4% en peso por peso a aproximadamente 15% en peso por peso y el componente de aldehído está a una concentración de aproximadamente 2% en peso por peso a aproximadamente 7% en peso por peso.

13. Una composición de hidrogel bioadhesiva para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral que comprende por lo menos un primer componente, un segundo componente y un tercer componente, el primer componente comprende un componente de polímero que contiene amina a una concentración de aproximadamente 5% en peso por peso a aproximadamente 11% en peso por peso, el segundo componente comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero a una concentración de aproximadamente 4% en peso por peso a aproximadamente 15% en peso por peso, el tercer componente comprende un componente de aldehído a una concentración de aproximadamente 2% en peso por peso a aproximadamente 7% en peso por peso, en donde se reticulan el primer componente, el segundo componente y el tercer componente y se combinan el componente de polímero que contiene amina y el componente de aldehído en tal una forma para alcanzar aproximadamente una relación molar uno a uno de grupos amina reactivos a grupos aldehído.

JH

14. Un equipo para formar una composición de hidrogel bioadhesiva que comprende:

por lo menos un primer recipiente que contiene un componente de polímero que contiene amina a una concentración suficiente para ser inyectable a temperatura ambiente o bajo condiciones de quirófano;

por lo menos un segundo recipiente que contiene un polímero hidrófilo o componente de prepolímero a una concentración suficiente para ser inyectable a temperatura ambiente o bajo condiciones de quirófano; y

por lo menos un tercer recipiente que contiene un componente de aldehído a una concentración suficiente para ser inyectable a temperatura ambiente o bajo condiciones de quirófano,

en donde cuando se mezclan el componente de aldehído, el componente de polímero que contiene amina y el polímero hidrófilo o componente de prepolímero la composición se reticula y contiene aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso del componente que contiene amina, aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 5% en peso por peso de polímero hidrófilo o componente de prepolímero y aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso de componente de aldehído.

15. Un equipo para formar una composición de hidrogel bioadhesiva que comprende:

178

por lo menos un primer recipiente que contiene una composición precursora que comprende un componente de polímero que contiene amina reticulado con un polímero hidrófilo o componente de prepolímero; y

- 5 por lo menos un segundo recipiente cargado con un componente de aldehído a una concentración suficiente para ser inyectable a temperatura ambiente o bajo condiciones de quirófano,

10 en donde cuando se mezclan el componente de aldehído, el componente de polímero que contiene amina y el polímero hidrófilo o componente de prepolímero la composición se reticula y contiene aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso del componente que contiene amina, aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso de polímero hidrófilo o

15 componente de prepolímero y aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso de componente de aldehído.

16. El equipo de la reivindicación 15, en donde la composición precursora es un hidrogel.

20

17. El equipo de la reivindicación 15, en donde la composición precursora es inyectable a temperatura ambiente o bajo condiciones de quirófano.

25

18. Un método para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral que comprende:

proporcionar una composición de hidrogel bioadhesiva que comprende por

119

lo menos un primer componente, un segundo componente y un tercer componente, el primer componente comprende un componente de polímero que contiene amina a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso, el segundo
5 componente comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero a una concentración de aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso, el tercer componente comprende un componente de aldehído a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso, en
10 donde se reticulan el primer componente, el segundo componente y el tercer componente; y

implantar la composición en un paciente.

15 19. El método de la reivindicación 18, en donde la composición de hidrogel bioadhesiva se implanta en el paciente por vía de inyección.

20. El método de la reivindicación 18, en donde la composición de hidrogel bioadhesiva se solidifica in situ.

20

21. El método de la reivindicación 18, en donde la composición de hidrogel bioadhesiva se implanta en el paciente al insertar una composición solidificada en el paciente.

25 22. El método de la reivindicación 18, en donde la composición se precondiciona con una solución acuosa de poli (etileno imina) antes de implantar en el paciente.

180

23. El método de la reivindicación 18, en donde se combinan el componente de polímero que contiene amina y el componente de aldehído en tal una forma para alcanzar aproximadamente una relación molar uno a uno de grupos amina reactivos a grupos aldehído.
- 5

181

HIDROGELES BIOADHESIVOS

RESUMEN

5 Un método para formar y la composición de hidrogel bioadhesiva resultante para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral que comprende por lo menos un primer componente, un segundo componente y un tercer componente, en donde se reticulan el primer componente, el segundo
10 componente y el tercer componente. El primer componente comprende un componente de polímero que contiene amina a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso. El segundo componente comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero a una concentración de aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso. El tercer
15 componente comprende un componente de aldehído a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso. Un método para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral comprende implantar la composición de hidrogel bioadhesiva en un paciente.

20

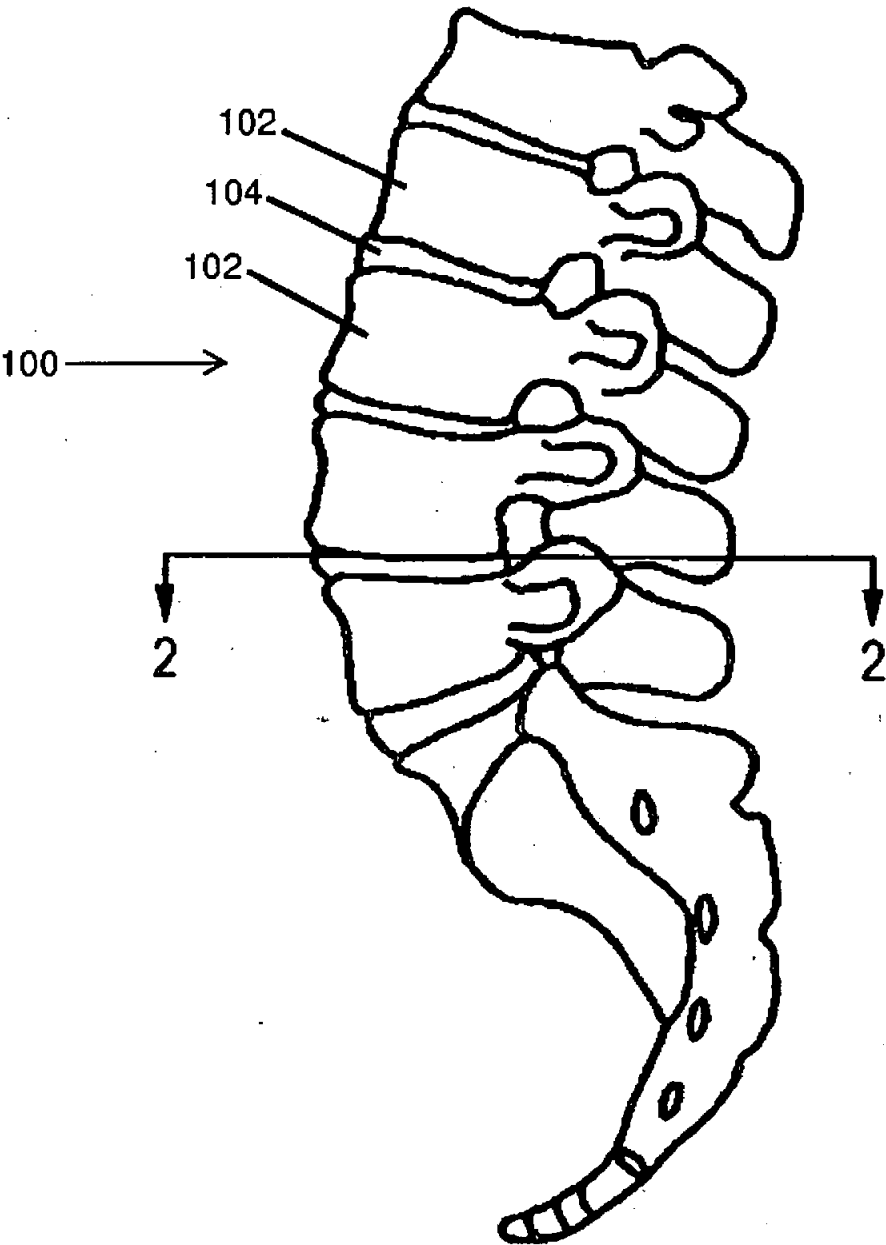


FIG. 1

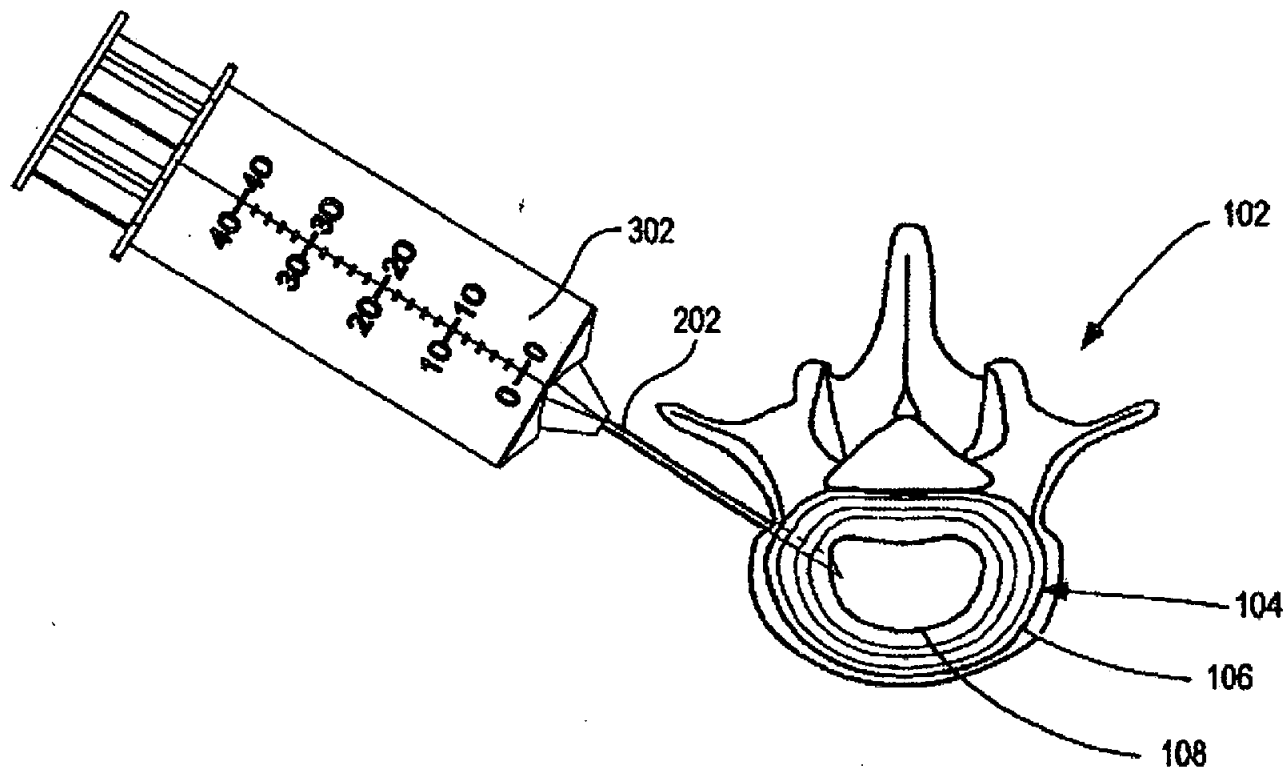


FIG. 2

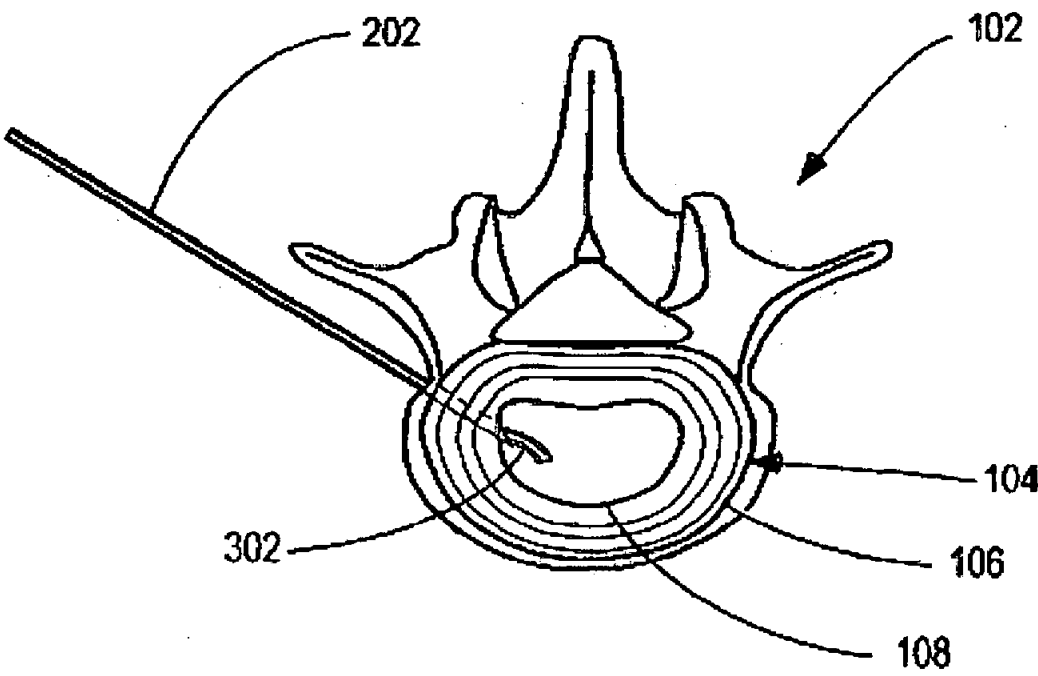


FIG. 3

185

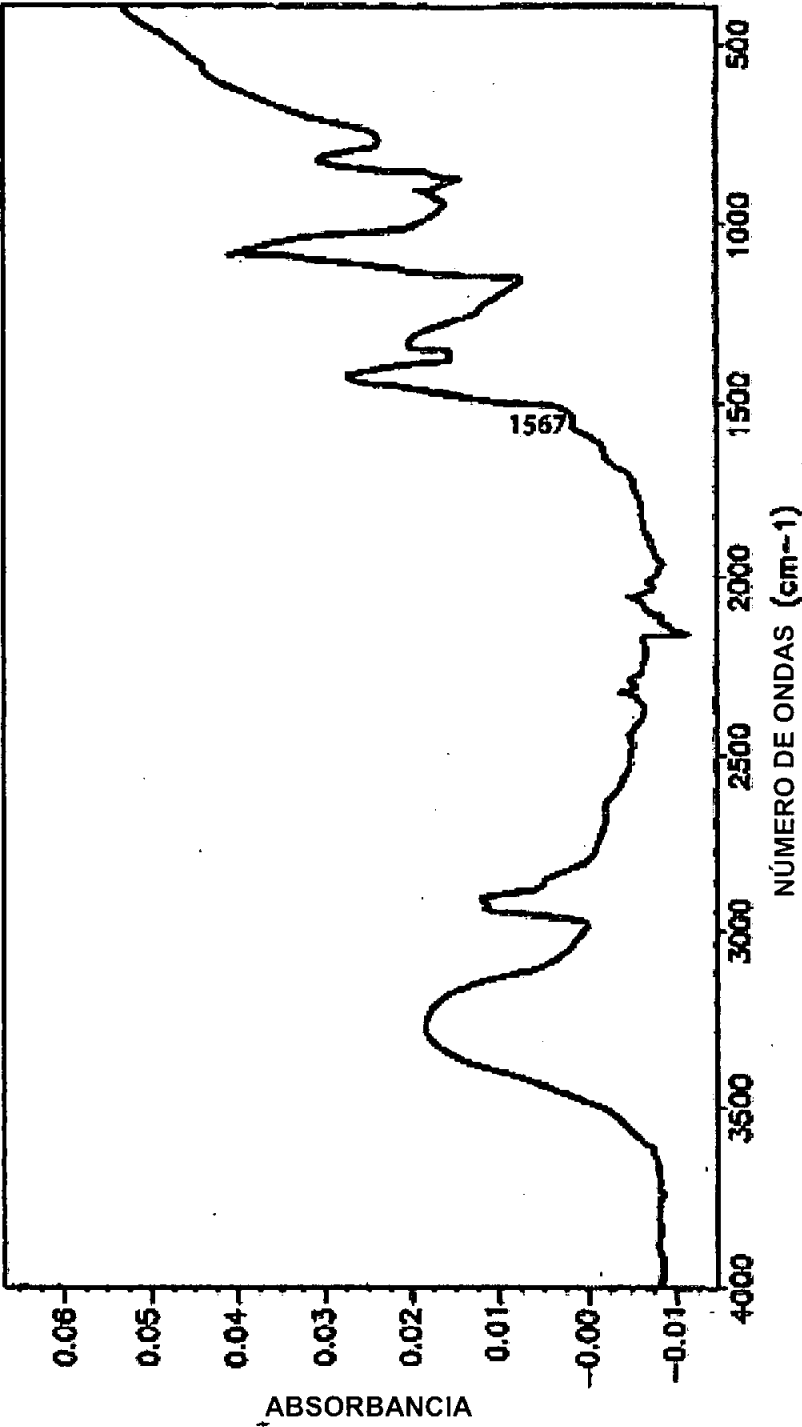


Fig. 4

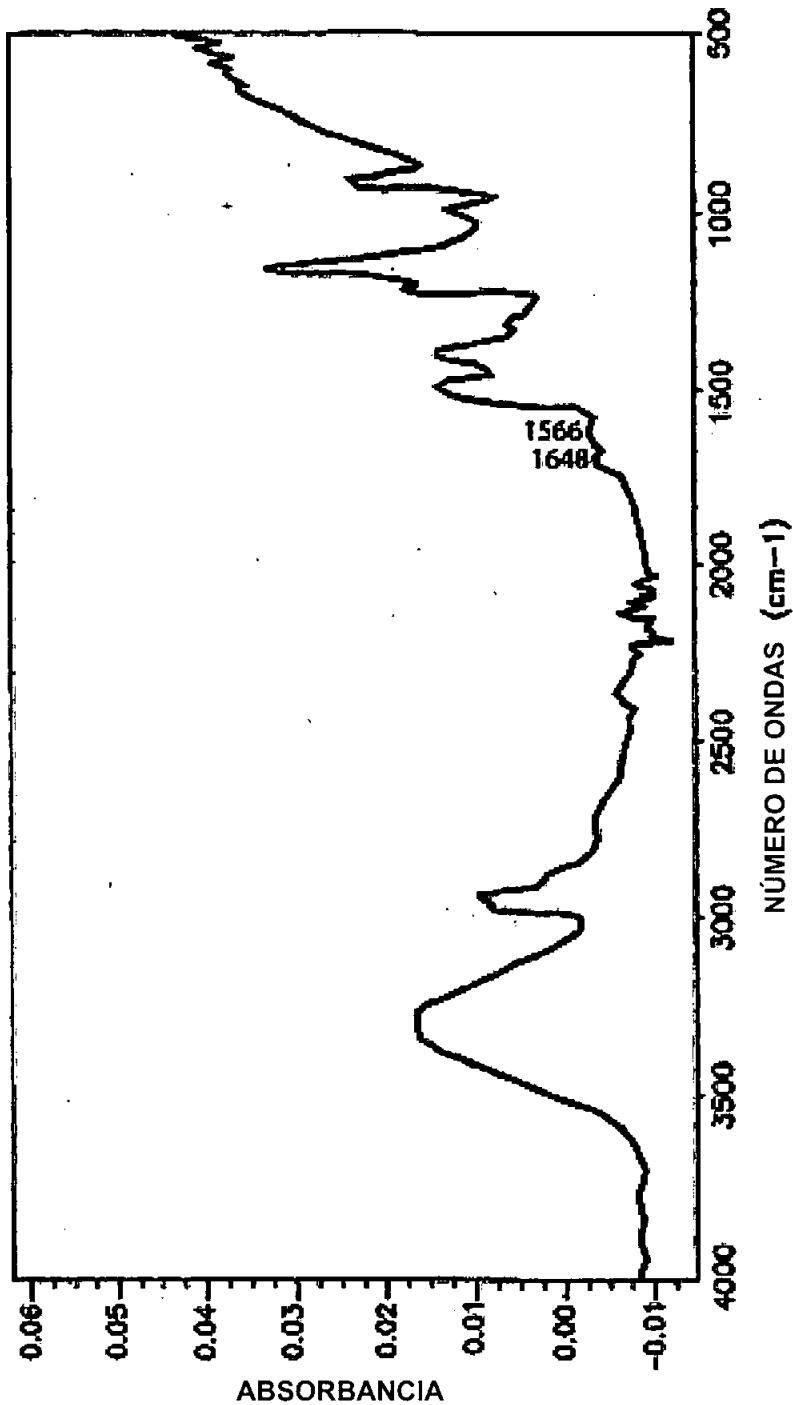


Fig. 5

287

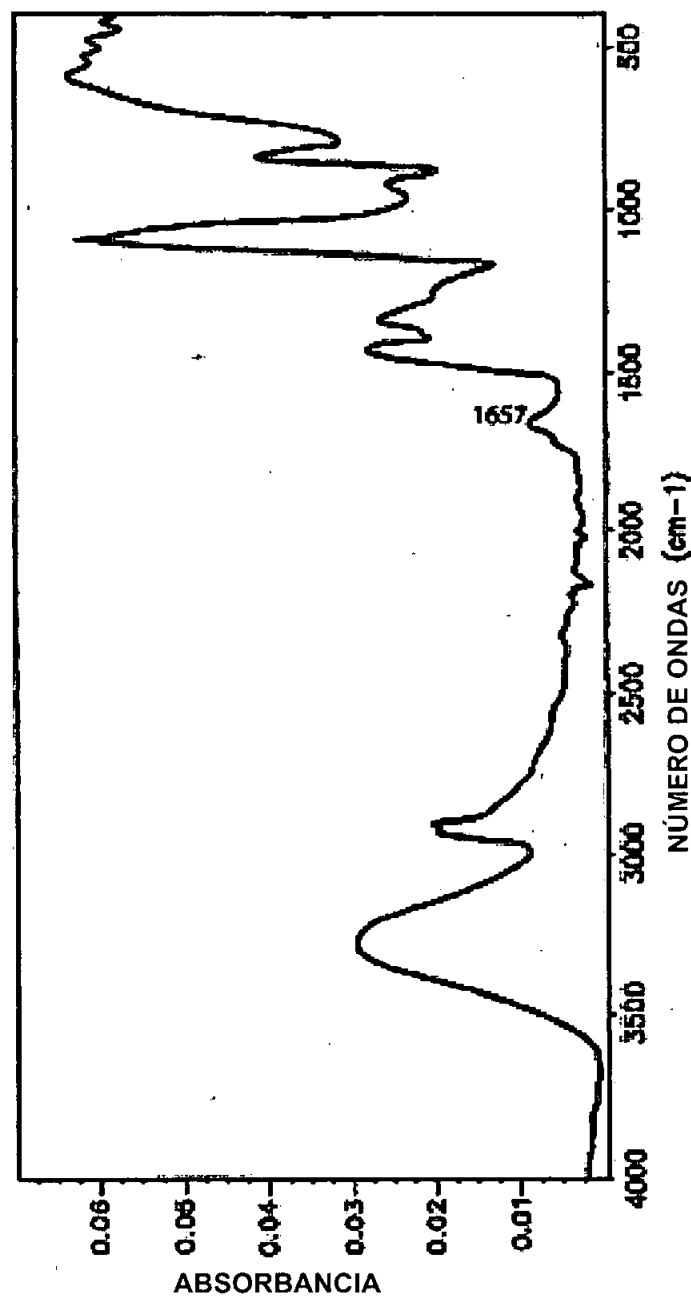
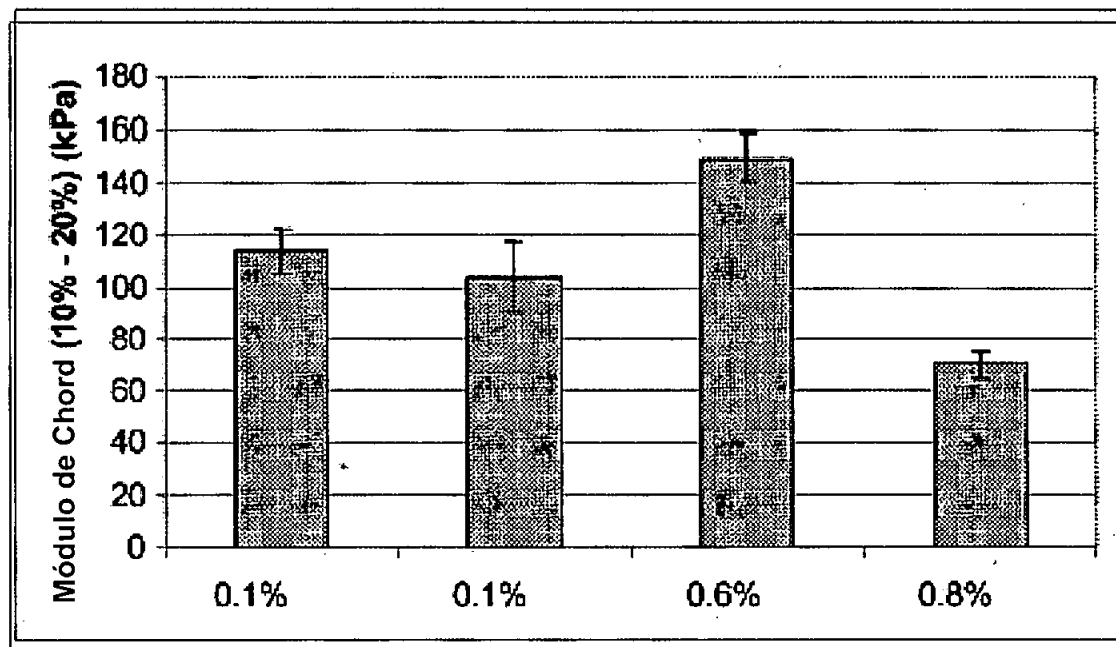


Fig. 6

FIG. 7



189

FIG. 8

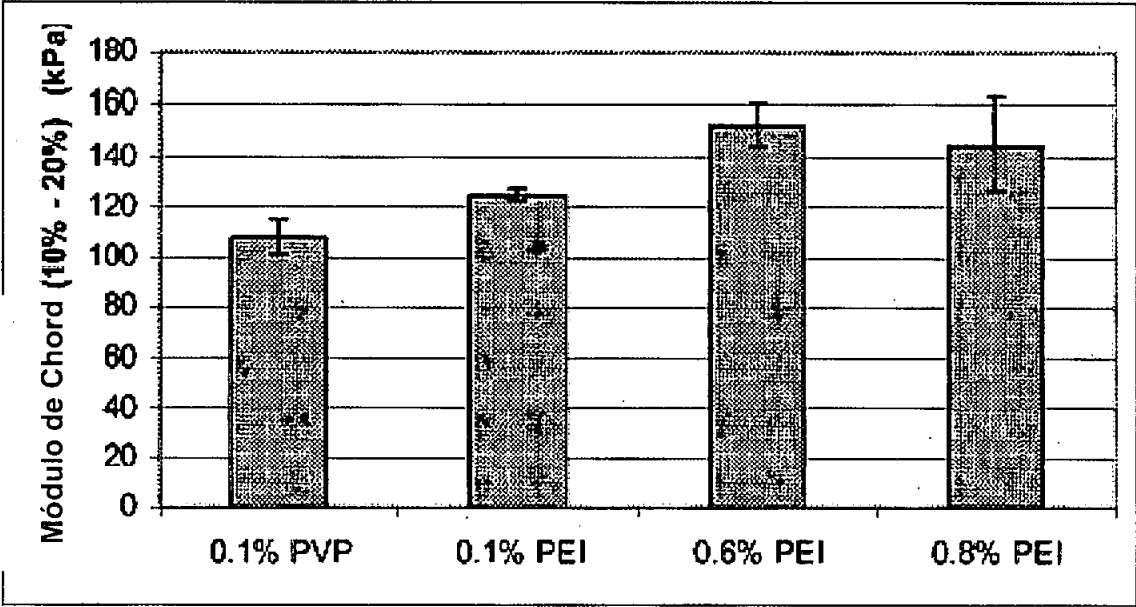


FIG. 9

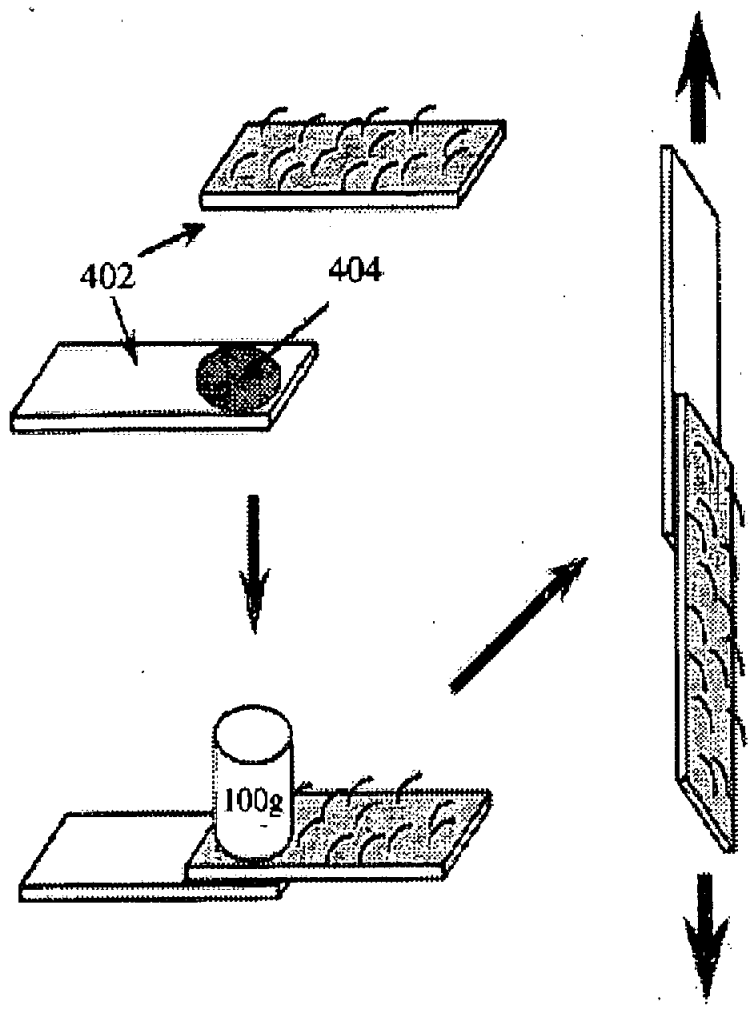


FIG. 10

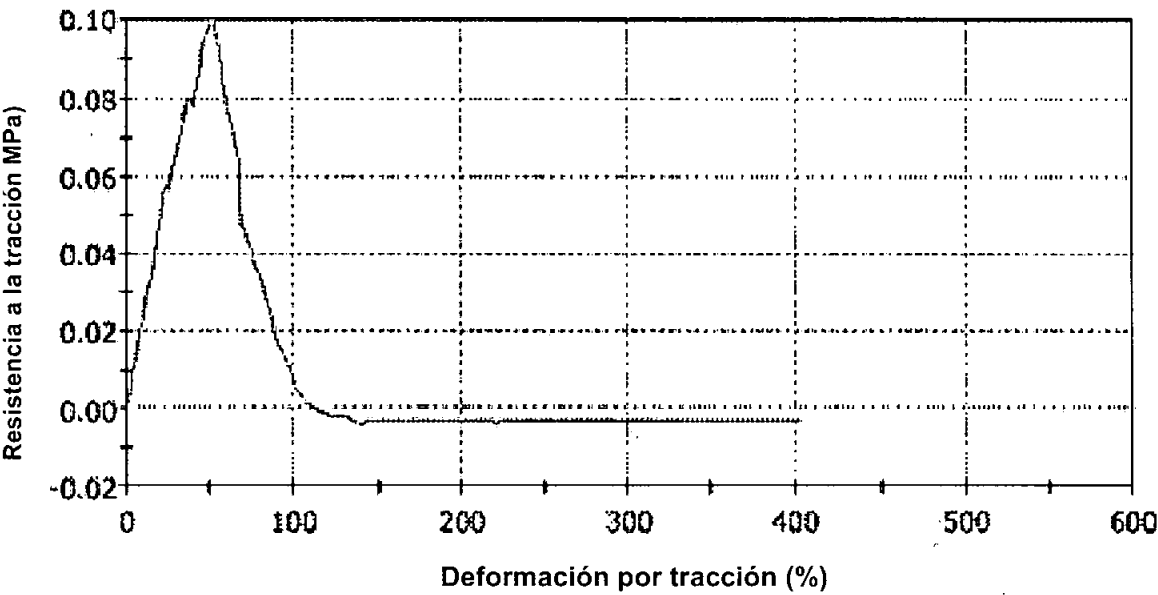


FIG. 11

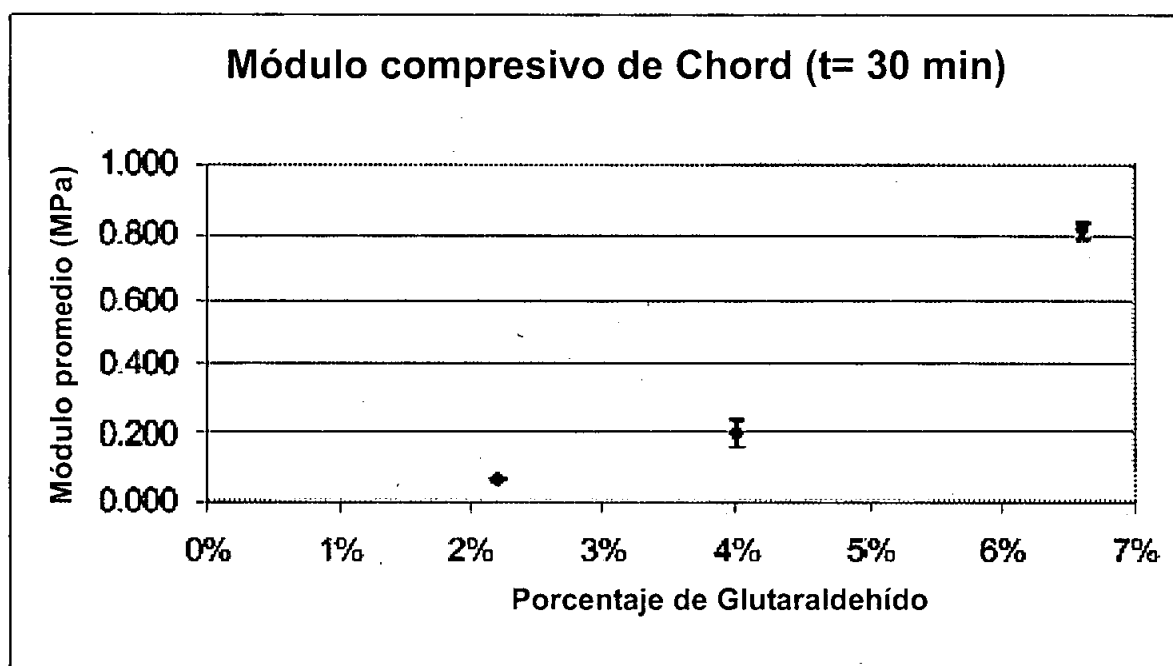


FIG. 12

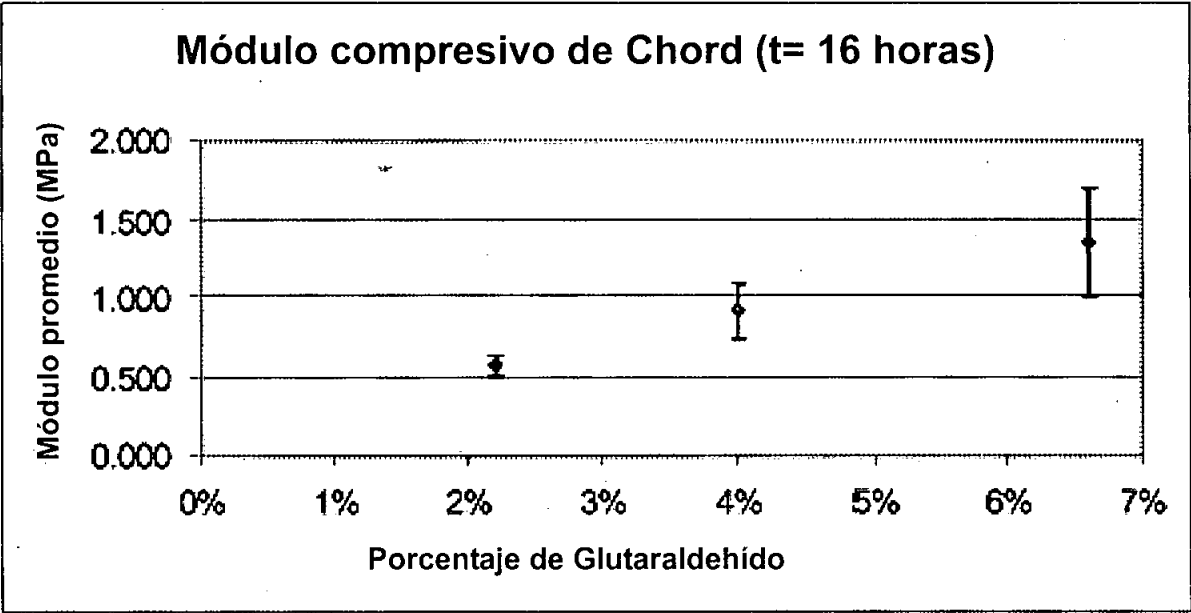
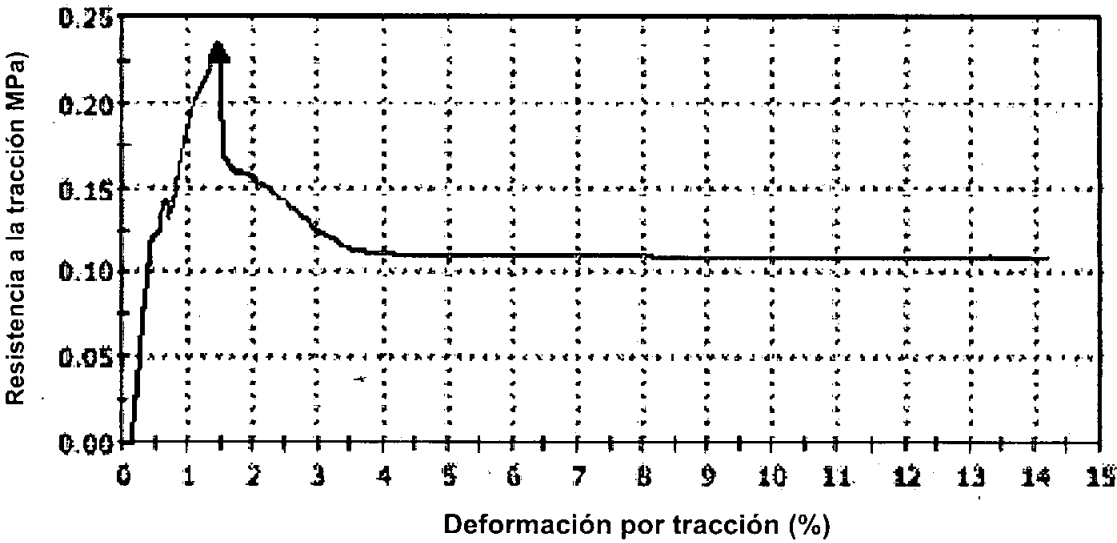
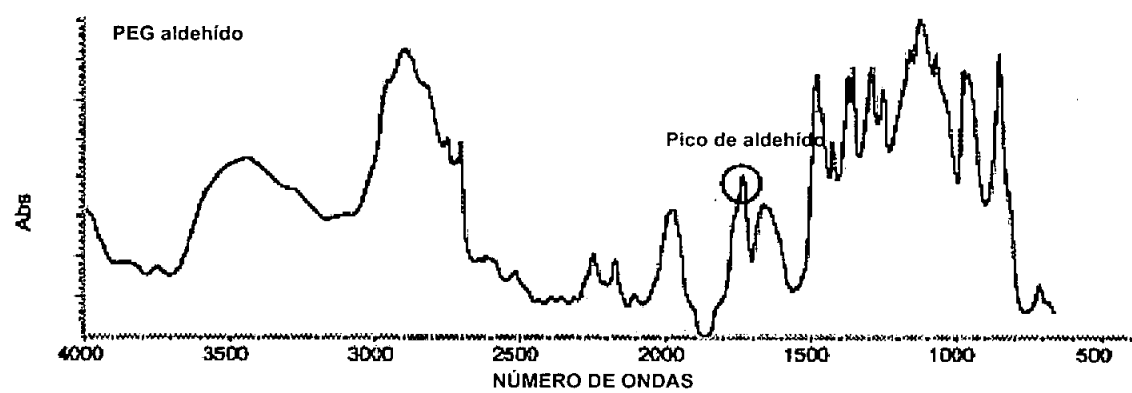


FIG. 13



192

FIG. 14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/030731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61L24/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2008/024771 A2 (SYNTHES USA [US]; SYNTHES GMBH [CH]; UNIV DREXEL [US]; SMITH NIGEL GOR) 28 February 2008 (2008-02-28) claims 11,13,16,17 paragraph [0050]	1-23
A	WO 2007/067622 A2 (TYCO HEALTHCARE [US]; KENNEDY JOHN [US]; ROBY MARK [US]; HADBA AHMAD R) 14 June 2007 (2007-06-14) claim 1 page 13, paragraph 2 claims 8,17	1-23
----- -/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2010

Date of mailing of the international search report

18/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siebum, Bastiaan

197

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/030731

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	THOMAS J ET AL: "The effect of dehydration history on PVA/PVP hydrogels for nucleus pulposus replacement" JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, WILEY, NEW YORK, NY, US, vol. 69, no. 2, 15 May 2004 (2004-05-15), pages 135-140, XP002352111 ISSN: 0021-9304 the whole document -----	1-23

198

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/030731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008024771 A2	28-02-2008	EP 2054094 A2 JP 2010501318 T US 2008076852 A1	06-05-2009 21-01-2010 27-03-2008
WO 2007067622 A2	14-06-2007	AU 2006321912 A1 CA 2628579 A1 EP 1957089 A2 JP 2009518519 T	14-06-2007 14-06-2007 20-08-2008 07-05-2009

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
1) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61L 024/004	
2) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SYNTHE S GMBH Y DREXEL UNIVERSITY	
30) Prioridad	(31) Prioridad 61/020,584	(32) Fecha 11/01/2008	(33) País US
		(72) Inventor(es) KRISTIN B. KITA Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
35) Fecha limite inicio fase nacional: 11/08/2010		(87) Publicación internacional	
36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16/07/2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 12/01/2009		N° publicación: WO 2009/089526	
No. de solicitud PCT/US2009/030731			
34) Titulo: HIDROGELES BIOADHESIVOS			

Reivindicación(es):

- Una composición de hidrogel bioadhesiva para reparar o complementar un núcleo pulposo de un disco intervertebral que comprende por lo menos un primer componente, un segundo componente y un tercer componente, el primer componente comprende un componente de polímero que contiene amina a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 13.65% en peso por peso, el segundo componente comprende un polímero hidrófilo o componente de prepolímero a una concentración de aproximadamente 3% en peso por peso a aproximadamente 35% en peso por peso, el tercer componente comprende un componente de aldehído a una concentración de aproximadamente 0.1% en peso por peso a aproximadamente 30% en peso por peso, en donde se reticulan el primer componente, el segundo componente y el tercer componente.
- La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de polímero que contiene amina se selecciona del grupo que consiste de poli (etileno imina), poli(dietil aminoetil metacrilato), poli(etil aminoetil metacrilato), poli(vinil alcohol) injertado con amina o poli(etilenglicol) que contiene amina.
- La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de polímero que contiene amina es poli (etileno imina).
- La composición de la reivindicación 1, en donde el polímero hidrófilo o componente de prepolímero se selecciona del grupo que consiste de poli(vinil alcohol) y poli(etilenglicol).
- La composición de la reivindicación 1, en donde el polímero hidrófilo o componente de prepolímero es poli(vinil alcohol).
- La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de aldehído se selecciona del grupo que consiste de glutaraldehído, poli(etilenglicol)-dialdehído, glioxal, formaldehído y malonaldehído.
- La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de aldehído es glutaraldehído.

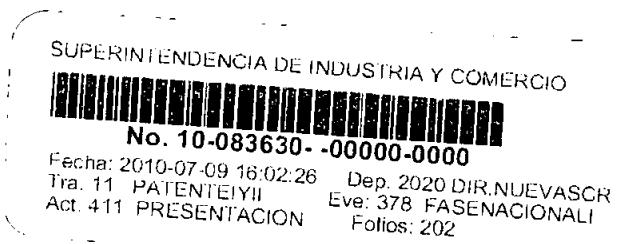
- La composición de la reivindicación 1, en donde el primer componente y el segundo componente se reticulan mediante un método seleccionado del grupo que consiste de criogelación, procesamiento de deshidratación, radiación y exposición a químicos.
- La composición de la reivindicación 1, en donde el primer, segundo y tercer componentes se pueden inyectar inmediatamente después de mezclar pero no después de cuarenta y ocho horas.
- La composición de la reivindicación 1, en donde se combinan el componente de polímero que contiene amina y el componente de aldehído en tal una forma para alcanzar aproximadamente una relación molar uno a uno de grupos amina reactivos a grupos aldehído.
- La composición de la reivindicación 1, en donde la composición se preacondiciona con una solución acuosa de poli (etileno imina).
- La composición de la reivindicación 1, en donde el componente de polímero que contiene amina es poli (etileno imina) a una concentración de aproximadamente 5% en peso por peso a aproximadamente 11% en peso por peso, el polímero hidrófilo o componente de prepolímero está poli(vinil alcohol) a una concentración de aproximadamente 4% en peso por peso a aproximadamente 15% en peso por peso y el componente de aldehído está a una concentración de aproximadamente 2% en peso por peso a aproximadamente 7% en peso por peso.

200

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,194
FECHA : JUNIO 28 DE 2010



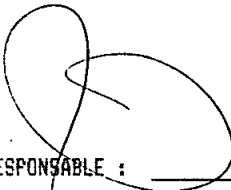
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542485	28/06/2010	62,897,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SDN: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 17704-841-0019

201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 20,560
FECHA : MARZO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-083630-00000-0000

Fecha: 2010-07-09 16:02:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 202

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175526956	15/03/2010	56,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTI	325,000.00
		TOTAL :	\$ 325,000.00

SON: TRESCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 17704-8410019

202

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 55,127
FECHA : JULIO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-083630- -00000-0000

Fecha: 2010-07-09 16:02:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 202

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156799985	06/07/2010	32,255,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
		TOTAL :	\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE:

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CS6 17704-8910019



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-083630- -00000-0000

Fecha: 2010-07-09 16:02:26 Dep: 2020 DIR NUEVASCOR
 Tra: 11 PATENTEIYH Eje: 378 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACIÓN Folios: 202

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá D.C.,
2020



Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SYNTHESES GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 083630
	Solicitud internacional	PCT/US2009/030731
	Fecha inicio fase nacional	11/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>11205</u>

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
3. Debe aclarar el nombre del solicitante Synthes GMBH, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.
4. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

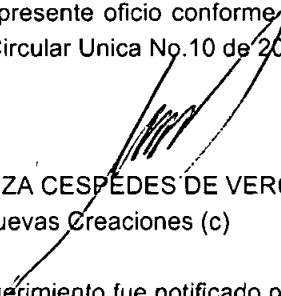
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.



Continuación radicado No: 10 083630


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

03 SET, 2019

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11