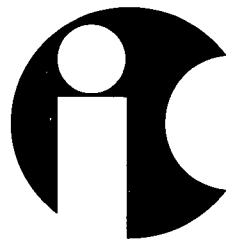




No. 11-085990-00000-0000

Fecha: 2011-07-11 11:33:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

No. 11-085990-00000-0000

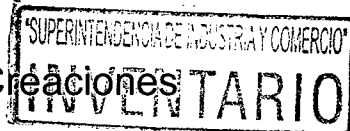
Fecha: 2011-07-11 11:33:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

11-85990

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PREPARACIONES BASADAS EN FIBRINOGENO Y POLISACARIDOS

SULFATADOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAXTER INTERNATIONAL INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A.

DOMICILIO

DEERFIELD, ILLINOIS, U.S.A. y GLATTPARK (OPFIKON), SUIZA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

11-07-2011



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085990- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 11:33:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-085990- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 11:33:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD
PCT
ENTRADA EN FASE

- 1
- ☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAXTER INTERNATIONAL INC.
y BAXTER HEALTHCARE S.A.

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

Dirección: One Baxter Parkway,
Deerfield,
Illinois 60015,
Estados Unidos de América

y

Thurgauerstrasse 130,
CH-8152,
Glattpark (Opfikon),
Suiza

Respectivamente

Domicilio: Deerfield,
Illinois 60015,
Estados Unidos de América

y

Glattpark (Opfikon),
Suiza

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

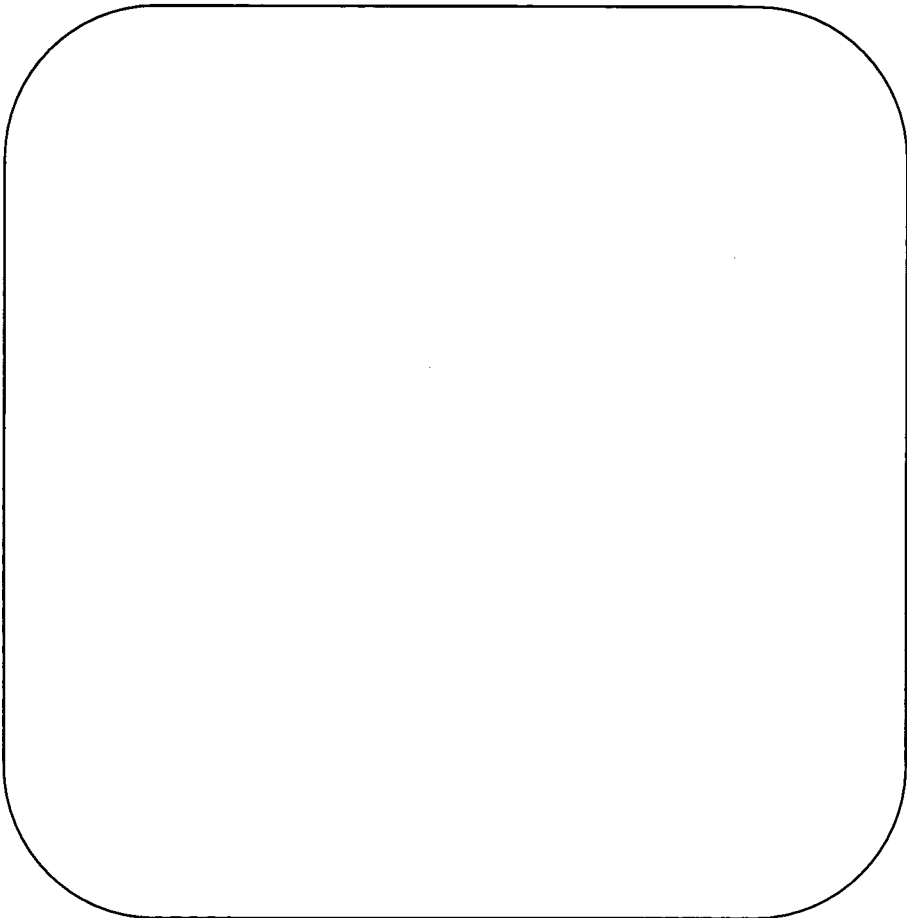
Número 35.456.344 T.P 23.555

- 4
- INVENTOR (ES)
(72)
1. Michael DOCKAL
Mariahilferstrasse 173-175/2/54,
A-1150 Viena,
Austria
2. Friedrich SCHEIFLINGER
Michelbeuerngasse 4/17,
A-1090 Viena,
Austria
3. Hans Christian HEDRICH
Engerthstrasse 171/18,
A-1020 Viena,
Austria
4. Klaus TSCHETSCHKOWITSCH
Malfattgasse 45/43,
A-1120 Viena,
Austria
5. Andreas GOPPELT
Kirchengasse 34,
1070 Viena,
Austria

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2009/066897</u> Fecha: <u>11 de diciembre de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/066869 A3</u> Fecha: <u>17 de junio de 2010</u>			
6	Título (54) <u>PREPARACIONES BASADAS EN FIBRINÓGENO Y POLISACÁRIDOS</u> <u>SULFATADOS</u>			
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61L 026/000</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>11 de diciembre de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/121,808</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>11-0062608</u> Fecha: <u>28 de junio de 2011</u>			
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes de las sociedades BAXTER INTERNATIONAL INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A. ☐ 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			

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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/066869 A3

Descripción:

Páginas 36 en español

Reivindicaciones: Número (s) 9

Figuras: Número (s) 5

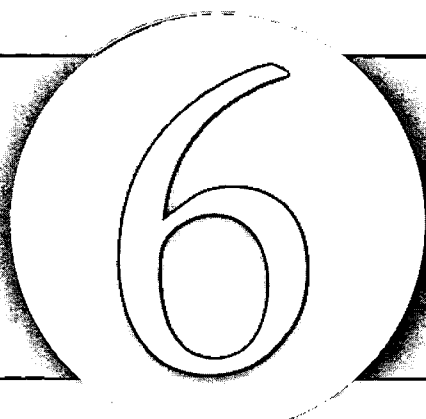
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la adición del inventor **Andreas GOPPELT.**

4. ☒ Extracto de publicación.

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

Notaría
Sexta



DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 9

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1149
FECHA: 04/Marzo/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: -- 1149 --

-- MIL CIENTO CUARENTA Y NUEVE --

FECHA: MARZO CUATRO (4) --

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010) -----

NOTARIA SEXTA (6ª) DE BOGOTA D.C.-----

CLASE DE ACTO: PODER ESPECIAL

RAZON SOCIAL: CAVELIER ABOGADOS NIT : 860.041.367-3

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO

Notario Sexto (6º) de éste

Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: -----

CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL NOTARIO : -----

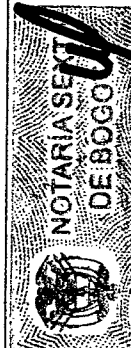
COMPARECIO : Con minuta (correo electrónico) compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo: -----

ESTIPULACIONES:

PRIMERA. Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS**, NIT : 860.041.367-3 domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois, Estados Unidos de América, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366,



identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo 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, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, 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, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. **CUARTA.-**

Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. **QUINTA-** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del



5873

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by MARCIA L. HARDING
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois
6. DECEMBER 14, 2009
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. C09SPR26267
9. Seal/Stamp:
10. Signature:

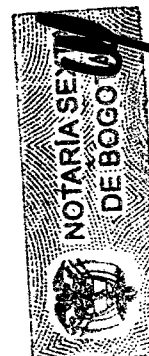
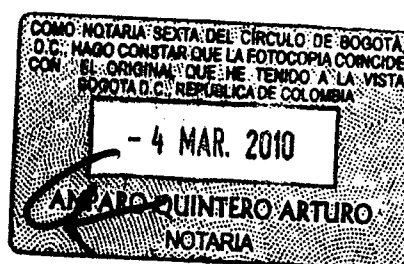


Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. August 2009 — 55M — I 168.2



EL ESPACIO

EN

BLANCO

8

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BAXTER INTERNATIONAL INC.

domiciliado (s) One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois, USA
en/of

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

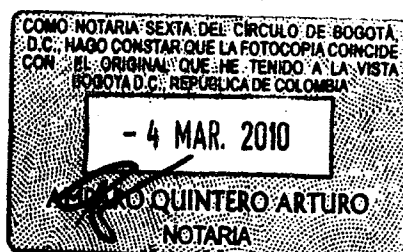
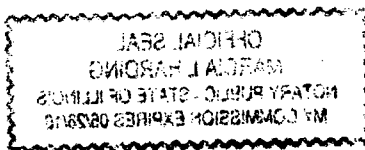
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the



admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

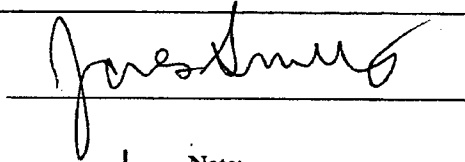
case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11th day of November 2009

En/in Deerfield, Illinois, USA

Por/by James Smith

Firma/Signature



Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada.*

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized.*

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

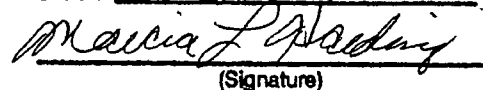
*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

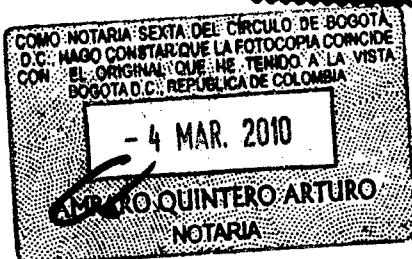
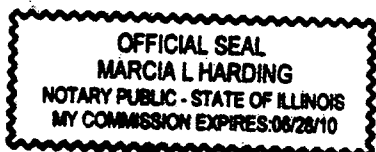
Subscribed and sworn before me, this 11th
day of November, 2009, a Notary Public
in and for Lake County,
State of Illinois


(Signature)

NOTARY PUBLIC

My Commission expires JAN 28, 2010

© CAVELIER ABOGADOS



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que aparece a continuación del señor

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____

de la compañía _____

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____

que la dirección de dicha compañía es _____

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento. Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the following signature of Mr. James Smith

James Smith

is authentic that the signatory currently acts in the position of Associate General Counsel & Chief IP Counsel

of the company BAXTER INTERNATIONAL INC.

a company currently existing and organized under the laws of Delaware

that the address is One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois, United States of America, and that the signatory has 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 Deerfield, IL USA

On February 8, 2010



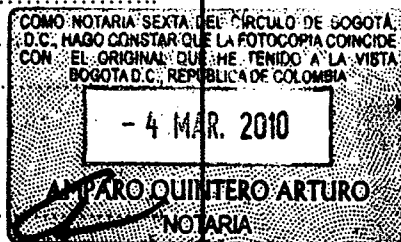
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at
- by
- No.
- Seal/stamp
- the
- Signature



Subscribed and sworn before me, this 8 day of February, 2010, a Notary Public in and for McHenry County, State of Illinois

Marcia L. Harding
(Signature)
NOTARY PUBLIC
My Commission expires June 28, 2010

TRADUCCIÓN OFICIAL 061/2010 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
 APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976
 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y
 DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL **BAXTER INTERNATIONAL INC.**
 DOMICILIADA EN ONE BAXTER PARKWAY, DEERFIELD, ILLINOIS,
 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS
 RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A **CAVELIER ABOGADOS.**

DADO Y FIRMADO HOY 11 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN DEERFIELD,
 ILLIONIS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, POR JAMES SMITH. FIRMADO
 ILEGIBLE.

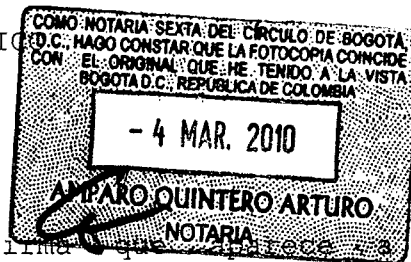
FIRMADO Y JURAMENTADO ANTE MI, HOY 11 DE NOVIEMBRE DE 2009,
 NOTARIO PÚBLICO PARA EL CONDADO DE LAKE, ESTADO DE ILLINOIS.

FIRMADO MARCIA L. HARDING, NOTARIO PÚBLICO

MI CARGO VENCE EL 28 DE JUNIO DE 2010.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito certifica que la firma que aparece en la
 continuación del señor J SMITH es auténtica; que el
 signatario desempeña actualmente el cargo de abogado general
 asociado y abogado principal de propiedad industrial de la
 compañía BAXTER INTERNATIONAL INC., una compañía que
 actualmente existe y está organizada de acuerdo con las leyes
 de Delaware. Que la dirección de dicha compañía es ONE BAXTER
 PARKWAY, DEERFIELD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA y que
 el signatario tiene facultad para otorgar este documento.



Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
 TRADUCTOR OFICIAL
 Inglés-Español - Inglés
 Res. 541 Febrero de 1976

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Deerfield, IL, Estados Unidos de América, el 9 de febrero de 2010. SELLO: SELLO OFICIAL, MARCIA L. HARDING, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE ILLINOIS, MI CARGO VENCE EL 28 DE JUNIO DE 2010.

ESTADO DE ILLINOIS SECRETARIA DE ESTADO

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este documento público ha sido firmado por MARCIA L. HARDING
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE MCHENRY
4. lleva el sello/estampilla del ESTADO DE ILLINOIS.

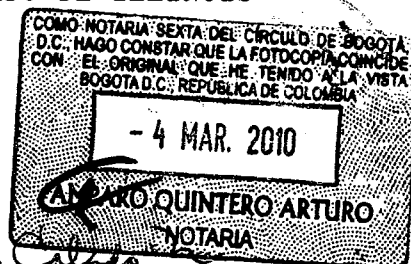
CERTIFICADO

5. En Chicago, Illinois
6. el 14 de diciembre de 2009
7. Por la secretaria de estado del estado de Illinois
8. No. C09SPR26267
9. Sello/estampilla, SELLO REALZADO EN FORMA DE ESTRELLA DE COLOR DORADO CON LA LEYENDA: SELLO DEL ESTADO DE ILLINOIS, 26 DE AGOSTO DE 1818.
10. Firma: JESSE WHITE

JESSE WHITE, SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE ILLINOIS

COLO-13936-841-029-2

ECN\ECN\ID-166803\WPCL002G
Bogotá, 1 de marzo de 2010.



Edmundo Caldas
Edmundo Caldas Noguera
TRANSCRITOR OFICIAL
Español - Inglés
Desde 1976





01



* 9 0 2 3 3 4 0 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:29:39

R027619924

PAGINA: 1 de 3

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899.*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

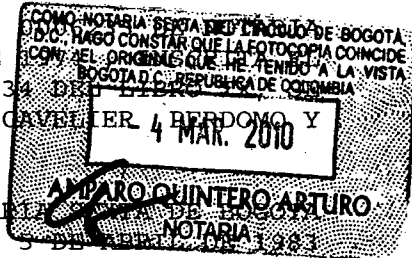
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).--.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
			BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
			BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
			BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

ANTONIO QUINTERO ARTURO

CERTIFICA:

OBJETO: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN



01



* 9 0 2 3 3 4 0 9 *

12

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:29:39

R027619924

PAGINA: 2 de 3

INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

PEÑA VALENZUELA DANIEL

C.C. 000000079518915

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO

C.C. 000000079155665

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

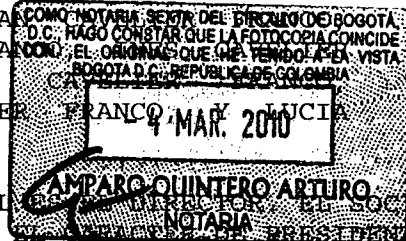
VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA LA REPRESENTACION LEGAL EN EL CONSEJO DIRECTIVO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTAN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES



ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO) GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLÁUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

REVISOR FISCAL	IDENTIFICACION
RINCON ROBERTO CESAR PUBLICA DE COLOMBIA FONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO Y ESCRITURA QUE SEAN CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FIRMA DEL REGISTRAR, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSO. LA NOTARIA QUE CERTIFICA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE



13

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:29:39

R027619924

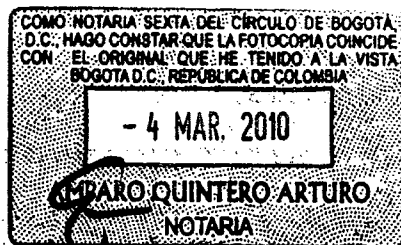
PAGINA: 3 de 3

75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q





documento de representación otorgado el día **once**
(11) de **noviembre** de **2009** - - - - -
por **J. SMITH** Abogado General de la Compañía
BAXTER INTERNATIONAL INC - - - - -
documento que está debidamente legalizado por - - -

Apostille. - - - - -
Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en
Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está
conforme con el contenido de esta escritura pública. - - - - -

HASTA AQUI LA MINUTA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública
por el Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los
trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia
la firma por ante mí el Notario que **AUTORIZA.** - - - - -

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 10301 del 17 de diciembre
año 2009, \$ 42.860.00 - - - - - IVA \$ 16.497.00 - - - - -

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel
sellado números : 7-700004-347349 / 7-700004-347332 - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

CC.No. 19.066.425 Bv

Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO SEXTO (6°) DE BOGOTÁ D.C.



ES FIEL EL Y NOVENA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA
NUMERO 1149 DE FECHA 04 DE MARZO DE 2010. COPIA QUE EXPIDO CON
DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA
CUAL CARECE DE NOTA DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR
TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA D.C. MARZO 29 DE 2010

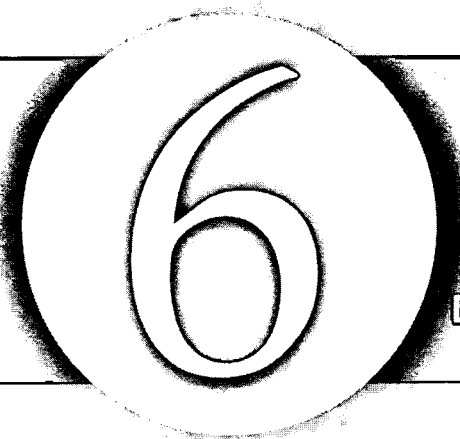
RESOLUCION 01 DE 2009

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ
NOTARIA ENCARGADA

Notaría
Sexta



DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 31

DE LA ESCRITURA NUMERO: 140
FECHA: 18/Enero/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
ROSA MARGARITA SANTA CRUZ



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: 140 - - - - -

CIENTO CUARENTA - - - - -

DE FECHA: ENERO DIECIOCHO (18) - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010). - - - - -

OTORGADA EN LA NOTARÍA SEXTA (6ª.)

DEL CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. - - - - -

ACTO: PODER ESPECIAL. - - - - -

ACTO SIN CUANTÍA: \$ - 0 - - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, ante mí - - - - AMPARO QUINTERO - -

ARUTO - - - - - Notaria Sexta (6ª.) - - - - -

de este Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: - - - - -

COMPARECENCIA: Con minuta enviada por correo electrónico, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía número 19.066.425 de Bogotá, y dijo: - - - - -

ESTIPULACIONES: - - - - -

PRIMERA.- Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. - - - - -

SEGUNDA: Que **BAXTER HEALTHCARE S.A.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en Thurgauerstrasse 130 8152, Glattpark (Opfikon), Suiza, designó a **CAVELIER ABOGADOS**, como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. - - - - -

TERCERA.- Que en su carácter de Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **BAXTER HEALTHCARE S.A.**, confiere poder a los abogados **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027, identificado con cédula de



ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **ROSA MARGARITA SANTACRUZ**, T.P.A. No. 49.434, identificada con cédula de ciudadanía número 35.501.911 de Suba (Bogotá, D.E.), , **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen y **GERMAN HUMBERTO MARIN RUALES**, T.P.A. No. 64.239, identificado con cédula de ciudadanía número 79.155.665 de Bogotá, mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo 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, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, 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, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.-----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.-----

QUINTO.- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día once (11) de Noviembre de dos mil nueve (2.009), por **BAXTER HEALTHCARE S.A.**,

18



01



* 8 8 2 2 6 8 8 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) .-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA
842	10-V-1.977	18. BTA.
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.
432	10-II-1.983	6A. BTA.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
DEBO HACER CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
EN MI OFICINA DE NOTARIA

18 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

27-V-1.977-NO. 46.204
3-IX-1.980-NO. 89.582
8-X-1.980-NO. 91.261
1-III-1.983-NO.129.337



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN

COMO NOTARIA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAY QUE CONSTAR QUE LA NOTARÍA A COINCIDE CON LA DEL CÍRCULO QUE SE TIENE A LA VISTA CON LA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA SIN ANIMO DE LUCRO.

18 ENE. 2010
 CAPITAL Y SOCIOS:
 NOTARIO
 ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

CERTIFICA:
 CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR UNA, DISTRIBUIDO ASI :

N.I.T. 000008001722568

19



01



* 8 8 2 2 6 8 8 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 2 de 3

NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL	C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO	C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTAN EN LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS ORGANEZOS ESTATUTOS

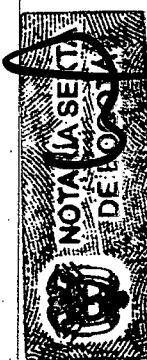
CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009 BAJO EL NUMERO 800122000 DEL LIBRO XIII, EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 800122000 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO)	

COMO NOMBRADO PARA EJERCER
EL CARGO DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO
DE LA ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO
EN LA CIUDAD DE BOGOTA D.C.
NOTARIA 06 REPUBLICA COLOMBIANA
18 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTIBORITA
NOTARIA



C.C. 000000019066425

NOMBRE

IDENTIFICACION

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

**** REVISOR FISCAL ****

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (\$):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DEL CIERRE DE BOBATA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE CORRECCIONES QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE ALTERNATIVA.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

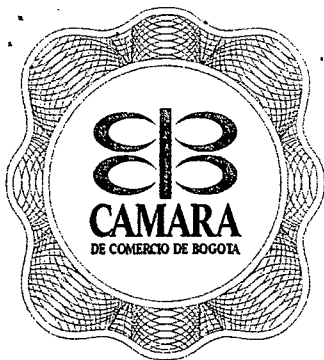
* EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* 18 ENE. 2010 FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

✱ ✱ ✱
✱ ✱ ✱

PAMPARO QUINTERO ARTURO
EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
NOTARIA

NOTARIA *****

20



01



* 8 8 2 2 6 8 8 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

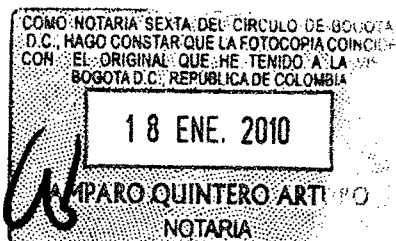
R027136832

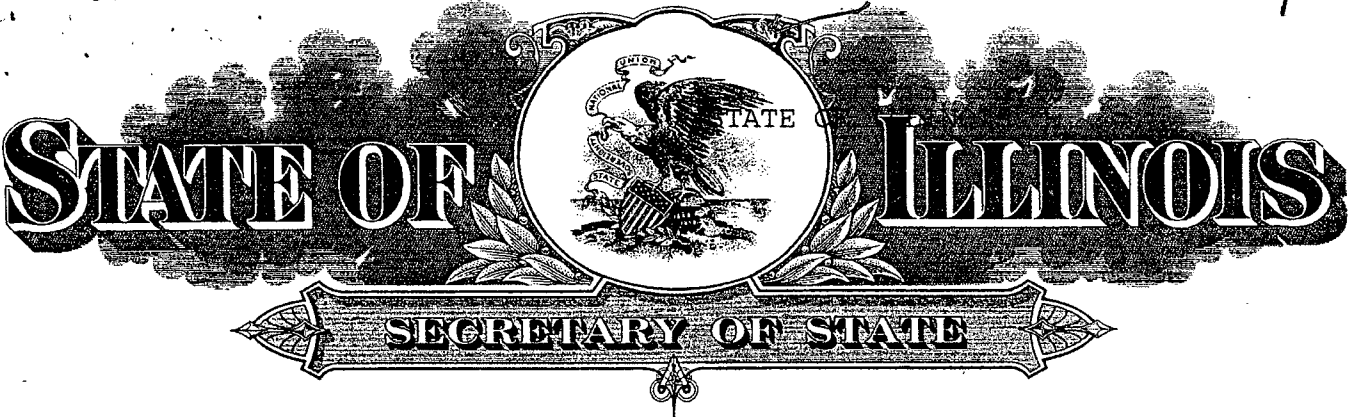
PAGINA: 3 de 3

VALOR : \$ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Jaime Esteban R





SPRINGFIELD, ILLINOIS
APOSTILLE
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by AIDA BLEKHMAN
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, COOK COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois
6. NOVEMBER 16, 2009
- 7.
8. by the Secretary of State, State of Illinois
9. No. C09TJ20887
10. Seal/Stamp:

10. Signature:

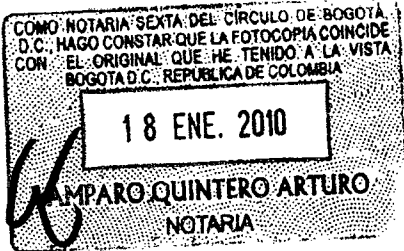


Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. August 2009 — 55M — I 168.2



CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BAXTER HEALTHCARE S.A.

domiciliado (s)
en/of

Thurgauerstrasse 130 8152, Glattpark (Opfikon), Switzerland

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

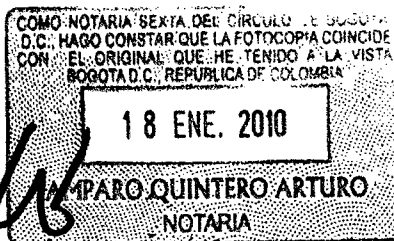
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the



renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
En/in Deerfield, Illinois

Por/by John W. Cornell

Firma/Signature John W. Cornell

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe; ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

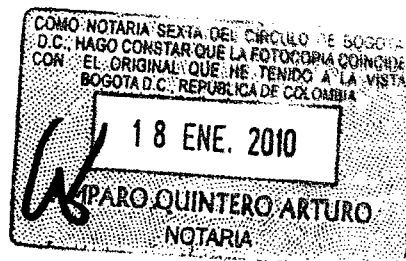
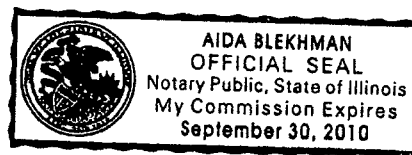
FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

Signed to before me on this 11th day of November, 2009.

Aida Blekman Notary Public



ESPACIO

EN

BLANCO

Opfikon, December 3, 2009

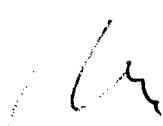
To Whom It May Concern,

John W. Cornell is Assistant General Counsel - Intellectual Property for Baxter Healthcare Corporation and as such a portion of his responsibilities are to represent all Baxter entities worldwide regarding IP matters.

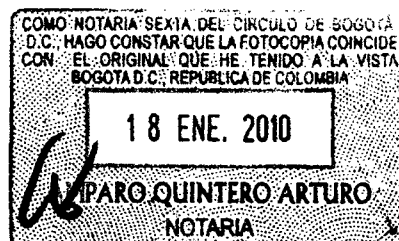
It is in this capacity that John W. Cornell was given authority, via Power of Attorney, to sign any and all pertinent documents for the business.

Thank you.

Sincerely,


Ignacio Martínez de Lecea
Sr. Counsel


Mwanajuma P. Lugogo
Corporate Counsel



Official Certification

Seen for authentication of reverse side signatures of

Mr. Ignacio MARTINEZ DE LECEA NOAIN, Nationality: Spain, in Zurich,
personally known to us,

Ms. Mwanajuma Pietrina LUGOGO, Nationality: Great Britain, in Seuzach,
identified by passport,

who are entered in the Register of Commerce of the Canton of Zurich as person with the right to
sign jointly by two (Ignacio Martinez de Lecea Noain) resp. as person with the right to sign jointly
by two (Mwanajuma Pietrina Lugogo) for the

Baxter Healthcare SA, corporation with registered head office in Opfikon.

The signature was acknowledged before us by an authorized third party.

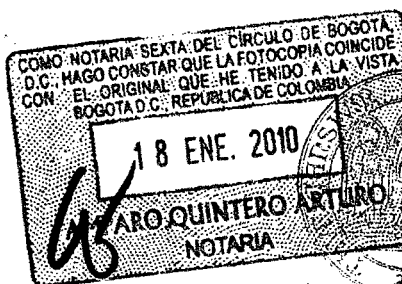
The inspection of the commercial register has taken place directly before the official certification by
internet inquiry.

Wallisellen, 15th December 2009
BK no. 20792, 20793
Fee CHF 60.00



NOTARIAT WALLISELLEN

Roland Furrer, Deputy Notary Public



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Confederación Suiza, Cantón de Zurich
Confederação Suíça, Cantão de Zurique
El presente documento público / Este documento público
2. Ha sido firmado por Roland Furrer
foi assinado por
3. Actuando en calidad de Deputy Notary Public
na sua qualidade de
4. Se halla sellado/timbrado con/está previsto do selo/carimbo do (da)
Notariat wallisellen

Certificado

5. En/em 8090 Zurich/Zurique
6. El/no día 18. Dez. 2009

7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Zurich
pela Chancelleria do Estado do Cantão de Zurique

Con el número/cóbo No. 22275/2009

33a/timbrado da Confederação

10. Firma/Assinatura

CHF 30

D. Brennwald

24

TRADUCCIÓN OFICIAL 010/2010 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976
EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y
DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL **BAXTER HEALTHCARE S.A.**
DOMICILIADA EN THURGAUERSTRASSE 130 8152, GLATTPARK
(OPFIKON), SUIZA, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS
RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A **CAVELIER ABOGADOS.**
DADO Y FIRMADO EN DEERFIELD, ILLINOIS, POR JOHN W. CORNELL.
FIRMADO ANTE MÍ HOY 11 DE NOVIEMBRE DE 2009.

AIDA BLEKHMANN, notario público

SELLO: AIDA BLEKHMANN, sello oficial, notario público, estado
de Illinois. Mi cargo vence el 30 de septiembre de

ESTADO DE ILLINOIS
SECRETARIA DE ESTADO
SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este documento público ha sido firmado por AIDA BLEKHMANN
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, CONDOMINIO COOK
4. lleva el sello/estampilla del estado de ILLINOIS

CERTIFICADO

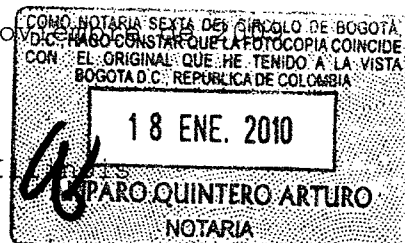
5. Chicago, Illinois
6. el 16 de noviembre de 2009
- 7.
8. por el secretario de estado, estado de Illinois
9. No. C09TJ20887

152190
Eduardo Calado
SECRETARIO DE ESTADO
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NOTARIO PUBLICO

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2010 JAN 14 A 9:48
JEFE DE LEY
BOGOTA D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO



Eduardo Calado 2.

10. SELLO DEL ESTADO DE ILLINOIS, 26 DE AGOSTO DE 1818

10. FIRMA: JESSE WHITE, SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE ILLINOIS.

MEMBRETE: BAXTER

BAXTER HEALTHCARE SA

P.O. BOX/8010 ZURICH, SUIZA

www.baxter.com

Opfikon, 3 de diciembre de 2009

A quien corresponda:

John W. Cornell es el abogado asistente general para propiedad intelectual para BAXTER HEALTHCARE CORPORATION y en su calidad de tal, parte de sus responsabilidades consisten en representar todas las entidades de BAXER en todo el mundo en asuntos relacionados con propiedad intelectual.

En esta calidad a JOHN W. CORNELL se le ha conferido autoridad, mediante un poder, para firmar todos los documentos relacionados con este negocio.

Gracias

Atentamente,

FIRMADO: IGNACIO MARTINEZ DE LECEA

ABOGADO PRINCIPAL

FIRMADO: MWANAJUMA P. LUGOGO, ABOGADO EMPRESARIAL

CERTIFICACIÓN OFICIAL

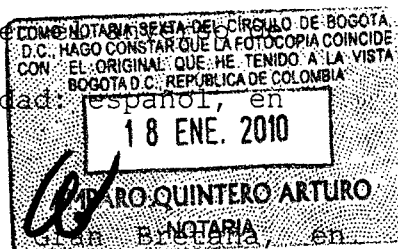
Vista para la autenticación de las firmas

IGNACIO MARTINEZ DE LECEA NOAIN, nacionalidad:

Zurich, conocido mío personalmente

MWANAJUMA PIETRINA LUGOGO, nacionalidad:

Seuzach, identificado con su pasaporte



Eduardo Calado N.

Quienes aparecen en el registro de comercio del cantón de Zurich como las persona que tienen derecho a firmar conjuntamente (dos) IGNACIO MARTINEZ DE LECEA NOAIN, como la persona con el derecho a firmar conjuntamente MWANAJUMA PIETRINA LUGOGO a nombre de

BAXTER HEALTHCARE SA, sociedad cuyo domicilio registrado está en OPFIKON

La firma fue reconocida ante nosotros por un tercero autorizado.

La inspección del registro comercial ha sido realizada directamente ante la certificación oficial mediante una consulta por internet.

Wallisellen, 15 de diciembre de 2009

BK no. 20792, 20793

Honorarios. 60 francos suizos.

NOTARIA DE WALLISELLEN

FIRMADO: ROLAND FURRER, NOTARIO PÚBLICO SUPLENTE

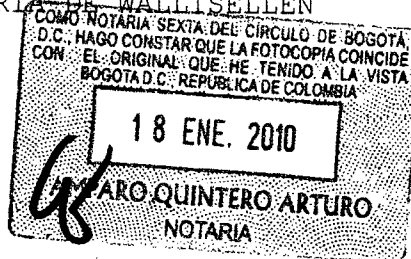
APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: CONFEDERACIÓN SUIZA, CANTÓN DE ZURICH
2. Este documento público ha sido firmado por ROLAND FURRER
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO SUPLENTE
4. lleva el sello/estampilla de LA NOTARIA DE WALLISELLEN

CERTIFICADO

5. En 8090, ZURICH.
6. el 16 de diciembre de 2009
7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Zurich





documento que está debidamente legalizado por el Notario Público del Estado de Illinois.-----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura

pública.-----

- HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO -

"Se advirtió al otorgante de esta escritura de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total; en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del otorgante y de la Notaria. En tal caso, estos deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial o por el actual titular del derecho y sufragados los gastos por los mismos (ARTICULO 35, DECRETO LEY 960 DE 1.970)".-----

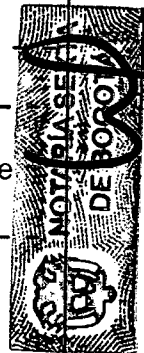
LEIDO, el presente instrumento público por el otorgante y advertido de su Registro dentro del término legal, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza.-----

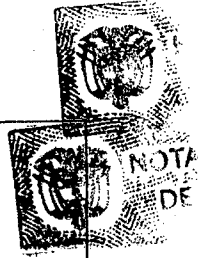
DERECHOS \$ 42.860.00 -----

IVA 16% \$ 20.133.00 -----

El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: **AA / 42874273 - 42874276** -----

ENMENDADO: "140" SI VALE.






CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.428 Bli

TEL. 2116402



Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA (6ª.) DE BOGOTÁ, D.C.

BRL. POD GEN. CAVELIER BAXTER/10.-



27

ES FIEL Y TREINTA Y UNA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 140 DE FECHA 18 DE ENERO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 11 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 07 DE JULIO DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ.
NOTARIA SEXTA (e). DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

CAVELIER

ABOGADOS

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

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

28
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Directora

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Solicitante : BAXTER HEALTHCARE S.A.

Poder conferido el : 18/01/2010

Yo, OSCAR CORREA, obrando en mi calidad de apoderado principal del solicitante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted y sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona de la doctora LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, Abogada con Tarjeta Profesional N° 23.555, para continuar con el trámite de la patente del asunto de la referencia.

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

Señora Directora,

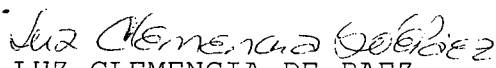


OSCAR CORREA

T.P.A. No. 71.027

C.C. No.79.524.634 de Bogotá

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N. 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

Colo 13936-843-001-9
DVF/vgc



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE

BOGOTA D.C.

Compareció(eron)

Quiero(n) exhibir(aron) la(s) C.C.

Y declaro(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.

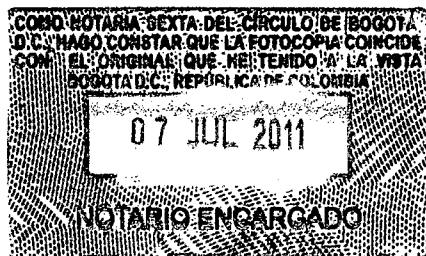
10 FEB 2011

[Handwritten signatures and names: Amparo Quintero Arturo, Mabel Andrea Rodríguez]

[Handwritten numbers: 0-795346347771027, 35416344772355]

[Handwritten signature: Oscar]

[Handwritten signature: Luz Clemencia Gómez]



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 June 2010 (17.06.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/066869 A3

PCT

- (51) International Patent Classification:
A61L 26/00 (2006.01) A61L 24/04 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/066897
- (22) International Filing Date:
11 December 2009 (11.12.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/121,808 11 December 2008 (11.12.2008) US
- (71) Applicants (for all designated States except US): **BAXTER INTERNATIONAL INC.** [US/US]; One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois 60015 (US). **BAXTER HEALTHCARE S.A.** [CH/CH]; Thurgauerstrasse 130, CH-8152 Glattpark (Opfikon) (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DOCKAL, Michael** [AT/AT]; Mariahilferstrasse 173-175/2/54, A-1150 Vienna (AT). **SCHEIFLINGER, Friedrich** [AT/AT]; Michelbeuerngasse 4/17, A-1090 Vienna (AT). **HEDRICH, Hans Christian** [DE/AT]; Engerthstrasse 171/18, A-1020 Vienna (AT). **TSCHETSCHKOWITSCH, Klaus** [AT/AT]; Malfattgasse 45/43, A-1120 Vienna (AT).
- (74) Agent: **SONN & PARTNER**; Riemergasse 14, A-1010 Vienna (AT).
- (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, CL, 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, PE, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

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:
2 December 2010

(54) Title: PREPARATIONS BASED ON FIBRINOGEN AND SULFATED POLYSACCHARIDES

(57) Abstract: The present invention provides a preparation comprising fibrinogen and a sulfated polysaccharide as a one component composition or as a kit of parts comprising fibrinogen and sulfated polysaccharide as separated components. The present invention further provides a fibrin clot like structure obtainable by a defined process, a hemostatic patch, a two-component syringe system and various uses of the described preparations, fibrin clot like structures and patches.



WO 2010/066869 A3

31

PREPARACIONES BASADAS EN FIBRINÓGENO Y POLISACÁRIDOS SULFATADOS

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a preparaciones que contienen fibrinógeno y un polisacárido sulfatado, estructuras tipo coágulo de fibrina obtenidas a partir de éstos, parches hemostáticos, y métodos de emplearlos.

ARTE PREVIO DE LA INVENCION

Los adhesivos de tejido, basados en fibrinógeno, se emplean para la unión de soporte de suturas y/o sin suturas de tejido humano o animal o partes de órganos, para sellamiento de heridas, hemostasia y promoción de la cicatrización. Su modo de acción se basa en el hecho de que el fibrinógeno (soluble) contenido en un adhesivo líquido de tejido, listo para usar, se convierte por la trombina en fibrina (insoluble). Asimismo el Factor XIII puede incluirse en el adhesivo líquido de tejido, donde se activa al Factor XIIIa, por la acción de la trombina. Éste entrecruza la fibrina formada para formar un polímero de alto peso molecular (MW) que puede mejorar la efectividad del adhesivo de tejido. La actividad trombina requerida puede originarse o bien del tejido (la superficie de una herida) para adherirse, o bien agregarse en la forma de una solución que contiene trombina y un ión Ca^{2+} al adhesivo de tejido en el curso del sellamiento. Adhesivos de tejido basados en fibrinógeno se conocen a partir de AT-B-359 653, AT-B-359 652 y AT-B-369 990. Aparte del fibrinógeno y el Factor XIII pueden contener igualmente proteínas adicionales tales como fibronectina y albúmina y, opcionalmente, agentes antibióticos. US5,962,405 (Seelich; Immuno AG) divulga preparaciones de fibrinógenos, estables al almacenamiento, en forma liofilizada o una forma resultante de ultracongelar preparaciones líquidas (congeladas a bajísimas temperaturas), que pueden reconstituirse y licuarse rápidamente en una manera

sencilla para formar soluciones adhesivas de tejido y/o fibrinógeno, listas para usar. Tales preparaciones se comercializan como Sellante de Fibrina Tisseel® por Baxter Healthcare Corporation (CA, USA).

Los parches hemostáticos, tales como los elaborados de colágeno, pueden usarse para sellar tejido y controlar el sangrado en una variedad de intervenciones quirúrgicas. Pueden usarse con una capa de adhesivo de tejido, tal como adhesivo de fibrina. Alternativamente, se dispone de parches hemostáticos hechos de una esponja de colágeno recubierta con trombina y fibrinógeno, tales como TachoComb® o TachoSil® (Nycomed).

Los sellantes de fibrina y los parches hemostáticos permiten una hemostasia segura, excelente adherencia del sello a las áreas de la herida y/o el tejido, alta resistencia de las adhesiones y/o sellamientos de heridas, completa capacidad de reabsorción del adhesivo en el curso del proceso de cicatrización, y pueden tener propiedades de promoción de la cicatrización. No obstante, usualmente es necesario mantener partes selladas de tejido en la posición deseada durante varios minutos para garantizar que el sellante de fibrina se adhiera firmemente al tejido circundante. Compuestos que mejoran la formación del coágulo de fibrina y/o refuerzan la estructura del coágulo de fibrina podrían mejorar los sellantes de fibrina y los parches hemostáticos. Por ejemplo, un coágulo reforzado sería menos propenso a fibrinólisis y sería más estable y más duradero.

La enumeración o discusión de un documento publicado del arte previo en esta especificación no debe tomarse como un reconocimiento de que el documento es parte del estado del arte o constituye conocimiento general común.

SUMARIO LA INVENCION

En un primer aspecto la presente invención provee una preparación que contiene fibrinógeno y un polisacárido sulfatado como una composición de un solo componente o como un kit de partes que comprenden fibrinógeno y polisacárido sulfatado como componentes separados.

En un segundo aspecto la presente invención provee una estructura en forma de coágulo de fibrina obtenible por un proceso que comprende los pasos de:

- (a) proveer una preparación de la presente invención como una solución,
- (b) proveer una solución que contiene un catión como un componente separado, conteniendo opcionalmente trombina, o como una solución junto con el componente polisacárido sulfatado de la presente invención, que contiene opcionalmente trombina,
- (c) proveer opcionalmente una solución de trombina, y
- (d) mezclar (a) y (b) y, opcionalmente, (c) simultánea o subsiguientemente en cualquier orden, de manera que se obtenga una estructura en forma de coágulo de fibrina.

En un tercer aspecto la presente invención provee un parche hemostático que contiene

- (1) un excipiente, y
- (2) por lo menos un agente hemostático el cual es un polisacárido sulfatado, en donde, si el excipiente es un polisacárido sulfatado, no debe ser el mismo polisacárido sulfatado que el agente hemostático.

En un cuarto aspecto la presente invención provee un sistema de jeringa de dos componentes que contiene YA SEA

- (a) la composición de un solo componente de la reivindicación 1 en el primer

cilindro, y

- (b) una preparación que contiene un catión, opcionalmente junto con trombina, en el segundo cilindro;

O

- (a') el polisacárido sulfatado separado de la reivindicación 1 y una preparación que contiene un catión, opcionalmente junto con trombina en el primer cilindro, y
- (b') una preparación de fibrinógeno en el segundo cilindro.

En un quinto aspecto la presente invención provee el uso de una preparación de la presente invención, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la presente invención o un parche de la presente invención para mejorar la hemostasia.

En un sexto aspecto la presente invención provee el uso de una preparación de la presente invención, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la presente invención o un parche de la presente invención para cicatrización.

En un séptimo aspecto la presente invención provee el uso de una preparación de la presente invención, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la presente invención o un parche de la presente invención para uso como un sistema de aplicación de un medicamento.

En un octavo aspecto la presente invención provee un método de sellamiento de tejido o adhesión de tejido, método que comprende aplicar en una superficie de una herida una preparación de la presente invención, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la presente invención o un parche de la presente invención.

33

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE INCORPORACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

En un primer aspecto la presente invención provee una preparación que contiene fibrinógeno y un polisacárido sulfatado como una composición de un solo componente o como un kit de partes que contienen fibrinógeno y polisacárido sulfatado como componentes separados.

Las preparaciones de fibrinógenos son bien conocidas en el arte previo. Por lo general, la preparación de fibrinógeno es una preparación liofilizada o una solución congelada. Preparaciones apropiadas pueden elaborarse como se describe en US 5,962,405, la cual divulga sustancias para incrementar la solubilidad del fibrinógeno, bajar la temperatura de licuefacción de fibrinógeno ultracongelado concentrado y/o soluciones de adhesivo de tejido, así como su viscosidad a temperatura ambiente. Tales sustancias incluyen compuestos de benceno, piridina, piperidina, pirimidina, morfolina, pirrol, imidazol, pirazol, furano tiazol, purina o vitaminas, bases nucleicas, nucleósidos o nucleótidos, preferiblemente en la cantidad de 0.03 mmol a 3 mmol, muy preferiblemente en una cantidad de 0.07 mmol a 1.4 mmol, por g de fibrinógeno. Entre estas sustancias se encuentran, por ejemplo, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico (vitamina B), ácido p-aminosalicílico, ácido hidroxibenzoico, fenilalanina hidroxisalicílica, procaína, niacina, niacinamida, ácido picolínico, vitamina B₆ (piridoxina), hidroxipiridinas, ácido piridinadicarboxílico, ácido piridinasulfónico, éster de ácido piperidinacarboxílico, pirimidina, ácido barbitúrico, uracilo, uridina, fosfato de uridina, timina, citosina, citidina, hidroxipirimidina, tiamina (vitamina B₁), morfolina, pirrolidona, imidazol, histidina, hidantoína, ácido pirazol dicarboxílico, fenazona, adenosina, fosfato de adenosina, inosina, fosfato de guanosina, ácido α -furoico (ácido furan-2-carboxílico), ácido ascórbico (vitamina C) y xantosina. Sustancias particularmente preferidas son histidina y niacinamida. Otros componentes que son de utilidad en la solución de adhesivo de tejido, tales como los discutidos en

36

relación con el primer aspecto de la invención, pueden incluirse en la preparación de fibrinógeno.

Si la preparación de fibrinógeno es liofilizada, tiene que reconstituirse. Esto se consigue generalmente agregando agua, por lo general agua para inyección, o una solución. La solución puede proporcionar solutos útiles tales como aprotinina, la cual es un inhibidor de fibrinólisis. Calentar y/o sacudir o agitar pueden aplicarse para mejorar la reconstitución de la solución de adhesivo de tejido. En el caso en el que la preparación de fibrinógeno se congela, es normal calentar la preparación para descongelarla, luego de lo cual se convierte en la solución de adhesivo de tejido. Sin embargo, puede agregarse material adicional a la preparación de fibrinógeno durante o después de la descongelación.

Soluciones de fibrinógeno y métodos apropiados de elaborarlas se describen en US 5,962,405. Las soluciones de fibrinógeno, listas para usar, contienen generalmente 60-120 mg de fibrinógeno por ml. El componente fibrinógeno puede contener opcionalmente además el Factor XIII, y opcionalmente fibronectina o pequeñas cantidades de plasminógeno, que pueden ser ventajosas en el curso de la cicatrización. Opcionalmente pueden incluirse además un inhibidor de activador de plasminógeno y un inhibidor de plasmina, tales como aprotinina, inhibidor de α_2 -plasmina, α_2 -macroglobulina y similares. Generalmente, estos componentes se incluyen opcionalmente en la solución de fibrinógeno. Por lo general, las soluciones de fibrinógeno no contienen iones de calcio libres, ya que éstos podrían causar la activación de trazas residuales de protrombina y, por consiguiente, coagulación prematura, indeseada. Normalmente, se incluye un agente quelante de calcio en las soluciones de adhesivo de tejido para acomplejar iones de calcio residuales. Apropiadamente, se incluye citrato como tal agente en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, tal como citrato tri-sódico. En consecuencia, la solución de fibrinógeno, lista para usar, contiene generalmente 70-120 mg de fibrinógeno, opcionalmente 0.5-50 U de Factor XIII, opcionalmente 0.5 a 15 mg de

37

fibronectina, 0 a 150 μ g de plasminógeno y 0 a 20.000 KIU de aprotinina, preferiblemente 1.000 a 15.000 KIU de aprotinina, por ml. Una solución ejemplar de adhesivo de tejido es la solución proteínica selladora del sellante de fibrina Tisseel® (Baxter Healthcare Corporation, CA), que contiene 67-106 mg/ml de fibrinógeno humano, 2250-3750 KIU/ml de inhibidor de fibrinólisis aprotinina, albúmina humana, 25 mmol/l de citrato tri-sódico, histidina, niacinamida, polisorbato 80 y agua para inyección.

El término "polisacárido", tal como se emplea en esta especificación, se refiere a un polímero que comprende una pluralidad (es decir, dos o más) de residuos de sacáridos enlazados covalentemente. Los enlaces pueden ser naturales o no naturales. Los enlaces naturales incluyen, por ejemplo, enlaces glicosídicos, mientras que los enlaces no naturales pueden incluir, por ejemplo, fracciones enlazantes éster, amida, u oxima. Los polisacáridos pueden tener cualquiera de un amplio rango de valores de peso molecular (MW) medio, pero generalmente son de por lo menos alrededor de 300 daltons. Por ejemplo, los polisacáridos pueden tener pesos moleculares de por lo menos alrededor de 500, 1.000, 2.000, 4.000, 6.000, 8.000, 10.000, 20.000, 30.000, 50.000, 100.000, 500.000 daltons o incluso mayores. El peso molecular de un polisacárido puede determinarse mediante cromatografía con exclusión de tamaño de alta resolución. Los polisacáridos pueden tener estructuras de cadena recta o ramificada. Los polisacáridos pueden incluir fragmentos de polisacáridos generados por degradación (v.g., hidrólisis) de polisacáridos más grandes. La degradación puede lograrse por cualquiera de una variedad de medios conocidos por los expertos en el arte, incluyendo el tratamiento de polisacáridos con un ácido, una base, calor, o enzimas para proporcionar polisacáridos degradados. Los polisacáridos pueden alterarse químicamente y pueden tener modificaciones, incluyendo pero no limitadas a, sulfatación, polisulfatación, esterificación, y metilación.

En principio, cualquier grupo hidroxilo libre en un componente monosacárido de un

polisacárido puede modificarse por sulfatación para producir un polisacárido sulfatado para uso potencial en la práctica de la invención. Por ejemplo, tales polisacáridos sulfatados pueden incluir sin limitación mucopolisacáridos sulfatados (D-glucosamina y residuos de ácido D-glucurónico), curdlan (éter carboximetílico, sulfato de hidrógeno, curdlan carboximetilado) (Sigma-Aldrich), esquizofilano sulfatado (Itoh et al. (1990) *Int. J. Immunopharmacol.* 12:225-223; Hirata et al. (1994) *Pharm. Bull.* 17:739-741), glicosaminoglucanos sulfatados, complejo polisacárido sulfatado-péptidoglucano, alquil malto-oligosacárido sulfatado (Katsuraya et al. (1994) *Carbohydr Res.* 260:51-61), sulfato de amilopectina, N-acetil-heparina (NAH) (Sigma-Aldrich), heparina N-acetil-de-O-sulfatada (NA-de-O-SH) (Sigma-Aldrich), heparina de-N-sulfatada (De-NSH) (Sigma-Aldrich), y heparina de-N-sulfatada-acetilada (De-NSAH) (Sigma-Aldrich).

Como una clase, los polisacáridos sulfatados se caracterizan por un gran número de actividades biológicas con perfiles de tolerabilidad a menudo favorables en animales y humanos. Estas moléculas polianiónicas se derivan con frecuencia de tejidos vegetales y animales y abarcan un amplio rango de subclases que incluyen heparinas, glicosaminoglucanos, fucoidanos, carrageninas, pentosán polisulfatos, y dermatán o dextrán sulfatos (Toida et al. (2003) *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* 15:29-46). Polisacáridos sulfatados de menor peso molecular, menos heterogéneos, y químicamente sintetizados, se han divulgado y han alcanzado varias fases de desarrollo de medicamentos (Sinay (1999) *Nature* 398:377-378; Orgueira et al. (2003) *Chemistry* 9:140-169; Williams et al. (1998) *Gen. Pharmacol.* 30:337-341).

Apropiadamente, la preparación contiene 0.01 µg a 5000 µg de polisacárido sulfatado por cada mg de fibrinógeno. Típicamente, la preparación contiene 0.01, 0.02, 0.05, 0.10, 0.15, 0.25, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 o 300 µg de polisacárido sulfatado por cada mg de fibrinógeno.

En un segundo aspecto la presente invención provee una estructura en forma de coágulo de fibrina, obtenible por un proceso que comprende los pasos de

- (a) proveer una preparación de la presente invención como una solución,
- (b) proveer una solución que contiene un catión como un componente separado, que contiene opcionalmente trombina, o como una solución junto con el componente polisacárido sulfatado de la presente invención, que contiene opcionalmente trombina,
- (c) opcionalmente proveer una solución de trombina, y
- (d) mezclar (a) y (b) y, opcionalmente, (c) o simultánea o subsiguientemente en cualquier orden, de manera que se obtenga una estructura en forma de coágulo de fibrina.

El catión es por lo menos divalente, preferiblemente del grupo conformado por calcio, magnesio, bario y estroncio, muy preferiblemente calcio, v.g. CaCl_2 .

Una estructura en forma de coágulo de fibrina puede obtenerse mezclando (simultánea o subsiguientemente en cualquier orden) una solución de fibrinógeno, una solución de polisacárido sulfatado, una solución que contenga un catión, v.g. un ión de calcio, opcionalmente junto con una solución de trombina, de manera que se forme una estructura en forma de coágulo de fibrina. Una estructura en forma de coágulo de fibrina puede obtenerse asimismo mezclando (simultánea o subsiguientemente en cualquier orden) una solución que contiene fibrinógeno y un polisacárido sulfatado, una solución que contiene un catión, v.g. un ión de calcio, opcionalmente junto con una solución de trombina, de manera que se forme una estructura en forma de coágulo de fibrina.

Una estructura en forma de coágulo de fibrina puede obtenerse además mezclando (simultánea o subsiguientemente en cualquier orden) una solución de fibrinógeno, un polisacárido sulfatado y una solución que contiene un catión, v.g.

un ión de calcio, opcionalmente junto con una solución de trombina, de manera que se forme una estructura en forma de coágulo de fibrina.

Una estructura en forma de coágulo de fibrina puede obtenerse igualmente mezclando (simultánea o subsiguientemente en cualquier orden) una solución de fibrinógeno, una solución de polisacárido sulfatado, o bien como soluciones separadas o bien como una sola solución, y una solución que contiene trombina y un catión, v.g. calcio, de manera que se forme una estructura en forma de coágulo de fibrina.

La trombina puede proveerse como una preparación liofilizada o una solución congelada. Una preparación liofilizada puede reconstituirse agregando agua o una solución, con o sin calentar y/o sacudir/agitar. Normalmente, iones de calcio en la forma de una sal fisiológicamente aceptable se incluyen en el liofilizado, o se incluyen en la solución para reconstituir la preparación de trombina. Normalmente, una solución congelada se descongela para proporcionar la solución de trombina, aunque pueden agregarse sustancias adicionales tales como CaCl_2 durante o después del descongelamiento.

Normalmente, la solución de trombina contiene iones de calcio, convenientemente CaCl_2 , preferiblemente en una concentración de 36-44 $\mu\text{mol/mL}$.

La solución de trombina que contiene la actividad trombina requerida puede originarse del tejido (superficie de una herida) que se va a sellar, o puede agregarse exógenamente. Soluciones de trombina exógenas apropiadas son conocidas en el arte. La concentración óptima de trombina de una solución de trombina usada para formar un sellante de fibrina depende de la indicación clínica, pero normalmente varía de 1 a 1000 IU/ml. La actividad trombina de una solución que contiene trombina se compara actualmente contra el segundo estándar internacional, que tiene por definición 110 IU/ampolla (Whitton *et al*, *Thromb*

Haemost 2005; 93: 261-6). Se dispone de varios ensayos para analizar la actividad trombina, incluyendo pruebas cromógenas y basadas en coagulación (Gaffney and Edgell, *Thromb Haemost* 1995; 74: 900-3). Con el fin de lograr una hemostasia rápida, se utilizan altas concentraciones de trombina que llevan a una coagulación prácticamente instantánea. Ejemplos son la solución de trombina del sellante de fibrina Tisseel® (Baxter Healthcare Corporation, CA), que contiene 400-625 IU/ml de trombina humana y la solución de trombina del sellante de fibrina Quixil® y Evicel® (Omrix) con 1000 IU/ml de actividad de la trombina humana. Si la intención es emplear el sellante de fibrina como un adhesivo (v.g. en cirugía cosmética o reconstructiva), se utilizan concentraciones menores de trombina con el fin de dejar al cirujano más tiempo para manipulaciones antes de que ocurra coagulación. Para tales indicaciones, se encuentra en el mercado en muchos países una variante de un sellante de fibrina que contiene 4 IU/ml de trombina. Sellantes de fibrina con concentraciones de trombina mucho menores (menos de 1 IU/ml) no han sido factibles en el pasado, porque el tiempo de coagulación sería demasiado prolongado. No obstante, donde se incluye un polisacárido sulfatado de acuerdo con el primer aspecto de la invención, puede ser viable usar una solución de trombina que tenga una baja concentración de trombina, tal como 1 IU/ml. Soluciones de trombina y métodos de elaborarlas se divulgan en US 5,714,370 (Eibl and Linnau; Immuno AG). En el método del primer aspecto de la invención, los iones de calcio se proveen normalmente en la solución de trombina. Por lo general los iones de calcio se proveen como CaCl_2 , pero podrían utilizarse otras sales de calcio solubles y fisiológicamente compatibles, tales como lactato de calcio y/o gluconato de calcio, aparte de, o como una alternativa al CaCl_2 . La concentración de calcio en la solución de trombina es normalmente alrededor de 40 mM. Por ejemplo, el sellante de fibrina Tisseel® (Baxter Healthcare Corporation, CA) contiene 36-44 mM CaCl_2 . Soluciones de trombina y soluciones de adhesivo de tejido se calientan normalmente antes de mezclar, por lo general a 37°C.

Una preparación de la presente invención puede emplearse como una preparación tópica. Por "preparación tópica" se da a entender que una estructura en forma de coágulo de fibrina se forma en un sitio particular en un sujeto, normalmente un tejido o superficie de una herida. Para lograr esto, se mezclan en el sitio tópico o bien una solución que contiene fibrinógeno y polisacárido sulfatado en la presencia de un catión, v.g. calcio, y opcionalmente una solución de trombina, o bien se mezclan externamente y luego se introducen al sitio tópico antes de que se complete la formación de un coágulo. Un ejemplo del último es cuando el coágulo de fibrina se usa como adhesivo para adherir un material tipo hoja auto-soportante de fibrina entrecruzada a un sitio para impedir o reducir la formación de adhesiones posquirúrgicas, como en WO 96/22115 (Baxter International Healthcare, IL). El coágulo tiene que formarse completamente antes de que el material tipo hoja se introduzca al sitio tópico, o el material no se adherirá al sitio. Un coágulo formado *in situ* por el método del primer aspecto de la invención podría usarse como auxiliar a la hemostasia en cirugías que implican una derivación cardiopulmonar y tratamiento de lesiones del bazo debidas a trauma contundente o penetrante al abdomen, o como auxiliar en la sutura de colostomía.

La estructura en forma de coágulo de fibrina puede usarse, por ejemplo, como sustrato para el cultivo de células adherentes, particularmente células de mamífero, para aumentar la hemostasia o para adhesión o sellamiento de tejido.

En un tercer aspecto la presente invención provee un parche hemostático que contiene

- (1) un excipiente, y
- (2) por lo menos un agente hemostático el cual es un polisacárido sulfatado, en donde, si el excipiente es un polisacárido sulfatado, éste no es el mismo polisacárido sulfatado que el agente hemostático.

El excipiente es un material biocompatible tal como v.g. uno seleccionado del grupo conformado por colágeno, gelatina, fibrinógeno, fibrina y un polisacárido, o derivados o mezclas de los anteriores.

Preferiblemente se utiliza colágeno o un derivado del mismo.

Los polisacáridos incluyen por ejemplo celulosa y sus derivados, tales como v.g. metilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa oxidada, quitina, quitosana, condroitina, ácido hialurónico, almidón, etc.

El término "derivado" incluye sustancias que se modifican química o físicamente, v.g. mediante tratamiento térmico.

Preferiblemente el polisacárido sulfatado está presente en una cantidad de desde 20 ng a 3 mg por cada cm² de superficie activa del parche hemostático.

El polisacárido sulfatado puede estar presente en la superficie activa del parche hemostático o distribuirse en una matriz del parche hemostático.

El parche puede contener además trombina y fibrinógeno en una superficie activa del parche hemostático.

Por "parche hemostático" se da a entender un excipiente que comprende opcionalmente uno o más agentes hemostáticos que, cuando se aplica a la superficie de una herida, promueve la hemostasia. De acuerdo con la presente invención, el parche hemostático incluye un agente hemostático que es un polisacárido sulfatado. Por "agente hemostático" se da a entender un agente que puede promover hemostasia, por ejemplo un agente antifibrinolítico, o agente promotor de coágulos. Normalmente el excipiente es sólido, pero alternativamente puede ser un gel. Excipientes apropiados se describen en US 6,733,774 B2

(Stimmeder; Nycomed Pharma AS) y US 7,399,483 B2 (Stimmeder; Nycomed Pharma AS) e incluyen esponjas de colágeno, y excipientes elaborados de un polímero biodegradable tal como ácido polihialurónico, polihidroxiácido, v.g. ácido láctico, ácido glucólico, ácido hidroxibutanoico, una celulosa o gelatina. Normalmente, tales excipientes son flexibles, tienen una densidad de 1-10 mg/cm³ y un módulo de elasticidad de 5-100 N/cm². Excipientes particularmente preferidos se degradan enzimáticamente en alrededor de 4 a 6 meses después de la aplicación, evitando la necesidad de retiro quirúrgico. Normalmente, el excipiente está en la forma de una fibra, incluyendo microfibras, una tela, una espuma o un gel. El excipiente puede ser un polisacárido sulfatado, tal como celulosa sulfatada. No obstante, puede ser el mismo polisacárido sulfatado que el agente hemostático, el cual es un polisacárido sulfatado. Apropiadamente, de acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención, si el excipiente contiene un polisacárido sulfatado, éste no es el mismo polisacárido sulfatado que el agente hemostático.

La preparación de un excipiente recubierto puede consistir esencialmente de la preparación de una suspensión de los ingredientes activos, una distribución uniforme de la suspensión en el excipiente, secamiento del excipiente recubierto a una composición sólida o gel/fijación de los ingredientes activos al excipiente. Normalmente la suspensión contiene partículas que tienen un diámetro medio de 25-100µm. Suspensiones de polisacáridos sulfatados se preparan por lo general en disolventes orgánicos. Un método de distribuir uniformemente una suspensión en un excipiente se divulga en US 5,942,278 (Hagedorn *et al.*, Nycomed Arzneimittel GmbH, DE). Un método de recubrir un excipiente con fibrinógeno y trombina se divulga en US 6,733,774 B2. Estos métodos podrían adaptarse fácilmente por la persona experta para obtener un parche hemostático que contiene un polisacárido sulfatado.

Alternativamente, puede llevarse a cabo enlazamiento de polisacáridos sulfatados a las fibras de un parche hemostático, tal como una hoja de celulosa oxidada. Medios de realizar este enlazamiento covalente son bien conocidos en el arte. Por ejemplo, US 2004/0101546 (Gorman and Pendharkar) describe el enlazamiento covalente de agentes hemostáticos a un parche de celulosa, modificada con aldehído, oxidada.

Como una alternativa, o además de recubrir la superficie del parche hemostático, el polisacárido sulfatado puede distribuirse a todo lo largo del parche hemostático. Por ejemplo, un excipiente sólido podría impregnarse en una solución del polisacárido sulfatado y, posteriormente, secarse. Alternativamente, una solución o suspensión del polisacárido sulfatado podría combinarse con una solución de un monómero, que se polimeriza entonces para formar el excipiente sólido con el polisacárido sulfatado distribuido completamente de manera uniforme. Por ejemplo, un polisacárido sulfatado podría disolverse junto con un colágeno soluble en ácido a pH 2-3. Luego de la neutralización, se forma un gel de colágeno elaborado de una red de fibras de colágeno, que contiene el polisacárido sulfatado en la fase líquida del gel. Luego de la ultra-congelación del gel de colágeno, se obtiene un parche hemostático que incluye una almohadilla de colágeno esponjoso que contiene polisacáridos sulfatados distribuidos uniformemente dentro de la almohadilla. La preparación de un monómero de colágeno soluble en ácido, y su precipitación con un pH neutro y liofilización se describen en US 6,773,699 (Tissue Adhesive Technologies, Inc). Membranas de colágeno se reseñan en Bunyaratavej P and Wang HL (2001) J. Periodontol. 72:215-29.

Un excipiente alternativo es el material tipo hoja auto-soportante de fibrina entrecruzada, divulgado en WO96/22115 (Delmotte and Krack; Baxter International Healthcare, IL). Normalmente, tal excipiente se utiliza como una barrera bio-mecánica en el tratamiento de lesiones traumáticas internas, particularmente para la prevención de la formación de adhesiones como una complicación pos-

operatoria. Cuando el excipiente contiene un polisacárido sulfatado de acuerdo con noveno aspecto de la invención, puede tener propiedades hemostáticas.

La presencia del polisacárido sulfatado incrementa la efectividad del parche hemostático en hemostasia. Como se describe en esta especificación, los polisacáridos sulfatados promueven la generación de fibrina y, por consiguiente, pueden promover la formación de coágulos en una superficie de una herida. El fibrinógeno y la trombina pueden estar disponibles en la superficie de una herida, o pueden agregarse exógenamente. Apropiadamente, el polisacárido sulfatado está presente en una cantidad que afecta la formación de un coágulo de fibrina promoviendo la generación de fibrina mediada por trombina. El parche hemostático es más efectivo en promover hemostasia que un parche hemostático que carece del polisacárido sulfatado, pero de composición similar, por lo demás. La efectividad del parche hemostático en hemostasia puede examinarse en relación con heridas experimentales en animales, tales como de acuerdo con las pruebas descritas en US 6,733,774 B2. Por ejemplo, 48 horas luego de la incisión y punción del bazo o resección de la punta del lóbulo hepático superior en perros, puede realizarse necropsia y buscarse evidencia de hemorragia secundaria mediante observación general y examen histológico. Un parche hemostático puede aplicarse a una lesión experimental del bazo en cerdos, y medirse el tiempo hasta la cesación de la hemorragia.

Normalmente, el polisacárido sulfatado está presente en la superficie activa del parche hemostático, por lo general en una cantidad de desde 20 ng a 3 mg/cm², generalmente desde 0.2 a 300 µg/cm², por ejemplo desde 3 a 300 µg/cm². Por ejemplo, el excipiente puede recubrirse con el polisacárido sulfatado. Por lo general, el polisacárido sulfatado está en forma sólida y se distribuye uniformemente y se fija sobre el excipiente.

Alternativamente, el polisacárido sulfatado se distribuye en la matriz del parche

hemostático, por lo general en una cantidad de desde 20 ng a 3 mg por cada cm^2 de la superficie activa del parche hemostático, generalmente desde 0.2 a 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, por ejemplo desde 3 a 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. La "matriz" del parche hemostático es la parte o partes del excipiente que terminan en una superficie activa. Si la matriz tiene una profundidad de 1 cm, el polisacárido sulfatado está generalmente presente en una cantidad de desde 20 ng/cm^3 a 3 mg/cm^3 de la matriz. Si la matriz tiene una profundidad de 1 mm, el polisacárido sulfatado está normalmente presente en una cantidad de desde 200 ng/cm^3 a 30 mg/cm^3 de la matriz.

Se entenderá que el polisacárido sulfatado puede distribuirse en la matriz del parche hemostático, y estar igualmente presente en la superficie activa. En ese caso, el polisacárido sulfatado combinado en la superficie activa y en la matriz es normalmente desde 20 ng a 3 mg por cada cm^2 de la superficie activa, y por lo general desde 0.2 a 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, por ejemplo desde 3 a 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

El parche hemostático puede no contener agentes que promuevan hemostasia distintos del polisacárido sulfatado. Alternativamente, puede contener uno o más de otros agentes activos, por ejemplo agentes antifibrinolíticos, o agentes que promueven la coagulación. En una incorporación preferida, una superficie activa del parche hemostático contiene además trombina y fibrinógeno. Apropiadamente, la trombina está presente en una cantidad de 1.0-5.5 IU/cm^2 , preferiblemente alrededor de 2.0 IU/cm^2 , y el fibrinógeno está presente en una cantidad de 2-10 mg/cm^2 , preferiblemente 4.3-6.7 mg/cm^2 . Un método para elaborar un parche hemostático que contiene trombina y fibrinógeno se divulga en US 6,733,774 B2.

En un aspecto adicional la presente invención provee un método de sellar tejido o adherir tejido, método que comprende aplicar en una superficie de una herida un parche hemostático de acuerdo con el tercer aspecto de la invención.

En un aspecto adicional la presente invención provee un método de obtener hemostasia, método que comprende aplicar en un área de derrame de sangre un parche hemostático de acuerdo con el tercer aspecto de la invención.

El parche hemostático de la presente invención es útil para hemostasia, adhesión de tejido y sellamiento de tejido, en particular en intervención quirúrgica en el sistema gastrointestinal, tal como el esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, recto, u órganos parenquimatosos, tales como hígado, bazo, páncreas, riñones, pulmones, glándulas suprarrenales, tiroides y ganglios linfáticos, cirugía cardiovascular, cirugía torácica incluyendo cirugía en la tráquea, bronquios o pulmones, intervenciones quirúrgicas en el área del oído, nariz y garganta (ENT – *ear, nose and throat*) incluyendo la cirugía dental, ginecológica, urológica, ósea (v.g. resección de la sustancia esponjosa), y cirugía de emergencia, cirugía neurológica, fístulas linfáticas, biliares y cerebroespinales (CSF – *cerebrospinal fistulae*), y fugas de aire durante la cirugía torácica y pulmonar. En consecuencia, la presente invención se refiere igualmente al uso del parche hemostático del noveno aspecto de la invención para los propósitos ya mencionados. Además, el parche hemostático puede ser sustancialmente hermético a líquidos, haciéndolo sumamente útil en cirugía de órganos con muy alto grado de hemorragia, tales como el hígado y el bazo, y para cirugía, v.g., en el canal gastrointestinal. El parche hemostático de la presente invención tiene que aplicarse normalmente cuando la hemorragia no puede controlarse con métodos convencionales o cuando estos métodos producirían resultados desfavorables.

En un aspecto adicional la presente invención provee un método de fabricar un parche hemostático de acuerdo con la presente invención, método que comprende recubrir un excipiente con un polisacárido sulfatado y/o distribuir un polisacárido sulfatado en un excipiente. Métodos apropiados se describen más arriba.

En un cuarto aspecto la presente invención provee un sistema de jeringa de dos componentes, los cuales contienen YA SEA

(a) La composición de un solo componente de la reivindicación 1 en el primer cilindro, y

(b) una preparación que contiene un catión, opcionalmente junto con trombina, en el segundo cilindro;

O

(a') el polisacárido sulfatado separado de la reivindicación 1 y una preparación que contiene un catión, opcionalmente junto con trombina en el primer cilindro, y

(b') una preparación de fibrinógeno en el segundo cilindro.

En otro aspecto la presente invención provee una jeringa que contiene una solución de trombina en un cilindro, una solución que contiene fibrinógeno en un segundo cilindro y una solución de polisacárido sulfatado en un tercer cilindro y iones de calcio ya sea en la trombina o en la solución de polisacárido sulfatado.

En un quinto aspecto la presente invención provee el uso de una preparación de la presente invención, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la presente invención o un parche de la presente invención para mejorar la hemostasia.

En un sexto aspecto la presente invención provee el uso de una preparación de la presente invención, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la presente invención o un parche de la presente invención para cicatrización.

En un séptimo aspecto la presente invención provee el uso de una preparación de la presente invención, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la presente invención o un parche de la presente invención para uso como un sistema de aplicación de un medicamento.

En un octavo aspecto la presente invención provee un método de sellar tejido o adherir tejido, método que comprende aplicar en una superficie de una herida una preparación de la presente invención, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la presente invención o un parche de la presente invención

En otro aspecto la presente invención provee una superficie *in vitro* recubierta con un coágulo formado *in vitro* de acuerdo con el método de la presente invención. La superficie *in vitro* puede usarse como un sustrato para el cultivo de células adherentes, particularmente células de mamífero.

US 2006/134093 (Ronfard; DFB Pharmaceuticals Inc, US) divulga soportes celulares de fibrina para cultivos de células formados por la mezcla de fibrinógeno y trombina. Los soportes celulares de fibrina pueden usarse para preparar un cultivo de células tales como queratinocitos, recuperar el cultivo en la forma de un tejido reconstituido, y transportar el mismo. El tejido reconstituido es particularmente apropiado para uso en un injerto de piel. El coágulo y la superficie *in vitro* de los aspectos séptimo y octavo de la invención pueden usarse como se divulga en US 2006/134093. Superficies apropiadas pueden constar de una membrana sintética hecha de uno o más de los siguientes materiales (poliéster, PTFE o poliuretano); de uno o más polímeros biodegradables (v.g., ácido hialurónico, ácido poliláctico o colágeno); o un apósito de gaza con silicona o vaselina, o cualquier otro material apropiado para vendar heridas.

En cualquiera de los aspectos de la invención, se prefiere que el polisacárido sulfatado sea un polisacárido sulfatado no-anticoagulante (NASP – *non-anticoagulant sulfated polysaccharide*). "NASP", tal como se emplea en esta especificación, se refiere a un polisacárido sulfatado que exhibe actividad anticoagulante en un ensayo de coagulación con tiempo de protrombina diluida (dPT - *dilute prothrombin time*) o tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT - *activated partial thromboplastin time*) que es no más de un tercio y,

51

preferiblemente, menos de un décimo, la actividad anticoagulante molar (aumento estadísticamente significativo en el tiempo de coagulación) de heparina no fraccionada (rango de MW 8.000 a 30.000; media 18.000 daltons). Los NASPs pueden purificarse y/o modificarse a partir de fuentes naturales (v.g. algas pardas, corteza de árbol, tejido animal) o pueden sintetizarse *de novo* y pueden variar en el peso molecular desde 100 daltons a 1.000.000 daltons. Una tendencia reducida hacia un efecto anti-coagulante *in vivo*, comparado con polisacáridos sulfatados que no son NASPs, es deseable como una medida precautelar, ya que así se minimiza cualquier riesgo de un efecto anti-coagulante para un paciente. En cualquier caso, los sellantes de fibrina y los parches hemostáticos están previstos únicamente para uso tópico, y por lo tanto la fuga del polisacárido sulfatado en el sistema sanguíneo debe ser gradual, minimizando cualesquiera efectos anti-coagulantes indeseados. Por consiguiente, pueden usarse polisacáridos sulfatados que tengan efectos anti-coagulantes, particularmente en concentraciones bajas.

Los NASPs son "no-anticoagulantes," en el sentido de que no incrementan significativamente los tiempos de coagulación en el rango de las concentraciones estudiadas. Los polisacáridos sulfatados con actividad potencial NASP incluyen, pero no se limitan a, glicosaminoglucanos (GAGs), moléculas tipo heparina incluyendo N-acetilheparina (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo.) y heparina N-desulfatada (Sigma-Aldrich), sulfatoides, oligosacáridos polisulfatados (Karst et al. (2003) Curr. Med. Chem. 10:1993-2031; Kuzmann et al. (2004) Pharmazie. 59:344-348), sulfatos de condroitina (Sigma-Aldrich), dermatán sulfato (Celsus Laboratories Cincinnati, Ohio), fucoidán (Sigma-Aldrich), pentosán polisulfato (PPS) (Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Raritan, N.J.), sulfatos de fucopiranona (Katzman et al. (1973) J. Biol. Chem. 248:50-55), y sulfatoides novedosos tales como GM1474 (Williams et al. (1998) General Pharmacology 30:337) y SR 80258A (Burg et al. (1997) Laboratory Investigation 76:505), y heparinoides novedosos, y sus análogos. Los NASPs pueden purificarse y/o modificarse a partir de fuentes

naturales (v.g. algas pardas, corteza de árbol, tejido animal) o pueden sintetizarse *de novo* y pueden variar en peso molecular desde 100 daltons a 1.000.000 daltons. Compuestos adicionales con actividad potencial NASP incluyen heparina oxidada con periodato (POH - *periodate-oxidized heparin*) (Neoparin, Inc., San Leandro, Calif.), laminarina sulfatada químicamente (CSL - *chemically sulfated laminarin*) (Sigma-Aldrich), ácido algínico sulfatado químicamente (CSAA - *chemically sulfated alginic acid*) (Sigma-Aldrich), pectina sulfatada químicamente (CSP - *chemically sulfated pectin*) (Sigma-Aldrich), dextrán sulfato (DXS - *dextran sulfate*) (Sigma-Aldrich), oligosacáridos derivados de heparina (HDO - *heparin-derived oligosaccharides*) (Neoparin, Inc., San Leandro, Calif.).

NASPs preferidos son fucoidán y pentosán polisulfato. El fucoidano es un polisacárido compuesto en gran medida de ésteres sulfatados de fucosa, con un grado variable de ramificación. Los enlaces pueden ser predominantemente enlaces $\alpha(1\rightarrow2)$ o $\alpha(1\rightarrow3)$. Igualmente, pueden estar presentes enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$. Los ésteres de fucosa son predominantemente sulfatados en la posición 4 y/o 2 y/o 3. Dominan las fucosas monosulfatadas, aunque puede estar presente también fucosa desulfatada. Además de los ésteres de fucosa sulfatada, el fucoidano puede contener igualmente fucosa no sulfatada, D-xilosa, D-galactosa, ácido urónico, ácido glucurónico o combinaciones de más de uno de éstos. F-fucoidano se compone de >95% de ésteres sulfatados de fucosa, mientras que el U-fucoidano es aproximadamente 20% de ácido glucurónico.

La presente invención provee asimismo un método de preparación de un coágulo de fibrina, método que comprende mezclar una solución de adhesivo de tejido que contiene fibrinógeno con una solución de trombina en la presencia de iones de calcio y un polisacárido sulfatado.

En especial, la presencia del polisacárido sulfatado produce un aumento en la opacidad del coágulo de fibrina.

En un aspecto preferido el método es para una preparación tópica de un coágulo de fibrina.

En un aspecto preferido la solución de adhesivo de tejido contiene polisacárido sulfatado, v.g. en una concentración de entre 1.2 µg/ml y 20 mg/ml, tal como entre 0.6 µg/ml y 10mg/ml en una composición formada luego del mezclado de la solución de adhesivo de tejido y la solución de trombina.

En un aspecto preferido, la solución de adhesivo de tejido y la solución de trombina se proveen cada uno en un cilindro separado de jeringa de una jeringa de múltiples cilindros.

La presente invención provee asimismo una preparación de fibrinógeno que contiene un polisacárido sulfatado.

Preferiblemente la preparación de fibrinógeno es una en donde una solución de adhesivo de tejido que contiene la preparación de fibrinógeno es capaz de formar un coágulo de fibrina en no más de 10 minutos a 37°C luego de mezclar con un volumen igual de una solución que contiene 4 IU de trombina y 40 µmol de CaCl₂ por ml.

La preparación de fibrinógeno de la presente invención contiene preferiblemente 0.01 µg a 300 µg de polisacárido sulfatado por cada mg de fibrinógeno.

La presente invención provee además una preparación de trombina que contiene un polisacárido sulfatado.

La preparación de trombina es preferiblemente una en donde una solución de trombina que contiene la preparación de trombina es capaz de hacer que una solución de adhesivo de tejido que contiene 50 mg/ml de fibrinógeno forme un

coágulo de fibrina en no más de 10 minutos a 37 °C luego de mezclar con un volumen igual de la solución de adhesivo de tejido, en donde cualquier solución contiene iones de calcio, preferiblemente la preparación de trombina contiene desde 1.2 ng a 20 mg de polisacárido sulfatado por cada IU de trombina.

En otro aspecto la preparación de fibrinógeno o la preparación de trombina de la presente invención es una preparación liofilizada o una solución congelada.

La presente invención provee igualmente una jeringa que incluye una solución de adhesivo de tejido que contiene la preparación de fibrinógeno de la presente invención en un cilindro.

La jeringa incluye preferiblemente un cilindro adicional que contiene una solución de trombina.

En otro aspecto la presente invención provee una jeringa que contiene una solución de trombina en un cilindro, una solución de adhesivo de tejido en un segundo cilindro y una solución de polisacárido sulfatado en un tercer cilindro.

La presente invención provee además un coágulo formado de acuerdo con el método descrito más arriba.

La presente invención provee igualmente una superficie *in vitro* recubierta con un coágulo formado de acuerdo con el método de la presente invención.

La presente invención provee además

- un método de sellar tejido o adherir tejido, método que comprende aplicar en una superficie de una herida un parche hemostático de acuerdo con la presente invención;
- un método de obtener hemostasia, método que comprende aplicar en un área

SS

de derrame de sangre un parche hemostático de la presente invención,

- un método de fabricar el parche hemostático de la presente invención, método que comprende recubrir un excipiente con un polisacárido sulfatado y/o distribuir un polisacárido sulfatado en un excipiente,
- el uso de un polisacárido sulfatado para proporcionar un función hemostática en un parche hemostático, v.g. un parche como el de la presente invención.

Preferiblemente el polisacárido sulfatado en las preparaciones ya indicadas, en el parche mencionado y para los métodos y usos es un polisacárido sulfatado no anticoagulante (NASP).

Descripción de las FIGURAS:

Figura 1: Turbiedad y apariencia de agregados tipo coágulo, obtenidos con una concentración constante de fibrinógeno (50 mg/ml) y varias concentraciones de fucoïdanos y iones Ca^{2+} .

Figura 2: Ultraestructura de materiales tipo gel, obtenidos de la mezcla de fibrinógeno, fucoïdán/pentosán polisulfato y iones Ca^{2+} . Concentraciones: fibrinógeno, 50 mg/ml; Ca^{2+} , 20 mM; pentosán polisulfato (A), 200 μM ; fucoïdano de bajo peso molecular (LMW) de *A. nodosum* (B), 200 μM ; fucoïdano de *Fucus vesiculosus* (C), 20 μM . La barra representa 5 μm .

Figura 3: Efecto hemostático de una almohadilla (B) de colágeno que contiene fucoïdano de *A. nodosum*/ CaCl_2 , comparada con una almohadilla de colágeno puro (Matristypt® (A) en un modelo de abrasión de la superficie del hígado en conejos heparinizados. Las fotografías se toman 15 minutos después de las aplicaciones de la almohadilla sobre la herida sangrante.

Figura 4: Influencia de fucoidanos sobre la turbiedad durante la formación de un coágulo de fibrina. Concentración durante la formación del coágulo: fibrinógeno (Tisseel VH S/D diluído): 2.5 mg/ml; trombina 0.125 IU/ml. PPS – pentosán polisulfato, 10 µM; FAN - fucoidano *A. nodosum*, LMW: 10 µM, HMW: 0.1 µM; FLJ - fucoidano *Laminaria japonica*, 0.1 µM ; FFV - fucoidano *Fucus vesiculosus*, 1 µM.



Figura 5: Microscopía electrónica de barrido de coágulos de fibrina obtenidos de sellante de fibrina Tisseel VH S/D diluido sin fucoidano agregado (A) y con 1 µM de fucoidano de *Fucus vesiculosus* (B). Concentraciones: fibrinógeno 2.5 mg/ml; trombina 0.125 IU/ml

La presente invención se ilustrará con mayor detalle en los siguientes ejemplos, sin limitarse a ellos.

Ejemplo 1:

Sorpresivamente hemos observado que, con una elevada concentración de fibrinógeno, en la presencia de fucoidanos y iones Ca^{2+} , se forman rápidamente agregados macroscópicamente tipo gel. Todos estos tres compuestos son necesarios para obtener estos agregados auto-ensambladores. La consistencia del material obtenido con una concentración de fibrinógeno de 50 mg/ml cambia desde opalescencia clara a apariencia tipo coágulo con una concentración creciente de fucoidano y iones Ca^{2+} (Figura 1). En los experimentos, 0.5 ml de solución proteínica selladora Tisseel VH S/D con la concentración designada de fucoidano se pone primero en los pocillos de una placa de cultivo de células de 24 pocillos. Se agrega 0.5 ml de una solución de CaCl_2 para alcanzar las concentraciones finales indicadas en Figura 1 y se mezcla rápidamente con la solución de fibrinógeno. Se evalúan la turbiedad y la consistencia de la mezcla obtenida. Con

52

una concentración constante de fibrinógeno de 50 mg/ml, se incrementa la turbiedad de la mezcla a medida que aumenta la concentración de fucoidán o pentosán polisulfato. No obstante, este aumento es fuertemente dependiente de los iones Ca^{2+} . Es baja con una concentración 1 mM Ca^{2+} , pero pronunciada con una concentración de 20 mM Ca^{2+} . Las mezclas obtenidas con las concentraciones altas de fucoidán/pentosán polifosfato y Ca^{2+} son tipo gel y se adhieren a las paredes de las placas de cultivo de células, mientras que las obtenidas con las concentraciones bajas tienen la consistencia de fluidos viscosos. Ambos, el fucoidán/pentosán polisulfato y los iones Ca^{2+} son necesarios en concentraciones más elevadas, con el fin de obtener un material tipo gel. La falta de homogeneidad de la mezcla obtenida con concentraciones más altas de fucoidán/pentosán polisulfato y iones Ca^{2+} puede explicarse por un mezclado deficiente debido a una coagulación demasiado rápida mediante auto-ensamblado y las inclusiones de burbujas de aire.

Ejemplo 2:

La estructura de los materiales tipo gel, obtenidos con las concentraciones máximas de fucoidán/pentosán polisulfato y iones de Ca^{2+} en Ejemplo 1 (parte superior derecha en Figura 1 A, B, y C) se analiza por microscopía electrónica de barrido (SEM - *scanning electron microscopy*). Luego del tiempo de formación del coágulo de 1.5 horas a 37°C, los coágulos se transfieren en una solución de fijación que constaba de 2.5% de glutaraldehído en 0.1 amortiguador de cacodilato a pH 7.3. La relación en peso del coágulo a la solución de fijación es 1:10. Luego de 12 horas a 4°C los coágulos se lavaron 3 veces con 0.1M amortiguador de cacodilato pH 7.3 usando la misma relación en peso como antes. La pos-fijación se lleva a cabo en 0.5% tetróxido de osmio que contenía 1% de ferrocianuro de potasio durante 2 horas. Los coágulos se lavan en agua destilada y se deshidratan con 2.2 dimetoxipropano. Las muestras se transfieren en acetona y se descomponen en nitrógeno líquido. Las muestras se secan químicamente con hexametildisilazano, se montan en soportes ("**stubs**") y se recubren con una

aleación de paladio-oro.

Las imágenes obtenidas se muestran en Figura 2. Es evidente que el novedoso material tipo gel obtenido por la combinación de fibrinógeno, fucoidán/pentosán polisulfato y iones Ca^{2+} tiene una organización muy diferente, comparada con los coágulos de fibrina mostrados en Figura 5A. En el proceso de auto-ensamblado rápido y espontáneo que se inicia al reunir los tres compuestos se forma una estructura tridimensional de vesículas adherentes.

Ejemplo 3:

Debido a las propiedades observadas de los fucoidanos en combinación con iones Ca^{2+} para formar un material tipo gel junto con fibrinógeno, se prepara una almohadilla hemostásica a base de colágeno. La idea subyacente es que estos aditivos contenidos en la almohadilla de colágeno pueden interactuar con el fibrinógeno de la sangre y, por consiguiente, aumentar las propiedades hemostáticas de la almohadilla de colágeno. Una esponja de colágeno de 2 mm de espesor (Matristypt®, Dr. Suwelack, Alemania) se impregna con una solución que contiene fucoidano de *A. nodosum* LMW y CaCl_2 y se liofiliza. La solución de impregnación contiene los ingredientes en una concentración tal que después de liofilizar se obtienen en la almohadilla concentraciones de 0.3 mg/cm^2 de fucoidano LMW de *A. nodosum* y 0.9 mg/cm^2 de CaCl_2 . La almohadilla se aplica en un modelo de hemostasia en conejos para evaluar sus propiedades hemostáticas. Los conejos se heparinizan con 1000 IU/kg de peso corporal. Con una herramienta rotatoria esmeriladora se establece una hemorragia circular (diámetro 1.8 cm) por abrasión de la cápsula hepática. Esta herida se trata con la almohadilla descrita anteriormente. La almohadilla seca se aplica sobre la herida sangrante. La almohadilla se presiona contra la herida con la ayuda de gaza impregnada en solución salina durante 2 minutos. Como control se aplica Matristypt® en otro lóbulo hepático del mismo animal en idéntica forma. Los experimentos se ejecutan

59

en duplicado con un segundo animal. El resultado es el mismo en ambos animales y se muestra ejemplarmente para un animal en Figura 3. Como puede observarse de Figura 3, la sangre impregnada en la almohadilla de colágeno que contenía fucoidano y CaCl_2 aparece más oscura que en el control. Esto puede explicarse por una coagulación más rápida en la almohadilla, causada por la acción de los ingredientes.

Ejemplo 4:

La influencia de fucoidanos sobre la cinética del aumento de turbiedad durante la formación del coágulo de fibrina catalizada por trombina y la turbiedad final de los coágulos obtenidos se confirmó adicionalmente usando el sellante de fibrina diluido Tisseel VH S/D (Baxter) como sustrato de fibrinógeno. La solución proteínica selladora Tisseel VH S/D se diluye 1/20 (correspondiente a una concentración de fibrinógeno de 5 mg/ml) y se ajustan las concentraciones de fucoidano a 20 μM (pentosán polisulfato, *Ascophyllum nodosum* LMW), 2 μM (*Fucus vesiculosus*), y 0.2 μM (*Ascophyllum nodosum* HMW, *Laminaria japonica*). 100 μl de estas soluciones de Tisseel VH S/D diluido (que contenían fibrinógeno, fibronectina y factor XIII) se mezclan en pocillos de una microplaca de 96 pocillos con 100 μl 0.25 IU/ml de solución de trombina (Baxter) que contiene 40 mM CaCl_2 . La medición del incremento de la turbiedad durante la formación del coágulo a 37°C se registra a 630 nm durante un período de tiempo de 1.5 horas luego de mezclar. Los resultados se muestran en Figura 4. Se observa que algunos fucoidanos, sino también pentosán polisulfato pueden acelerar la reacción de formación de coágulo catalizado por trombina e influir en la formación de coágulos de fibrina con una turbiedad creciente.

Ejemplo 5:

La creciente turbiedad de los coágulos de fibrina se asocia con coágulos "gruesos", es decir, coágulos de fibrina con un mayor diámetro de fibra (Oenick MD Studies on fibrin polymerization and fibrin structure - a retrospective. Biophys Chem. 2004 Dec 20; 112(2-3):187-92).

Los coágulos de fibrina con el fucoidano de *Fucus vesiculosus* y sin fucoidano se preparan como se describe en Ejemplo 4. La preparación de las muestras para SEM se lleva a cabo como se describe en Ejemplo 2.

Ejemplo 6:

Se ha desarrollado un análisis para estudiar la formación de fibrina mediada por trombina y los efectos de los polisacáridos sulfatados sobre este proceso. En síntesis, la formación del coágulo se inicia en una solución que contiene fibrinógeno mediante la adición de trombina y se le hace seguimiento espectrofotométricamente. La absorbencia a 405 nm es indicativa de la opacidad del coágulo, la cual depende de la cantidad y/o la calidad del coágulo de fibrina.

A cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos (poliestireno, fondo en F; Greiner Bio-One GmbH, Kremsmuenster, Austria) se agregan 55 µl de fibrinógeno humano (plasminógeno, fibronectina, factor XIII agotado, American Diagnostica Inc., Stamford, CT, USA) diluidos en amortiguador de dilución (25 mM Hepes pH 7.35, 175 mM NaCl, 2.5 mM CaCl₂, 5 mg/ml HSA). La concentración final de fibrinógeno en un volumen de análisis de 100 µl es 2.5 mg/ml. Se agregan 10 µl de la muestra de prueba del polisacárido sulfatado diluido en amortiguador de dilución (o amortiguador de dilución solo) a la mezcla y se incuban durante 15 minutos a 37°C en un incubador de microplacas. La formación del coágulo de fibrina se inicia por la adición de 35 µL de trombina humana pre-calentada (Enzyme Research

Laboratories, South Bend, IN, USA) diluida en amortiguador de dilución (o amortiguador de dilución solo), pre-calentada a 37°C. La microplaca se transfiere inmediatamente al lector de microplacas pre-calentado (37°C) (Safire²™ microplate reader; Tecan Trading AG, CH) y se sigue la formación de coágulo a 405nm durante 60 minutos leyendo cada 30 segundos. En cada punto de tiempo se corrigen las lecturas de absorbencia de cada pocillo de muestra mediante la sustracción de las lecturas de los pocillos que contienen únicamente fibrinógeno.

En un experimento adicional, se varía la concentración de trombina de 0.1 a 8 nM y no se incluyen polisacáridos en el análisis. Inicialmente, la absorbencia a 405nm aumenta con rapidez pero se estabiliza a entre alrededor de 20 y 30 minutos. Se registra la A₄₀₅ a 60 minutos para cada una de las concentraciones de trombina. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Trombina (nM)*	0	0.1	0.5	2	8
A ₄₀₅ a 60 minutos	0.0000	0.012	0.034	0.045	0.053

*Concentraciones representan la concentración final en el análisis.

Existe una relación aproximadamente lineal entre la concentración de trombina y A₄₀₅ a 60 minutos para las concentraciones de trombina de 0 a 0.5 nM. Incrementar aún más la concentración de trombina no se traduce en un aumento comparable en A₄₀₅ a 60 minutos. Por consiguiente, se escoge una concentración de 0.5 nM de trombina para posteriores experimentos.

Ejemplo 7:

La influencia de diferentes concentraciones de cada uno de los 6 polisacáridos sulfatados sobre la formación de coágulo de fibrina mediada por trombina se

examina de acuerdo con el método descrito en Ejemplo 6. Los detalles de los polisacáridos sulfatados se dan en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Polisacárido sulfatado	MW (kDa)	Fuente
Pentosán polisulfato sódico (PPS – <i>pentosan polysulfate sodium</i>)	5.9	CF Pharma Ltd. (Budapest, Hungría)
Fucoidano LMW, <i>Ascophyllum nodosum</i>	7.5	Kraeber GmbH & Co (Ellerbek, Alemania)
Fucoidano, <i>Fucus vesiculosus</i>	-115.5	F6531; Sigma-Aldrich Chemie GmbH (Taufkirchen, Alemania)
Fucoidano, <i>Undaria pinnatifida</i>	-127	Kraeber GmbH & Co (Ellerbek, Alemania)
Fucoidano HMW, <i>Ascophyllum nodosum</i>	-600	Kraeber GmbH & Co (Ellerbek, Alemania)
Fucoidano, <i>Laminaria japonica</i>	> 1000	Kraeber GmbH & Co (Ellerbek, Alemania)

En este experimento, la concentración de trombina es 0.5 nM y A₄₀₅ se registra a 60 minutos. Para cada polisacárido examinado, las bajas concentraciones tienen generalmente poco efecto sobre la A₄₀₅ a 60 minutos. Elevar la concentración resulta generalmente en un gran incremento en la A₄₀₅ a 60 minutos. La concentración a la cual se observa el incremento varía entre diferentes polisacáridos. Por ejemplo, el fucoidano de *L. japonica* produce un fuerte aumento en A₄₀₅ a 60 minutos a 100 nM. En contraste, el pentosán polisulfato sódico a 100 nM tiene un efecto desdeñable, pero un gran efecto a 10000 nM. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Concentración (nM)*	0	1	10	100	1 000	10 000
Polisacárido	A ₄₀₅ , 60 minutos					
PPS	0.043			0.037	0.064	0.429
A. nodosum LMW	0.043			0.037	0.049	0.234
F. vesiculosus	0.043		0.048	0.058	0.237	
U. pinnatifida	0.043		0.044	0.046	0.058	
A. nodosum HMW	0.043	0.042	0.040	0.113		
L. japonica	0.043	0.042	0.054	0.163		

*Concentraciones representan la concentración final en el análisis.

Aunque la concentración nM a la cual los polisacáridos sulfatados estimulan la formación de coágulo de fibrina varía ampliamente, las concentraciones en µg/ml que hacen que la A₄₀₅ a 60 minutos se doble por lo menos en el análisis, comparado con el análisis en la ausencia de polisacáridos sulfatados son aproximadamente comparables entre los diferentes polisacáridos. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

	Concentración a la cual A ₄₀₅ , 60 minutos es por lo menos el doble en la presencia de polisacárido, comparada con la ausencia de polisacárido.	
Polisacárido sulfatado	Concentración (nM)	Concentración (µg/ml)
PPS	10 000	59
A. nodosum LMW	10 000	75
F. vesiculosus	1000	116
U. pinnatifida	-	-
A. nodosum HMW	100	60
L. japonica	100	100

Altas concentraciones de los polisacáridos sulfatados, es decir, en el rango de alrededor de 50-100 µg/ml, generalmente producen un incremento en la opacidad del coágulo con una concentración de trombina de 0.5 nM, que es mayor que el aumento que se observa en Ejemplo 6 por el uso de 8 nM trombina. En consecuencia, los resultados sugieren que la opacidad del coágulo (y, por lo tanto, la generación de fibrina y/o la calidad del coágulo) puede mejorarse por los polisacáridos sulfatados en una manera que no puede simularse aumentando la concentración de trombina.

Ejemplo 8:

Polisacáridos sulfatados pueden incluirse en sellantes de fibrina con el fin de mejorar la generación de fibrina dependiente de trombina. Un sellante apropiado de fibrina que puede modificarse por la inclusión de polisacáridos sulfatados es el sellante de fibrina Tisseel® de Baxter Healthcare Corporation (CA, USA). Ésta es la incorporación más preferida de la invención.

La solución proteínica selladora se elabora disolviendo el concentrado proteínico sellador en una solución inhibitoria de fibrinólisis a 37°C usando un aparato de calentamiento y agitación tal como Fibrinotherm® en la manera usual. No obstante, puede incluirse una cantidad de polisacárido sulfatado en el concentrado proteínico sellador o solución inhibitoria de fibrinólisis, para producir una concentración final de la solución proteínica selladora en el rango de 100 a 200 µg/ml. La trombina se reconstituye en una solución de CaCl₂ para elaborar una solución de trombina en la forma usual. Cada una de las soluciones se extrae en uno de dos cuerpos de jeringa de la jeringa Duploject®, lista para usar. El sellante de fibrina puede prepararse listo para usar por otros métodos, por ejemplo puede almacenarse como una jeringa pre-cargada congelada, y descongelarse, lista para usar. Cualquiera de los métodos apropiados para preparar el sellante de fibrina Tisseel® es adecuado.

El sellante de fibrina, listo para usar, puede emplearse por un profesional del cuidado de la salud, por ejemplo para controlar el sangrado. Luego de mezclar las soluciones durante la expulsión de la jeringa Duploject[®], el polisacárido sulfatado estará presente en la mezcla en un rango de concentración de 100 a 200 µg/ml, con el fin de mejorar la generación de fibrina. El sellante de fibrina puede aplicarse como una capa fina a una superficie secada de una herida y las partes selladas pueden mantenerse o fijarse en la posición deseada durante alrededor de tres a cinco minutos.

El sellante de fibrina puede usarse en cualquier indicación para la cual sea apropiado el sellante Tisseel[®].

Por ejemplo, puede emplearse como auxiliar a hemostasia en cirugías que implican derivación cardiopulmonar y en el tratamiento de lesiones del bazo debidas a trauma contundente o penetrante al abdomen.

Alternativamente, puede utilizarse como auxiliar en la sutura de una colostomía.

Como una alternativa a incluir el polisacárido sulfatado en el componente de la solución proteínica selladora, éste puede incorporarse en la solución de trombina.

El sellante de fibrina Tisseel[®] contiene usualmente aprotinina para imposibilitar la fibrinólisis prematura. Sin embargo, algunos individuos son hipersensibles a la aprotinina. Puede ser posible incluir un polisacárido sulfatado en el sellante de fibrina Tisseel[®] y omitir la aprotinina para uso en tales individuos.

La generación acrecentada de fibrina o la calidad mejorada de coágulo mediada por el polisacárido sulfatado puede hacer innecesario el empleo de aprotinina.

66

Ejemplo 9:

Polisacáridos sulfatados pueden incluirse en un parche hemostático, con el fin de mejorar la generación de fibrina dependiente de trombina.

Por ejemplo, el material tipo hoja auto-soportante de fibrina entrecruzada, divulgado en WO 96/22115 (Delmotte and Krack; Baxter International Healthcare, IL) puede impregnarse en una solución de polisacárido sulfatado, normalmente en una concentración de 100 a 200 µg/ml. La hoja de fibrina se deja secar bajo condiciones de esterilidad y se almacena para uso futuro.

Posteriormente la hoja de fibrina puede usarse por un cirujano para tratar una lesión traumática interna, tal como una lesión del bazo, aplicando la hoja de fibrina a la superficie de una herida, opcionalmente con una capa de sellante de fibrina Tisseel® entre la hoja de fibrina y la superficie de una herida. El polisacárido sulfatado promoverá la formación de coágulo, reduciendo en esa forma la hemorragia, mientras que la hoja de fibrina evita el desarrollo de adhesiones.

67

REIVINDICACIONES

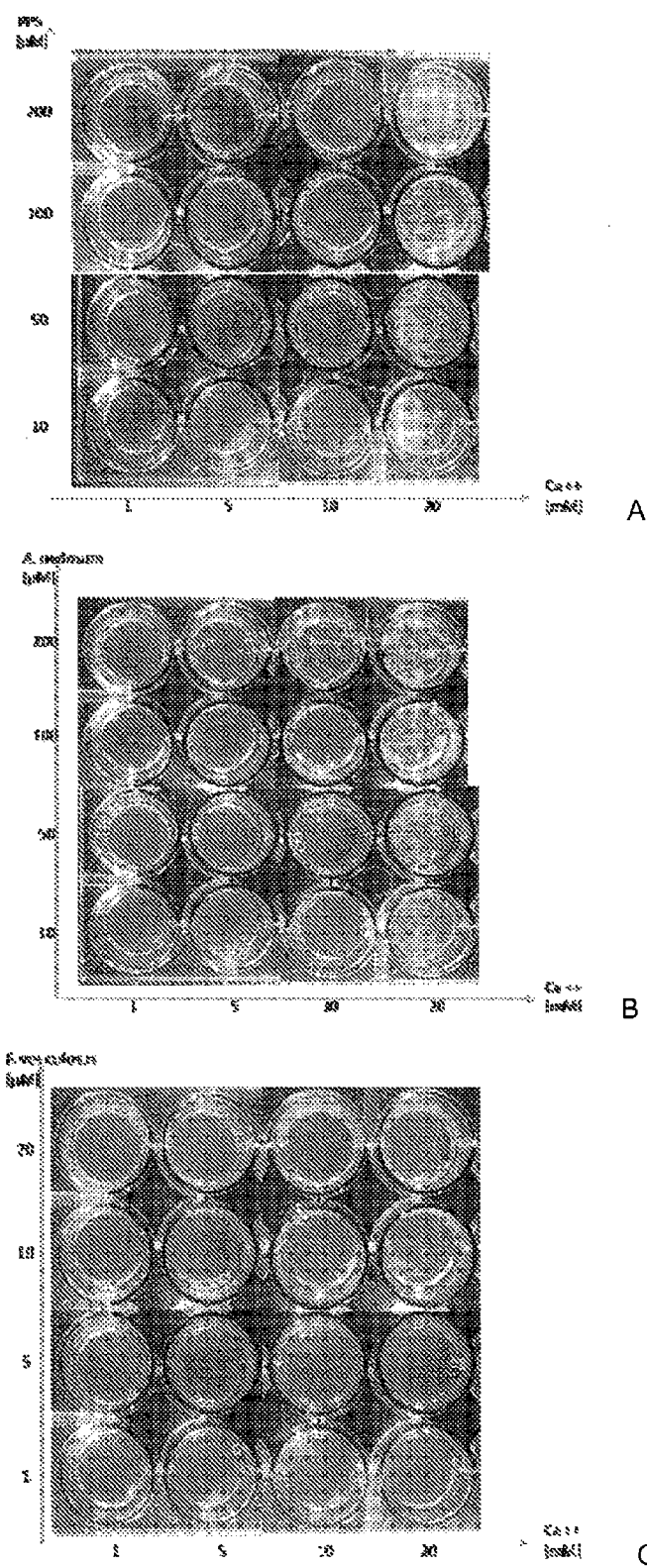
1. Una preparación que contiene fibrinógeno y un polisacárido sulfatado como una composición de un solo componente o como un kit de partes que contienen fibrinógeno y polisacárido sulfatado como componentes separados.
2. Una estructura en forma de coágulo de fibrina obtenible por un proceso que comprende los pasos de
 - (a) proveer una preparación de la reivindicación 1 como una solución,
 - (b) proveer una solución que contiene un catión como un componente separado, que contiene opcionalmente trombina, o como una solución junto con el componente polisacárido sulfatado de la reivindicación 1, que contiene opcionalmente trombina,
 - (c) proveer opcionalmente una solución de trombina, y
 - (d) mezclar (a) y (b) y, opcionalmente, (c) simultánea o seguidamente en cualquier orden de manera que se obtenga una estructura en forma de coágulo de fibrina.
3. Un parche hemostático que contiene
 - (1) un excipiente, y
 - (2) por lo menos un agente hemostático que es un polisacárido sulfatado, en donde, si el excipiente es un polisacárido sulfatado, no es el mismo polisacárido sulfatado que el agente hemostático.
4. El parche hemostático de la reivindicación 3, en donde el excipiente es un material biocompatible seleccionado del grupo conformado por colágeno, gelatina, fibrinógeno, fibrina, y un polisacárido, o derivados, o mezclas de los anteriores.

5. Un sistema de jeringa de dos componentes que comprende
YA SEA
 - (a) la composición de un solo componente de la reivindicación 1 en el primer cilindro, y
 - (b) una preparación que contiene un catión, opcionalmente junto con trombina, en el segundo cilindro;O
 - (a') el polisacárido sulfatado separado de la reivindicación 1 y una preparación que contiene un catión, opcionalmente junto con trombina en el primer cilindro, y
 - (b') una preparación de fibrinógeno en el segundo cilindro.
6. Uso de una preparación de la reivindicación 1, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la reivindicación 2 o un parche de la reivindicación 3 para mejorar la hemostasia.
7. Uso de una preparación de la reivindicación 1, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la reivindicación 2 o un parche de la reivindicación 3 para cicatrización.
8. Uso de una preparación de la reivindicación 1, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la reivindicación 2 o un parche de la reivindicación 3 como un sistema de aplicación de un medicamento.
9. Un método de sellar tejidos o adherir tejido, método que comprende aplicar en una superficie de una herida una preparación de la reivindicación 1, una estructura en forma de coágulo de fibrina de la reivindicación 2 o un parche de la reivindicación 3.

RESUMEN

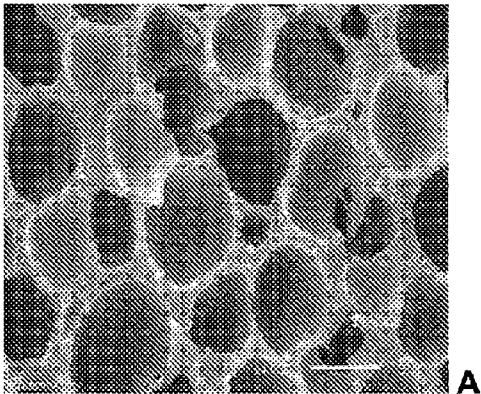
La presente invención provee una preparación que contiene fibrinógeno y un polisacárido sulfatado como una composición de un solo componente o como un kit de partes que contienen fibrinógeno y polisacárido sulfatado como componentes separados. La presente invención provee además una estructura tipo coágulo de fibrina, obtenible por un proceso definido, un parche hemostático, un sistema de jeringa de dos componentes y varios usos de las preparaciones descritas, estructuras tipo coágulo de fibrina y parches.

Figura 1

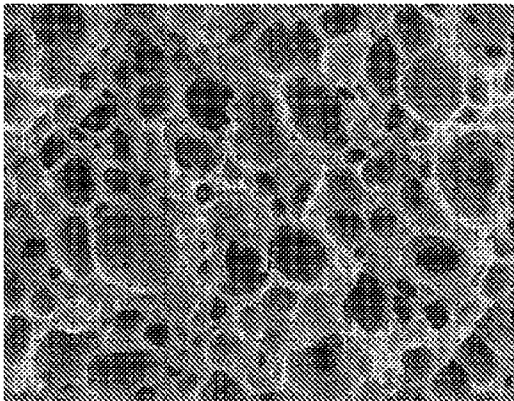


71

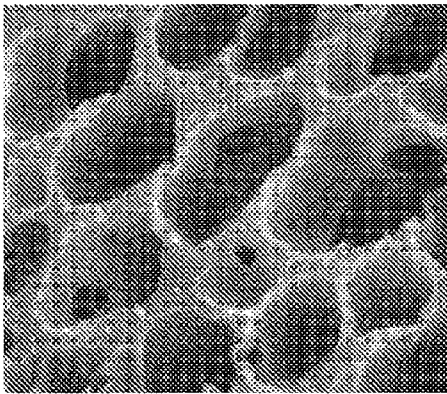
Figura 2



A



B



C

72

WO 2010/066869

PCT/EP2009/066897

3 / 5

Figura 3

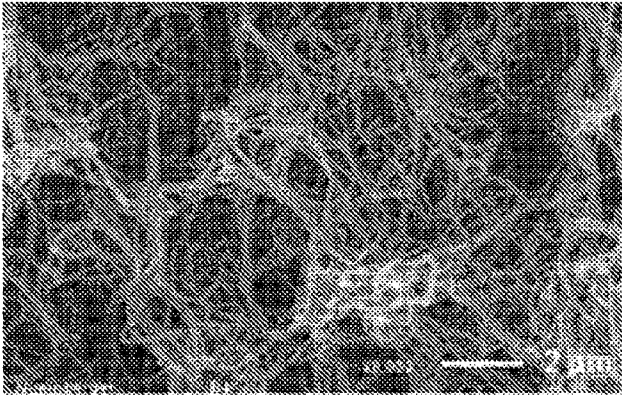


A

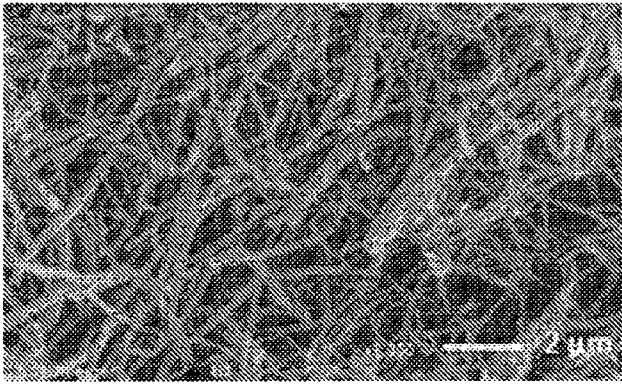
B

74

Figura 5



A



B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/066897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L26/00 A61L24/04
ADD.

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, BIOSIS, EMBASE, 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	US 2007/110813 A1 (INGENITO EDWARD P [US] ET AL) 17 May 2007 (2007-05-17) paragraphs [0019], [254], [259], [261], [262], [264], [266] paragraphs [0270], [305], [307], [308], [333], [334] examples 2, 5, 6, 10 -----	1,2,5-9
X	US 2005/282771 A1 (JOHNSON KIRK W [US]) 22 December 2005 (2005-12-22) paragraphs [0002], [00 7], [0 38], [0 77], [0 84], [0 90], [0 92] ----- -/-	3,4,6-9

☒ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2010

Date of mailing of the international search report

21/10/2010

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

López García, Mónica

76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/066897

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 056 970 A (GREENAWALT KEITH E [US] ET AL) 2 May 2000 (2000-05-02) column 2, lines 34-44 column 3, lines 8, 9, 16-20 column 4, lines 43-48 column 5, lines 5-11 column 6, lines 17-28 -----	1,2,6-9

77

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/066897

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007110813	A1	17-05-2007	NONE
US 2005282771	A1	22-12-2005	AU 2005249465 A1 15-12-2005
		BR PI0511603 A	02-01-2008
		CA 2567495 A1	15-12-2005
		CN 1984664 A	20-06-2007
		EP 1748781 A1	07-02-2007
		EP 2165711 A1	24-03-2010
		JP 2008500367 T	10-01-2008
		RU 2347574 C2	27-02-2009
		US 2009269325 A1	29-10-2009
		WO 2005117912 A1	15-12-2005
US 6056970	A	02-05-2000	AU 3788299 A 23-11-1999
		CA 2329809 A1	11-11-1999
		EP 1075288 A1	14-02-2001
		JP 2002513645 T	14-05-2002
		WO 9956798 A1	11-11-1999

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SONN & PARTNER
Riemergasse 14
A-1010 Vienna
AUTRICHE

Date of mailing (day/month/year) 10 June 2011 (10.06.2011)	
Applicant's or agent's file reference R 55431	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2009/066897	International filing date (day/month/year) 11 December 2009 (11.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address GOPPELT, Andreas Kirchengasse 34 1070 Vienna Austria	State of Nationality DE	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added as applicant and inventor for the US and inventor only for the other designated states.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Kirchner Maria e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	--

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61L 026/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BAXTER INTERNATIONAL INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/121,808	(32) Fecha 11/12/2008	(33) País US
		(72) Inventor(es) MICHAEL DOCKAL Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 11/07/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 17/06/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 11/12/2009		N° publicación: WO 2010/066869 A3
	No. de solicitud PCT/EP2009/066897		
(54) Título: PREPARACIONES BASADAS EN FIBRINÓGENO Y POLISACÁRIDOS SULFATADOS			

Resumen:

La presente invención provee una preparación que contiene fibrinógeno y un polisacárido sulfatado como una composición de un solo componente o como un kit de partes que contienen fibrinógeno y polisacárido sulfatado como componentes separados. La presente invención provee además una estructura tipo coágulo de fibrina, obtenible por un proceso definido, un parche hemostático, un sistema de jeringa de dos componentes y varios usos de las preparaciones descritas, estructuras tipo coágulo de fibrina y parches.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062608

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:25:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768501	28/06/2011	53.477.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-085990-00000-0000

Fecha: 2011-07-11 11:33:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-085990-00000-0000

Fecha: 2011-07-11 11:33:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

COLO: 13936-841-033-4

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

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

Junio 28 de 2011 - 17:25:34

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D

☐

Indicación que se solicita una patente

☐

Datos de identificación del solicitante

☐

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 ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-085990- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 11:33:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

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
BAXTER HEALTHCARE S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	11 085990
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/066897
	Fecha inicio fase nacional	11/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

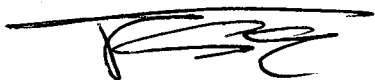
1 3677

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 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.

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

02 SET. 2011

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