



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-588824

54. TITULO

FLUIDOS DE DIALISIS BIOCOMPATIBLES QUE CONTIENEN
ICODEXTRINAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAXTER INTERNATIONAL, INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A.

DOMICILIO

Derfield, Illinois, Estados Unidos y Zurich, Suiza, respect.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén,

22. BOGOTA, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 05050024 00000000

Folios: 31

Fecha (MM): 2005-06-16 17:58:05

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****20-07-05****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ 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,
DF3-3E Deerfield, Illinois 60015,
Estados Unidos de América,
y Hertistrasse 2, Wallisellen,
Kanton, CH-Zurich,
Suiza, respectivamente.

Domicilio: Deerfield, Illinois,
Estados Unidos de América
y Zurich, Suiza, respectivamente.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Leo MARTIS**
5524 Oldwood,
Long Grove, Illinois 60047
Estados Unidos de América

3. **Paul ZIESKE**
3501 Keenan Lane,
Glenview, Illinois 60025,
Estados Unidos de América

2. **Carolyn CHOO**
7 Provincetown Court,
Lincolnshire, Illinois 60089,
Estados Unidos de América

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/US2003/0400336Fecha: 18 de Diciembre de 2003Publicación Internacional No. WO 2004/058277 A1Fecha: 15 de Julio de 2004**6****Título (54)****FLUIDOS DE DIÁLISIS BIOCOMPATIBLES QUE CONTIENEN ICODEXTRINAS****7****Clasificación Internacional (51) A61K 31/718****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

20 de Diciembre de 2002

(31) Número de Solicitud

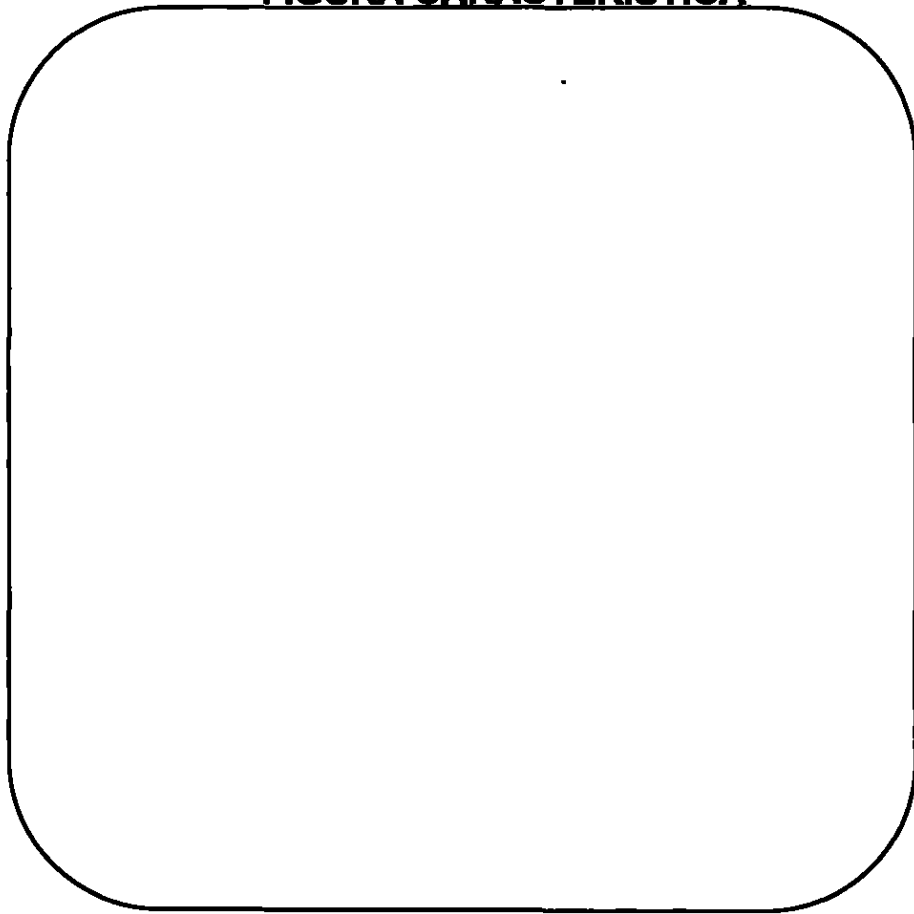
10/327.264**9****Comprobante de pago No.: 05 - 42.865****Fecha: 14 de Junio de 2005**

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$443,000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ 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:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/058277 A1**

Descripción:

Páginas 1-14 en el idioma original

Páginas 1-22 en español

Reivindicaciones: Número (s) 1-42

Figuras: Número (s) 1/1

2. ☒ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification Of The Recoding Of A Change.**
Descripción De Modificación:

9. ☐ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☐ **Forma PCT/IB/332. Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.**
11. ☐ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
15. ☐ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
16. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**

05873
08613

PODER

(860111612) REACTIVE TO JUDICIAL PROCEEDINGS
Travesol - TMOA
312012
POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado(s)
BAXTER INTERNATIONAL INC.
.....
domiciliado(s) en
Deerfield, Illinois, E.E.U.U.
.....
por el presente conferimos poder a
GERMAN CAVELIER tpa. 832
GONZALO PERDOMO tpa. 831
EMILIO FERRERO tpa. 31929
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555
Domiciliados en la Carrera 4a. No. 72-35,
Bogotá, Colombia

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial; en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas y de servicio; el depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y c) para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Junio 16 de 1993
en Deerfield, Illinois 60015 E.E.U.U.

I (we), the undersigned BAXTER INTERNATIONAL INC.,

of Deerfield, United States of America,

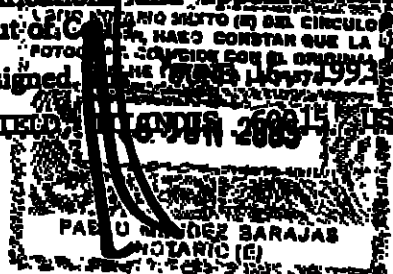
hereby grant to Messrs. Cavelier,

GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO,
EMILIO FERRERO, LUZ CLEMENCIA DE
PAEZ.

Professional Cards Numbers: 832, 831, 31929,
and 23555 respectively. Domiciled at
Carrera 4a. No. 72-35, Bogotá, Colombia

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of trademarks, collective and service marks; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys-in-fact in or out of court.

Given and signed
in DEERFIELD, ILLINOIS 60015 E.E.U.U.



BAXTER INTERNATIONAL INC.,

A. Gerard Sieck
A. GERARD SIECK, ASSISTANT SECRETARY

Gerardo R. de Mariani
Traductor e Interpret Oficial
Rambuthin 603 Majestic 1000

5

Consulado General de Colombia

122 SOUTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 1441
CHICAGO, ILLINOIS 60603

TEL (312) 341-0838 FAX (312) 341-1260

No. 1610, 93

Chicago, JUN 20 1993

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA que el señor

Linda Ianuzi Hess

quien autoriza el presente documento,

ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, las funciones de

Secretaria del Condado

y que la firma y sello que

en el documento aparezcan como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos

oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este consulado.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

US\$ 6.00 (Seis dólares)

PAGADO DERECHOS CONSULARES

FONDO ROTATORIO

Maria Teresa Comales
MARIA TERESA COMALES

Encargada de Funciones Consulares



LINDA IANUZI HESS

LAKE COUNTY CLERK

18 NORTH COUNTY STREET

WAUKEGAN, ILLINOIS 60085



General Services 708/360-3610 • Elections 708/360-6628 • Tax Extension & Redemption 708/360-6657

STATE OF ILLINOIS)

) SS

COUNTY OF L A K E)

CERTIFICATE OF AUTHORITY

I, Linda Ianuzi Hess, County Clerk of Lake County in the State of Illinois, which office is an office of record having a seal, certify

that Mary H. Cross by whom the foregoing or annexed document was notarized, was, on the 26 day of

June, 1990, appointed a Notary Public in and for the County of Lake, State of Illinois and that as such, full faith and

credit is and ought to be given to this Notary's official attestations. In testimony whereof I have affixed my signature and

the seal of this office this 12 day of June, 1993.

Linda Ianuzi Hess

LINDA IANUZI HESS
LAKE COUNTY CLERK

Certification not valid unless the seal of Lake County, Illinois is affixed.

113-208 12/89

Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 653 Ministerio 1997

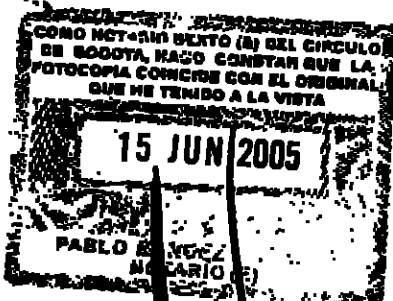
NO. 481652

Matresu Gonzalez

23 JUN 1997

no
al

481652



CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

Estados Unidos de America

Condado de Cook

Estado de Illinois

Foy 76 de junio de 1993

compareció A. Gerard Sieck a quien

porco, quien, debidamente juramentado, decla-

dió que él es SubSecretario

de BAXTER INTERNATIONAL INC.

la compañía, nombrada en el documento que ante-

cede, una corporación organizada conforme a las

leyes del Estado de Delaware

domiciliado en la ciudad de Deerfield

Estado de Illinois, E.E.U.U. y

legalmente constituida para un periodo de dura-

ción que aún no ha terminado, que el declarante

está autorizado por dicha compañía para conferir

este poder y que el sello estampado por él al pie de

tal poder, en nombre y en representación de la ex-

presada compañía, es el sello social de ella.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incor-

poración, firmados en Deerfield

Estado de Illinois con fecha

oct. 19/91 y certifica que de conformidad con

la legislación de dicho Estado la anterior declara-

ción juramentada es prueba suficiente de que los

hechos sobre que ella versa son ciertos o verdade-

ros, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America

State of ILLINOIS

County of LAKE

On this 16th day of June, 1993

personally came A. GERARD SIECK

known to me, who being by me duly sworn did de-

pose and say that he is the ASSISTANT SECRETARY

of BAXTER INTERNATIONAL INC.

the Company named within, a Corporation orga-

nized under the laws of the State of DELAWARE

domiciled at the City of DEERFIELD

State of ILLINOIS

of USA and legally constituted for a period of te-

nuire not yet expired, that the deponent is authori-

zed by said Company to confer this Power of

Attorney, and that the seal affixed hereunto by the

deponent in the name and on behalf of said Cor-

poration is the Corporate seal thereof.

The undersigned Notary Public has seen the Ar-

ticles of Incorporation of said Corporation executed

at DEERFIELD State of ILLINOIS

under date of OCT. 19, 1991 and hereby certifies

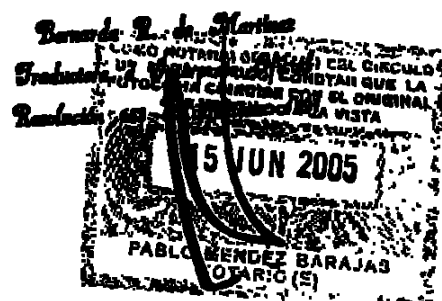
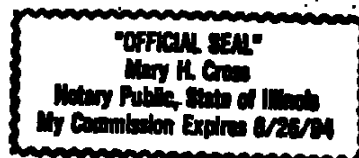
that under the laws of said State the foregoing ack-

nowledgment is a sufficient proof that the facts

therein contained are true, which the attests.

Mary H. Cross

MARY H. CROSS, NOTARY PUBLIC



TRADUCCION OFICIAL No. 8.90.93 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un Poder escrito en inglés y español otorgado por la sociedad BAXTER INTERNATIONAL INC., a favor de los Doctores GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO Y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ).

Dado y firmado hoy 16 de junio de 1993, en Deerfield, Illinois, Estados Unidos de América, por el señor A. GERARD SIECK, ASSISTANT SECRETARY

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia y representación de la sociedad BAXTER INTERNATIONAL INC., expedido en la Ciudad de Deerfield, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, el 19 de octubre de 1993.

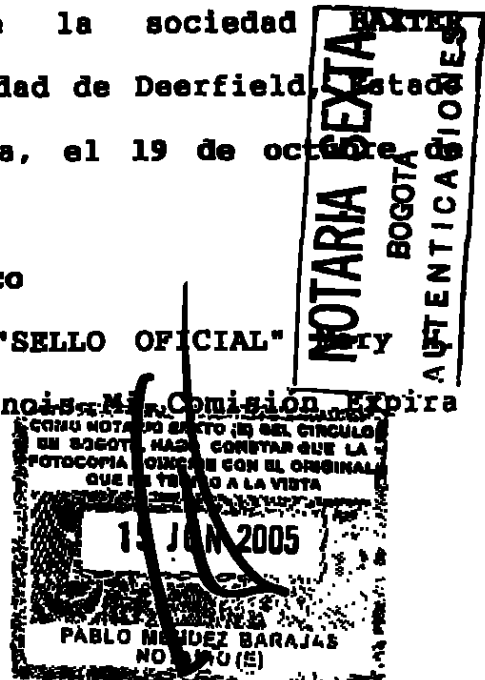
(Firmado), Mary H. Cross, Notario Público

(Sello Notarial en tinta que dice): "SELLO OFICIAL"

Cross, Notario Público, Estado de Illinois, Mi Comisión Expira 6/26/94

CERTIFICACION

LINDA LANUZI HESS



ESCRIBANO DEL CONDADO LAKE

18 NORTH COUNTY STREET

WAUKEGAN, ILLINOIS 60085

Servicios Generales 708/360-3610 * Elecciones 708/360-6628 *

Prórrogas y Redenciones de Impuestos 708/360-6657

ESTADO DE ILLINOIS)

) ss

CONDADO DE LAKE)

CERIFICADO DE AUTORIDAD

Yo, Linda Ianuzzi Hess, Escribano de Condado del condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary H. Cross quien ha notarizado el documento anterior o adjunto, era el 26 de junio de 1990, Notario Público nombrado en el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 29 de 1993.

(Firmado): LINDA IANUZZI HESS

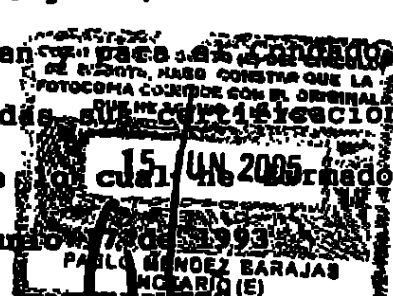
ESCRIBANO DEL CONDADO LAKE

(Sello seco en relieve que dice): SELLO OFICIAL CONDADO LAKE ILLINOIS

(Impreso): Esta certificacion no es válida a menos que se presente el sello del Condado Lake, Illinois.

(Impreso): 113-208 12/89

(En español): Legalización de la firma que antecede hecha por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN CHICAGO, ILLINOIS, bajo el No. 1610/93, de fecha junio 29 de 1993, firmada por la señora María Teresa González, Encargada de Funciones Consulares.



Pagados Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de veintiun dólares.

(Sello Consular en tinta que dice): CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * CHICAGO *

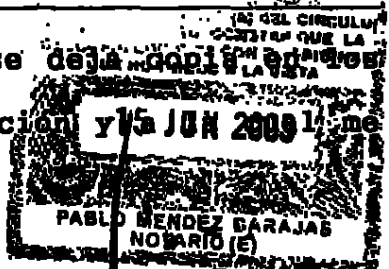
Legalización de la firma que antecede hecha por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA bajo el No. 481652 de fecha 5 de agosto de 1993, firmada por el señor Nelson Sánchez Torres, Jefe Legalizaciones.

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

Bogotá, agosto 9 de 1993

COLO 5873-702-001-4

BRM-27



Bernardo R. de Martínez

Bernardo R. de Martínez
Traductor e Interpretes Oficial
Resolución 653 Magistración 1991

NOTARIA SEXTA
BOGOTÁ
AUTENTICACIONES

No. 487876

MINISTERIO RELACIONES EXTERIORES
AREA DE NEGOCIOS GENERALES

HACE CONSTAR

Que el señor (a)

RECEIVED DE 17 DE AGO 1993

Cuya firma aparece al pie del presente documento, desempeñaba en esa fecha las funciones allí indicadas.

Santafé de Bogotá, D. C.

12 AGO. 1993

El suscrito Jefe de Legalizaciones no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

NELSON SÁNCHEZ TORRES
JEFE LEGALIZACIONES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ HACER CONSTAR QUE LA FIRMA PUESTA EN ESTE DOCUMENTO POR

[Signature]

C. C. No. _____
con la registrada en esta Notaría
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D. C.



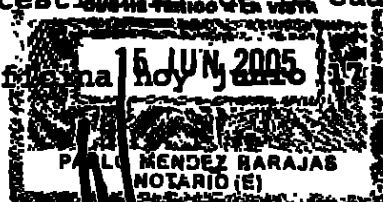
10 AGO. 1993

D

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.03/00 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

MODIFICACIÓN A LA TRADUCCIÓN OFICIAL No. 8.90.93. REALIZADA POR BERNARDA R. DE MARTÍNEZ CON FECHA 9 DE AGOSTO DE 1993.

Se modifica específicamente lo que se subraya en la siguiente transcripción de la parte de la traducción que corresponde al CERTIFICADO DE AUTORIDAD otorgado por el Escribano del Condado de Lake, la cual dice así: "Yo, Linda Ianuzi Hess, Escribano de Condado del Condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary E. Cross quien ha notariado el documento anterior o adjunto, era el 26 de junio de 1990. Notario Público nombrado en y para todo el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 17 de 1993".



PARA QUE AHORA SE LEA ASÍ:

Yo, Linda Ianuzi Hess, Escribano de Condado del Condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary E. Cross, quien ha notariado el documento anterior o adjunto, fue nombrada el 26 de junio de 1990 un Notario Público en y para todo el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, a todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 17 de 1993.

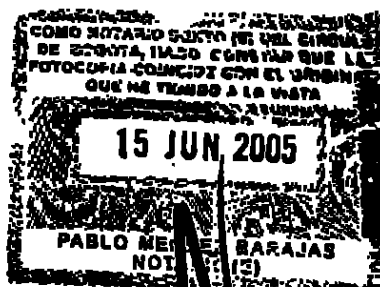
(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 481652 del 5 de
agosto de 1993, firmada por el Jefe de Legalizaciones.

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

COLO WPCL 5873-702-001-4

MAR.13/00

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No. 04.03/00
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
233930
ELVIRA MARTELO

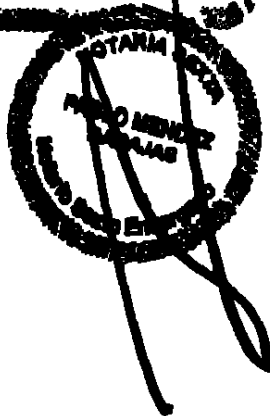
Al Se. Jefe.
Ministerio de Relaciones Exteriores
Bogotá, D.C.
14 de marzo de 2000
Cordial saludo.
Se adjunta copia de la traducción de la firma del Sr. Pablo Méndez Barajas, Notario Público, para su confrontación.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

[Handwritten signature]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 14 MAR 2003



21/03/2003

3430

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA COINCIDE CON LA ORIGINAL POR ME TEMPO A LA VISTA

15 JUN 2005

PABLO MENENDEZ PARAJAS

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

21/03/2003

3430

TELEFAX (57) (1) 2338890
TELER, 45479 CAVE CO
(23) 740 2374-CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

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

12
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLE: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BAXTER INTERNATIONAL INC.

Poder conferido el: 16-06-93

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder conferido en el doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueren conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 65 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

Emilio Ferrero

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

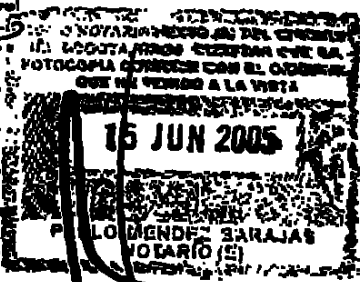
Yo, el Sr. ...
... DE OSPINA,
... DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ,

... personalmente ...
...

...
...
... C.C. 4.380.19 ...

...
...
... y la(s) Militar(es) 287.2927 ...

domiciliado(e) en ... y ...
... en el presente documento ...
... contenido del mismo es cierto.
En constancia se firmó esta diligencia.



Emilio Fierro



REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-
OF- ATTORNEY13936
11782

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

BAXTER HEALTHCARE S.A.domiciliado (s) en/of Hertistrasse 2, Wallisellen,Kanton, CH-8306 Zurich, SUIZApor el presente ratificamos la solicitud de patente que se tramita en el
expediente N° 03.080.816 y 03.099.742presentada por Emilio FERRERO
como agente oficioso ante la División de Nuevas Creacionesen Bogotá, Colombiael 12 de septiembre de 2003 y 11 noviembre 2003

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los

hereby ratify the patent application under File N° 03.080.816
and 03.099.742filed without a Power of Attorney by Emilio FERRERObefore "División de Nuevas Creaciones"in Bogotá, Colombia

on September 12, 2003 and November 11, 2003
and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, secondly, in such cases, the principal representative, or the first, or second alternate, shall declare their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27th day of
January 2004

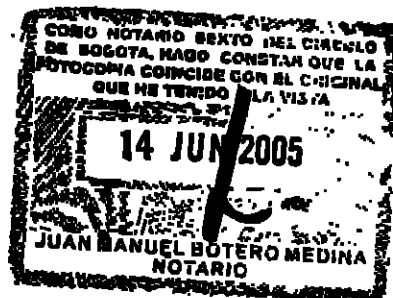
en/in Irvine, California, USA

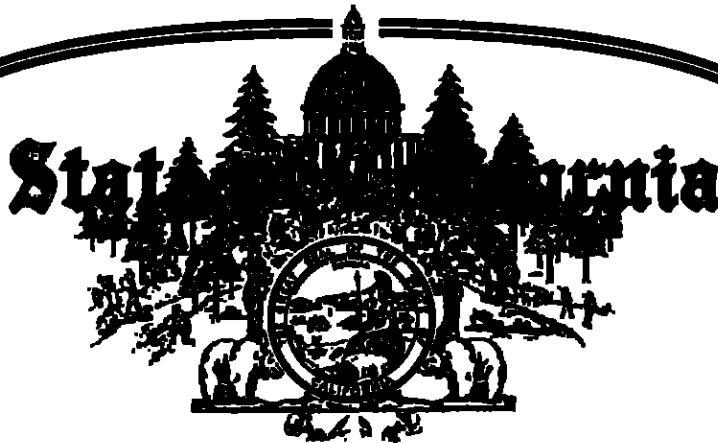
por/by Michael C. Schiffer

Firma

Signature

Additional Authorized Signer for
BAXTER HEALTHCARE S.A.





SECRETARY OF STATE
APOSTILLE

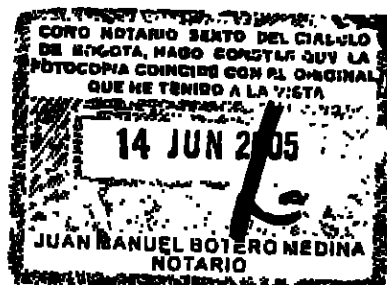
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country:** *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Diane M. Branham*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Diane M. Branham, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 28th day of January 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 181234*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY *[Signature]*

AB

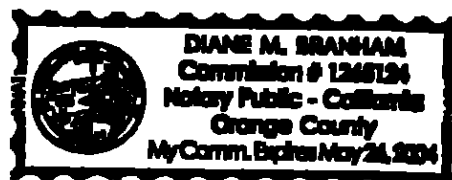
-----CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGEMENT-----

STATE OF CALIFORNIA }
COUNTY OF ORANGE }

On January 27, 2004 before me, Diane M. Branham, Notary Public, personally appeared,
Michael C. Schiffer personally known to me (or proved to me on the basis of
satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me
that he executed the same in his/authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the
entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Diane M. Branham (SEAL)
NOTARY PUBLIC SIGNATURE



-----OPTIONAL INFORMATION-----

Description of Attached Document

TITLE OR TYPE OF DOCUMENT: Power-of-Attorney

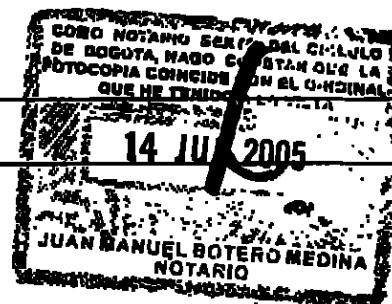
DOCUMENT DATE: 1/27/2004 NUMBER OF PAGES 2 + att

SIGNER(S) OTHER THAN NAMED ABOVE _____

CAPACITY(IES) CLAIMED BY SIGNER

SIGNER'S Name: Michael C. Schiffer

- ☐ Individual
☐ Corporate Office - Title(s): _____
☐ Partner - ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: Additional Authorized Signer

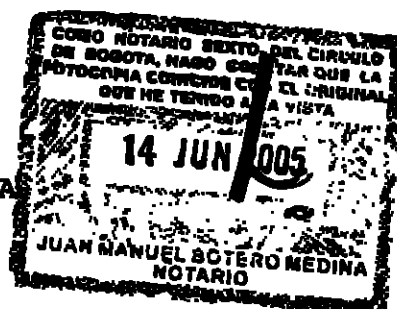


Signer is Representing: Baxter Healthcare S.A.

NOTARY

TRADUCCIÓN OFICIAL 020/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAXTER HEALTHCARE S.A. EMPRESA DOMICILIADA EN HERTISTRASSE 2, WALLISELLEN, KANTON, CH-8306, ZURICH, SUIZA, POR EL PRESENTE RATIFICAMOS LAS SOLICITUDES DE PATENTE NÚMEROS 03.080.816 Y 03.099.742 PRESENTADAS POR EMILIO FERRERO, COMO AGENTE OFICIOSO, ANTE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES, EN BOGOTÁ, COLOMBIA, EL 12 DE SEPTIEMBRE DE 2003 Y EL 11 DE NOVIEMBRE DE 2003, Y POR EL PRESENTE OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO EL 27 DE ENERO DE 2004 EN IRVINE, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA POR MICHAEL C. SCHIFFER, FIRMANTE ADICIONAL AUTORIZADO POR BAXTER HEALTHCARE S.A.

RECONOCIMIENTO MULTIPROPÓSITO DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA, CONDADO DE ORANGE



El 27 de enero de 2004, ante mi, DIANE M. BRANHAM, notario público, compareció personalmente MICHAEL C. SCHIFFER conocido personalmente por mi como la persona cuyo nombre está escrito en el documento adjunto y reconoció ante mi que ella firmó el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el documento la persona o entidad a cuyo nombre actuaba, firmó el documento.

Atestiguo mediante mi firma y sello oficial

DIANE M. BRANHAM, notario público

SELLO: DIANE M. BRANHAM

CARGO # 1265124, NOTARIO PÚBLICO, CALIFORNIA

CONDADO ORANGE

MI CARGO VENCE EL 26 DE MAYO DE 2004

Descripción del documento adjunto: PODER

Fecha del documento: 27 de enero de 2004. Número de páginas 2 +
anexo.

CALIDAD RECLAMADA POR EL FIRMANTE

NOMBRE: MICHAEL C. SCHIFFER

FIRMANTE ADICIONAL AUTORIZADO

EL FIRMANTE REPRESENTA A BAXTER HEALTHCARE S.A.

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARÍA DE ESTADO

APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

Este documento público

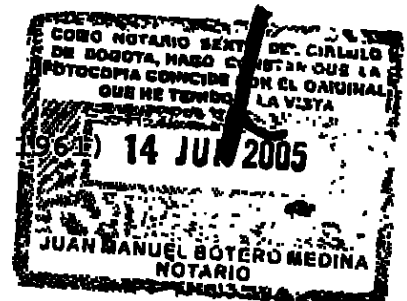
2. ha sido firmado por DIANE M. BRANHAM

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE
CALIFORNIA

4. lleva el sello de DIANE M. BRANHAM, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO
DE CALIFORNIA

CERTIFICADO

5. en SACRAMENTO, CALIFORNIA



6. el 28 de enero de 2004

7. por el Secretario de estado suplente, estado de California

8. Número 181234 ✓

9. Sello:

El sello del estado de California

10. Firma: KEVIN SHELLEY, secretario de estado.

POR: (ILEGIBLE)

COLO-13936-841-001-1

WPCL002G ID 5293

Bogotá, 2 de febrero de 2004.

Eduardo Calado

Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL
Ene 54: Febrero de 2004

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 FEB 14 13:33
COMUNICACIONES
P.R.C.

COMO NOTARIO DEBTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Eduardo
2004 FEB 14 13:33
Calado
COMUNICACIONES
P.R.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN
EUGENIA, HAGO CONSTAR QUE LAS
Gerardo Pabon
Proquera
CON LA FIRMA REGISTRADA POR
LOS, EN ESTA NOTARIA
SAN EUGENIA 02 FEB 2004

[Signature]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE EUGENIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2005
JUAN MANUEL NOTENO MEDINA
NOTARIO

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-
OF- ATTORNEY

13936

41782

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

BAXTER HEALTHCARE S.A.domiciliado (s) en/of Hertistrasse 2, Wallisellen,Kanton, CH-8306 Zurich, SUIZApor el presente ratificamos la solicitud de patente que se tramita en el
expediente N° 03.080.816 y 03.099.742presentada por Emilio FERRERO
como agente oficioso ante la División de Nuevas Creacionesen Bogotá, Colombiael 12 de septiembre de 2003 y 11 noviembre 2003

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los

hereby ratify the patent application under File N° 03.080.816
and 03.099.742filed without a Power of Attorney by Emilio FERRERObefore "División de Nuevas Creaciones"in Bogota, Colombia

on September 12, 2003 and November 11, 2003
and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters, to receive notifications and to appoint attorneys. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or temporary or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn or both of them. In such cases, the principal representative or the alternate shall give their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before

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

21
Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblem, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27th day of
January 2004

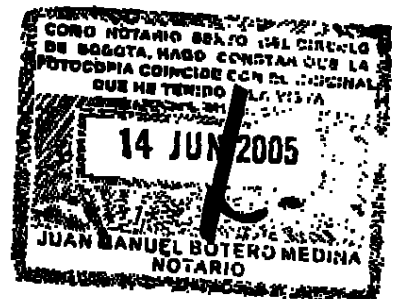
en/in Irvine, California, USA

por/by Michael C. Schiffer

Firma

Signature

Additional Authorized Signer for
BAXTER HEALTHCARE S.A.



22

State of California

SECRETARY OF STATE
APOSTILLE

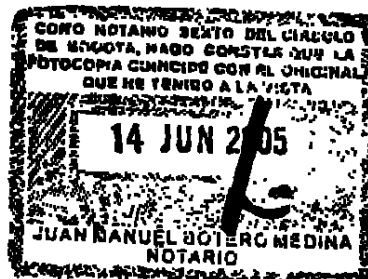
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Diane M. Branham*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Diane M. Branham, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 28th day of January 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 181234*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY *[Signature]*

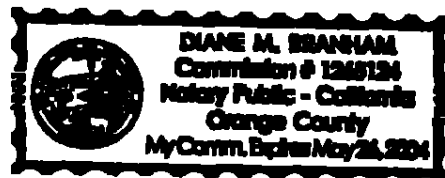
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGEMENT

STATE OF CALIFORNIA }
COUNTY OF ORANGE }

On January 27, 2004 before me, Diane M. Branham, Notary Public, personally appeared, Michael C. Schiffer personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his/authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Diane M. Branham (SEAL)
NOTARY PUBLIC SIGNATURE



OPTIONAL INFORMATION

Description of Attached Document

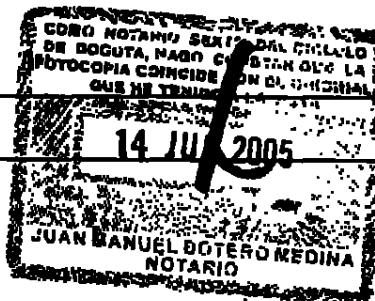
TITLE OR TYPE OF DOCUMENT: Power of Attorney

DOCUMENT DATE: 1/27/2004 NUMBER OF PAGES 2 + att

SIGNER(S) OTHER THAN NAMED ABOVE _____

CAPACITY(IES) CLAIMED BY SIGNER

SIGNER'S Name: Michael C. Schiffer
☐ Individual
☐ Corporate Office - Title(s): _____
☐ Partner - ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: Additional Authorized Signer



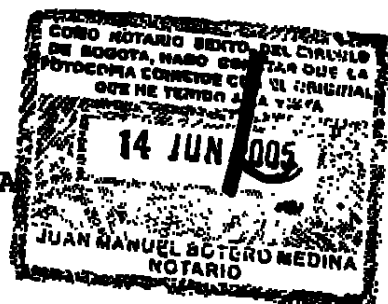
Signer is Representing: Baxter Healthcare S.A.

STATE OF CALIFORNIA

TRADUCCIÓN OFICIAL 020/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAXTER HEALTHCARE S.A. EMPRESA DOMICILIADA EN HERTISTRASSE 2, WALLISELLEN, KANTON, CH-8306, ZURICH, SUIZA, POR EL PRESENTE RATIFICAMOS LAS SOLICITUDES DE PATENTE NÚMEROS 03.080.816 Y 03.099.742 PRESENTADAS POR EMILIO FERRERO, COMO AGENTE OFICIOSO, ANTE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES, EN BOGOTÁ, COLOMBIA, EL 12 DE SEPTIEMBRE DE 2003 Y EL 11 DE NOVIEMBRE DE 2003, Y POR EL PRESENTE OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO EL 27 DE ENERO DE 2004 EN IRVINE, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA POR MICHAEL C. SCHIFFER, FIRMANTE ADICIONAL AUTORIZADO POR BAXTER HEALTHCARE S.A.

RECONOCIMIENTO MULTIPROPÓSITO DE CALIFORNIA

ESTADO DE CALIFORNIA, CONDADO DE ORANGE



El 27 de enero de 2004, ante mi, DIANE M. BRANHAM, notario público, compareció personalmente MICHAEL C. SCHIFFER conocido personalmente por mí como la persona cuyo nombre está escrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que ella firmó el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el documento la persona o entidad a cuyo nombre actuaba, firmó el documento.

Atestiguo mediante mi firma y sello oficial

DIANE M. BRANHAM, notario público

SELLO: DIANE M. BRANHAM

CARGO # 1265124, NOTARIO PÚBLICO, CALIFORNIA

CONDADO ORANGE

MI CARGO VENCE EL 26 DE MAYO DE 2004

Descripción del documento adjunto: PODER

Fecha del documento: 27 de enero de 2004. Número de páginas 2 +
anexo.

CALIDAD RECLAMADA POR EL FIRMANTE

NOMBRE: MICHAEL C. SCHIFFER

FIRMANTE ADICIONAL AUTORIZADO

EL FIRMANTE REPRESENTA A BAXTER HEALTHCARE S.A.

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARÍA DE ESTADO

APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

Este documento público

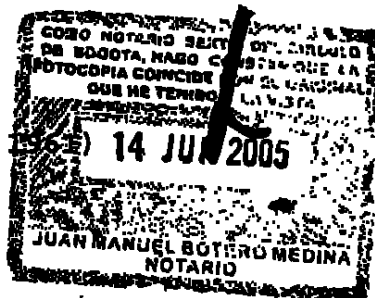
2. ha sido firmado por DIANE M. BRANHAM

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE
CALIFORNIA

4. lleva el sello de DIANE M. BRANHAM, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO
DE CALIFORNIA

CERTIFICADO

5. en SACRAMENTO, CALIFORNIA

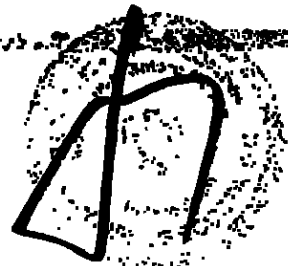


COMO NOTARIO SIENTO DEL MUNICIPIO DE BOGOTA, NAGO CONSTANTE FOTOCOPIA COUNCIL CON C
QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 JUN 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEÑTO DEL CIRCULO DE SAN
COSTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) SEÑ
Gerardo Pablos
Doquiera
CON LA FIRMA REGISTRADA POR
OS, EN ESTA NOTARIA
SAN 02 FEB 2004



COMO NOTARIO SEÑTO DEL CIRCULO
DE SAN, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2005
J. A. MANUEL BOIERO MEDINA
NOTARIO

CV 27



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by MARGARET O. NIKLES

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

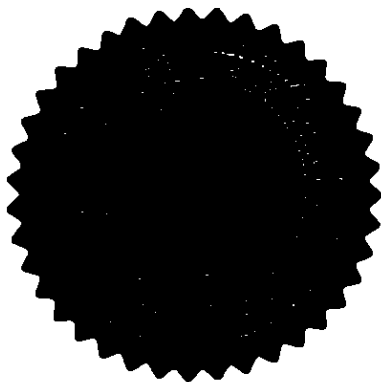
6. MAY 18, 2005

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S05DH11003

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

AFFIDAVIT OF PAULA J.F. KELLY

I, Paula J.F. Kelly having been duly sworn, depose and state as follows:

1. I am an attorney licensed to practice law in the State of Illinois, and before the United States Patent and Trademark Office under Registration No. 37,624.

2. I am employed as an attorney by Baxter Healthcare Corporation ("Baxter").

3. One of my responsibilities at Baxter is the responsibility for the United States patent application identified below and all applications foreign to the United States based on the United States application identified below:

Applicant: MARTIS, Leo et al
U.S. Appln. Serial No.: 10/327,264
U.S. Filing Date: 20 December 2002
Title: BIOCOMPATIBLE DIALYSIS FLUIDS CONTAINING ICODEXTRINS
Atty. Docket No.: CPDI-5938

4. I have personally reviewed the original Assignment assigning to Baxter International Inc. and Baxter Healthcare S.A. the above-identified United States application and all applications foreign to the United States based on the above-identified United States application.

5. The photocopy attached hereto is a true and accurate reproduction of the original Assignment assigning to Baxter International Inc. and Baxter Healthcare S.A. the above-identified United States application and all applications foreign to the United States.

FURTHER AFFIANT SAYETH NOT.

Date: 5/16/05, 2005 By: Paula Kelly
Paula J.F. Kelly

BAXTER INTERNATIONAL INC.
One Baxter Parkway, DF3-2E
Deerfield, IL 60015 U.S.A.

On this 16th day of May, 2005, before me, a Notary Public, appeared Paula J.F. Kelly, to me personally known to be the person signing this Affidavit, who, being duly sworn, deposes and states that he is the person whose signature appears above and he attests to the fact that the statements made above are true and complete to the best of his knowledge and belief.

Seal:

Margaret O. Niles
Notary Public



Serial No. 10/327,284Filed Dec. 20, 2002

In consideration of good and valuable considerations, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we hereby assign to BAXTER INTERNATIONAL INC., a corporation of Delaware, having a principal place of business at Deerfield, Illinois, its successors, legal representatives and assigns, and BAXTER HEALTHCARE S.A., a corporation of Switzerland, having a principal place of business at Zurich, Switzerland, its successors, legal representatives and assigns (hereinafter jointly referred to as "ASSIGNEE") the entire right, title and interest throughout the world in our invention or improvements in

BIOCOMPATIBLE DIALYSIS FLUIDS CONTAINING ICODEXTRINS

and in the application for Letters Patent of the United States therefor, executed by each of us individually on or before the date(s) indicated below and any and all other United States applications and applications in any and all countries which we may file, either solely or jointly with others, on said invention or improvements, and in any and all Letters Patent of the United States or of any other country which may be obtained on any of the said applications, and in any reissue or extension thereof.

We hereby authorize and request the Commissioner of patents to issue said Letters Patent to said ASSIGNEE.

We hereby authorize and request the attorneys of record in said application to insert in this assignment the date and serial number of said application when officially known.

We warrant ourselves to be the owners of the interest herein assigned and to have the right to make this assignment; and further warrant that there are no outstanding prior assignments, licenses, or other rights in the interest herein assigned.

For said considerations we hereby agree, upon the request and at the expense of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, to execute any and all divisional, continuation, and renewal applications for said invention or improvements, and any necessary oath or supplemental oath or affidavit relating thereto, and any application for the reissue or extension of any Letters Patent that may be granted upon said application that said assignee, its successors, legal representatives and assigns may deem necessary or expedient, and for the said considerations we further agree, upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, in the event of said application or any division thereof, or Letters Patent issued thereon, or any reissue or application for the reissue thereof becoming involved in interference, to cooperate to the best of our ability with said assignee, its successors, legal representatives and assigns in the matters of preparing and executing the preliminary statement and giving and producing evidence in support thereof. We further agree to perform, upon such request, any and all affirmative acts to obtain Letters Patent, and vest all rights therein hereby conveyed in the said assignee, its successors, legal representatives and assigns whereby said Letters Patent will be held and enjoyed by the said assignee, its successors, legal representatives and assigns to the end of the term for which said Letters Patent may be granted as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made, and for the said considerations we hereby also assign to said assignee, its successors, legal representatives and assigns the entire right, title and interest in said invention or improvements for any and all foreign countries and the right of priority for patent and utility model applications in all countries arising under any applicable international convention for the protection of industrial property and/or any internal priority legislation of such countries, and we further agree upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns to execute any and all documents that shall be required to be executed in connection with any and all applications for foreign Letters Patent therefor, including the prosecution thereof, and to execute any and all documents necessary to invest title in said foreign applications and patents in said assignee.

WITNESS out hand and seal

Date 2/24/03 Signature Leo MartisTyped Name: Leo MartisState of IL, County of LakeSigned before me on this 26 date of March, 2003.By LEO MARTIS
InventorPatty Soteris
Notary PublicDate 3/6/03 Signature Carolyn ChooTyped Name: Carolyn ChooState of IL, County of LakeSigned before me on this 26 date of March, 2003.By Carolyn Choo
InventorPatty Soteris
Notary PublicDate 3/26/03 Signature Paul A. ZieskeTyped Name: Paul ZieskeState of IL, County of LakeSigned before me on this 26 date of March, 2003.By Paul A. Zieske
InventorPatty Soteris
Notary Public

30

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 06.09/05a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

Baxter

Traspaso
(Inventores Conjuntos)

Sol. No. 10/327,264

Presentado: Dic. 20 de 2002

Por contraprestaciones válidas y valiosas, el recibo y suficiencia de las cuales se reconocen por el presente, nosotros traspasamos por el presente a BAXTER INTERNATIONAL INC., una sociedad de Delaware, domiciliada en Deerfield, Illinois, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, y a BAXTER HEALTHCARE S.A., una sociedad de Suiza domiciliada en Zurich, Suiza, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios (denominados colectivamente en el presente como "CESIONARIO") todo el derecho, título e interés en todo el mundo a nuestra invención ó perfeccionamientos en

FLUIDOS BIOCOMPATIBLES PARA DIÁLISIS QUE CONTIENEN ICODEXTRINAS

y en la solicitud de Patente de los Estados Unidos para la misma, suscrita por cada uno de nosotros individualmente en o antes de la(s) fecha(s) indicadas a continuación así como en cualquiera y todas las demás solicitudes de los Estados Unidos y en las solicitudes en cualquiera y todos los demás países que podamos presentar, ya sea individual o conjuntamente con otros, sobre dicha invención o perfeccionamientos, así como en y todas las Patentes de los Estados Unidos ó de cualquier otro país que puedan ser otorgadas para cualquiera de dichas solicitudes, y en cualquier nueva publicación o extensión de las mismas.

Por el presente autorizamos y le solicitamos al Comisionado de Patentes a expedir dicha Patente a nombre del mencionado CESIONARIO.

Por el presente autorizamos y les solicitamos a los apoderados que tramitan dicha solicitud a que inscriban en esta cesión la fecha y número de dicha solicitud una vez se conozcan oficialmente.

Nosotros mismos garantizamos ser los propietarios del interés aquí traspasado y tener el derecho de efectuar este traspaso; y adicionalmente garantizamos que no existen traspasos ni licencias pendientes u otros derechos anteriores sobre el interés aquí traspasado.

Por dichas contraprestaciones por el presente nos obligamos, a petición y por cuenta de dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a suscribir cualquiera y todas las solicitudes fraccionarias, de continuación y renovación para dicha invención o perfeccionamientos, así como cualquier juramento necesario o juramento adicional o declaración juramentada relacionada con las mismas, y todas las solicitudes para nueva publicación o extensión de cualquier Patente que le pueda ser otorgada a dicha solicitud que dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios pudieran considerar necesarias o convenientes, y por las mencionadas contraprestaciones adicionalmente nos comprometemos, a petición de dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, en caso que dicha solicitud o cualquier fracción de esta, o Patente expedida para la misma, ó cualquiera nueva publicación o solicitud de nueva publicación de esta, llegare a estar involucrada en interferencia, a cooperar lo mejor que podamos con dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios en los asuntos relativos a la preparación y suscripción de la declaración preliminar y en la entrega y obtención de la evidencia en apoyo a esta. Adicionalmente nos obligamos a realizar, por petición, cualquiera y todas las acciones asertivas conducentes a la obtención de los derechos de Patente, y para invertir todos los derechos de la misma transferidos

por el presente a dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios por medio del cual dicha Patente será de propiedad y disfrutada por dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios hasta el final del término para el cual sea otorga dicha Patente, tan total y completamente como si la misma hubiera sido de propiedad y disfrutada por nosotros, si este traspaso y venta no se hubiera realizado, y por las mencionadas contraprestaciones traspasamos así mismo por el presente a dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios todo el derecho, título e interés en dicho invento o perfeccionamientos en cualquier y todos los países extranjeros y el derecho de prioridad respecto a solicitudes de patente y modelos de utilidad en todos los países que surjan de cualquier convención internacional aplicable para la protección de propiedad industrial y/ó cualquier legislación interna de prioridad en dichos países, y además nos obligamos, a petición de dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios a firmar cualquier y todos los documentos que requieran ser firmados en relación con cualquier y todas las solicitudes de Patentes extranjeras para la misma, incluidas aquellas para su trámite, y a firmar cualquier y todos los documentos necesarios para investir el título de dichas solicitudes y patentes extranjeras a dicho cesionario.

TESTIFICA nuestra firma y sello

Fecha 3/26/03 Firma Firma ilegible

Nombre Impreso: Leo Martis

Estado de IL, Condado de Lake

Suscrito ante mí hoy 26 de Marzo de 2003

Por Leo Martis

Inventor

Firma Ilegible
Notario Público

Fecha 3/12/02 Firma Firma ilegible

Nombre Impreso: Carolyn Choo

Estado de IL, Condado de Lake

Suscrito ante mí hoy 26 de Marzo de 2003

Por Carolyn Choo

Inventor

Firma Ilegible
Notario Público

Fecha 3/26/03 Firma Firma ilegible

Nombre Impreso: Paul Zieske

Estado de IL, Condado de Lake

SELLO OFICIAL

PATTY SOTEROS

Suscrito ante mí hoy 26 de Marzo de 2003

NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE ILLINOIS

Por Paul A. Zieske
Inventor

MÍ COMISIÓN VENCE 7-18-2005

DECLARACIÓN JURAMENTADA DE PAULA J.F. KELLY

Yo, Paula J.F. Kelly, después de haber tomado debido juramento, declaro y manifiesto lo siguiente:

1. Soy un abogado titulado con licencia para ejercer la abogacía en el Estado de Illinois, así como ante la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con Matrícula No. 37,624.

2. Yo estoy empleada como abogado por Baxter Helthcare Corporation ("Baxter").

3. Una de mis responsabilidades en Baxter es la responsabilidad del trámite de la solicitud de patente estadounidense identificada a continuación y de todas las solicitudes extranjeras a los Estados Unidos basadas en la solicitud estadounidense identificada a continuación:

Solicitantes: MARTIS, Leo y otros

Sol. EE.UU. No.: 10/327,264

Fecha presentación en

Estados Unidos: 20 de diciembre de 2002

Título: FLUIDOS BIOCOMPATIBLES PARA DIÁLISIS QUE
CONTIENEN ICODextrinas

Referencia: CPDI-5938

4. He revisado personalmente la Cesión original por la cual se traspasa a Baxter International Inc. y a Baxter Healthcare S.A. la solicitud estadounidense anteriormente identificada y todas las solicitudes extranjeras a los Estados Unidos basadas en la solicitud estadounidense mencionada anteriormente.

34

5. La fotocopia que se adjunta al presente es una reproducción fiel y exacta de la Cesión original por la cual se traspasa a Baxter International Inc. y a Baxter Healthcare S.A. la solicitud estadounidense anteriormente mencionada así como todas las solicitudes extranjeras a los Estados Unidos.

EL DECLARANTE NO AGREGA NADA ADICIONAL.

Fecha: 5/16/05

Por: Firma ilegible
Paula J.F. Kelly

BAXTER INTERNATIONAL INC.
One Baxter Parkway, DF3-3E
Deerfield, Illinois 60015, USA

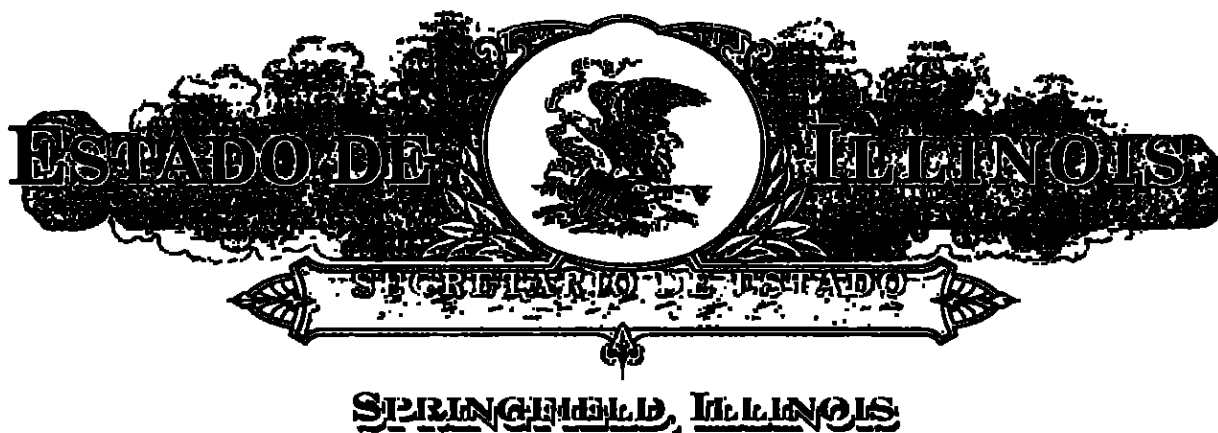
COLOMBIA

Hoy 16 de Mayo de 2005, ante mí, un Notario Público, compareció Paula J.F. Kelly, a quién conozco personalmente como la persona que firma esta declaración juramentada, y quien, habiendo sido debidamente juramentada, declara y manifiesta que ella es la persona cuya firma aparece anteriormente y testifica el hecho que las declaraciones realizadas anteriormente son verdaderas y completas, a su leal saber y entender.

Sello:

Firma Ilegible
Notario Público

SELLO OFICIAL
MARGARET O NIKLES
NOTARIO PÚBLICO ESTADO DE ILLINOIS
Mí COMISIÓN VENCE: 07/09/03



35

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por MARGARET O. NIKLES
3. actuando en calidad de NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE LAKE
4. lleva el sello/estampilla del ESTADO DE ILLINOIS

Certificado

5. Springfield, Illinois
6. MAYO 18 DE 2005
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S05DH11003
9. Sello/estampilla:



10. Firma:

Firma ilegible

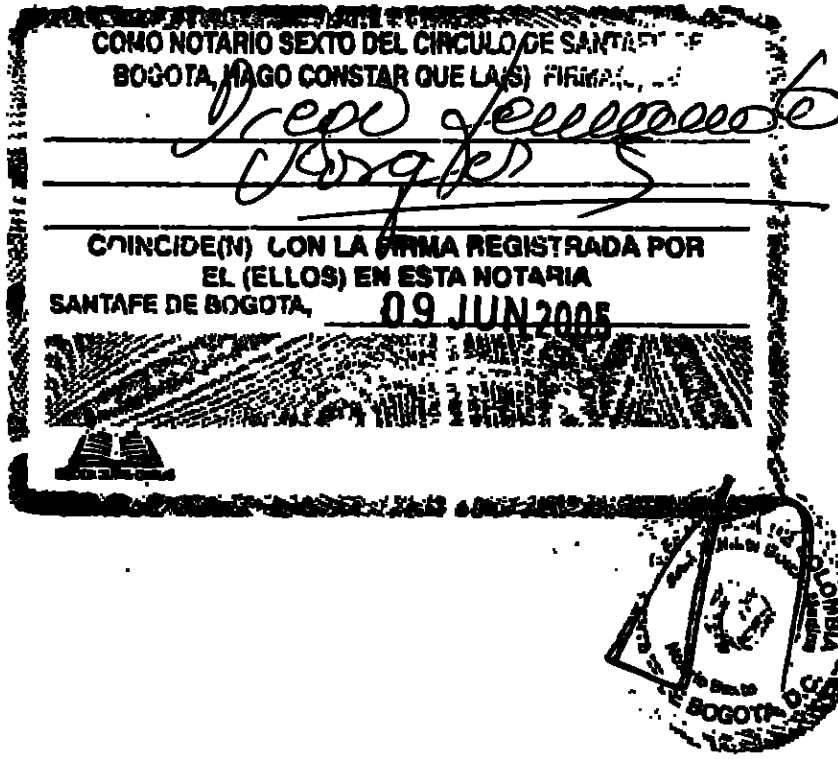
JESSE WHITE
SECRETARIO DE ESTADO
ESTADO DE ILLINOIS

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

DVZ/ID-6795/WPCL002G/COLO 13936-841-003-7

Cns C-2005-00005990

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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN -9 P 218

2003
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

375801
Diego Jaramilla
COTA FIRMA JARAFITE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 July 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/058277 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/718,
A61M 1/28

(74) Agents: BARRETT, Robert, M. et al.; Bell, Boyd &
Lloyd LLC, P.O. Box 1135, Chicago, IL 60690-1135 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/040336

(22) International Filing Date:
18 December 2003 (18.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/327,264 20 December 2002 (20.12.2002) US

(71) Applicants (for all designated States except US):
BAXTER INTERNATIONAL INC. [US/US]; Baxter
Healthcare Corporation, One Baxter Parkway, DF3-3E,
Deerfield, IL 60015 (US). BAXTER HEALTHCARE
S.A. [CH/CH]; Hartstrasse 2, Wallisellen, CH-8304
Zurich (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MARTIS, Leo
[US/US]; 5524 Oldwood, Long Grove, IL 60047 (US).
CHOO, Carolyn [US/US]; 7 Provincetown Court, Lin-
colnshire, IL 60069 (US). ZIESKE, Paul [US/US]; 3501
Keenan Lane, Glenview, IL 60025 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BIOCOMPATIBLE DIALYSIS FLUIDS CONTAINING ICODEXTRINS

(57) Abstract: Glucose polymer-based solutions and methods of making same that can be used during medical therapy, such as dialysis therapy are provided. The glucose polymer-based solution preferably includes a first solution containing icodextrin at a pH ranging from about 1.5 to about 5.0 and a buffer solution at a pH ranging from about 7.0 to about 12.0 that are so constructed and arranged allowing the glucose polymer-based solution to be mixed prior to infusion into a patient. The glucose polymer-based solutions of the present invention can be made at physiologic pH and with minimal glucose degradation products.

WO 2004/058277 A1

32

SPECIFICATION**TITLE OF THE INVENTION****"BIOCOMPATIBLE DIALYSIS FLUIDS CONTAINING ICODEXTRINS"****BACKGROUND OF THE INVENTION**

5 The present invention relates generally to medical treatments. More specifically, the present invention relates to fluids or solutions used for dialysis therapy.

Due to disease or insult or other causes, the renal system can fail. In renal failure of any cause, there are several physiological derangements. The balance of
10 water, minerals (e.g., Na, K, Cl, Ca, P, Mg, SO₄) and the excretion of a daily metabolic load of fixed ions is no longer possible in renal failure. During renal failure, toxic end products of nitrogen metabolism (e.g., urea, creatinine, uric acid, and the like) can accumulate in blood and tissues.

Dialysis processes have been devised for the separation of elements in a
15 solution by diffusion across a semi-permeable membrane (diffusive solute transport) across a concentration gradient. Examples of dialysis processes include hemodialysis, peritoneal dialysis and hemofiltration.

Hemodialysis treatment utilizes the patient's blood to remove waste, toxins, and excess water from the patient. The patient is connected to a hemodialysis machine
20 and the patient's blood is pumped through the machine. Catheters are inserted into the patient's veins and arteries to connect the blood flow to and from the hemodialysis machine. Waste, toxins, and excess water are removed from the patient's blood and the blood is infused back into the patient. Hemodialysis treatments can last several hours and are generally performed in a treatment center about three or four times per
25 week.

To overcome the disadvantages often associated with classical hemodialysis, other techniques were developed, such as hemofiltration and peritoneal dialysis. Hemofiltration is a convection-based blood cleansing technique. Blood access can be venovenous or arteriovenous. As blood flows through the hemofilter, a
30 transmembrane pressure gradient between the blood compartment and the ultrafiltrate compartment causes plasma water to be filtered across the highly permeable

membrane. As the water crosses the membrane, it convects small and large molecules across the membrane and thus cleanses the blood. An excessive amount of plasma water is eliminated by filtration. Therefore, in order to keep the body water balanced, fluid must be substituted continuously by a balanced electrolyte solution (replacement
5 or substitution fluid) infused intravenously. This substitution fluid can be infused either into the arterial blood line leading to the hemofilter (predilution) or into the venous blood line leaving the hemofilter.

Peritoneal dialysis utilizes the patient's own peritoneum as a semipermeable membrane. The peritoneum is the membranous lining of the body cavity that, due to
10 the large number of blood vessels and capillaries, is capable of acting as a natural semipermeable membrane.

In peritoneal dialysis, a sterile dialysis solution is introduced into the peritoneal cavity utilizing a catheter. After a sufficient period of time, an exchange of solutes between the dialysate and the blood is achieved. Fluid removal is achieved by
15 providing a suitable osmotic gradient from the blood to the dialysate to permit water outflow from the blood. This allows a proper acid-base, electrolyte and fluid balance to be returned to the blood. The dialysis solution is simply drained from the body cavity through the catheter. Examples of different types of peritoneal dialysis include continuous ambulatory peritoneal dialysis, automated peritoneal dialysis and
20 continuous flow peritoneal dialysis.

Standard peritoneal dialysis solutions contain dextrose at a concentration of 1.5% to 4.25% by weight to effect transport of water and metabolic waste products across the peritoneum. Although dextrose has the advantage of being relatively safe and inexpensive, it has a number of disadvantages. Because of the small size, dextrose
25 is rapidly transported through the peritoneum, thus leading to the loss of osmotic gradient and loss of ultrafiltration within about 2 to 4 hours of infusion. It has been suggested that the ultrafiltration characteristics of peritoneal dialysis solutions could be improved by replacing dextrose with large molecular weight substances, such as icodextrin. Dialysis solutions containing icodextrin are commercially available and
30 have been found to be useful in treating patients with end stage renal disease.

Like dextrose, glucose polymers are not stable during terminal heat sterilization (a pharmacopeial requirement for peritoneal dialysis fluids) if they are formulated at

physiologic pH. As a result, icodextrin containing solutions are typically formulated at an acid pH, such as a pH between 5.0 to 5.5. However, the low pH can cause pain on infusion in some patients and is cytotoxic to peritoneal cells including mesothelial cells, macrophages and fibroblasts. In addition, even at pH 5.0 to 5.5, icodextrin can undergo degradation, thus resulting in a wide variety of degradation products that can lead to the formation of advanced glycation end products (AGEs). AGEs are believed to damage the peritoneal membrane and end of peritoneal dialysis to sustain life in kidney disease patients.

Therefore, a need exists to provide improved medical solutions that can be readily manufactured, that can remain stable and sterile under storage conditions, and that can be readily and effectively used during medical therapy, such as dialysis therapy.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to improved glucose polymer-based solutions and methods of making same that can be used during medical therapy, such as dialysis therapy. In a preferred embodiment, the solution is an icodextrin-based solution. The glucose polymer-based solutions of the present invention can be made at physiologic pH and with minimal glucose degradation products. This provides improved biocompatibility, particularly as applied during peritoneal dialysis.

In an embodiment, the present invention provides a solution that at least includes a first solution containing a glucose polymer, for example, an icodextrin, at a pH ranging from about 1.5 to about 5.0 and a buffer solution at a pH ranging from about 7.0 to about 12.0 wherein the first part and the second part are so constructed and arranged that the first part and the second part are mixed prior to infusion into a patient. For example, the first part can be stored in a first chamber of a multi-chamber container and the buffer solution can be stored in a second chamber of a multi-chamber container prior to mixing and infusion into a patient during peritoneal dialysis. By way of further example, the solutions can be provided separately as concentrates and a mixing device, such as the BAXTER HOMECHOICE®, can be used to mix the solution immediately prior to infusion.

The first solution is acidified with an acid, such as an organic acid (e.g., lactic acid, acetic acid, pyruvic and all of the intermediates of the KREBS tri-carboxylic

acid cycle), an inorganic acid (e.g., hydrochloric acid), the like and combinations thereof. Further, the first solution includes about 100.0 to about 220.0 (g/L) of icodextrin and other components, such as calcium chloride, magnesium chloride, calcium chloride dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, the like and combinations thereof. The buffer solution includes one or more components, such as sodium chloride, sodium lactate, sodium bicarbonate, one or more amino acids with a pK^1 between 7 and 13, such as histidine, glycine, alanine, etc., the like and combinations thereof.

When mixed, the first part and the second part can form a mixed solution which includes, for example, about 4.0 to about 10.0 (g/dL) of icodextrin; about 0.5 to about 4.0 (mEq/L) of calcium; about 0.25 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium; about 120.0 to about 135.0 (mEq/L) of sodium; about 90.0 to about 110.0 (mEq/L) of chloride; about 30.0 to about 45.0 (mEq/L) of lactate and the like. The mixed solution can further include, for example, about 5.0 mM or less of bicarbonate, about 5.0 mM or less of histidine, the like and combinations thereof.

In an embodiment, the peritoneal dialysis solution of the present invention has a pH ranging from about 6.5 to about 7.4. A volume ratio of the glucose polymer solution to the buffer solution can include about 3:1 to about 1:3.

In another embodiment, the present invention provides a method of producing a peritoneal dialysis solution. The method includes preparing a first solution and a buffer solution wherein the first solution includes a glucose polymer, for example, icodextrin, at a pH ranging from about 1.5 to about 5.0 and wherein the buffer solution has a pH ranging from about 7.0 to about 12.0; and mixing the first solution and the buffer solution prior to infusion into a patient.

In yet another embodiment, the present invention provides a method of providing dialysis therapy to a patient. The method includes the preparation of a first solution and a buffer solution wherein the first solution includes a glucose polymer, for example, icodextrin, at pH ranging from about 1.5 to about 5.0 and wherein the buffer solution has a pH ranging from about 7.0 to about 12.0; mixing at least the first solution and the buffer solution to form a mixed solution; and infusing the mixed solution into the patient.

In still yet another embodiment, the peritoneal dialysis solution of the present invention has a first part including a first solution containing a glucose polymer, for example, icodextrin, calcium, and magnesium wherein the first part has a pH ranging from about 2.5 to about 5.0; and a second part that includes sodium chloride and sodium lactate and has a pH of about 7 to about 12. The first part and the second part are so constructed and arranged that the first part and the second part are mixed to form a mixed solution prior to infusion into a patient wherein the mixed solution has a pH ranging from about 6.5 to about 7.4.

An advantage of the present invention is to provide improved peritoneal dialysis solutions.

Another advantage of the present invention is to provide peritoneal dialysis solutions which can be made at physiologic pH.

Furthermore, an advantage of the present invention is to provide peritoneal dialysis solutions with minimal glucose degradation products.

Moreover, an advantage of the present invention is to provide improved glucose polymer-based solutions.

Another advantage of the present invention is to provide glucose polymer-based solutions that can be effectively used during dialysis therapy, such as peritoneal dialysis.

Still another advantage of the present invention is to provide improved methods for producing improved solutions at least containing icodextrins at physiologic pH.

Yet another advantage of the present invention is to provide medical therapies, such as dialysis therapy, that employ the use of a ready to use and stable glucose polymer-based solutions.

Additional features and advantages of the present invention are described in, and will be apparent from, the following Detailed Description of the Invention and the figures.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Fig. 1 illustrates a glucose polymer-based solution stored in a container pursuant to an embodiment of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides improved peritoneal dialysis solutions as well as methods of manufacturing and using same. More specifically, the present invention relates to glucose polymer-based solutions that can be used as a part of dialysis therapy and are provided as ready to use and stable solutions. As previously discussed, the glucose polymer-based solutions of the present invention can be made at physiologic pH and with minimal glucose degradation products. This provides improved biocompatibility, particularly as applied during dialysis therapy, such as peritoneal dialysis.

10 With respect to dialysis therapy, the present invention can be used in a variety of different dialysis therapies to treat kidney failure. Dialysis therapy as the term or like terms are used throughout the text is meant to include and encompass any and all forms of therapies that utilize the patient's blood to remove waste, toxins and excess water from the patient. Such therapies, such as hemodialysis, hemofiltration and
15 hemodiafiltration, include both intermittent therapies and continuous therapies used for continuous renal replacement therapy (CRRT). The continuous therapies include, for example, slow continuous ultrafiltration (SCUF), continuous venovenous hemofiltration (CVVH), continuous venovenous hemodialysis (CVVHD), continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF), continuous arteriovenous hemofiltration
20 (CAVH), continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD), continuous arteriovenous hemodiafiltration (CAVHDF), continuous ultrafiltration periodic intermittent hemodialysis or the like. The icodextrin-based solutions can also be used during peritoneal dialysis including, for example, continuous ambulatory peritoneal dialysis, automated peritoneal dialysis, continuous flow peritoneal dialysis and the like.
25 Further, although the present invention, in an embodiment, can be utilized in methods providing a dialysis therapy for patients having chronic kidney failure or disease, it should be appreciated that the present invention can be used for acute dialysis needs, for example, in an emergency room setting. Lastly, as one of skill in the art appreciates, the intermittent forms of therapy (i.e., hemofiltration, hemodialysis,
30 peritoneal dialysis and hemodiafiltration) may be used in the in center, self/limited care as well as the home settings.

40

In an embodiment, the glucose polymer-based solution can be used as a dialysate during any suitable dialysis therapy. Alternatively, the solutions of the present invention can be administered or infused into a patient as a replacement solution, infusion solution or the like during dialysis therapy, particularly during continuous renal replacement therapy. In this regard, replacement solutions, infusion solutions or the like must necessarily be continuously fed to a patient as a substitute for an excessive amount of plasma water that is typically removed during continuous renal replacement therapy. In this regard, a proper water balance in the patient's body can be effectively maintained.

10 The glucose polymer-based solutions of the present invention can include a variety of different components in any suitable amount. The solution at least includes two parts that are mixed prior to use. In a preferred embodiment, the glucose polymer is icodextrin. For example, the first part can include a first solution containing an icodextrin. In an embodiment, the icodextrin is in an amount ranging from about
15 100.0 g/L to about 220.0 g/L. Further, the first part has a pH ranging from about 1.5 to about 5.0, such as 2.5, 3.0 and the like. In this regard, degradation of the icodextrin-based solution can be minimized during heat sterilization. It should be appreciated that the glucose polymer-based solution can be sterilized in any suitable way, such as filtration sterilization, heat sterilization, steam sterilization, radiation sterilization
20 and/or like sterilization techniques.

The first part can include a number of suitable and different types and amounts of components in addition to glucose polymer. For example, the first part includes an acid, such as an organic acid (e.g., lactic acid, acetic acid, pyruvic acid and all of the intermediates of the KREBS tri-carboxylic acid cycle), an inorganic acid (e.g.,
25 hydrochloric acid), the like and combinations thereof. In an embodiment, the first solution includes about 100.0 to about 220.0 (g/L) of icodextrin, about 5.0 to about 10.0 (mEq/L) of calcium chloride dihydrate, about 0.5 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium chloride hexahydrate, the like and combinations thereof.

The second part can include a variety of different and suitable materials. In an
30 embodiment, the second part of the glucose polymer-based solution includes a buffer solution at a pH ranging from about 7.0 to about 12.0. The buffer solution can include, for example, sodium bicarbonate, sodium chloride, sodium lactate, one or more amino

acids with a pK^1 between 7 and 13, such as histidine, glycine, alanine, etc., the like and combinations thereof.

It should be appreciated that the glucose polymer-based solutions of the present invention can include any suitable type, number and amount of additional components.

5 For example, the solutions of the present invention can include one or more of any suitable type and amount of small molecular weight osmotic agents, such as glucose, glycerol, amino acids, peptides, the like and combinations thereof. The small molecular weight osmotic agents of the first part can include, for example, glucose, glycerol and/or the like. In an embodiment, the small molecular weight osmotic agent
10 concentration of the first part ranges from about 1% to about 6%. The small molecular weight osmotic agents of the second part can include, for example, amino acids, peptides and/or the like. In an embodiment, the small molecular weight osmotic agent concentration of the second part ranges from about 1% to about 6%. When the first part and the second part are mixed and combined to form the icodextrin-based solution
15 of the present invention, the small molecular weight osmotic agent concentration of the icodextrin-based solution, in an embodiment, ranges from about 0.5% to about 4%.

The pH can be adjusted to include any suitable pH within the pH range as discussed above. For example, the pH can be adjusted to about 7.0 to about 9.0, preferably to about 7.0 to about 8.0, using a pH stabilizer, such as sodium bicarbonate,
20 histidine, the like and combinations thereof. In an embodiment, the pH of the buffer chamber can range from about 9.0 to about 12.0. This pH range can be effectively used when lactate is substituted with bicarbonate so that bicarbonate exists as carbonate. This would eliminate the need for a gas barrier overpouch to contain CO_2 within the solution.

25 In an embodiment, the first part and the second part are so constructed and arranged that at least the first part and the second part are mixed prior to infusion into a patient. For example, the first part is stored in a first chamber of a multi-chamber container and the second part is stored in a second chamber of the multi-chamber container.

30 It should be appreciated that the components of the solution can be housed or contained in any suitable manner such that the glucose polymer-based solutions of the present invention can be effectively prepared and administered. In an embodiment, the

present invention includes a two part icodextrin-containing solution in which each part or component are formulated and stored separately, and then mixed just prior to use. A variety of containers can be used to house the two part glucose polymer-containing solution, such as separate containers (i.e., flasks or bags) that are connected by a suitable fluid communication mechanism. In an embodiment, a multi-chamber container or bag can be used to house the separate components of the solution as previously discussed. By way of further example, the solutions can be provided separately as concentrates and a mixing device, such as the BAXTER HOMECHOICE®, can be used to mix the solutions immediately prior to infusion.

Figure 1 illustrates a suitable container for storing, formulating and administering a bicarbonate-based solution of the present invention. The multi-chamber bag 10 has a first chamber 12 and a second chamber 14. The interior of the container is divided by a heat seal 16 into two chambers. It should be appreciated that the container can be divided into separate chambers by any suitable seal. In an embodiment, the container can be divided into separate chambers, such as two chambers, by a peel seal. The multi-chamber container 10 also has a frangible connector 18 to sealingly couple the first chamber 12 to the second chamber 14. To mix the solution within the multi-chamber bag 10, the frangible connector 18 is broken.

The first container or chamber 12 includes two port tubes having, for example, different lengths. As shown in Figure 1, the short port tube 20 can be utilized to add other constituents to the first chamber 12 during formulation of the solution of the present invention, if necessary. The long port tube 22 can be utilized to adaptedly couple the first chamber 12 to the patient via, for example, a patient's administration line (not shown). The second container or chamber 14 has a single port tube 24 extending therefrom which is closed by, for example, a solid rod (not shown). In this regard, it is not possible to add any additional constituents to this chamber and/or connect this chamber to a patient's administration line such that the chamber 14 cannot be adapted to deliver its constituents to the patient.

In an embodiment, the transfer of product within the multi-chamber bag 10 is thereby initiated from the second chamber 14 to the first chamber 12 such that the components of each chamber can be properly mixed to form the icodextrin-based

solution of the present invention. In this regard, the first chamber 12 is larger in volume than the second chamber 14 such that the components of each chamber can be properly mixed once the transfer from the second chamber to the first chamber has occurred. Thus, the multi-chamber bag 10 can house at least two solutions that after mixture will result in a ready-to-use dialysis solution. An example of the multi-chamber container is set forth in U.S. Patent No. 5,431,496, the disclosure of which is incorporated herein by reference. The multi-chamber bag can be made from a gas permeable material, such as polypropylene, polyvinyl chloride or the like.

In an embodiment, the container can be made with a gas barrier in any suitable way. For example, the gas barrier can be in the container material. Alternatively, the gas barrier can be an over pouch, a secondary liner or the like. The gas barrier can be composed of any suitable materials. In an embodiment, the gas barrier is composed of ethylvinyl acetate, polyvinyl dichloride, a copolymer of ethylvinyl acetate and polyvinyl dichloride, other suitable materials including polymeric materials and combinations thereof.

It should be appreciated that the container of the present invention can be manufactured from a variety of different and suitable materials and configured in a number of suitable ways such that the icodextrin-based solution of the present invention can be effectively formulated and administered to the patient during medical therapy. For example, the second chamber can be larger in volume than the first chamber such that the icodextrin-based solution of the present invention can be readily and effectively made and administered to the patient from the second chamber.

The glucose polymer-based solution can be prepared by mixing at least two parts prior to use. In an embodiment, the mixed glucose polymer-based solution of the present invention at least includes about 4.0 to about 10.0 (g/dL) of icodextrin, about 0.5 to about 4.0 (mEq/L) of calcium, about 0.25 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium, about 120.0 to about 135.0 (mEq/L) of sodium, about 90.0 to about 110.0 (mEq/L) of chloride, about 30.0 to about 45.0 (mEq/L) of lactate, the like and combinations thereof. For example, the mixed solution can include about 5.0 mM or less of bicarbonate, about 5.0 mM or less of histidine and combinations thereof.

In an embodiment, the mixed solution has a pH ranging from about 6.5 to about 7.4. The pH stabilizer of the second part can be included in the mixed solution,

42

in an embodiment, in an amount ranging from about 25.0 mEq/L to about 45.0 mEq/L. The icodextrin-based solution includes, in an embodiment, a volume ratio of the icodextrin-containing solution and the buffer solution that ranges from about 3:1 to about 1:3.

- 5 By way of example and not limitation examples of the present invention will now be set forth.

COMPOSITION EXAMPLE ONE

COMPOSITION IN GLUCOSE POLYMER CHAMBER

10	Icodextrin (g/L)	100.0 - 220.0
	Calcium Chloride dihydrate (mEq/L)	5.0 - 10.0
	Magnesium Chloride hexahydrate (mEq/L)	0.5 - 2.0
	HCl for pH adjustment between 2.5 and 5.0	

COMPOSITION OF THE BUFFER CHAMBER

15	Sodium Chloride (mEq/L)	50.0 - 150.0
	Sodium Lactate (mEq/L)	50.0 - 120.0
	Sodium Bicarbonate and/or Histidine for pH adjustment between 8.0 and 9.0	

COMPOSITION EXAMPLE TWO

COMPOSITION IN GLUCOSE POLYMER CHAMBER (Large Chamber)

20	Icodextrin (g/L)	121
	Sodium Chloride (g/L)	4.22
	Calcium Chloride Dihydrate (g/L)	0.40
	Magnesium Chloride Hexahydrate (g/L)	0.08
25	Sodium Lactate (g/L)	3.50
	pH	about 5.0 to about 5.4

COMPOSITION IN BUFFER CHAMBER (Small Chamber)

	Sodium Chloride (g/L)	7.42
	Sodium Lactate (g/L)	6.15
30	Sodium Bicarbonate (g/L)	0.58
	pH	about 8.2 to about 8.7

ICODEXTRIN AND IONIC COMPOSITION OF THE MIXED SOLUTION

	Icodextrin (g/dL)	4.0 -10.0
	Calcium (mEq/L)	0.5 - 4.0
	Magnesium (mEq/L)	0.25 - 2.0
5	Sodium (mEq/L)	120.0 - 135.0
	Chloride (mEq/L)	90.0 - 110.0
	Lactate (mEq/L)	30.0 - 45.0
	Bicarbonate or Histidine (mM)	NMT 5.0

As used herein, the term "NMT" means not more than.

10 **ICODEXTRIN CHARACTERISTICS**

	Weight Average Molecular Weight	10,000 - 20,000
	Number Average Molecular weight	4,000 - 8,000
	Polydispersity	1.0 - 4.0
	Fraction > 100,000	NMT 1.0%
15	Mono, Di, Tri- Saccharides	NMT 5.0%
	Linear Polymers (alpha 1,4)	NLT 90.0%
	Branched Polymers (alpha 1,6)	NMT 10.0%
	Aluminum (10% solution)	<10 ppb
	Aqueous Solubility	NLT 22.0%
20	Heavy Metals	<5ppm

As used herein, the term "NLT" means not less than.

DEGREE OF POLYMERIZATION OF ICODEXTRIN (DP)

	DP greater than 20	>75%
	DP greater than 40	>50%
25	DP greater than 80	>25%

EXPERIMENT ONE

This experiment was performed to determine the effect of pH on the stability of icodextrin (7.5% solution). Stability of icodextrin was assessed by measuring the absorbency of icodextrin solutions at different pH values before and after sterilization:

30

43

<u>Pre-sterilization (pH)</u>	<u>Post-sterilization (pH)</u>	<u>AU 284 nm</u>	<u>AU 228 nm</u>
5.5*	5.4	0.022	0.044
4.0	3.9	0.011	0.012
3.5	3.5	0.013	0.010
3.0	3.0	0.011	0.010
2.5	2.5	0.016	0.014

*This was a commercially available icodextrin solution. The remaining solutions tested pursuant to EXPERIMENT ONE were prepared according to an embodiment of the present invention.

5

The data of EXPERIMENT ONE suggest that the degradation of icodextrin could be reduced by more than 50% by adjusting pre-sterilization pH between 2.5 and 4.0. It is noted that too acidic of a pH results in hydrolysis of icodextrin that results in a change of the molecular weight of the icodextrin. The optimum pH of the icodextrin chamber is where hydrolysis and degradation are minimal.

10

EXPERIMENT TWO

This experiment was performed to determine the pH of the mixed solution that was prepared according to an embodiment of the present invention.

Part One solution was prepared by mixing the following components in 1 liter of solution:

15

Icodextrin	207 gms
Calcium chloride dehydrate	0.710 gms
Magnesium chloride hexahydrate	0.140 gms
HCl added to adjust the pH to 3.0	
Solution volume	758 mL

20

Part Two solution was prepared by mixing following components in 1 liter of solution:

	Sodium chloride	8.44 gms
5	Sodium lactate	7.03 gms
	Sodium bicarbonate added to adjust the pH to 8.3	
	Solution volume	1332 ml

10 The Part One and Part Two solutions were combined to form a mixed solution with the following composition:

	Icodextrin	7.5 gm/dL
	Calcium	3.5 mEq/L
	Magnesium	0.5 mEq/L
15	Sodium	132 mEq/L
	Chloride	96 mEq/L
	Lactate	40 mEq/L
	pH	7.0

20 The results of EXPERIMENT TWO indicate that the two part solution prepared as discussed above pursuant to an embodiment of the present invention has a composition that is ideal for use in peritoneal dialysis. The two part solution and the use of pH adjustor in a manner described above pursuant to an embodiment of the present invention provides glucose polymer-based solutions that can be prepared with
25 improved stability, pH and thus enhanced biocompatibility.

It should be understood that various changes and modifications to the presently preferred embodiments described herein will be apparent to those skilled in the art. Such changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the present invention and without diminishing its intended advantages. It is
30 therefore intended that such changes and modifications be covered by the appended claims.

ey

CLAIMS

The invention is claimed as follows:

1. A glucose polymer-based solution comprising:
a first part including a first solution containing a glucose polymer wherein the
5 first part has a pH ranging from about 1.5 to about 5.0;
a second part including a buffer solution at a pH ranging from about 7.0 to about 12.0; and
the first part and the second part being so constructed and arranged that the first part and the second part are mixed prior to infusion into a patient.
10
2. The glucose polymer-based solution of Claim 1, wherein the first solution includes an acid selected from the group consisting of an organic acid, an inorganic acid, hydrochloric acid, lactic acid, acetic acid, pyruvic, one or more intermediates of KREBS tri-carboxylic acid cycle, and combinations thereof.
15
3. The glucose polymer-based solution of Claim 1, wherein the first part includes icodextrin in an amount ranging from about 100.0 g/L to about 220.0 g/L.
4. The glucose polymer-based solution of Claim 1, wherein the buffer
20 solution includes a component selected from the group consisting of sodium chloride, sodium lactate, sodium bicarbonate, one or more amino acids with a pK^1 between 7 and 13, glycine, alanine, histidine and combinations thereof.
5. The glucose polymer-based solution of Claim 1, wherein the first
25 solution includes:
about 100.0 to about 220.0 (g/L) of icodextrin;
about 5.0 to about 10.0 (mEq/L) of calcium chloride dihydrate; and
about 0.5 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium chloride hexahydrate.
6. The glucose polymer-based solution of Claim 1, wherein the first part
30 and the second part are combined to form a mixed solution which includes:
about 4.0 to about 10.0 (g/dL) of icodextrin;

about 0.5 to about 4.0 (mEq/L) of calcium;
about 0.25 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium;
about 120.0 to about 135.0 (mEq/L) of sodium;
about 90.0 to about 110.0 (mEq/L) of chloride; and
5 about 30.0 to about 45.0 (mEq/L) of lactate.

7. The glucose polymer-based solution of Claim 6, wherein the mixed solution includes an additional component selected from the group consisting of about 5.0 mM or less of bicarbonate, about 5.0 mM or less of histidine and combinations
10 thereof.

8. The glucose polymer-based solution of Claim 7, wherein the mixed solution further includes a small molecular weight osmotic agent concentration ranging from about 0.5% to about 4.0%.
15

9. The glucose polymer-based solution of Claim 1, wherein the first part further includes one or more small molecular weight osmotic agents selected from the group consisting of glucose, glycerol and combinations thereof.

20 10. The glucose polymer-based solution of Claim 9, wherein a small molecular weight concentration of the first part ranges from about 1% to about 6%.

11. The glucose polymer-based solution of Claim 1, wherein the second part further includes one or more small molecular weight osmotic agents selected from
25 the group consisting of amino acids, peptides and combinations thereof.

12. The glucose polymer-based solution of Claim 11, wherein a small molecular weight osmotic agent concentration of the second part ranges from about 1% to about 6%.
30

13. A peritoneal dialysis solution comprising:
a first part including a first solution containing a glucose polymer wherein the

45

first part has a pH ranging from about 1.5 to about 5.0;

a second part including a buffer solution containing a pH stabilizer; and

the first part and the second part being so constructed and arranged that the first part and the second part are mixed to form a mixed solution prior to infusion into a patient wherein the mixed solution has a pH ranging from about 6.5 to about 7.4.

14. The peritoneal solution of Claim 13, wherein the buffer solution includes a pH ranging from about 7.0 to about 9.0.

15. The peritoneal dialysis solution of Claim 13, wherein the buffer solution at least includes bicarbonate at a pH ranging from about 9.0 to about 12.0.

16. The peritoneal dialysis solution of Claim 13, wherein the pH stabilizer is selected from the group consisting of sodium bicarbonate, one or more amino acids with a pK^1 between 7 and 13, glycine, alanine, histidine and combinations thereof.

17. The peritoneal dialysis solution of Claim 16, wherein the mixed solution includes the pH stabilizer in an amount ranging from about 25.0 mEq/L to about 45.0 mEq/L.

18. The peritoneal dialysis solution of Claim 13, wherein a volume ratio of the first part and the second part ranges from about 3:1 to about 1:3.

19. The peritoneal solution of Claim 13, wherein the first solution includes: about 100.0 to about 220.0 (g/L) of icodextrin; about 5.0 to about 10.0 (mEq/L) of calcium chloride dihydrate; and about 0.5 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium chloride hexahydrate.

20. The peritoneal solution of Claim 13, wherein the mixed solution includes: about 4.0 to about 10.0 (g/dL) of icodextrin; about 0.5 to about 4.0 (mEq/L) of calcium;

about 0.25 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium;
about 120.0 to about 135.0 (mEq/L) of sodium;
about 90.0 to about 110.0 (mEq/L) of chloride; and
about 30.0 to about 45.0 (mEq/L) of lactate.

5

21. The peritoneal dialysis solution of Claim 13, wherein the glucose polymer comprises icodextrin.

22. The peritoneal dialysis solution of Claim 20, wherein the mixed
10 solution further includes a small molecular weight osmotic agent concentration ranging from about 0.5% to about 4.0%.

23. The peritoneal dialysis solution of Claim 13, wherein the first part is stored in a first chamber of a multi-chamber container and the second part is stored in
15 a second chamber of the multi-chamber container.

24. A method of producing a peritoneal dialysis solution, the method comprising the steps of:

preparing a first solution and a buffer solution wherein the first solution
20 includes icodextrin at pH ranging from about 1.5 to about 5.0 and wherein the buffer solution has a pH ranging from about 7.0 to about 12.0; and

mixing the first solution and the buffer solution prior to infusion into a patient.

25. The method of Claim 24, wherein the peritoneal dialysis solution
25 includes a pH ranging from about 6.5 to about 7.4.

26. The method of Claim 24, wherein the buffer solution includes a component selected from the group consisting of sodium chloride, sodium lactate sodium bicarbonate, one or more amino acids with a pK^1 between 7 and 13, glycine,
30 alanine, histidine and combinations thereof.

27. The method of Claim 24, wherein the first solution includes:
about 100.0 to about 220.0 (g/L) of icodextrin;
about 5.0 to about 10.0 (mEq/L) of calcium chloride dihydrate; and
about 0.5 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium chloride hexahydrate.
- 5
28. The method of Claim 24, wherein the first solution and the buffer
solution are combined to form a mixed solution which includes:
about 4.0 to about 10.0 (g/dL) of icodextrin;
about 0.5 to about 4.0 (mEq/L) of calcium;
10 about 0.25 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium;
about 120.0 to about 135.0 (mEq/L) of sodium;
about 90.0 to about 110.0 (mEq/L) of chloride; and
about 30.0 to about 45.0 (mEq/L) of lactate.
- 15
29. The method of Claim 28, wherein the mixed solution includes an
additional component selected from the group consisting of about 5.0 mM or less of
bicarbonate, about 5.0 mM or less of histidine and combinations thereof.
- 20
30. The method of Claim 24, wherein the peritoneal dialysis solution is
mixed in a volume ratio of the first solution and the buffer solution ranging from about
3:1 to about 1:3.
31. A method of providing dialysis therapy to a patient, the method
comprising the steps of:
- 25 preparing a first solution and a buffer solution wherein the first solution
includes icodextrin at pH ranging from about 1.5 to about 5.0 and wherein the buffer
solution has a pH ranging from about 7.0 to about 12.0;
mixing at least the first solution and the buffer solution to form a mixed
solution; and
- 30 infusing the mixed solution into the patient.

32. The method of Claim 31, wherein the mixed solution is infused into the patient during peritoneal dialysis.

33. The solution of Claim 31, wherein the buffer solution includes a component selected from the group consisting of sodium chloride, sodium lactate sodium bicarbonate, one or more amino acids with a pK^1 between 7 and 13, glycine, alanine, histidine and combinations thereof.

34. The solution of Claim 31, wherein the first solution includes:
about 100.0 to about 220.0 (g/L) of icodextrin;
about 5.0 to about 10.0 (mEq/L) of calcium chloride dihydrate; and
about 0.5 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium chloride hexahydrate.

35. The solution of Claim 31, wherein the mixed solution includes:
about 4.0 to about 10.0 (g/dL) of icodextrin;
about 0.5 to about 4.0 (mEq/L) of calcium;
about 0.25 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium;
about 120.0 to about 135.0 (mEq/L) of sodium;
about 90.0 to about 110.0 (mEq/L) of chloride; and
about 30.0 to about 45.0 (mEq/L) of lactate.

36. The solution of Claim 35, wherein the mixed solution includes an additional component selected from the group consisting of about 5.0 mM or less of bicarbonate, about 5.0 mM or less of histidine and combinations thereof.

25

37. A peritoneal dialysis solution comprising:
a first part including a first solution containing glucose polymer, calcium, and magnesium wherein the first part has a pH ranging from about 1.5 to about 5.0;
a second part including sodium chloride and sodium lactate and having a pH of about 7.0 to about 12.0; and
the first part and the second part being so constructed and arranged that the first part and the second part are mixed to form a mixed solution prior to infusion into a

30

✓

patient wherein the mixed solution has a pH ranging from about 6.5 to about 7.4.

38. The peritoneal dialysis solution of Claim 37, wherein the first part includes icodextrin.

5

39. The peritoneal dialysis solution of Claim 38, wherein the first solution further includes:

about 5.0 to about 10.0 (mEq/L) of calcium chloride dihydrate; and
about 0.5 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium chloride hexahydrate.

10

40. The peritoneal dialysis solution of Claim 37, wherein the first part and the second part are combined to form a mixed solution which includes:

about 4.0 to about 10.0 (g/dL) of icodextrin;
about 0.5 to about 4.0 (mEq/L) of calcium;
about 0.25 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium;
about 120.0 to about 135.0 (mEq/L) of sodium;
about 90.0 to about 110.0 (mEq/L) of chloride; and
about 30.0 to about 45.0 (mEq/L) of lactate.

15

41. The peritoneal dialysis solution of Claim 37, wherein the first part and the second part are combined to form a mixed solution which includes:

about 4.0 to about 10.0 (g/dL) of icodextrin;
about 0.5 to about 4.0 (mEq/L) of calcium;
about 0.25 to about 2.0 (mEq/L) of magnesium;
about 120.0 to about 135.0 (mEq/L) of sodium;
about 90.0 to about 110.0 (mEq/L) of chloride;
about 10.0 to about 15.0 (mEq/L) of lactate; and
about 20.0 to about 30.0 (mEq/L) of bicarbonate.

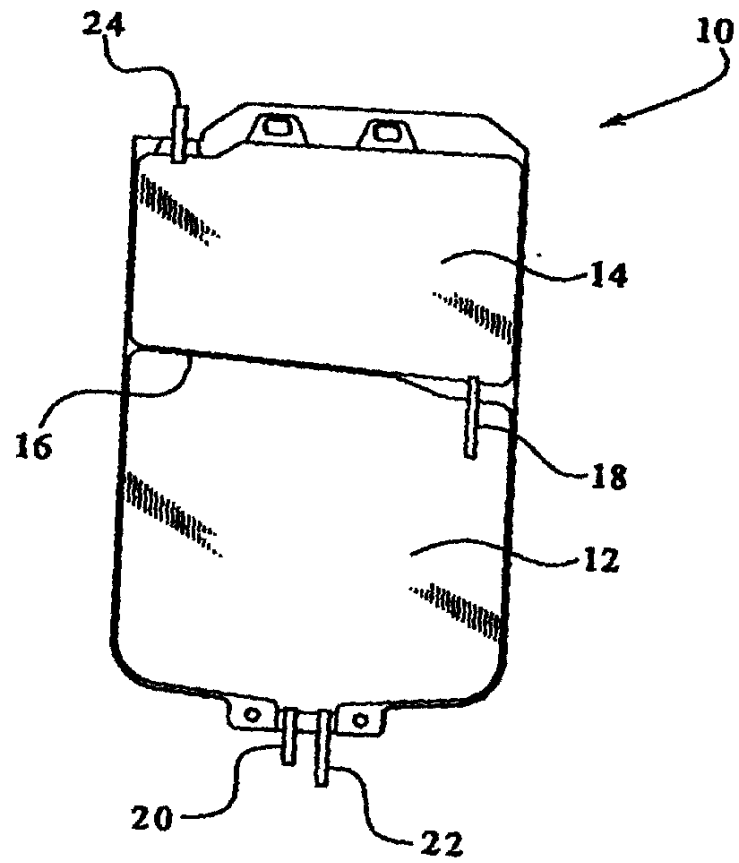
25

42. The peritoneal dialysis solution of Claim 37, wherein the first part and the second part are combined to form a mixed solution which further includes a small molecular weight osmotic agent concentration ranging from about 0.5% to about 4.0%.

30

48

FIG.1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

No. of Application No
PCT/US 03/40336

49

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/718 A61M1/28

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)

IPC 7 A61K A61M

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP 1 354 607 A (FRESENIUS MEDICAL CARE DE GMBH) 22 October 2003 (2003-10-22) page 2, line 12 - line 14 page 2, line 23 - line 27 page 3, line 38 - line 43 page 3, line 51 - page 5, line 16 claims 1,5 -/-	1,2,4, 13,14, 16,23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 (to be specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

14 May 2004

Date of mailing of the international search report

02/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 51 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Albrecht, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No
PCT/US 03/40335

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 861 661 A (BAXTER INT) 2 September 1998 (1998-09-02) page 3, line 22 - line 38 page 4, line 3 - line 55 page 5, line 34 - page 6, line 8 claim 7	1,4, 11-14, 16,23
Y	the whole document	2,3, 5-10,15, 17-22, 24-42
X	US 5 827 820 A (DUMOULIN AXEL ET AL) 27 October 1998 (1998-10-27) column 2, line 9 - line 59 column 3, line 5 - line 7 column 4, line 33 - line 55 claim 4	1,2,4, 11, 13-16, 18,23
Y	the whole document	3,5-10, 12,17, 19-22, 24-42
X	US 5 536 469 A (JONSSON SVEN ET AL) 16 July 1996 (1996-07-16) column 1, line 53 - column 3, line 6 column 4, line 45 - line 57 column 5, line 51 - line 62	1,4,13, 14,23
Y	the whole document	2,3, 5-12, 15-22, 24-42
Y	US 5 092 838 A (BALTEAU PATRICK ET AL) 3 March 1992 (1992-03-03) column 1, line 36 - line 46 column 3, line 45 - column 4, line 2 column 4, line 65 - column 5, line 37	1-42
Y	PEERS E ET AL: "ICODextrin PROVIDES LONG DWELL PERITONEAL DIALYSIS AND MAINTENANCE OF INTRAPERITONEAL VOLUME" ARTIFICIAL ORGANS, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, INC., BOSTON, US, vol. 22, no. 1, 1998, pages 8-12, XP000945076 ISSN: 0160-564X the whole document	1-42

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/US 03/40336

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MARTIS L ET AL: "PERITONEAL DIALYSIS SOLUTIONS FOR THE 21ST CENTURY" ARTIFICIAL ORGANS, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, INC., BOSTON, US, vol. 22, no. 1, 1998, pages 13-16, XP000901321 ISSN: 0160-564X the whole document	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/US 03/40336

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 31, 32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

57

In International Application No.
PCT/US 03/40336

Patent document cited in search report	Publication data	Patent family member(s)	Publication date
EP 1354607	A	22-10-2003	DE 10217356 A1 13-11-2003
			CA 2424968 A1 18-10-2003
			EP 1354607 A1 22-10-2003
			JP 2004000566 A 08-01-2004
EP 0861661	A	02-09-1998	US 6306836 B1 23-10-2001
			EP 0861661 A2 02-09-1998
			AT 246508 T 15-08-2003
			AT 221380 T 15-08-2002
			AU 689857 B2 09-04-1998
			AU 1692695 A 08-08-1995
			CA 2156733 A1 27-07-1995
			CN 1122106 A , B 08-05-1996
			DE 69527660 D1 05-09-2002
			DE 69527660 T2 03-04-2003
			DE 69531426 D1 11-09-2003
			DK 861661 T3 11-11-2002
			EP 0690718 A1 10-01-1996
			ES 2181117 T3 16-02-2003
			JP 8508300 T 03-09-1996
			SG 66209 A1 20-07-1999
			TW 453879 B 11-09-2001
			WO 9519778 A1 27-07-1995
US 5827820	A	27-10-1998	EP 0564672 A1 13-10-1993
			AT 139451 T 15-07-1996
			DE 59206619 D1 25-07-1996
			WO 9319792 A1 14-10-1993
			JP 6507822 T 08-09-1994
US 5536469	A	16-07-1996	JP 3065352 B2 17-07-2000
			DE 69230473 D1 27-01-2000
			DE 69230473 T2 04-05-2000
			DK 668785 T3 13-06-2000
			EP 1114645 A2 11-07-2001
			EP 1114646 A2 11-07-2001
			EP 0668785 A1 30-08-1995
			EP 0951915 A2 27-10-1999
			ES 2139608 T3 16-02-2000
			JP 7500992 T 02-02-1995
			JP 3250807 B2 28-01-2002
			WO 9309820 A1 27-05-1993
US 5092838	A	03-03-1992	AIJ 638527 B2 01-07-1993
			AIJ 6965491 A 26-06-1991
			BR 9007084 A 24-12-1991
			CA 2045610 A1 31-05-1991
			DE 69029388 D1 23-01-1997
			DE 69029388 T2 10-07-1997
			DK 456806 T3 30-12-1996
			EP 0456806 A1 21-11-1991
			ES 2097802 T3 16-04-1997
			JP 3034303 B2 17-04-2000
			JP 4505119 T 10-09-1992
			KR 145289 B1 15-07-1998
			WO 9108008 A2 13-06-1991

PCT REQUEST

112713-499

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.12.2003 02:26:30 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	112713-499
I	Title of invention	"BIOCOMPATIBLE DIALYSIS FLUIDS CONTAINING ICODEXTRINS"
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BAXTER INTERNATIONAL INC.
II-5	Address:	Baxter Healthcare Corporation One Baxter Parkway, DF3-3E Deerfield, IL 60015 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(847) 948-3866
II-9	Facsimile No.	(847) 948-3078
II-10	e-mail	Paula.Kelly@baxter.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	all designated States except US
III-1-4	Name	BAXTER HEALTHCARE S.A.
III-1-5	Address:	Hertistrasse 2 Wallisellen CH-CH-8304 Zurich Switzerland
III-1-6	State of nationality	CH
III-1-7	State of residence	CH

PCT REQUEST

112713-499

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.12.2003 02:28:30 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	MARTIS, Leo
III-2-5	Address:	5524 Oldwood Long Grove, IL 60047 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	CHOO, Carolyn
III-3-5	Address:	7 Provincetown Court Lincolnshire, IL 60069 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	ZIESKE, Paul
III-4-5	Address:	3501 Keenan Lane Glenview, IL 60025 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	BARRETT, Robert, M.
IV-1-2	Address:	Bell, Boyd & Lloyd LLC P.O. Box 1135 Chicago, IL 60690-1135 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(312) 807-4204
IV-1-4	Facsimile No.	(312) 827-8185
IV-1-5	e-mail	rbarrett@bellboyd.com
IV-1-5	Agent's registration No.	30,142

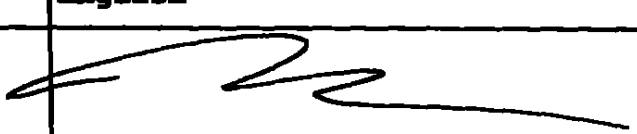
54

PCT REQUEST

112713-489

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.12.2003 02:28:30 PM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-3 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	20 December 2002 (20.12.2002)
VI-1-2	Number	10/327,264
VI-1-3	Country	US

VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	14	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	1	-
IX-7	TOTAL	28	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. N/A	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Return Receipt Postcard	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	BARRETT, Robert, M.	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	

52

PCT REQUEST

112713-499

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.12.2003 02:28:30 PM

10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

20169

FLUIDOS DE DIÁLISIS BIOCOMPATIBLES QUE CONTIENEN ICODEXTRINAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere generalmente a tratamientos médicos. Más específicamente, la presente invención se refiere a fluidos o soluciones que se utilizan para terapia de diálisis.

Debido a desórdenes o traumatismo u otras causas, el sistema renal puede dejar de funcionar. En la deficiencia renal de cualquier causa, existen varios desórdenes fisiológicos. El equilibrio de agua, minerales (por ejemplo Na, K, Cl, Ca, P, Mg, SO₄) y la excreción de una carga metabólica diaria de iones fijos ya no resulta posible en la deficiencia renal. Durante la deficiencia renal, productos finales tóxicos de metabolismo del nitrógeno (por ejemplo urea, creatinina, ácido úrico, y similares) se pueden acumular en la sangre y en los tejidos.

Los procesos de diálisis se han ideado para la separación de elementos en una solución por difusión a través de una membrana semi-permeable (transporte de solutos difusivo) a través de un gradiente de concentración. Ejemplos de procesos de diálisis incluyen hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración.

El tratamiento de hemodiálisis utiliza la sangre del paciente para retirar desperdicios, toxinas, y exceso de agua del paciente. El paciente se conecta a una máquina de hemodiálisis y la sangre del paciente se bombea a través de la máquina. Los catéteres se insertan dentro de las venas y

arterias de los pacientes a fin de conectar el flujo de sangre hasta y desde la máquina de hemodiálisis. Los desperdicios, toxinas y exceso de agua se retiran de la sangre del paciente y la sangre se infunde nuevamente dentro del paciente. Los tratamientos de hemodiálisis pueden durar varias horas y generalmente se llevan a cabo en un centro de tratamiento aproximadamente tres o cuatro veces por semana.

Para superar las desventajas frecuentemente asociadas con la hemodiálisis clásica, se desarrollaron otras técnicas, tales como hemofiltración y diálisis peritoneal. La hemofiltración es una técnica de limpieza de sangre basada en la convección. El acceso sanguíneo puede ser venovenoso o arteriovenoso. A medida que la sangre fluye a través del hemofiltro, un gradiente de presión transmembrana entre el compartimiento sanguíneo y el compartimiento de ultrafiltrado causa que el agua del plasma se filtre a través de la membrana altamente permeable. A medida que el agua atraviesa la membrana, la misma arrastra por convección pequeñas y grandes moléculas a través de la membrana y de este modo limpia la sangre. Una cantidad excesiva de agua del plasma se elimina por filtración. Por lo tanto, a fin de mantener el agua del cuerpo en equilibrio, el fluido se debe sustituir continuamente mediante una solución electrolítica balanceada (fluido de reemplazo o de sustitución) que se infunde por vía intravenosa. Este fluido de sustitución se puede infundir ya sea dentro de la línea sanguínea arterial que va al hemofiltro (predilución) o dentro de la línea sanguínea venosa que sale del hemofiltro.

La diálisis peritoneal utiliza el peritoneo propio del paciente como una membrana semipermeable. El peritoneo es el revestimiento

membranoso de la cavidad corporal el cual, debido a la gran cantidad de vasos capilares y vasos sanguíneos, resulta capaz de actuar como una membrana semipermeable natural.

En la diálisis peritoneal, una solución de diálisis estéril se introduce dentro de la cavidad peritoneal utilizando un catéter. Después de un período de tiempo adecuado, se alcanza un intercambio de solutos entre el dialisato y la sangre. La remoción de fluido se logra proporcionando un gradiente osmótico apropiado desde la sangre al dialisato para permitir flujo de agua de la sangre. Esto permite devolver un equilibrio de fluido, electrolito y ácido-base apropiados a la sangre. La solución de diálisis simplemente se drena de la cavidad corporal a través del catéter. Ejemplos de diferentes tipos de diálisis peritoneal incluyen diálisis peritoneal ambulatoria continua, diálisis peritoneal automatizada y diálisis peritoneal de flujo continuo.

Las soluciones de diálisis peritoneal estándar contienen dextrosa a una concentración de 1,5 % a 4,25 % por peso para efectuar el transporte de agua y productos de desperdicio metabólicos a través del peritoneo. Si bien la dextrosa presenta la ventaja de ser relativamente segura y no costosa, la misma presenta una cantidad de desventajas. Debido al tamaño pequeño, la dextrosa se transporta rápidamente a través del peritoneo, llevando de este modo a la pérdida de gradiente osmótico y pérdida de ultrafiltración dentro de las aproximadamente 2 a 4 horas de infusión. Se ha sugerido que las características de ultrafiltración de las soluciones de diálisis peritoneal se podrían mejorar reemplazando la dextrosa con sustancias de alto peso molecular, tal como icodextrina. Las soluciones de

diálisis que contienen icodextrina se pueden obtener comercialmente y se ha descubierto que resultan útiles en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal en etapa final.

Tal como la dextrosa, los polímeros de glucosa no resultan estables durante la esterilización térmica terminal (un requerimiento farmacopeial para fluidos de diálisis peritoneal) si los mismos se formulan a pH fisiológico. Por lo tanto, las soluciones que contienen icodextrina típicamente se formulan a un pH ácido, tal como un pH entre 5,0 a 5,5. Sin embargo, el pH bajo puede causar dolor ante la infusión en algunos pacientes y resulta citotóxico a las células peritoneales incluyendo las células mesoteliales, macrófagos y fibroblastos. Además, aún a un pH de 5,0 a 5,5, la icodextrina puede sufrir degradación, resultando de este modo en una amplia variedad de productos de degradación que pueden llevar a la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGEs). Se cree que los AGEs dañan la membrana peritoneal y final de la diálisis peritoneal para mantener con vida pacientes con enfermedad renal.

Por lo tanto, existe una necesidad de proveer soluciones médicas mejoradas que se pueden preparar fácilmente, que pueden permanecer estables y estériles bajo condiciones de almacenamiento, y que se pueden utilizar fácil y efectivamente durante terapia médica, tal como la terapia de diálisis.

DESCRIPCIÓN ABREVIADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a soluciones a base de polímeros de glucosa mejoradas y métodos de preparar las mismas que se pueden utilizar durante terapia médica, tal como terapia de diálisis. En una realización

mejorada, la solución es una solución a base de icodextrina. Las soluciones a base de polímero de glucosa de la presente invención se pueden preparar a pH fisiológico y con productos de degradación de glucosa mínima. Esto provee una biocompatibilidad mejorada, particularmente cuando se aplica durante la diálisis peritoneal.

En una realización, la presente invención provee una solución que incluye al menos una primera solución que contiene un polímero de glucosa, por ejemplo, una icodextrina, a un pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0 y una solución tampón a un pH que oscila desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0 en donde la primer parte y la segunda parte se encuentran elaboradas y dispuestas de manera tal que la primer parte y la segunda parte se mezclan antes de la infusión en un paciente. Por ejemplo, la primer parte se puede almacenar en una primer cámara de un contenedor de cámara múltiple y la solución tampón se puede almacenar en una segunda cámara de un contenedor de cámara múltiple antes de mezclar y de la infusión en un paciente durante la diálisis peritoneal. A modo de un ejemplo adicional, las soluciones se pueden proveer separadamente como concentrados y un dispositivo de mezclado, tal como el BAXTER HOMECHOICE®, se puede utilizar para mezclar la solución inmediatamente antes de la infusión.

La primer solución se acidifica con un ácido, tal como un ácido orgánico (por ejemplo ácido láctico, ácido acético, piruvático y todos los productos intermedios del ciclo del ácido tri-carboxílico de KREBS), un ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico) y similares y combinaciones de los mismos. Además, la primer solución incluye

aproximadamente 100,0 a aproximadamente 220,0 (g/L) de icodextrina y otros componentes, tales como cloruro cálcico, cloruro magnésico, cloruro cálcico dihidrato, cloruro magnésico hexahidrato, similares y combinaciones de los mismos. La solución tampón incluye uno o más componentes, tales como cloruro sódico, lactato sódico, bicarbonato sódico, uno o más aminoácidos con un pK^1 entre 7 y 13, tal como histidina, glicina, alanina, etc., similares y combinaciones de los mismos.

Al mezclar, la primer parte y la segunda parte pueden formar una solución mixta que incluye, por ejemplo, aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dL) de icodextrina; aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (mEq/L) de calcio; aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de magnesio; aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (mEq/L) de sodio; aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (mEq/L) de cloruro; aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (mEq/L) de lactato y similares. La solución mezclada puede incluir además, por ejemplo, aproximadamente 5,0 mM o menos de bicarbonato, aproximadamente 5,0 mM o menos de histidina, similares y combinaciones de los mismos.

En una realización, la solución de diálisis peritoneal de la presente invención presenta un pH que oscila desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7. Una relación de volumen de la solución de polímero de glucosa a la solución tampón puede incluir aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

En otra realización, la presente invención provee un método de preparar una solución de diálisis peritoneal. El método incluye preparar una

primer solución y una solución tampón en donde la primer solución incluye un polímero de glucosa, por ejemplo, icodextrina, a un pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0 y en donde la solución tampón presenta un pH que oscila desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0; y mezclar la primer solución y la solución tampón antes de la infusión a un paciente.

En aún otra realización, la presente invención provee un método de proporcionar terapia de diálisis a un paciente. El método incluye la preparación de una primer solución y una solución tampón en donde la primer solución incluye un polímero de glucosa, por ejemplo, icodextrina, a pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0 y en donde la solución tampón presenta un pH que oscila desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0; mezclar al menos la primer solución y la solución tampón para formar una solución mixta; e infusionar la solución mixta en un paciente.

En aún otra realización, la solución de diálisis peritoneal de la presente invención presenta una primera parte que incluye una primer solución que contiene un polímero de glucosa, por ejemplo, icodextrina, calcio, y magnesio en donde la primer parte presenta un pH que oscila desde aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,0; y una segunda parte que incluye cloruro sódico y lactato sódico y presenta un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 12. La primera parte y la segunda parte se encuentra elaboradas y dispuestas de manera tal que la primera parte y la segunda parte se mezclan para formar una solución mixta antes de la infusión en un paciente en donde la solución mixta presenta un pH

que oscila desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4.

Una ventaja de la presente invención es proveer soluciones de diálisis peritoneal mejoradas.

Otra ventaja de la presente invención es proveer soluciones de diálisis peritoneal que se pueden preparar a pH fisiológico.

Además, una ventaja de la presente invención es proveer soluciones de diálisis peritoneal con productos de degradación de glucosa mínimos.

Por otra parte, una ventaja de la presente invención es proveer soluciones a base de polímeros de glucosa mejorados.

Otra ventaja de la presente invención es proveer soluciones a base de polímeros de glucosa que se pueden utilizar efectivamente durante terapia de diálisis, tal como la diálisis peritoneal.

Aún otra ventaja de la presente invención es proveer métodos mejorados para producir soluciones mejoradas que contienen al menos icodextrina a pH fisiológico.

Aún otra ventaja de la presente invención es proveer terapias médicas, tales como terapia de diálisis, que emplean el uso de soluciones a base de polímero de glucosa estables y listas para ser utilizadas.

Ventajas y aspectos adicionales de la presente invención se describen en, y resultarán aparentes a partir de, la siguiente Descripción Detallada de la Invención y de las figuras.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra una solución a base de polímero de glucosa almacenada en un contenedor de acuerdo con una realización de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee soluciones de diálisis peritoneal mejoradas como así también métodos de fabricar y utilizar los mismos. Más específicamente, la presente invención se refiere a soluciones a base de polímero de glucosa que se pueden utilizar como una parte de la terapia de diálisis y se proveen como soluciones estables y listas para ser utilizadas. Tal como se trata anteriormente, las soluciones a base de polímero de glucosa de la presente invención se pueden preparar a pH fisiológico y con productos de degradación de glucosa mínimos. Esto proporciona una biocompatibilidad mejorada, particularmente cuando se aplica durante la terapia de diálisis, tal como la diálisis peritoneal.

Con respecto a la terapia de diálisis, la presente invención se puede utilizar en una variedad de diferentes terapias de diálisis para tratar la insuficiencia renal. La terapia de diálisis tal como el término términos similares se utilizan a lo largo del texto tiene por objeto incluir y abarcar cualquier y todas formas de terapias que utilizan la sangre del paciente para retirar desperdicios, toxinas y exceso de agua del paciente. Tales terapias, tales como la hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración, incluyen tanto terapias intermitentes como terapias continuas utilizadas para terapia de reemplazo renal continua (CRRT). Las terapias continuas incluyen, por ejemplo, ultrafiltración continua lenta (SCUF), hemofiltración venovenosa continua (CVVH), hemodiálisis venovenosa continua (CVVHD), hemodiafiltración venovenosa continua (CVVHDF), hemofiltración arteriovenosa continua (CAVH), hemodiálisis arteriovenosa continua (CAVHD), hemodiafiltración arteriovenosa continua (CAVHDF),

ultrafiltración continua hemodiálisis intermitente periódica o similares. Las soluciones a base de icodextrina se pueden utilizar también durante la diálisis peritoneal incluyendo, por ejemplo, diálisis peritoneal ambulatoria continua, diálisis peritoneal automatizada, diálisis peritoneal de flujo continuo y similares. Además, si bien la presente invención, en una realización, se puede utilizar en métodos que proveen una terapia de diálisis para pacientes que presentan una enfermedad o insuficiencia renal crónica, se deberá apreciar que la presente invención se puede utilizar para necesidades de diálisis agudas, por ejemplo, en el ambiente de una sala de emergencias. Por último, tal como una persona con experiencia en la técnica podrá apreciar, las formas de terapia intermitentes (es decir, hemofiltración, hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemodiafiltración) se pueden utilizar tanto en el ambiente hospitalario, cuidado auto/limitado como así también en el ambiente del hogar.

En una realización, la solución a base de polímero de glucosa se puede utilizar como un dialisato durante cualquier terapia de diálisis apropiada. Alternativamente, las soluciones de la presente invención se pueden administrar o infundir en un paciente como una solución de reemplazo, solución de infusión o similar durante terapia de diálisis, particularmente durante la terapia de reemplazo renal continua. En este respecto, las soluciones de reemplazo, soluciones de infusión o similares necesariamente se deben alimentar de manera continua a un paciente como un sustituto para una cantidad excesiva de agua del plasma que típicamente se retira durante terapia de reemplazo renal continua. En este respecto, se puede mantener efectivamente un equilibrio de agua apropiado

en el cuerpo del paciente.

Las soluciones a base de polímero de glucosa de la presente invención pueden incluir una variedad de diferentes componentes en cualquier cantidad apropiada. La solución incluye al menos dos partes que se mezclan antes de utilizar las mismas. En una realización preferida, el polímero de glucosa es icodextrina. Por ejemplo, la primera parte puede incluir una primera solución que contiene una icodextrina. En una realización, la icodextrina se encuentran en una cantidad que oscila desde aproximadamente 100,0 g/L a aproximadamente 220,0 g/L. Además, la primera parte presenta un pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0, tal como 2,5, 3,0 y similar. En este respecto, la degradación de la solución a base de icodextrina se puede minimizar durante la esterilización térmica. Se deberá apreciar que la solución a base de polímero de glucosa se puede esterilizar de cualquier manera apropiada, tal como esterilización por filtración, esterilización térmica, esterilización de vapor, esterilización por radiación y/o técnicas de esterilización similares.

La primera parte puede incluir una cantidad de cantidades y tipos diferentes y apropiados de componentes además del polímero de glucosa. Por ejemplo, la primera parte incluye un ácido, tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácido láctico, ácido acético, ácido piruvático y todos los productos intermedios del ciclo del ácido tri-carboxílico de KREBS), un ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico), similares y combinaciones de los mismos. En una realización, la primera solución incluye aproximadamente 100,0 a aproximadamente 220,0 (g/L) de

icodextrina, aproximadamente 5,0 a aproximadamente 10,0 (mEq/L) de cloruro cálcico dihidrato, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de cloruro magnésico hexahidrato, similares y combinaciones de los mismos.

La segunda parte puede incluir una variedad de diferentes y apropiados materiales. En una realización, la segunda parte de la solución a base de polímero de glucosa incluye una solución tampón a un pH que oscila desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0. La solución tampón puede incluir, por ejemplo, bicarbonato sódico, cloruro sódico, lactato sódico, uno o más aminoácidos con un pK^1 entre 7 y 13, tal como histidina, glicina, alanina, etc., similares y combinaciones de los mismos.

Se deberá apreciar que las soluciones a base de polímero de glucosa de la presente invención pueden incluir cualquier cantidad, número y tipo apropiado de componentes adicionales. Por ejemplo, las soluciones de la presente invención pueden incluir uno o más de cualquier tipo y cantidad apropiados de agentes osmóticos de bajo peso molecular, tales como glucosa, glicerol, aminoácidos, péptidos, similares y combinaciones de los mismos. Los agentes osmóticos de bajo peso molecular de la primera parte pueden incluir, por ejemplo, glucosa, glicerol y/o similares. En una realización, la concentración de agente osmótico de bajo peso molecular de la primera parte oscila desde aproximadamente 1 % a aproximadamente 6 %. Los agentes osmóticos de bajo peso molecular de la segunda parte pueden incluir, por ejemplo, aminoácidos, péptidos y/o similares. En una realización, la concentración de agente osmótico de bajo peso molecular de la segunda parte oscila desde aproximadamente 1 % a aproximadamente 6

%. Cuando la primera parte y la segunda parte se mezclan y se combinan para formar la solución a base de icodextrina de la presente invención, la concentración de agente osmótico de bajo peso molecular de la solución a base de icodextrina, en una realización, oscila desde aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 4 %.

El pH se puede regular para incluir cualquier pH apropiado dentro del rango de pH tal como se trata anteriormente. Por ejemplo, el pH se puede regular a aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0, preferentemente a aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0, utilizando un estabilizador de pH, tal como bicarbonato sódico, histidina, similares y combinaciones de los mismos. En una realización, el pH de la cámara tampón puede oscilar desde aproximadamente 9,0 a aproximadamente 12,0. Este rango de pH se puede utilizar efectivamente cuando el lactato se sustituye con bicarbonato de manera tal que el bicarbonato existe como carbonato. Esto eliminaría la necesidad de una sobre-bolsa de barrera de gas para contener CO₂ dentro de la solución.

En una realización, la primera parte y la segunda parte se encuentran elaboradas y dispuestas de manera tal que al menos la primera parte y la segunda parte se mezclan antes de la infusión en un paciente. Por ejemplo, la primera parte se almacena en una primer cámara de un contenedor de cámara múltiple y la segunda parte se almacena en una segunda cámara de un contenedor de cámara múltiple.

Se deberá apreciar que los componentes de la solución se pueden almacenar o contener de cualquier manera apropiada tal que las soluciones a base de polímero de glucosa de la presente invención se pueden preparar

y administrar efectivamente. En una realización, la presente invención incluye una solución que contiene icodextrina de dos partes en donde cada parte o componente se encuentran formulados y almacenados por separado, y luego se mezclan justo antes del uso de los mismos. Se puede utilizar una variedad de contenedores para almacenar la solución que contiene polímero de glucosa de dos partes tal como contenedores separados (es decir, frascos o bolsas) que se encuentran conectados por un mecanismo de comunicación de fluido apropiado. En una realización, se puede utilizar una bolsa o contenedor de cámara múltiple para almacenar los componentes separados de la solución tal como se trata anteriormente. A modo de ejemplo adicional, las soluciones se pueden proveer por separado como concentrados y un dispositivo de mezclado, tal como el BAXTER HOMECHOICE®, se puede utilizar para mezclar las soluciones inmediatamente antes de la infusión.

La Figura 1 ilustra un contenedor apropiado para almacenar, formular y administrar una solución a base de bicarbonato de la presente invención. La bolsa de cámara múltiple 10 presenta una primer cámara 12 y una segunda cámara 14. El interior del contenedor se encuentra dividido mediante un sello térmico 16 en dos cámaras. Se deberá apreciar que el contenedor se puede dividir en cámaras separadas mediante cualquier sello apropiado. En una realización, el contenedor se puede dividir en cámaras separadas, tal como dos cámaras, mediante un sello de desprendimiento. El contenedor de cámara múltiple 10 presenta asimismo un conector frangible 18 a fin de acoplar y sellar la primer cámara 12 a la segunda cámara 14. Para mezclar la solución dentro de la bolsa de cámara múltiple 10, se

rompe el conector frangible 18.

El primer contenedor o cámara 12 incluye dos tubos de puerto que presentan, por ejemplo, diferentes longitudes. Tal como se muestra en la Figura 1, el tubo de puerto corto 20 se puede utilizar para agregar otros constituyentes a la primer cámara 12 durante la formulación de la solución de la presente invención, si fuere necesario. El tubo de puerto largo 22 se puede utilizar para acoplar y adaptar la primer cámara 12 al paciente por la vía de, por ejemplo, una vía de administración del paciente (no se muestra). El segundo contenedor o cámara 14 presenta un único tubo de puerto 24 que se extiende de ahí que se cierra mediante, por ejemplo, una varilla sólida (no se muestra). En este respecto, no resulta posible agregar constituyente adicional alguno a esta cámara y/o conectar esta cámara a una vía de administración del paciente tal que la cámara 14 no se puede adaptar para suministrar sus constituyentes al paciente.

En una realización, la transferencia de producto dentro de la bolsa de cámara múltiple 10 se encuentra por lo tanto iniciada desde la segunda cámara 14 a la primer cámara 12 tal que los componentes de cada cámara se pueden mezclar adecuadamente para formar la solución a base de icodextrina de la presente solución. En este respecto, la primer cámara 12 es más grande en volumen que la segunda cámara 14 tal que los componentes de cada cámara se pueden mezclar adecuadamente una vez llevada a cabo la transferencia desde la segunda cámara a la primer cámara. De este modo, la bolsa de cámara múltiple 10 puede almacenar al menos dos soluciones las cuales después del mezclado resultarán en una solución de diálisis lista para utilizar. Un ejemplo del contenedor de cámara múltiple

se divulga en la Patente de los Estados Unidos Número 5,431,496, cuya revelación se incorpora en la presente por referencia. La bolsa de cámara múltiple se puede fabricar de un material permeable al gas, tal como polipropileno, cloruro de polivinilo o similar.

En una realización, el contenedor se puede fabricar con una barrera de gas de cualquier manera apropiada. Por ejemplo, la barrera de gas puede estar en el material de contenedor. Alternativamente, la barrera de gas puede ser una sobrebolsa, un revestimiento secundario o similar. La barrera de gas puede estar compuesta de cualquier material apropiado. En una realización, la barrera de gas se encuentra compuesta de acetato de etilvinilo, dicloruro de polivinilo, un copolímero de acetato de etilvinilo y dicloruro de polivinilo, otros materiales apropiados incluyendo materiales poliméricos y combinaciones de los mismos.

Se deberá apreciar que el contenedor de la presente invención se puede fabricar de una variedad de diferentes y apropiados materiales y configurar en una cantidad de maneras apropiadas tal que la solución a base de icodextrina de la presente invención se puede formular y administrar efectivamente al paciente durante terapia médica. Por ejemplo, la segunda cámara puede ser más grande en volumen que la primer cámara tal que la solución a base de icodextrina de la presente invención se puede preparar y administrar de manera fácil y efectiva al paciente desde la segunda cámara.

La solución a base de polímero de glucosa se puede preparar mezclando al menos dos partes antes de utilizar. En una realización, la solución a base de polímero de glucosa mezclada de la presente invención al menos incluye aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dL) de

icodextrina, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (mEq/L) de calcio, aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de magnesio, aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (mEq/L) de sodio, aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (mEq/L) de cloruro, aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (mEq/L) de lactato, similares y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la solución mixta puede incluir aproximadamente 5,0 mM o menos de bicarbonato, aproximadamente 5,0 mM o menos de histidina y combinaciones de los mismos.

En una realización, la solución mixta presenta un pH que oscila desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4. El estabilizador de pH de la segunda parte se puede incluir en la solución mixta, en una realización, en una cantidad que oscila desde aproximadamente 25,0 mEq/L a aproximadamente 45,0 mEq/L. La solución a base de icodextrina incluye, en una realización, una relación de volumen de la solución que contiene icodextrina y la solución tampón que oscila desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

A continuación se divulgarán a modo de ejemplo y no ejemplos limitativos de la presente invención.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN UNO

COMPOSICIÓN EN CÁMARA DE POLÍMETRO DE GLUCOSA

Icodextrina (g/L)	100,0 – 220,0
Cloruro cálcico dihidrato (mEq/L)	5,0 – 10,0
Cloruro Magnésico hexahidrato (mEq/L)	0,5 – 2,0
HCl para regulación pH entre 2,5 y 5,0	

COMPOSICIÓN DE LA CÁMARA TAMPÓN

Cloruro Sódico (mEq/L)	50,0 – 150,0
Lactato Sódico (mEq/L)	50,0 – 120,0
Bicarbonato Sódico y/o Histidina para regulación pH entre 8,0 y 9,0	

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN DOS

COMPOSICIÓN EN CÁMARA DE POLÍMETRO DE GLUCOSA

(Cámara Grande)

Icodextrina (g/L)	121
Cloruro Sódico (g/L)	4,22
Cloruro Cálcico Dihidrato (g/L)	0,40
Cloruro Magnésico Hexahidrato (g/L)	0,08
Lactato Sódico (g/L)	3,50
pH	aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,4

COMPOSICIÓN EN CÁMARA TAMPÓN (Cámara Pequeña)

Cloruro Sódico (g/L)	7,42
Lactato Sódico (g/L)	6,15
Bicarbonato Sódico (g/L)	0,58
pH	aproximadamente 8,2 a aproximadamente 8,7

COMPOSICIÓN IÓNICA Y DE ICODEXTRINA DE LA SOLUCIÓN

MIXTA

Icodextrina (g/dL)	4,0 – 10,0
Calcio (mEq/L)	0,5 – 4,0

75

Magnesio (mEq/L)	0,25 – 2,0
Sodio (mEq/L)	120,0 – 135,0
Cloruro (mEq/L)	90,0 – 110,0
Lactato (mEq/L)	30,0 – 45,0
Bicarbonato o Histidina (mM)	NMT 5,0

Tal como se utiliza en la presente, el término “NMT” significa no más que.

CARACTERÍSTICAS DE LA ICODEXTRINA

Peso Molecular Promedio	10.000 – 20.000
Cantidad Peso Molecular Promedio	4.000 – 8.000
Polidispersidad	1,0 – 4,0
Fracción > 100,000	NMT 1,0%
Mono, Di, Tri-Sacáridos	NMT 5,0%
Polímeros Lineales (alfa 1,4)	NLT 90,0%
Polímeros Ramificados (alfa 1,6)	NMT 10,0%
Aluminio (solución 10 %)	<10 ppb
Solubilidad Acuosa	NLT 22,0%
Metales Pesados	<5 ppm

Tal como se utiliza en la presente, el término “NLT” significa no menos que.

GRADO DE POLIMERIZACIÓN DE ICODEXTRINA (DP)

DP mayor que 20	>75%
DP mayor que 40	>50%

DP mayor que 80 >25%

EXPERIMENTO UNO

Este experimento se llevó a cabo para determinar el efecto del pH sobre la estabilidad de la icodextrina (solución 7,5 %). La estabilidad de la icodextrina se valuó midiendo la absorbencia de soluciones de icodextrina a diferentes valores pH antes y después de la esterilización.

<u>Pre-esterilización</u>	<u>Post-esterilización</u>	<u>AU 284 nm</u>	<u>AU 228 nm</u>
<u>(pH)</u>	<u>(pH)</u>		
5,5*	5,4	0,022	0,044
4,0	3,9	0,011	0,012
3,5	3,5	0,013	0,010
3,0	3,0	0,011	0,010
2,5	2,5	0,016	0,014

*Esta era una solución de icodextrina comercialmente disponible. Las soluciones restantes ensayadas conforme al EXPERIMENTO UNO se prepararon de acuerdo con una realización de la presente invención.

Los datos del EXPERIMENTO UNO sugieren que la degradación de la icodextrina se podría reducir en más del 50 % regulando la pre-esterilización pH entre 2,5 y 4,0. Se observa asimismo que un pH demasiado acidógeno resulta en hidrólisis de icodextrina lo cual resulta en un cambio del peso molecular de la icodextrina. El pH óptimo de la cámara de icodextrina se encuentra donde la hidrólisis y la degradación son mínimas.

EXPERIMENTO DOS

Este experimento se llevó a cabo para determinar el pH de la

solución mixta que se preparó de acuerdo con una realización de la presente invención.

La solución correspondiente a la Parte Uno mezclando los siguientes componentes en 1 litro de solución:

Icodextrina	207 grs
Cloruro Cálcico Dehidrato	0,710 grs
Cloruro Magnésico Hexahidrato	0,140 grs
HCl agregado para regular el pH a 3,0	
Volumen de solución	758 mL

La solución correspondiente a la Parte Dos se preparó mezclando los siguientes componentes en 1 litro de solución:

Cloruro Sódico	8,44 grs
Lactato Sódico	7,03 grs
Bicarbonato Sódico se agregó para regular el pH a 8,3	
Volumen de solución	1332 ml

Las soluciones correspondientes a Parte Uno y Parte Dos se combinaron para formar una solución mixta con la siguiente composición:

Icodextrina	7,5 gr/dL
Calcio	3,5 mEq/L
Magnesio	0,5 mEq/L

Sodio	132 mEq/L
Cloro	96 mEq/L
Lactato	40 mEq/L
pH	7,0

Los resultados del EXPERIMENTO DOS indican que la solución de dos partes preparada tal como se trata anteriormente de acuerdo con una realización de la presente invención presenta una composición que resulta ideal para uso en la diálisis peritoneal. La solución de dos partes y el uso del regulador de pH de la manera que se describe anteriormente de acuerdo con una realización de la presente invención provee soluciones a base de polímero de glucosa que se pueden preparar con estabilidad mejorada, pH y de este modo una biocompatibilidad aumentada.

Se deberá comprender que diversos cambios y modificaciones a las realizaciones presentemente preferidas que se describen en la presente resultarán aparentes a aquellas personas con experiencia en la técnica. Tales cambios y modificaciones se pueden llevar a cabo sin alejarse del espíritu y alcance de la presente invención y sin disminuir las ventajas que tienen por objeto. Por lo tanto es un objeto que tales cambios y modificaciones se encuentren amparados por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una solución a base de polímero de glucosa caracterizada porque comprende:

una primera parte que incluye una primera solución que contiene un polímero de glucosa en donde la primera parte presenta un pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0;

una segunda parte que incluye una solución tampón a un pH que oscila desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0; y

la primera parte y la segunda parte estando elaboradas y dispuesta de manera tal que la primera parte y la segunda parte se mezclan antes de la infusión al paciente.

2. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 1, caracterizada porque la primera solución incluye un ácido seleccionado del grupo que consiste de un ácido orgánico, un ácido inorgánico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido acético, piruvático, uno o más productos intermedios del ciclo del ácido tri-carboxílico de KREBS, y combinaciones de los mismos.

3. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 1, caracterizada porque la primera parte incluye icodextrina en una cantidad que oscila desde aproximadamente 100,0 g/L a aproximadamente 220,0 g/L.

4. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 1, caracterizada porque la solución tampón incluye un componente seleccionado del grupo que consiste de cloruro sódico, lactato sódico, bicarbonato sódico, uno o más aminoácidos con un pK^1 entre 7 y 13,

glicina, alanina, histidina y combinaciones de los mismos.

5. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 1, **caracterizada** porque la primera solución incluye:

aproximadamente 100,0 a aproximadamente 220,0 (g/L) de icodextrina;

aproximadamente 5,0 a aproximadamente 10,0 (mEq/L) de cloruro cálcico dihidrato; y

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de cloruro magnésico hexahidrato.

6. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 1, **caracterizada** porque la primera parte y la segunda parte se combinan para formar una solución mixta que incluye:

aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dL) de icodextrina;

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (mEq/L) de magnesio;

aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de magnesio;

aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (mEq/L) de sodio;

aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (mEq/L) de cloruro; y

aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (mEq/L) de lactato.

7. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 6, **caracterizada** porque la solución mixta incluye un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de aproximadamente 5,0 mM o menos de bicarbonato, aproximadamente 5,0 mM o menos de histidina y

combinaciones de los mismos.

8. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 7, **caracterizada** porque la solución mixta incluye además una concentración de agente osmótico de bajo peso molecular que oscila desde aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 4,0 %.

9. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 1, **caracterizada** porque la primera parte incluye además uno o más agentes osmóticos de bajo peso molecular seleccionados del grupo que consiste de glucosa, glicerol y combinaciones de los mismos.

10. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 9, **caracterizada** porque una concentración de bajo peso molecular de la primera parte oscila desde aproximadamente 1 % a aproximadamente 6 %.

11. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 1, **caracterizada** porque la segunda parte incluye además uno o más agentes osmóticos de bajo peso molecular seleccionados del grupo que consiste de aminoácidos, péptidos y combinaciones de los mismos.

12. La solución a base de polímero de glucosa de la reivindicación 11, **caracterizada** porque una concentración de agente osmótico de bajo peso molecular de la segunda parte oscila desde aproximadamente 1 % a aproximadamente 6 %.

13. Una solución de diálisis peritoneal **caracterizada** porque comprende:

una primera parte que incluye una primera solución que contiene un polímero de glucosa según la reivindicación 1 en donde la primera parte presenta un pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente

5,0;

una segunda parte que incluye una solución tampón que contiene un estabilizador de pH; y

la primera parte y la segunda parte estando elaboradas y dispuestas de manera tal que la primera parte y la segunda parte se mezclan para formar una solución mixta antes de la infusión en un paciente en donde la solución mixta presenta un pH que oscila desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4.

14. La solución peritoneal de la reivindicación 13, caracterizada porque la solución tampón incluye un pH que oscila desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0.

15. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 13, caracterizada porque la solución tampón al menos incluye bicarbonato a un pH que oscila desde aproximadamente 9,0 a aproximadamente 12,0.

16. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 13, caracterizada porque el estabilizador de pH se selecciona del grupo que consiste de bicarbonato sódico, uno o más aminoácidos con un pK^1 entre 7 y 13, glicina, alanina, histidina y combinaciones de los mismos.

17. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 16, caracterizada porque la solución mixta incluye el estabilizador de pH en una cantidad que oscila desde aproximadamente 25,0 mEq/L a aproximadamente 45,0 mEq/L.

Hipócrita cinismo

18. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 13, caracterizada porque una relación de volumen de la primera parte y la

segunda parte oscila desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

19. La solución peritoneal de la reivindicación 13, caracterizada porque la primera solución incluye:

aproximadamente 100,0 a aproximadamente 220,0 (g/L) de icodextrina;

aproximadamente 5,0 a aproximadamente 10,0 (mEq/L) de cloruro cálcico dihidrato; y

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de cloruro magnésico hexahidrato.

20. La solución peritoneal de la reivindicación 13, en donde la solución mixta incluye:

aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dL) de icodextrina;

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (mEq/L) de calcio;

aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de magnesio;

aproximadamente 12,0 a aproximadamente 135,0 (mEq/L) de sodio;

aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (mEq/L) de cloruro; y

aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (mEq/L) de lactato.

21. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 13, caracterizada porque el polímero de glucosa comprende icodextrina.

22. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 20, caracterizada porque la solución mixta incluye además una concentración de agente osmótico de bajo peso molecular que oscila desde aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 4,0 %.

23. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 13, **caracterizada** porque la primera parte se almacena en una primer cámara de un contenedor de cámara múltiple y la segunda parte se almacena en una segunda cámara del contenedor de cámara múltiple.

24. Un método de preparar una solución de diálisis peritoneal según la reivindicación 13, **caracterizado** porque comprende los pasos de:

preparar una primera solución y una solución tampón en donde la primera solución incluye icodextrina a pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0 y en donde la solución tampón presenta un pH que oscila desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0; y

mezclar la primera solución y la solución tampón antes de la infusión en un paciente.

25. El método de la reivindicación 24, **caracterizado** porque la solución de diálisis peritoneal incluye un pH que oscila desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4.

26. El método de la reivindicación 24, **caracterizado** porque la solución tampón incluye un compuesto seleccionado del grupo que consiste de cloruro sódico, lactato sódico, bicarbonato sódico, uno o más aminoácidos con un pK^1 entre 7 y 13, glicina, alanina, histidina y combinaciones de los mismos.

27. El método de la reivindicación 24, **caracterizado** porque la primera solución incluye:

aproximadamente 100,0 a aproximadamente 220,0 (g/L) de icodextrina;

aproximadamente 5,0 a aproximadamente 10,0 (mEq/L) de cloruro cálcico dihidrato; y

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de cloruro magnésico hexahidrato.

28. El método de la reivindicación 24, **caracterizado** porque la primera solución y la solución tampón se combinan para formar una solución mixta que incluye:

aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dL) de icodextrina;

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (mEq/L) de calcio;

aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de magnesio;

aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (mEq/L) de sodio;

aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (mEq/L) de cloruro; y

aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (mEq/L) de lactato.

29. El método de la reivindicación 28, **caracterizado** porque la solución mixta incluye un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de aproximadamente 5,0 mM o menos de bicarbonato, aproximadamente 5,0 mM o menos de histidina y combinaciones de los mismos.

30. El método de la reivindicación 24, **caracterizado** porque la solución de diálisis peritoneal se mezcla en una relación de volumen de la primera solución y la solución tampón que oscila desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

31. Un método de proveer terapia de diálisis a un paciente, el método comprende los pasos de:

preparar una primera solución y una solución tampón en donde la primera solución incluye icodextrina a un pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0 y en donde la solución tampón presenta un pH que oscila desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0;

mezclar al menos la primera solución y la solución tampón para formar una solución mixta; y

infundir la solución mixta en el paciente.

32. El método de la reivindicación 31, en donde la solución mixta se infunde en el paciente durante la diálisis peritoneal.

33. La solución de la reivindicación 31, caracterizada porque la solución tampón incluye un componente que se selecciona del grupo que consiste de cloruro sódico, lactato sódico, bicarbonato sódico, uno o más aminoácidos con un pK^1 entre 7 y 13, glicina, alanina, histidina y combinaciones de los mismos.

34. La solución de la reivindicación 31, caracterizada porque la primera solución incluye:

aproximadamente 100,0 a aproximadamente 220,0 (g/L) de icodextrina;

aproximadamente 5,0 a aproximadamente 100,0 (mEq/L) de cloruro cálcico dihidrato;

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de cloruro magnésico hexahidrato.

35. La solución de la reivindicación 31, **caracterizada** porque la solución mixta incluye:

aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dL) de icodextrina;

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (mEq/L) de calcio;

aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de magnesio;

aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (mEq/L) de sodio;

aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (mEq/L) de cloruro;

y aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (mEq/L) de lactato.

36. La solución de la reivindicación 35, **caracterizada** porque la solución mixta incluye un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de aproximadamente 5,0 mM o menos de bicarbonato, aproximadamente 5,0 mM o menos de histidina y combinaciones de los mismos.

37. Una solución de diálisis peritoneal **caracterizada** porque comprende:

una primera parte que incluye una primera solución que contiene polímero de glucosa según la reivindicación 1, calcio, y magnesio en donde la primera parte presenta un pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0;

una segunda parte que incluye cloruro sódico y lactato sódico y que presenta un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0; y

la primera parte y la segunda parte estando elaboradas y dispuestas de manera tal que la primera parte y la segunda parte se mezclan para formar una solución mixta antes de la infusión en un paciente en donde la solución mixta presenta un pH que oscila desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4.

38. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 37, **caracterizada** porque la primera parte incluye icodextrina.

39. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 38, **caracterizada** porque la primera solución incluye además:

aproximadamente 5,0 a aproximadamente 10,0 (mEq/L) de cloruro cálcico dihidrato; y

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de cloruro magnésico hexahidrato.

40. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 37, **caracterizada** porque la primera parte y la segunda parte se combinan para formar una solución mixta que incluye:

aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dL) de icodextrina;

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (mEq/L) de calcio;

aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (mEq/L) de magnesio;

aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (mEq/L) de sodio;

aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (mEq/L) de cloruro; y

aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (mEq/L) de lactato.

41. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 37, **caracterizada** porque la primera parte y la segunda parte se combinan para formar una solución mixta que incluye:

aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dL) de icodextrina;
aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (mEqL) de calcio;
aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (mEqL) de magnesio;
aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (mEqL) de sodio;
aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (mEqL) de cloruro;
aproximadamente 10,0 a aproximadamente 15,0 (mEqL) de lactato; y
aproximadamente 20,0 a aproximadamente 30,0 (mEqL) de bicarbonato.

42. La solución de diálisis peritoneal de la reivindicación 37, **caracterizada** porque la primera parte y la segunda parte se combinan para formar una solución mixta que incluye además una concentración de agente osmótico de bajo peso molecular que oscila desde aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 4,0 %.

BUENOS AIRES, DICIEMBRE DE 2003.

COLO 13936-841-003-7
PRP/WPCL5873/ID-492

RESUMEN

FLUIDOS DE DIÁLISIS BIOCOMPATIBLES QUE CONTIENEN ICODEXTRINAS

Soluciones a base de polímero de glucosa y métodos para preparar las mismas que se pueden utilizar durante terapia médica, tal como terapia de diálisis. La solución a base de polímero de glucosa preferentemente incluye una primera solución que contiene icodextrina a un pH que oscila desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0 y una solución tampón a un pH que oscila desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0 que se encuentran elaboradas y dispuestas de manera tal que permiten mezclar la solución a base de polímero de glucosa antes de la infusión en un paciente. Las soluciones a base de polímero de glucosa se pueden preparar a pH fisiológico y con productos de degradación de glucosa mínimos.

COLO 13936-841-003-7
PRP/WPCL5873/ID-492

91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05050824 00000000

Folios: 31

Fea. (GPD): 2005-06-16 17:38:55

Tramite : 011 PCI-PATENT 476 FASE NNCI 411 PRESENIA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 42.865
FECHA : JUNIO 14 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40117913	14/06/2005	23.864.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
	TOTAL :	\$ 443.000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Edo 13936-841-003-7

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

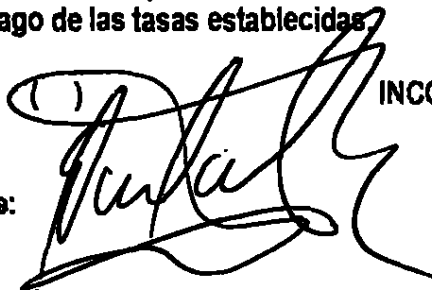
DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 05056824 00000000

Folios: 21

Fecha (AMD): 2005-06-15 17:38:09

Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

q3

Folio ~~519~~

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a) y/o Representante
BAXTER INTERNATIONAL INC y BAXTER HEALTHCARE S.A.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 58824
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/0400336
	Fecha límite inicio fase Nacional	20 - 07 - 2005
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1064
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

21 OCT. 2015

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.irc.gov.co e-mail: info@irc.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia