

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO _____ ESPONJA HEMOSTATICA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ BAXTER INTERNATIONAL INC. Y
BAXTER HEALTHCARE S.A.

DOMICILIO _____ ILLINOIS, DEERFIELD, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Y
GLATTPARK (OPFIKON); SUIZA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Adhesivo de radicación



No. 12-196255- -00000-0000

Fecha: 2012-10-31 12:09:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☐ Capítulo I	☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2011/055418	Fecha 2011/04/07
	Publicación Internacional No.	WO 2011/124640 A1	Fecha 2011/10/13
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	ESPONJA HEMOSTÁTICA		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61L 015/022, A61L 015/042, A61L 015/058, A61L 024/000, A61L 024/004, A61L 026/000		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	BAXTER INTERNATIONAL INC.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	One Baxter Parkway	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Deerfield 60015	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO	Illinois	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. HEDRICH	Hans Christian	Alemán
	2. HOEFINGHOFF	Joris	Alemán
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	1. Austria		A-1020 Vienna Engerthstrasse 171/18,
	2. Austria		A-1110 Vienna Gluglgasse 8/2/38,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
	DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
U.S.A.		US	61/321,661	2010/04/07
U.S.A.		US	61/424,031	2010/12/16
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-108309 N° 12-110676	Fecha 2012/10/16 Fecha 2012/10/24	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u> TP #23555 055		
C.C. 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555		

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>40</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>17</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>5</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Informe preliminar internacional sobre la patentabilidad - Capítulo II (IPEA/409)	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes de BAXTER INTERNATIONAL, INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A.. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante (1 documento) 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medinas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicación adicional a 10 por \$210.000



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			FECHA DE PRESENTACIÓN	
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. BAXTER HEALTHCARE S.A.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Suiza			CH-8152 Glatttpark (opfikon)	Thurgauerstrasse 130,
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 October 2011 (13.10.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/124640 A1

(51) International Patent Classification:

A61L 15/22 (2006.01) A61L 24/00 (2006.01)
A61L 15/42 (2006.01) A61L 24/04 (2006.01)
A61L 15/58 (2006.01) A61L 26/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/055418

(22) International Filing Date:

7 April 2011 (07.04.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/321,661 7 April 2010 (07.04.2010) US
61/424,031 16 December 2010 (16.12.2010) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **BAXTER INTERNATIONAL INC.** [US/US]; One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois 60015 (US). **BAXTER HEALTHCARE S.A.** [CH/CH]; Thurgauerstrasse 130, CH-8152 Glattpark (Opfikon) (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HEDRICH, Hans Christian** [DE/AT]; Engerthstrasse 171/18, A-1020 Vienna (AT). **HOEFINGHOFF, Joris** [DE/AT]; Guglgasse 8/2/38, A-1110 Vienna (AT).

(74) Agent: **SONN & PARTNER PATENTANWÄLTE**; Ricmergasse 14, A-1010 Vienna (AT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: HEMOSTATIC SPONGE

(57) Abstract: The present invention provides a hemostatic porous composite sponge comprising i) a matrix of a biomaterial and ii) one hydrophilic polymeric component comprising reactive groups wherein i) and ii) are associated with each other so that the reactivity of the polymeric component is retained, wherein associated means that - said polymeric component is coated onto a surface of said matrix of a biomaterial, or - said matrix is impregnated with said polymeric material, or - both.

WO 2011/124640 A1

MEMORIA DESCRIPTIVA

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de las esponjas hemostáticas, a un método para producir dichas esponjas y sus diversos usos.

Antecedentes de la invención

Las colas biológicas basadas en factores de coagulación de origen humano o animal se conocen desde hace mucho tiempo. Un método para producir adhesivos de tejidos basados en fibrinógeno y factor XIII ha sido descrito en las patentes norteamericanas US 4.362.567, US 4.298.598 y US 4.377.572. Los adhesivos de tejidos habitualmente se aplican junto con un componente separado que contiene trombina, que actúa enzimáticamente sobre el fibrinógeno para formar fibrina, y sobre el factor XIII para formar el factor activo XIIIa, que entrecruza la fibrina para obtener un coágulo de fibrina estable.

Almohadillas de colágeno han sido usadas por muchos años para mejorar la cicatrización de heridas o para detener el sangrado. Su mecanismo de acción en la hemostasia se basa en la agregación y activación de las plaquetas, la formación de trombina en la superficie de las plaquetas activadas y la formación de un coágulo de fibrina hemostático por la acción catalítica de la trombina sobre el fibrinógeno. Para mejorar la acción hemostática de las almohadillas o láminas de colágeno, se ha sugerido incluir factores de hemostasia dentro de estas almohadillas.

En la patente norteamericana US 4.600.574, se describe un adhesivo de tejidos a base de colágeno combinado con fibrinógeno y factor XIII. Este material se proporciona en la forma liofilizada, listo para usar. El fibrinógeno y el factor XIII se combinan con el colágeno impregnando el material plano colagenoso con una solución que comprende fibrinógeno y factor XIII, y liofilizando dicho material.

La patente WO 97/37694 divulga una esponja hemostática a base de colágeno y un activador o proactivador de la coagulación sanguínea homogéneamente distribuido en la misma. Esta esponja se proporciona en una forma seca, que podría ser secada al aire o liofilizada. Sin embargo, todavía tiene un contenido de agua de al menos 2%.

La patente norteamericana US 5.614.587 divulga composiciones bioadhesivas que comprenden colágeno entrecruzado usando un polímero hidrofílico sintético activado multifuncionalmente, y también métodos para usar estas composiciones para efectuar la adhesión entre una primera superficie y una segunda superficie, donde al menos una de las superficies primera y segunda puede ser la superficie de un tejido nativo.

La patente WO 2004/028404 describe un sellante de tejidos compuesto de un colágeno o una gelatina, ambos sintéticos, y un agente de entrecruzamiento electrofílico que se proporcionan en estado seco. Al humedecer esta composición a un pH apropiado, tiene lugar una reacción entre los 2 componentes y se forma un gel con propiedades sellantes. Este sellante funciona en forma esencialmente análoga a otros sellantes de dos componentes conocidos (compuestos de un reactivo con múltiples grupos electrofílicos y un reactivo con múltiples grupos nucleofílicos) que son conocidos en el estado de la técnica o que están disponibles en el comercio, por ejemplo Coseal®. En una modalidad especial de la invención, los dos componentes del sellante (el agente de entrecruzamiento electrofílico y el colágeno/gelatina sintético) se aplican como recubrimiento sobre un biomaterial.

Composiciones que contienen colágeno y que han sido sometidas a disrupción mecánica para alterar sus propiedades físicas, se describen en las patentes norteamericanas US 5.428.024, US 5.352.715 y US 5.204.382. Estas patentes se refieren en general a colágenos fibrilares e insolubles. Una composición de colágeno inyectable se describe en la patente norteamericana US 4.803.075. Una composición de hueso/cartílago inyectable se describe en la patente norteamericana US 5.516.532. Una matriz de suministro a base de colágeno que

comprende partículas secas en un rango de tamaño de 5 μm a 850 μm , que puede suspenderse en agua y que tiene una densidad de carga superficial particular, se describe en la patente WO 96/39159. Una preparación de colágeno que tiene un tamaño de partícula de 1 μm a 50 μm , útil como un rocío en aerosol para formar un apósito para heridas, se describe en la patente norteamericana US 5.196.185. Otras patentes que describen composiciones de colágeno incluyen las patentes norteamericanas US 5.672.336 y US 5.356.614.

Resumen de la invención

La materia de la invención es una esponja de un material compuesto porosa hemostática que comprende:

- i) una matriz de un biomaterial y
- ii) un componente polimérico hidrofílico que comprende grupos reactivos

donde i) y ii) están asociados entre sí de manera tal que la reactividad del componente polimérico se mantiene, donde asociado significa que

- dicho componente polimérico forma un recubrimiento sobre una superficie de dicha matriz de un biomaterial, o
- dicha matriz está impregnada con dicho material polimérico, o
- ambos.

Se ha encontrado que las almohadillas anteriores de biomateriales fibrosos, en particular las almohadillas de colágeno para la cicatrización de heridas, fallaban en inducir hemostasia en condiciones con hemostasia disminuida (por ejemplo, después de una heparinización). La esponja de acuerdo con la presente invención mejora la hemostasia. Más aún, la esponja de acuerdo con la presente invención muestra una fuerte adherencia al tejido cuando se aplica a una herida. La esponja de la presente invención además muestra un

comportamiento de hinchamiento mejorado, o sea un bajo hinchamiento, después de su aplicación a una herida.

Otro aspecto se refiere a un método para tratar una lesión, que comprende administrar una esponja de un material compuesto porosa hemostática al sitio de la lesión.

También se proporciona un kit para preparar una cobertura para heridas, que comprende una esponja como la divulgada aquí y una solución tampón. Este kit y sus componentes son en particular para la fabricación de una esponja médica para el tratamiento de una lesión.

Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que todas la modalidades preferidas divulgadas a continuación son ejemplos de modalidades específicas, pero no necesariamente limitan el concepto inventivo general. Más aún, todas las modalidades especiales pueden interpretarse en todos los aspectos inventivos y modalidades en cualquier combinación, si no son mutuamente excluyentes. Todos los equivalentes o alteraciones o modificaciones obvias, reconocidas por los expertos en la técnica, se incluyen en la presente invención.

Descripción detallada de la invención

El objetivo de la invención es una esponja de un material compuesto porosa hemostática que comprende una esponja de un material compuesto porosa hemostática que comprende:

- i) una matriz de un biomaterial y
- ii) un componente polimérico hidrofílico que comprende grupos reactivos

donde i) y ii) están asociados entre sí de manera tal que la reactividad del componente polimérico se mantiene, donde asociado significa que

- dicho componente polimérico forma un recubrimiento sobre una superficie de dicha matriz de un biomaterial, por ejemplo como una capa continua o discontinua sobre al menos una superficie de dicha esponja, o
- dicha matriz está impregnada con dicho material polimérico o
- ambos.

El término impregnada, como se usa aquí, incluye el término absorción de material polimérico en una matriz de un biomaterial.

Los términos esponja, almohadilla y tela polar se usan en forma intercambiable en la descripción de la presente invención.

De preferencia el biomaterial es colágeno, una proteína, un biopolímero o un polisacárido. Especialmente preferido es un biomaterial seleccionado del grupo consistente en colágeno, gelatina (especialmente gelatina entrecruzada), fibrina, un polisacárido (especialmente quitosano, celulosa oxidada, dextranos activados con aldehídos, polialdehídos a base de almidón (que se pueden obtener por oxidación con peryodato)), un biomaterial biodegradable sintético (especialmente ácido poliláctico o ácido poliglicólico), y derivados de los mismos, siendo más preferido el colágeno.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un material compuesto poroso que comprende una matriz insoluble en agua de un biomaterial con propiedades hemostáticas y un agente de entrecruzamiento polimérico hidrofílico asociado con el mismo.

Al entrar en contacto con el tejido sangrante, una reacción de entrecruzamiento del agente de entrecruzamiento polimérico hidrofílico con las proteínas de la sangre lleva a la formación de un gel con propiedades sellantes y hemostáticas. También se produce entrecruzamiento con las proteínas de la superficie de los tejidos y, dependiendo de la naturaleza del biomaterial de la matriz insoluble en agua, también puede producirse con el biomaterial de la

matriz. Esta última reacción contribuye a una adhesión mejorada del material compuesto a la superficie del tejido herido. Más aún, es importante para la eficacia hemostática del material compuesto de acuerdo con la presente invención que la matriz de biomaterial tenga capacidades de empapamiento, o sea que sea capaz de empapar/absorber líquidos tales como sangre, suero, plasma. Estas capacidades de empapamiento son especialmente dependientes de la naturaleza hidrofílica del polímero del cual está hecha la matriz, y una estructura tridimensional de poros interconectados abiertos, o de una malla tridimensional de fibras hidrofílicas. El tamaño de poro y la elasticidad de la matriz también son importantes para la capacidad de empapamiento. Elasticidad significa que la matriz puede ser comprimida en solución acuosa y vuelve a su volumen inicial después de que se libera la fuerza que causa la compresión.

La esponja es una red porosa de un biomaterial capaz de absorber fluidos corporales cuando se aplica al sitio de una lesión. Esto permite que la sangre de una herida (incluyendo todos los componentes sanguíneos, tales como células sanguíneas o proteínas de coagulación) entre a la esponja. Por lo tanto, la esponja porosa de acuerdo con la presente invención tiene un volumen interior que es accesible para los fluidos externos, tal como la sangre, cuando se aplica a un paciente. Por ejemplo, una esponja de colágeno porosa puede fabricarse por liofilización de un gel, suspensión o solución de colágeno por secado por congelación (en tanto que el secado al aire normal lleva a una película de colágeno). Luego en el caso del colágeno, la esponja porosa resultante de acuerdo con la presente invención típicamente tiene de 5 a 100 mg de colágeno/cm³, en tanto que las películas de colágeno tienen de 650 a 800 mg de colágeno/cm³. Si fluidos externos, tal como la sangre, entran en contacto con la esponja de acuerdo con la presente invención, el componente polimérico hidrofílico que comprende grupos reactivos puede reaccionar con los componentes sanguíneos y/o con la superficie de la matriz de biomaterial, de manera de entrecruzar los componentes que se unen a los (al menos dos) grupos

reactivos. Más aún, la esponja habitualmente es flexible y adecuada para ser aplicada en diversos tejidos y lugares con diversas formas.

El colágeno usado para la presente invención puede provenir de cualquier material de colágeno incluyendo materiales líquidos, pastosos, fibrosos o en polvo que puedan ser procesados para dar una matriz porosa, especialmente una matriz porosa y fibrosa. La preparación de un gel de colágeno para la producción de una esponja se describe, por ejemplo, en la patente europea EP 0891193 (que se incorpora aquí por referencia), y puede incluir una acidificación hasta que se produzca la formación del gel y una neutralización del pH subsiguiente. Para mejorar las capacidades de formación de gel o la solubilidad, el colágeno puede ser (parcialmente) hidrolizado o modificado, siempre que no disminuya la propiedad de formar una esponja estable cuando se seca.

El colágeno o gelatina de la matriz de la esponja de preferencia es de origen animal, de preferencia bovino o equino. Sin embargo, también podría usarse colágeno humano en el caso de una hipersensibilidad del paciente hacia proteínas xenogénicas. También puede usarse colágeno sintético o recombinante. Los otros componentes de la esponja de preferencia son de origen humano, lo que hace a la esponja adecuada especialmente para la aplicación a un ser humano.

En una modalidad preferida, la esponja de colágeno porosa contiene de alrededor de 5 a alrededor de 50, por ejemplo de alrededor de 10 a alrededor de 30, de preferencia alrededor de 25 mg de colágeno/cm³ de esponja seca.

El biomaterial puede estar no entrecruzado o entrecruzado, de preferencia el biomaterial ha sido entrecruzado.

El componente polimérico hidrofílico de la esponja de acuerdo con la presente invención es un agente de entrecruzamiento hidrofílico que es capaz de reaccionar con sus grupos reactivos una vez que la esponja se aplica a un paciente (por ejemplo, a una herida de un paciente

u otro lugar donde el paciente necesita una actividad hemostática). Por lo tanto, es importante para la presente invención que los grupos reactivos del componente polimérico estén reactivos cuando se aplican al paciente. Por lo tanto, es necesario fabricar la esponja de acuerdo con la presente invención de manera tal que los grupos reactivos del componente polimérico que deberían reaccionar una vez que son aplicados a una herida, sean mantenidos durante el proceso de fabricación.

Esto puede hacerse de diversas maneras. Por ejemplo, los componentes poliméricos hidrofílicos habituales tienen grupos reactivos que son susceptibles a hidrólisis después del contacto con agua. En consecuencia, debe impedirse el contacto prematuro con agua o líquidos acuosos antes de la administración de la esponja al paciente, especialmente durante la fabricación. Sin embargo, el procesamiento del componente polimérico hidrofílico durante la fabricación puede ser posible también en un medio acuoso en condiciones en las cuales las reacciones de los grupos reactivos son inhibidas (por ejemplo, a un pH bajo). Si los componentes poliméricos hidrofílicos pueden fundirse, los componentes poliméricos hidrofílicos fundidos pueden ser aplicados con atomizador o impresos sobre la matriz de biopolímero. También es posible rociar una forma seca (por ejemplo, un polvo) del componente polimérico hidrofílico sobre la matriz. Si es necesario, enseguida puede aplicarse un aumento de la temperatura para fundir el componente polimérico hidrofílico rociado con la matriz, para lograr un recubrimiento permanente de la esponja. Alternativamente, estos componentes poliméricos hidrofílicos pueden ser recogidos en solventes orgánicos inertes (inertes frente a los grupos reactivos de los componentes poliméricos hidrofílicos) y aplicados sobre la matriz de biomaterial. Ejemplos de estos solventes orgánicos son etanol seco, acetona seca o diclorometano seco (que, por ejemplo, son inertes para los componentes poliméricos hidrofílicos, tales como PEGs sustituidos con ésteres de NHS).

En una modalidad preferida, el componente polimérico hidrofílico es un componente polimérico hidrofílico único y es un polímero de óxido de polialquileno, siendo especialmente preferido un polímero que comprende PEG, de aquí en adelante denominado "el material". Los grupos reactivos de dicho material de preferencia son grupos electrofílicos.

El material puede ser un polímero de óxido de polialquileno multielectrofílico, por ejemplo un PEG multielectrofílico. El material puede incluir dos o más grupos electrofílicos tales como $-\text{CON}(\text{COCH}_2)_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ y/o $-\text{N}(\text{COCH}_2)_2$, por ejemplo un componente como el divulgado en la patente WO 2008/016983 (incorporada aquí por referencia en su totalidad) y uno de los componentes disponibles en el comercio bajo la marca comercial CoSeal®.

Los grupos electrofílicos preferidos del agente de entrecruzamiento polimérico hidrofílico de acuerdo con la presente invención son grupos reactivos con los grupos amino, carboxi, tiol e hidroxil de las proteínas, o mezclas de los mismos.

Los grupos reactivos específicos para grupos amino preferidos son grupos ésteres de NHS, grupos imidoésteres, grupos aldehído, grupos carboxi en presencia de carbodiimidas, isocianatos o THPP (ácido beta-[tris(hidroximetil)fosfino]propiónico), especialmente preferido es tetrasuccinimidil glutarato de pentaeritritol poli(etilenglicol)éter (= pentaeritritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidilpentanoato-2-poli-oxoetilenglicol]éter) (= un NHS-PEG con PM 10.000).

Los grupos reactivos específicos para grupos carboxi preferidos son grupos amino en presencia de carbodiimidas.

Los grupos reactivos específicos para grupos tiol preferidos son maleimidas o haloacetilos.

El grupo reactivo específico para grupos hidroxil preferido es el grupo isocianato.

Los grupos reactivos en el agente de entrecruzamiento hidrofílico pueden ser idénticos (homofuncional) o diferentes (heterofuncional). El componente polimérico hidrofílico

puede tener dos grupos reactivos (homobifuncional o heterobifuncional) o más (homo/hetero-trifuncional o más).

En modalidades especiales, el material es un polímero sintético que de preferencia comprende PEG. El polímero puede ser un derivado de PEG que comprende grupos laterales activos adecuados para el entrecruzamiento y la adherencia a un tejido.

Mediante los grupos reactivos, el polímero hidrofílico tiene la capacidad para entrecruzarse con proteínas de la sangre y también con proteínas de la superficie de los tejidos. El entrecruzamiento con el biomaterial también es posible.

El óxido de polialquileno multielectrofilico puede incluir dos o más grupos succinimidilo. El óxido de polialquileno multielectrofilico puede incluir dos o más grupos maleimidilo.

De preferencia, el óxido de polialquileno multielectrofilico es un polietilenglicol o un derivado del mismo.

En una modalidad muy preferida, el componente polimérico es tetrasuccinimidil glutarato de pentaeritritol poli(etilenglicol)éter (=COH102, también denominado pentaeritritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidilpentanoato-2-poli-oxoetilenglicol]éter).

En una modalidad preferida, la esponja de la presente invención comprende colágeno como el biomaterial y el componente polimérico, por ejemplo COH102, se aplica como recubrimiento sobre la superficie del colágeno (= forma recubierta).

Un recubrimiento especialmente preferido es un recubrimiento discontinuo, por ejemplo como el que se muestra en la Figura 6.

En otra modalidad preferida, el recubrimiento es un recubrimiento continuo delgado como el que se obtiene, por ejemplo, rociando el componente polimérico desde el fundido sobre la matriz de biomaterial. Este recubrimiento es comparable a una estructura de tipo película o de tipo vidrio, por ejemplo como se muestra en la Figura 7.

En otra modalidad preferida, la esponja de la presente invención comprende colágeno como el biomaterial y el componente polimérico, por ejemplo COH102, está impregnado en el colágeno (= forma impregnada).

El peso molecular del componente polimérico de preferencia está en un rango de 500 a 50.000, siendo más preferido alrededor de 10.000.

La cantidad de recubrimiento del componente polimérico sobre la esponja de dicho biomaterial de preferencia es de alrededor de 1 mg/cm² a alrededor de 20 mg/cm², más preferido de alrededor de 2 mg/cm² a alrededor de 14 mg/cm² para la esponja recubierta. La concentración del componente polimérico de preferencia es de alrededor de 5 mg/cm³ a alrededor de 100 mg/cm³, más preferido de alrededor de 10 mg/cm³ a alrededor de 70 mg/cm³ para una esponja impregnada.

En otra modalidad preferida, la esponja de la presente invención comprende una combinación de formas impregnada y recubierta. Además, la esponja de acuerdo con la presente invención conserva la reactividad de los grupos reactivos del componente polimérico hidrofílico que comprende grupos reactivos estando seca, por ejemplo teniendo un contenido total de agua de menos de 10%, especialmente menos de 2%, y especialmente menos de 1% en caso de que el componente polimérico tenga grupos reactivos hidrolizables, por ejemplo NHS-PEG. Contenidos más altos de agua (por ejemplo más de 10%) también darían como resultado una esponja funcional, pero la estabilidad en almacenamiento empeoraría. En consecuencia, contenidos de agua de menos de 2% (p/p) son preferidos; menos de 1% es aún más preferido; menos de 0,5% es específicamente preferido.

En otra modalidad preferida, una capa adicional de un biomaterial adicional está presente. La capa adicional puede ser del mismo biomaterial que la matriz o puede ser de un biomaterial diferente, por ejemplo la matriz de biomaterial es de colágeno y la capa adicional es

de celulosa oxidada. Todas las combinaciones de biomateriales mencionados más arriba pueden incluirse.

La esponja como un todo puede ser biodegradable, siendo adecuada para la descomposición biológica *in vivo*, o biorreabsorbible, o sea capaz de ser reabsorbida *in vivo*, por ejemplo mediante degradación por proteasas que están presentes *in vivo* y grupos que son hidrolizables *in vivo*. Reabsorción total significa que no quedan fragmentos extracelulares significativos. Un material biodegradable difiere de un material no biodegradable en que un material biodegradable puede ser descompuesto biológicamente en unidades que pueden ser removidas del sistema biológico y/o químicamente incorporadas en el sistema biológico. En una modalidad preferida, el material particular, el material de la matriz o la esponja como un todo pueden ser degradados por un sujeto, en particular un sujeto humano, en menos de 6 meses, menos de 3 meses, menos de 1 mes, menos de 2 semanas.

La esponja puede comprender además un activador o proactivador de la coagulación sanguínea, incluyendo fibrinógeno, trombina o un precursor de trombina, por ejemplo como se divulga en la patente norteamericana US 5.714.370 (incorporada aquí por referencia). Trombina o precursor de trombina se entiende como una proteína que tiene actividad de trombina y que induce actividad de trombina cuando se pone en contacto con la sangre o después de su aplicación al paciente, respectivamente. Su actividad se expresa como actividad de trombina (unidad NIH) o actividad equivalente de trombina que desarrolla la unidad NIH correspondiente. La actividad en la esponja puede ser de 100 – 10.000, de preferencia de 500 – 5.000. De aquí en adelante, se entiende que actividad de trombina comprende ambas, la actividad de trombina o cualquier actividad equivalente. Una proteína con actividad de trombina podría seleccionarse del grupo consistente en alfa-trombina, meizotrombina, un derivado de trombina o una trombina recombinante. Un precursor adecuado posiblemente se selecciona del grupo consistente en: protrombina, factor Xa opcionalmente junto con fosfolípidos, factor IXa,

complejo de protrombina activado, FEIBA, cualquier activador o un proactivador de la coagulación intrínseca o extrínseca, o mezclas de los mismos.

La esponja hemostática de acuerdo con la invención podría usarse junto con otras sustancias fisiológicas. Por ejemplo, la esponja de preferencia comprende además sustancias farmacológicamente activas, entre ellas antifibrinolíticos, tales como un inhibidor del activador del plasminógeno o un inhibidor de la plasmina o un inactivador de los fibrinolíticos. Un antifibrinolítico preferido es seleccionado del grupo consistente en aprotinina o un derivado de aprotinina, alfa-2-macroglobulina, un inhibidor o inactivador de la proteína C o proteína C activada, un mimético de sustrato que se une a la plasmina, que actúa competitivamente con los sustratos naturales, y un anticuerpo que inhibe la actividad fibrinolítica.

Como otra sustancia farmacológicamente activa, un antibiótico, tal como un agente antibacteriano o antimicótico, podría usarse en conjunto con la esponja de acuerdo con la invención, de preferencia como un componente distribuido homogéneamente dentro de la esponja. Otras sustancias bioactivas tales como factores de crecimiento y/o analgésicos también pueden estar presentes en la esponja inventiva. Esta esponja podría ser útil, por ejemplo, en la cicatrización de heridas.

Otras combinaciones son preferidas con enzimas específicas o inhibidores de enzimas que pueden regular, o sea acelerar o inhibir, la reabsorción de la esponja. Entre éstas están la colagenasa, sus potenciadores o inhibidores. También, un preservante adecuado puede usarse junto con la esponja o puede estar contenido en la esponja.

A pesar de que una modalidad preferida se refiere al uso de la esponja hemostática que contiene el activador o proactivador de la coagulación sanguínea como el único componente activo, podrían incluirse otras sustancias que influyen en la velocidad de la coagulación sanguínea, la hemostasia y la calidad del sellado, tal como resistencia a la tracción, resistencia (adhesiva) interna y durabilidad.

Podrían usarse procoagulantes que aumentan o mejoran la coagulación intrínseca o extrínseca, tales como factores o cofactores de la coagulación sanguínea, factor XIII, factor tisular, complejo de protrombina, complejo de protrombina activado, o partes de los complejos, un complejo de protrombinasa, fosfolípidos y iones calcio, protamina. En el caso de un procedimiento quirúrgico donde se necesita un sellado preciso, podría ser preferible prolongar el período de trabajo después de que la esponja hemostática se aplica al paciente y antes de que se afecte la coagulación. La prolongación de la reacción de coagulación será asegurada si la esponja de acuerdo con la invención además comprende inhibidores de la coagulación sanguínea en cantidades apropiadas. Inhibidores, tal como antitrombina III opcionalmente junto con heparina, o cualquier otro inhibidor de serina proteasa, son preferidos.

También es preferido tener estos aditivos, en particular la trombina o un precursor de la trombina, distribuidos uniformemente en el material con el fin de prevenir una inestabilidad o hipercoagulabilidad local del material. Incluso con un cierto contenido de agua, la actividad de trombina es sorprendentemente estable, probablemente debido al contacto íntimo de la trombina con el colágeno en la mezcla homogénea. No obstante, estabilizadores de la trombina preferentemente seleccionados del grupo consistente en un poliol, un polisacárido, un polialquilenglicol, amino ácidos o mezclas de los mismos, podrían usarse de acuerdo con la invención. Es preferido el uso por ejemplo de sorbitol, glicerol, polietilenglicol, polipropilenglicol, mono- o disacáridos tales como glucosa o sacarosa o cualquier azúcar o amino ácido sulfonado capaz de estabilizar la actividad de trombina.

Otros ejemplos de aditivos que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen sustancias tales como vasoconstrictores, antibióticos o fucoidanos.

Una esponja de la presente invención puede contener además un pigmento, por ejemplo riboflavina u otro pigmento conocido en el arte previo como biocompatible. El pigmento puede incluirse, por ejemplo, como una capa adicional (recubrimiento) y puede ayudar

especialmente al cirujano a identificar cuál de las superficies de una esponja recubierta de la presente invención es la superficie activa o inactiva, respectivamente.

La esponja de la presente invención de preferencia tiene un espesor total de menos de 3 cm, de preferencia de alrededor de 1 mm a alrededor de 3 cm, de mayor preferencia de alrededor de 1 mm a alrededor de 2 cm, siendo lo más preferido de alrededor de 1 mm a alrededor de 2 mm.

En una esponja de la presente invención, el espesor del recubrimiento de preferencia es de alrededor de 0,01 mm a alrededor de 1 mm.

La esponja de la presente invención de preferencia se usa en cirugía mínimamente invasiva, por ejemplo para aplicación laparoscópica.

La esponja puede ser secada y después del secado, la esponja puede tener un contenido de agua de al menos 0,5 (los porcentajes se dan aquí en p/p). En ciertas modalidades, la esponja puede ser secada por congelación o secada al aire.

La presente invención también proporciona una cobertura para heridas que comprende una esponja de acuerdo con la invención. La esponja y todas las capas adicionales pueden proporcionarse en una cobertura para heridas lista para usar de dimensiones adecuadas. La esponja y/o la cobertura pueden ser una almohadilla o una lámina, de preferencia con un espesor de al menos 1 mm o al menos 2 mm o al menos 5 mm y/o hasta 20 mm, dependiendo de la indicación. Cuando la esponja flexible relativamente gruesa se aplica a una herida, es importante que la sangre y el fibrinógeno puedan ser absorbidos por toda la esponja antes de que se forme la fibrina, que podría actuar como barrera para la absorción de otras secreciones de la herida.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para fabricar una esponja hemostática (= proceso I) que comprende:

- a) proporcionar una esponja que comprende una matriz de un biomaterial en forma secada,
- b) proporcionar un material polimérico reactivo en la forma de un polvo seco,
- c) poner en contacto a) con b) de tal manera que el material de b) esté presente sobre al menos una superficie de dicha esponja, y
- d) fijar el material de b) sobre la esponja de a).

La fijación puede efectuarse fundiendo el componente polimérico sobre la esponja en un horno precalentado, por ejemplo a temperaturas de entre 30°C y 80°C, de preferencia entre 60°C y 65°C, por un período de tiempo suficiente para la fijación, por ejemplo entre 1 minuto y 10 minutos, de preferencia alrededor de 4 minutos. Alternativamente, la fijación puede efectuarse mediante un calentador infrarrojo o cualquier otra fuente de calor. La distancia entre la almohadilla y el calentador, la intensidad del calentador y el tiempo de exposición a la irradiación infrarroja, se ajustan para lograr la fusión del recubrimiento con un mínimo de exposición al calor.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para fabricar una esponja hemostática (= proceso II) que comprende:

- a) proporcionar una esponja que comprende una matriz de un biomaterial en forma secada,
- b) proporcionar un material polimérico reactivo en la forma de una solución, por ejemplo una solución acuosa con un pH de menos de 5, de preferencia alrededor de 3, o una solución a base de solvente orgánico libre de agua, por ejemplo a base de etanol, acetona, cloruro de metileno y similares,
- c) poner en contacto a) con b) de tal manera que el material de a) sea impregnado con b), y

- d) secar el material obtenido en el paso c).

El contacto para efectuar la impregnación puede efectuarse colocando la solución polimérica encima de la esponja y dejando que la solución se empape dentro de dicha esponja por un período de tiempo suficiente para dicha absorción, por ejemplo de alrededor de 2 minutos a alrededor de 2 horas, de preferencia 30 minutos.

El secado puede incluir secado por congelación o secado al aire y comprende remover los componentes volátiles del fluido.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una esponja hemostática que se puede obtener por un método de fabricación de acuerdo con el proceso (I) o (II).

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una esponja de la presente invención para el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo consistente en una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sangrante. De preferencia, una esponja de la presente invención se usa para el sellado de tejidos, por ejemplo pulmón, bazo, hígado; y para la hemostasia.

El material compuesto de la presente invención también puede usarse como un sellante de tejidos listo para usar, en cualquier parte en que la concentración de proteínas en los fluidos corporales sea lo suficientemente alta como para permitir la formación de un gel sellante como se describió más arriba.

La esponja de la presente invención está especialmente indicada en procedimientos quirúrgicos abiertos y endoscópicos/laparoscópicos/toracoscópicos/MIS (cirugía mínimamente invasiva) como un adjunto para la hemostasia, para enfrentar el sangrado quirúrgico, desde sangrado mínimo hasta activo, cuando el control del sangrado por ligadura o procedimientos convencionales es ineficaz o poco práctico.

En una modalidad preferida, la esponja de la presente invención se aplica junto con una solución tampón, por ejemplo una solución tampón alcalina, tal como una solución de bicarbonato, tal como NaHCO_3 al 8,4%, pH 8,3, por ejemplo en una gasa.

Se ha encontrado que la velocidad de la reacción aumenta después de la aplicación con gasa empapada con solución de NaHCO_3 al 8,4%, en comparación con gasa empapada con suero fisiológico. Esto se observó por una mayor adherencia de la esponja al tejido después de 2 minutos en el caso de la aplicación con NaHCO_3 .

La presente invención proporciona además un kit que comprende una esponja de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y una solución tampón, por ejemplo una solución tampón alcalina, tal como un bicarbonato o carbonato, junto con instrucciones para su uso. La solución tampón alcalina de preferencia tiene un pH de alrededor de 8, tal como 8,3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un material compuesto hemostático que comprende un material hemostático insoluble en agua (matriz) y un agente de entrecruzamiento polimérico hidrofílico con grupos reactivos, donde dicho material compuesto comprende poros que permiten que fluidos externos, especialmente sangre humana, tengan acceso a dicho material compuesto. El material hemostático puede ser cualquier material mencionado más arriba como "matriz de un biomaterial", que por sí mismo ya tiene una determinada propiedad hemostática. Estos materiales son conocidos en principio en la técnica, al igual que su propiedad hemostática. El material compuesto de acuerdo con la presente invención tiene poros que permiten que fluidos externos tengan acceso a la parte interna del material compuesto de manera que, por ejemplo, si se aplica a una herida, la sangre de esta herida pueda ingresar al material compuesto. El material compuesto puede empaparse mediante estos poros. Ejemplos importantes en la práctica incluyen género no tejido o tejido de una fibra hemostática o una esponja hemostática porosa. De preferencia, este material hemostático es una esponja de colágeno, un género de celulosa regenerada oxidada, una esponja de fibrina o una esponja de

gelatina. Es específicamente preferido que la esponja de colágeno sea de colágeno esencialmente nativo (o sea, la estructura de la fibra de colágeno nativo es en gran medida conservada o regenerada por fibrilogénesis durante el procesamiento).

La reactividad del agente de entrecruzamiento polimérico hidrofílico en el material compuesto de acuerdo con la presente invención se mantiene. Esto significa que los grupos reactivos del agente de entrecruzamiento todavía no han reaccionado con (la superficie del) material hemostático y no están hidrolizados por agua. Esto puede lograrse combinando el material hemostático con el agente de entrecruzamiento de una manera que no lleve a la reacción de los grupos reactivos del agente de entrecruzamiento con el material hemostático ni con agua, por ejemplo como se divulga aquí por fusión, rociado, empapamiento bajo condiciones inertes, etc. Habitualmente, esto incluye omitir las condiciones acuosas (o humedecimiento), especialmente humedecimiento sin la presencia de condiciones ácidas (si los agentes de entrecruzamiento no son reactivos bajo condiciones ácidas). Esto permite proporcionar materiales hemostáticos reactivos. De preferencia, el material compuesto hemostático de acuerdo con la presente invención contiene un polietilenglicol (PEG) como agente de entrecruzamiento polimérico hidrofílico con grupos reactivos, especialmente un PEG que comprende dos o más, de preferencia 4, grupos reactivos seleccionados entre ésteres de succinimidilo ($-\text{CON}(\text{COCH}_2)_2$), aldehídos ($-\text{CHO}$) e isocianatos ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$), siendo especialmente preferidos los ésteres de succinimidilo tal como el componente COH102 definido más adelante de Coseal.

En una modalidad preferida, el material de la matriz que forma la red porosa de la esponja constituye entre 1-50%, 1-10% o alrededor de 3% de la esponja porosa secada (% p/p).

La matriz de un biomaterial, especialmente colágeno, de acuerdo con la presente invención en general no es soluble, en particular no es soluble en agua. Sin embargo, debido a que la esponja es porosa y/o higroscópica, se le deja hincharse cuando se junta con fluidos

acuosos, especialmente sangre, suero, plasma, etc. u otros fluidos presentes en las heridas, y absorbe estos fluidos.

La esponja hemostática de acuerdo con la presente invención es absorbente de fluidos. Se considerará que "absorción de fluidos" es el proceso físico de retener fluidos después del contacto, lo que puede o no provocar el hinchamiento de la esponja. De preferencia, la esponja puede retener una cantidad de un fluido, en particular sangre, de al menos 1 vez, al menos 2 veces, al menos 4 veces o al menos 10 veces y/o hasta 100 veces, hasta 20 veces o hasta 10 veces el peso seco de la esponja. El material de la esponja de acuerdo con la presente invención puede absorber fluidos incluso bajo presión.

El material de la esponja porosa de acuerdo con la presente invención de preferencia tiene un tamaño de poro de 5 a 500 μm , de preferencia de 10 a 200 μm . Este tamaño de poro puede ajustarse apropiadamente en el curso de la producción del biomaterial de la esponja, especialmente por la vía de dirigir un proceso de secado en el curso de esta producción.

La esponja de acuerdo con la presente invención de preferencia se proporciona en una forma "lista para usar", de manera que es directamente aplicable a un paciente que lo necesita, por ejemplo a una herida de este paciente (después de lo cual comienza el entrecruzamiento). Por lo tanto, la esponja de acuerdo con la presente invención se envasa en un envase estéril que protege a la esponja de la contaminación (por ejemplo, por humedad o microorganismos) durante el almacenamiento. Antes del uso, el envase puede ser abierto (de preferencia también bajo condiciones estériles) y la esponja puede ser aplicada directamente al paciente ("lista para usar").

Como ya se mencionó, el componente polimérico hidrofílico es un agente de entrecruzamiento hidrofílico. De acuerdo con una modalidad preferida, este agente de entrecruzamiento tiene más de dos grupos reactivos para el entrecruzamiento ("brazos"), por ejemplo tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más brazos con grupos reactivos para el

entrecruzamiento. Por ejemplo, NHS-PEG-NHS es un agente de entrecruzamiento hidrofílico eficaz de acuerdo con la presente invención. Sin embargo para algunas modalidades, un polímero de 4 brazos (por ejemplo p-NP-PEG de 4 brazos) puede ser más preferido; en base al mismo razonamiento, un polímero de 8 brazos (por ejemplo NHS-PEG de 8 brazos) puede ser aún más preferido para aquellas modalidades en las cuales un entrecruzamiento multi-reactivo es beneficioso. Más aún, el agente de entrecruzamiento hidrofílico de acuerdo con la presente invención es un polímero, o sea una molécula grande (macromolécula) compuesta por unidades estructurales repetidas que están típicamente conectadas por enlaces químicos covalentes. Los polímeros de acuerdo con la presente invención deben tener un peso molecular de al menos 1.000 Da (para servir apropiadamente como agentes de entrecruzamiento para la esponja de acuerdo con la presente invención); de preferencia los polímeros de entrecruzamiento de acuerdo con la presente invención tienen un peso molecular de al menos 5.000 Da, especialmente de al menos 8.000 Da.

Para algunos agentes de entrecruzamiento hidrofílicos, la presencia de condiciones de reacción básicas (por ejemplo, en el sitio de administración) es preferida o necesaria para el desempeño funcional (por ejemplo, para una reacción de entrecruzamiento más rápida en el sitio de administración). Por ejemplo, iones carbonato o bicarbonato (por ejemplo como un tampón con un pH de 7,6 o superior, de preferencia de 8,0 o superior, especialmente de 8,3 y superior) pueden proporcionarse adicionalmente en el sitio de administración (por ejemplo, como una solución tampón o como un género o almohadilla empapada con este tampón), de manera de permitir un desempeño mejorado de la esponja de acuerdo con la presente invención o permitir su uso eficiente como un material hemostático y/o que se adhiere a la heridas.

Descripción de las figuras:

Figura 1: Eficacia hemostática de una almohadilla de colágeno recubierta con NHS-PEG. Una almohadilla hemostática es producida de acuerdo con el Ejemplo 2 y recubierta con 14 mg/cm^2 de COH102 (definido más adelante). La eficacia hemostática se evalúa de acuerdo con el animal, como se describe más adelante. El sangrado se detiene 2 minutos después de la aplicación de la almohadilla. No se observa resangrado.

Figura 2: Eficacia hemostática de una almohadilla de colágeno impregnada con NHS-PEG. Una almohadilla hemostática es producida de acuerdo con el Ejemplo 3 e impregnada con 8 mg/cm^2 de COH102. La eficacia hemostática se evalúa de acuerdo con el animal, como se describe más adelante. El sangrado se detiene 2 minutos después de la aplicación de la almohadilla. No se observa resangrado.

Figura 3: Eficacia hemostática de una almohadilla de colágeno que contiene género de celulosa oxidada recubierta con NHS-PEG. Una almohadilla hemostática es producida de acuerdo con el Ejemplo 5 y recubierta con 14 mg/cm^2 de COH102. La eficacia hemostática se evalúa de acuerdo con el animal, como se describe más adelante. El sangrado se detiene 2 minutos después de la aplicación de la almohadilla. No se observa resangrado.

Figura 4: Eficacia hemostática de un género de celulosa oxidada recubierto con NHS-PEG. Una almohadilla hemostática es producida de acuerdo con el Ejemplo 6 y recubierta con 14 mg/cm^2 de COH102. La eficacia hemostática se evalúa de acuerdo con el animal, como se describe más adelante. El sangrado se detiene 2 minutos después de la aplicación de la almohadilla. No se observa resangrado.

Figura 5: Eficacia hemostática de una almohadilla de colágeno que contiene fucoidano como sustancia potenciadora de la hemostasia, recubierta con NHS-PEG. Una almohadilla hemostática es producida de acuerdo con el Ejemplo 7 y recubierta con 14 mg/cm^2 de COH102. La eficacia hemostática se evalúa de acuerdo con el animal, como se describe más

adelante. El sangrado se detiene 2 minutos después de la aplicación de la almohadilla. No se observa resangrado.

Figura 6: Imagen de microscopía electrónica de barrido (aumento: x500) de la superficie de una esponja de colágeno recubierta en forma discontinua.

Figura 7: Imagen de microscopía electrónica de barrido (aumento: x500) de la superficie de una esponja de colágeno recubierta en forma continua.

Figura 8: Gelfoam recubierta con 14 mg/cm² de COH102 en el modelo de abrasión en un lóbulo del hígado

Figura 9: Chitoskin recubierta con 14 mg/cm² de COH102 en el modelo de abrasión en un lóbulo del hígado

La presente invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, sin estar limitada a los mismos.

En las secciones siguientes, se usan las siguientes abreviaturas:

ACT	tiempo de coagulación activada
AcOH	ácido acético
NaOAc	acetato de sodio
aq.	acuoso
COH102	tetrasuccinimidil glutarato de pentaeritritol poli(etilenglicol)éter = pentaeritritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidilpentanoato-2-poli- oxoetilenglicol]éter (= un NHS-PEG con PM 10.000)
EtOH	etanol
PEG	polietilenglicol
PET	tereftalato de polietileno
min	minutos

NHS-PEG-NHS	α -[6-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-6-oxohexil]- ω -[6-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-6-oxohexiloxi]polioxietileno
NHS-PEG de 8 brazos	hexaglicerol octa(succinimidiloxiglutaril)polioxietileno
p-NP-PEG de 4 brazos	pentaeritritol tetra(4-nitrofenoxicarbonil)polioxietileno
CHO-PEG-CHO	aldehído-polietilenglicol homobifuncional
Epoxi-PEG-Epoxi	epoxi-polietilenglicol homobifuncional
Epoxi-PEG de 4 brazos	epoxi-polietilenglicol homomultifuncional
ISC-PEG-ISC	isocianato-polietilenglicol homobifuncional
AA-dextrano	dextrano activado con aldehído
DSS	suberato de disuccinimidilo
EGS	bis(éster de N-hidroxisuccinimida del ácido succínico) de etilenglicol

EJEMPLOS:

Modelo de hemostasia en animal para probar la eficacia de almohadillas hemostáticas de la presente invención (Modelo de abrasión de la superficie del hígado)

La eficacia de las almohadillas hemostáticas de la presente invención se prueba en un modelo de abrasión de la superficie del hígado en cerdos heparinizados (2xACT). Con una herramienta de abrasión rotatoria, redonda y plana, se crea una herida sangrante circular (de 1,8 cm de diámetro) en la superficie del hígado. Una almohadilla de la presente invención (tamaño = 3 x 3 cm) se aplica en su estado seco sobre la herida sangrante, y se mantiene en su lugar ejerciendo una leve presión con una gasa humedecida con suero fisiológico por 2 minutos. Se evalúa la eficacia para detener el sangrado.

Ejemplo 1: Preparación de suspensión de colágeno de bovino

50 g de cori3n de bovino en rebanadas se dispersan en 500 ml de una soluci3n de NaOH 2M y se agita por aproximadamente 90 min a 25°C. El cori3n se tamiza y se enjuaga con H₂O destilada hasta que el H₂O efluente llega a un pH de alrededor de 8,0. Las rebanadas de cori3n lavadas se resuspenden en H₂O y el pH se ajusta con HCl a aproximadamente 2,0. La suspensi3n obtenida se agita durante la noche a aproximadamente 25°C y se obtiene una soluci3n de colágeno. La soluci3n obtenida se enfría a 5°C y el pH se ajusta a neutro con NaOH. La precipitaci3n del colágeno se efectúa durante la noche, manteniendo la soluci3n a 18°C sin agitaci3n. El colágeno precipitado obtenido se separa por filtraci3n. La concentraci3n de colágeno del material obtenido se determina por gravimetría. Opcionalmente, puede efectuarse un entrecruzamiento químico con glutaraldehído, en el cual se prepara una suspensi3n acuosa de colágeno al 1% y se añaden 5.000 ppm de glutaraldehído a 12°C. La suspensi3n obtenida se agita durante la noche. El colágeno entrecruzado obtenido se filtra y se lava con H₂O. La concentraci3n de colágeno del material obtenido se determina como se describi3 más arriba.

Ejemplo 2: Almohadilla de colágeno recubierta con NHS-PEG

COH102 en polvo se distribuye homogéneamente sobre una superficie de una esponja de colágeno disponible en el comercio (Matristypt®, Dr. Suwelack Skin- and Healthcare, Alemania, espesor 1 mm o 2 mm). Cantidades de COH102 de 2 mg/cm², 7 mg/cm², 10 mg/cm², 14 mg/cm², 20 mg/cm² se usan para el recubrimiento. El COH102 en polvo se fija sobre la superficie de la esponja por fusi3n. Esto se efectúa a entre 60°C y 65°C por 4 minutos, colocando la esponja con la mezcla de polvos de PEG en un horno precalentado.

Una esponja secada obtenida se sella junto con un sachet (saquito) de desecante en una bolsita impermeable al gas, y se esteriliza por irradiación gamma a 25 kGray.

Ejemplo 3: Almohadilla de colágeno impregnada con NHS-PEG

Se preparan soluciones acuosas ácidas (pH 3,0, AcOH) de COH102 con concentraciones de 10 mg/cm³, 20 mg/cm³, 30 mg/cm³ y 40 mg/cm³ y se introducen en bandejas de PET de 9 x 7 cm. Esponjas de colágeno de bovino disponibles en el comercio (Matristypt®) de 9 x 7 x 0,1 ó 0,2 cm, con el mismo volumen que la solución de COH102 introducida anteriormente, se colocan encima de las soluciones para impregnación por 20 minutos. La solución de COH102 se absorbe y el material de colágeno obtenido se liofiliza. Las esponjas obtenidas pueden ser adicionalmente recubiertas con COH102, como se describió en el Ejemplo 2.

Después de la liofilización y/o recubrimiento, cada esponja secada obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas, y se esteriliza por irradiación gamma a 25 kGray.

Ejemplo 4: Almohadilla de colágeno que contiene celulosa oxidada en polvo recubierta con NHS-PEG

0,5 g o 1 g Traumastem® P en polvo (Bioster, República Checa) se distribuye homogéneamente en 22 ml de una suspensión acuosa neutra de colágeno (2,15 mg/ml; 4,3 mg/ml y 10 mg/ml), producida de acuerdo con el Ejemplo 1. La mezcla obtenida se introduce en bandejas planas de PET de 9 x 7 cm y se liofiliza. Una tela polar obtenida tiene un espesor de alrededor de 3-4 mm y se recubre con COH102 como se describió en el Ejemplo 2.

Después del recubrimiento, cada esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas, y se esteriliza por irradiación gamma a 25 kGray.

Ejemplo 5: Almohadilla de colágeno que contiene género de celulosa oxidada recubierta con NHS-PEG

Un género liviano Traumastem® TAF de 6 x 5 cm (Bioster, República Checa) se sumerge en una suspensión de colágeno de bovino al 1%, descrita en el Ejemplo 1. El género de celulosa oxidada de 6 x 5 cm retiene aproximadamente 6 g de la suspensión de colágeno. Se obtiene un género empapado con la suspensión de colágeno, se deposita en una bandeja y se liofiliza. Una tela polar obtenida tiene un espesor de alrededor de 3-4 mm y se recubre con COH102, como se describió en el Ejemplo 2.

Después del recubrimiento, cada esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas, y se esteriliza por irradiación gamma a 25 kGray.

Ejemplo 6: Género de celulosa oxidada recubierto con NHS-PEG

Una tela polar Traumastem® P de doble capa (Bioster, República Checa) se recubre con 14 mg/cm² de COH102, como se describió en el Ejemplo 2. El espesor de la almohadilla obtenida es de alrededor de 1-2 mm.

Ejemplo 7: Almohadilla de colágeno que contiene fucoidano como sustancia potenciadora de la hemostasia recubierta con NHS-PEG

Una esponja de colágeno de bovino Matristypt® (9 x 7 x 0,2 cm) se impregna con el mismo volumen de una solución de fucoidano de *A. nodosum* (10 µM y 200 µM en una

solución de Ca^{2+} 40 mM) y se liofiliza. Una esponja obtenida se recubre con COH102 como se describió en el Ejemplo 2.

Ejemplo 8: Almohadilla de colágeno que contiene trombina como sustancia potenciadora de la hemostasia recubierta con NHS-PEG

Una esponja de colágeno de bovino Matristypt® (9 x 7 x 0,2 cm) se impregna con el mismo volumen de una solución de trombina (500 IU/ml) y se liofiliza. Una esponja obtenida se recubre con COH102 como se describió en el Ejemplo 2.

Ejemplo 9: Eficacia del sellado de una almohadilla de colágeno recubierta con NHS-PEG

Una almohadilla hemostática recubierta con 14 mg/cm² de COH102 es producida de acuerdo con el Ejemplo 2. Una lesión de alrededor de 1,5 a 2 cm de diámetro se efectúa mediante un bisturí en el pulmón de un cerdo. Una muestra de 3 x 3 cm de dicha almohadilla se aplica sobre la herida y se mantiene en su lugar ejerciendo una leve presión con la ayuda de una gasa por 2 minutos. La gasa es prehumedecida ya sea con suero fisiológico o con solución básica de bicarbonato (pH 8,3). Después de la aplicación, la almohadilla está firmemente adherida a la superficie del pulmón (véase Figura 6). La velocidad para obtener la adherencia se aumenta usando gasa humedecida con bicarbonato. Con el fin de controlar la hermeticidad al aire y la adherencia de la almohadilla al tejido, el tórax se llena con solución de Ringer después de 10 minutos. No se observa filtración de gas ni desprendimiento de la almohadilla.

Ejemplo 10: Eficacia del sellado de una almohadilla de colágeno impregnada con NHS-PEG

Una almohadilla hemostática impregnada con 40 mg/cm³ de COH102 es producida de acuerdo con el Ejemplo 3.

Una lesión de alrededor de 1,5 a 2 cm de diámetro se efectúa mediante un bisturí en el pulmón de un cerdo. Una muestra de 3 x 3 cm de dicha almohadilla se aplica sobre la herida y se mantiene en su lugar ejerciendo una leve presión con la ayuda de una gasa por 2 minutos. La gasa es prehumedecida con solución básica de bicarbonato (pH 8,3). Después de la aplicación, la almohadilla está firmemente adherida a la superficie del pulmón. La hermeticidad al aire y la adherencia de la almohadilla al tejido se determinan como se describió en el Ejemplo 9.

Ejemplo 11: Marcación con color de una superficie de la almohadilla

Una máscara fabricada de una placa de acero inoxidable (de 1 mm de espesor) con un patrón de orificios se coloca sobre un lado de una esponja de colágeno de 1 ó 2 mm de espesor (Matristypt®, Dr. Suwelack Skin- and Healthcare, Alemania). Los orificios de la máscara tienen un diámetro de 2 mm y están colocados a una distancia de 1 cm uno de otro en los nudos de una rejilla cuadrículada vertical. Una solución acuosa al 0,5% de Erioglaucine (Fluka, Suiza) se rocia con un dispositivo aerógrafo estándar sobre los orificios de la máscara. La máscara se retira y una lámina de colágeno con el patrón de puntos azules obtenido se seca a la atmósfera ambiente, en un horno al vacío o en un desecador. El patrón de puntos en un lado tiene el papel de diferenciar la superficie activa de la inactiva de una almohadilla recubierta. Es posible aplicar el recubrimiento ya sea en el lado con puntos o en el lado sin puntos.

Ejemplo 12: Preparación de una tela polar de fibrina

Una solución de 2,5 mg/ml de fibrinógeno, Tris/HCl 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4 y un volumen igual de 55 IU de trombina/ml, CaCl₂ 10 mM se mezclan usando una mezcladora estática y se introducen inmediatamente en una bandeja a una altura de 0,7 cm. En la

bandeja se obtiene un coágulo de fibrina. Secando por congelación el coágulo, se obtiene una tela polar de fibrina.

Ejemplo 13: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con NHS-PEG-NHS y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm (preparada como se describió en el Ejemplo 11), 14 mg/cm² y 28 mg/cm² de NHS-PEG-NHS bifuncional (PM 10.000, NOF Corporation, Japón) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a aproximadamente 70°C por 4 minutos, colocando la esponja recubierta con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Las esponjas obtenidas se sellan junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dichas almohadillas se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 14: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con NHS-PEG de 8 brazos y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm, preparada como se describió en el Ejemplo 11, 14 mg/cm² de NHS-PEG de 8 brazos (PM 15.000, NOF Corporation, Japón) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 65°C por 4 minutos, colocando la esponja con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 15a: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con p-NP-PEG de 4 brazos y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm, preparada como se describió en el Ejemplo 11, 14 mg/cm² de p-NP-PEG de 4 brazos (PM 10.000, NOF Corporation, Japón) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 65°C por 4 minutos, colocando la esponja con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido no es suficiente.

Ejemplo 15b: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con p-NP-PEG de 4 brazos y sus pruebas en un modelo animal

El desempeño hemostático de la almohadilla preparada en el Ejemplo 15a se prueba en el cerdo en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba, pero con la modificación de que la almohadilla se aplica con gasa prehumedecida con solución básica de bicarbonato de Na al 8%. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 16a: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con CHO-PEG-CHO y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm, preparada como se describió en el Ejemplo 11, 9,5 mg/cm² de CHO-PEG-CHO (PM 3.400, Interchim, Francia) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 70°C por 4 minutos, colocando la esponja con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 16b: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con CHO-PEG-CHO y sus pruebas en un modelo animal

El desempeño hemostático de la almohadilla preparada en el Ejemplo 16a se prueba en el cerdo en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba, pero con la modificación de que la almohadilla se aplica con gasa prehumedecida con solución básica de bicarbonato de Na. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 17a: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con Epoxi-PEG-Epoxi y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm, preparada como se describió en el Ejemplo 11, 9,5 mg/cm² de Epoxi-PEG-Epoxi (PM 3.400, Interchim, Francia) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 70°C por 4 minutos, colocando la esponja con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos no se logra la hemostasia. La adherencia de la almohadilla al tejido no es suficiente.

Ejemplo 17b: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con Epoxi-PEG-Epoxi y sus pruebas en un modelo animal

El desempeño hemostático de la almohadilla preparada en el Ejemplo 17a se prueba en el cerdo en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba, pero con la modificación de que la almohadilla se aplica con gasa prehumedecida con solución básica de bicarbonato de Na. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 5 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 18: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con Epoxi-PEG de 4 brazos y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm, preparada como se describió en el Ejemplo 11, 14 mg/cm² de epoxi-PEG de 4 brazos (PM 10.000, Interchim, Francia) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 70°C por 4 minutos, colocando la esponja con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba, pero con la modificación de que la almohadilla se aplica con gasa prehumedecida con solución básica de bicarbonato de Na. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 5 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 19: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con ISC-PEG-ISC y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm, preparada como se describió en el Ejemplo 11, 9,5 mg/cm² de ISC-PEG-ISC (PM 3.400, Interchim, Francia) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 70°C por 4 minutos, colocando la esponja con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 20: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con AA-dextrano y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm, preparada como se describió en el Ejemplo 11, 14 mg/cm² de una mezcla de 0,1 mg/cm² de AA-dextrano

(PM 40.000, Pierce, USA) y 13,9 mg/cm² de PEG no sustituido (PM 10.000, Sigma Aldrich, Alemania) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 80°C por 4 minutos, colocando la esponja con la mezcla de polvos en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo en el modelo abrasivo en un lóbulo del hígado descrito más arriba, pero con la modificación de que la almohadilla se aplica con gasa prehumedecida con solución básica de bicarbonato de Na. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 21a: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con DSS y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm, preparada como se describió en el Ejemplo 11, 20 mg/cm² de una mezcla 1:1 de DSS (PM 368,35, Sigma Aldrich, Alemania) y PEG no sustituido (PM 10.000, Sigma Aldrich, Alemania) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 80°C por 4 minutos, colocando la esponja con la mezcla de polvos en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo, en el modelo abrasivo en un lóbulo del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos no se logra la hemostasia. La adherencia de la almohadilla al tejido no es suficiente.

Ejemplo 21b: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con DSS y sus pruebas en un modelo animal

El desempeño hemostático de la almohadilla preparada en el Ejemplo 21a se prueba en el cerdo en el modelo abrasivo en un lóbulo del hígado descrito más arriba, pero con la modificación de que la almohadilla se aplica con gasa prehumedecida con solución básica de bicarbonato. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 22a: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con EGS y sus pruebas en un modelo animal

En el lado no coloreado de una almohadilla de colágeno de 6 x 6 cm, preparada como se describió en el Ejemplo 11, 26 mg/cm² de una mezcla 1:1 de EGS (PM 456,36, Sigma Aldrich, Alemania) y PEG no sustituido (PM 10.000, Sigma Aldrich, Alemania) se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 80°C por 4 minutos, colocando la esponja con la mezcla de polvos en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos no se logra la hemostasia. La adherencia de la almohadilla al tejido no es suficiente.

Ejemplo 22b: Preparación de una almohadilla de colágeno recubierta con EGS y sus pruebas en un modelo animal

El desempeño hemostático de la almohadilla preparada en el Ejemplo 22a se prueba en el cerdo en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba, pero con la

modificación de que la almohadilla se aplica con gasa prehumedecida con solución básica de bicarbonato de Na. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 23: Tela polar de fibrina recubierta con NHS-PEG

En un lado de la tela polar de fibrina, preparada como se describió en el Ejemplo 12, 14 mg/cm² de COH102 se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 65°C por 4 minutos, colocando la esponja con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos. La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 24: Correlación entre la fuerza de adherencia al tejido y el agente de entrecruzamiento usado para el recubrimiento de la almohadilla de colágeno

Después de la aplicación de las almohadillas al tejido sangrante en el modelo de abrasión del hígado, se evalúa la adherencia de la almohadilla al tejido hepático. Una leve fuerza tangencial se aplica con la parte lateral de una tenaza. Se considera que hay presencia de adherencia (unión al tejido) si no es posible desplazar la almohadilla desde el sitio de aplicación. Puntaje de adherencia: 1 = sin desplazamiento a los 5 minutos después de la aplicación; 2 = sin desplazamiento 10 minutos después de la aplicación; 3 = desplazamiento (sin adherencia) 10 minutos después de la aplicación.

Ejemplo N°	Agente de entrecruzamiento	Puntaje de adherencia
13	NHS-PEG-NHS	1
14	NHS-PEG de 8 brazos	1
15a	p-NP-PEG de 4 brazos	3
15b	p-NP-PEG de 4 brazos – aplicación básica	2
16a	CHO-PEG-CHO	1
16b	CHO-PEG-CHO – aplicación básica	2
17a	Epoxi-PEG-Epoxi	3
17b	Epoxi-PEG-Epoxi – aplicación básica	2
18	Epoxi-PEG de 4 brazos – aplicación básica	2
19	ISC-PEG-ISC	1
20	AA-dextrano – aplicación básica	1
21a	DSS	3
21b	DSS – aplicación básica	2
22a	EGS	3
22b	EGS – aplicación básica	2

Ejemplo 25: Esponja de quitosano/gelatina recubierta con NHS-PEG y sus pruebas en un modelo animal

Sobre una esponja de quitosano/gelatina disponible en el comercio (Chitoskin®, Beese Medical, Alemania), 14 mg/cm² de COH102 se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a 65°C por 4 minutos, colocando la esponja con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dicha almohadilla se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión del hígado descrito más arriba. Después de 2 minutos se logra la hemostasia. No se observa resangrado después de 10 minutos (Figura 9). La adherencia de la almohadilla al tejido es suficiente.

Ejemplo 26: Preparación de una almohadilla de gelatina recubierta con NHS-PEG y sus pruebas en un modelo animal

Sobre una esponja de gelatina disponible en el comercio (Gelfoam®, Pfizer, USA), 14 mg/cm² de COH102 se distribuyen homogéneamente y se fijan por fusión. Esto se efectúa a aproximadamente 70°C por 4 minutos, colocando las esponjas recubiertas con el PEG en polvo en un horno precalentado.

Una esponja obtenida se sella junto con un sachet que contiene desecante en una bolsita impermeable al gas.

El desempeño hemostático de dichas almohadillas se prueba en el cerdo, en el modelo de abrasión de la superficie del hígado descrito más arriba. Después de 10 minutos, no se logra la hemostasia debido a una falta de adherencia al tejido y una lenta absorción de líquido de la esponja.

Ejemplo 27: Velocidades de absorción de agua

Un trozo de 2 x 2 cm de una esponja de colágeno seca (Matristypt®, Dr. Suwelack, Alemania) o de una esponja de gelatina entrecruzada seca (Gelfoam®, Pfizer) se colocan sobre la superficie de H₂O destilada dentro de un vaso de laboratorio. Las esponjas secas flotan en la superficie del agua y absorben agua por la superficie de contacto de 2 x 2 cm.

Después de 6 s, Matristypt® está totalmente empapada por H₂O y se retira de la superficie del agua. La esponja Gelfoam® más gruesa no está totalmente empapada por H₂O después de 13 s, pero se retira después de 13 s desde la superficie del agua. A partir de los pesos de las esponjas de 2 x 2 cm antes y después del contacto con la superficie del agua, el tiempo de contacto con la superficie del agua y el área de contacto con la superficie del agua, se calculan las velocidades iniciales de absorción de agua de las esponjas (en mg de agua/s) por superficie de contacto (en cm²). Las velocidades iniciales de absorción de agua son de 35 mg x cm⁻¹s⁻¹ para Matristypt® y 0,8 mg x cm⁻¹s⁻¹ para Gelfoam®.

REIVINDICACIONES

1. Una esponja de un material compuesto porosa hemostática, CARACTERIZADA porque comprende:

- i) una matriz de un biomaterial y
- ii) un componente polimérico hidrofílico que comprende grupos reactivos

donde i) y ii) están asociados entre sí de manera tal que la reactividad del componente polimérico se mantiene, donde asociado significa que

- dicho componente polimérico forma un recubrimiento sobre una superficie de dicha matriz de un biomaterial, o
- dicha matriz está impregnada con dicho material polimérico, o
- ambos.

2. Una esponja de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque dicho biomaterial es seleccionado del grupo consistente en colágeno, gelatina, fibrina, un polisacárido, por ejemplo quitosano, un biomaterial biodegradable sintético, por ejemplo ácido poliláctico o ácido poliglicólico, y derivados de los mismos.

3. Una esponja de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADA porque el polímero hidrofílico es un polímero de óxido de polialquileno, especialmente preferido un polímero que comprende PEG, por ejemplo un polímero de óxido de polialquileno multielectrofilico, por ejemplo un PEG multielectrofilico, tal como tetrasuccinimidil glutarato de pentaeritritol poli(etilenglicol)éter.

4. Una esponja de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA porque el biomaterial es colágeno y el componente polimérico es tetrasuccinimidil glutarato de pentaeritritol poli(etilenglicol)éter, donde la forma polimérica forma un recubrimiento sobre el colágeno.

5. Una esponja de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA porque el biomaterial es colágeno y el componente polimérico es tetrasuccinimidil glutarato de pentaeritritol poli(etilenglicol)éter, donde la forma polimérica está impregnada en el colágeno.

6. Uso de una esponja de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque sirve para el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo consistente en una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sangrante.

7. Método para tratar una lesión seleccionada del grupo consistente en una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sangrante, CARACTERIZADO porque comprende administrar una esponja hemostática de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 al sitio de la lesión.

8. Método de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque la esponja se aplica a dicha lesión junto con una solución tampón, por ejemplo una solución de bicarbonato, por ejemplo en una gasa.

9. Un kit CARACTERIZADO porque comprende una esponja de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y una solución tampón, por ejemplo una solución tampón alcalina, tal como un bicarbonato, junto con instrucciones para su uso.

10. Un método para fabricar una esponja hemostática, CARACTERIZADO porque comprende:

- a) proporcionar una esponja que comprende una matriz de un biomaterial en forma secada,
- b) proporcionar un material polimérico reactivo en la forma de un polvo seco,
- c) poner en contacto a) con b) de tal manera que el material de b) esté presente sobre al menos una superficie de dicha esponja, y
- d) fijar el material de b) sobre la esponja de a).

11. Método de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque la fijación se efectúa fundiendo a temperaturas de entre 30°C y 80°C, de preferencia entre 60°C y 65°C, por un período de tiempo suficiente para la fijación, de preferencia entre 1 minuto y 10 minutos, especialmente alrededor de 4 minutos.

12. Un método para fabricar una esponja hemostática, CARACTERIZADO porque comprende:

- a) proporcionar una esponja que comprende una matriz de un biomaterial en forma secada,
- b) proporcionar un material polimérico reactivo en la forma de una solución,
- c) poner en contacto a) con b) de tal manera que el material de a) sea impregnado con b), y

d) secar el material obtenido en el paso c).

13. Esponja CARACTERIZADA porque se puede obtener de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12.

14. Material compuesto hemostático, CARACTERIZADO porque comprende un material hemostático y un agente de entrecruzamiento polimérico hidrofílico con grupos reactivos, donde dicho material compuesto comprende poros que permiten que fluidos externos, especialmente sangre humana, tengan acceso a dicho material compuesto.

15. Material compuesto hemostático de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque dicho material hemostático es un género no tejido o tejido de una fibra hemostática o una esponja hemostática porosa.

16. Material compuesto hemostático de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, CARACTERIZADO porque dicho material hemostático es una esponja de colágeno, un género de celulosa oxidada, una esponja de fibrina o una esponja de gelatina.

17. Material compuesto hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, CARACTERIZADO porque dicho agente de entrecruzamiento polimérico hidrofílico con grupos reactivos es un polietilenglicol (PEG), de preferencia un PEG que comprende dos o más grupos reactivos entre ésteres de succinimidilo ($-\text{CON}(\text{COCH}_2)_2$), aldehídos ($-\text{CHO}$) e isocianatos ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$), siendo especialmente preferidos los ésteres de succinimidilo.

811.216

RESUMEN

La presente invención proporciona una esponja de un material compuesto porosa hemostática que comprende:

- i) una matriz de un biomaterial y
- ii) un componente polimérico hidrofílico que comprende grupos reactivos

donde i) y ii) están asociados entre sí de manera tal que la reactividad del componente polimérico se mantiene, donde asociado significa que

- dicho componente polimérico forma un recubrimiento sobre una superficie de dicha matriz de un biomaterial, o
- dicha matriz está impregnada con dicho material polimérico, o
- ambos.

Título:

ESPONJA HEMOSTÁTICA

FIGURA 1

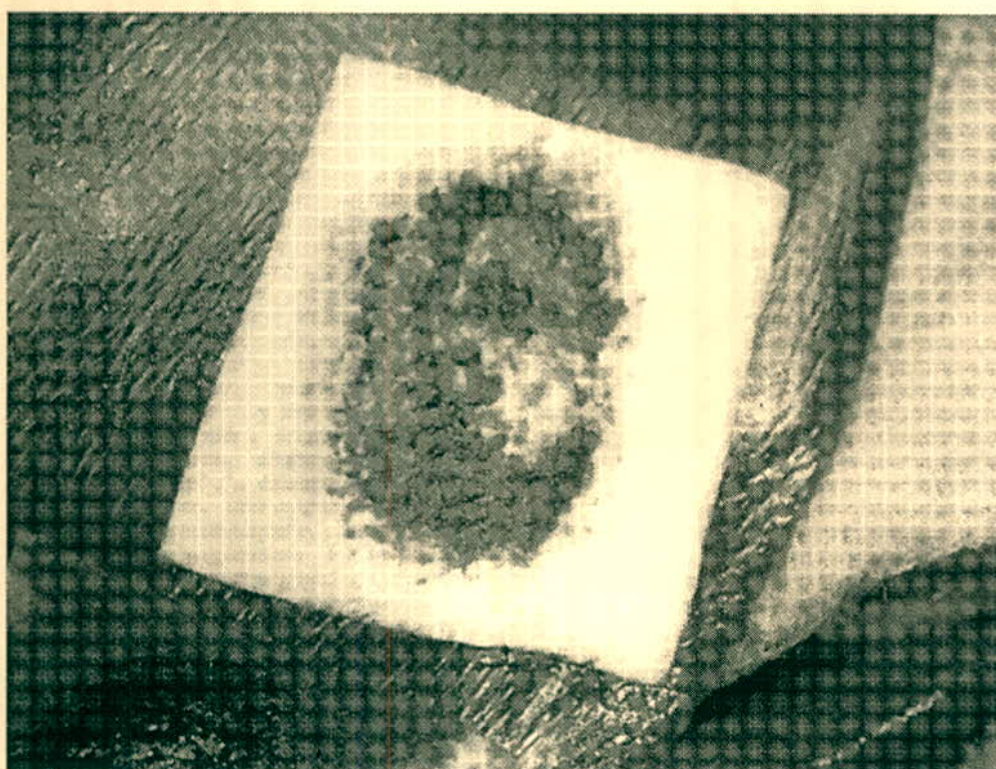


FIGURA 2

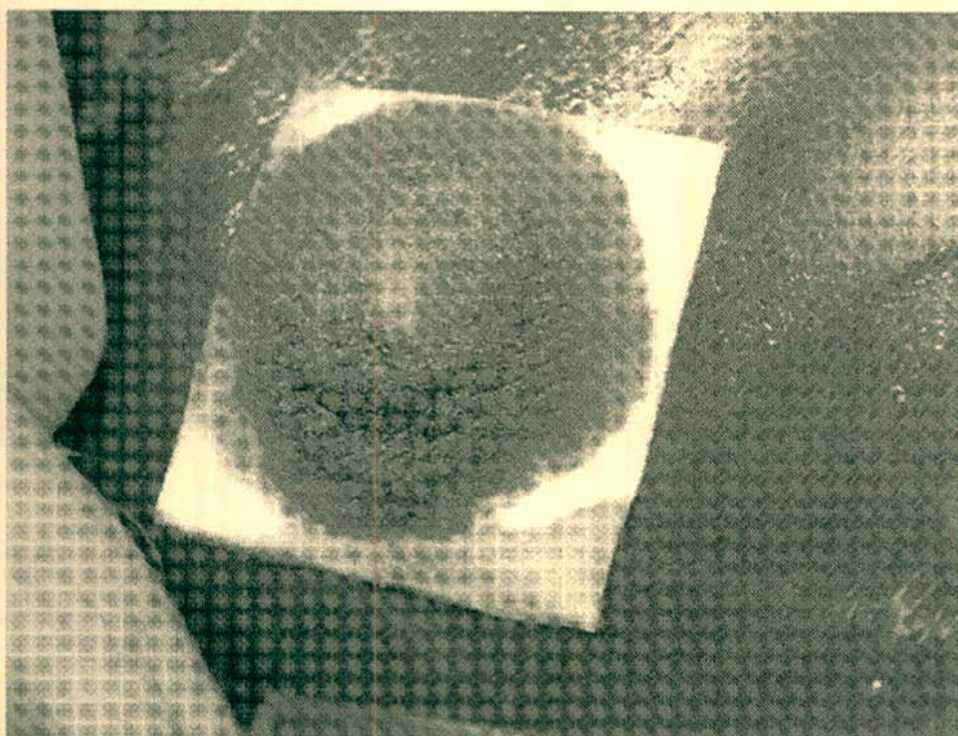


FIGURA 3



FIGURA 4

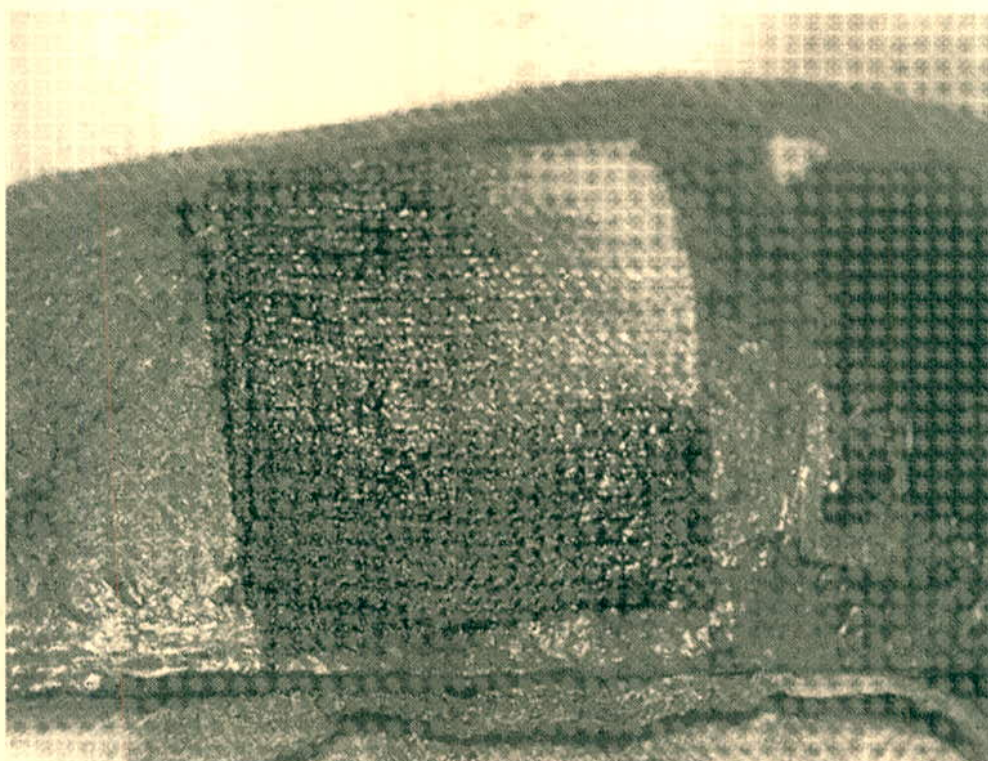


FIGURA 5

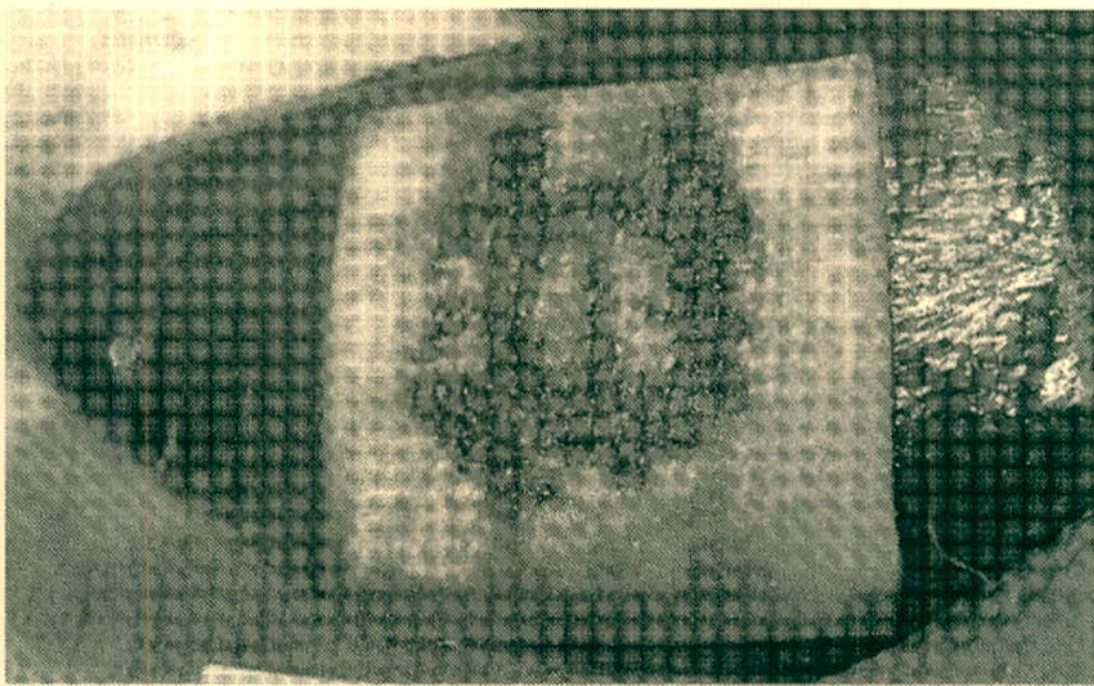
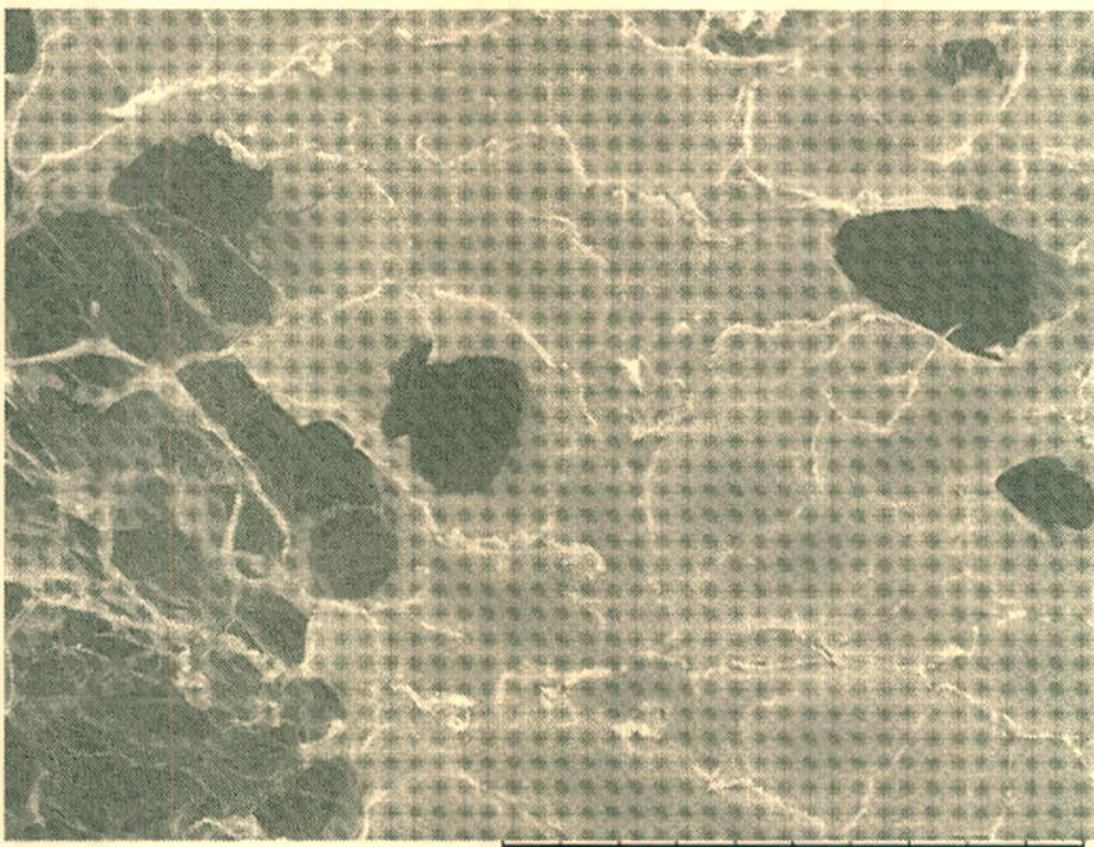


FIGURA 6



14mg_cm2 2011.03.29 13:54 x500 200 um

FIGURA 7

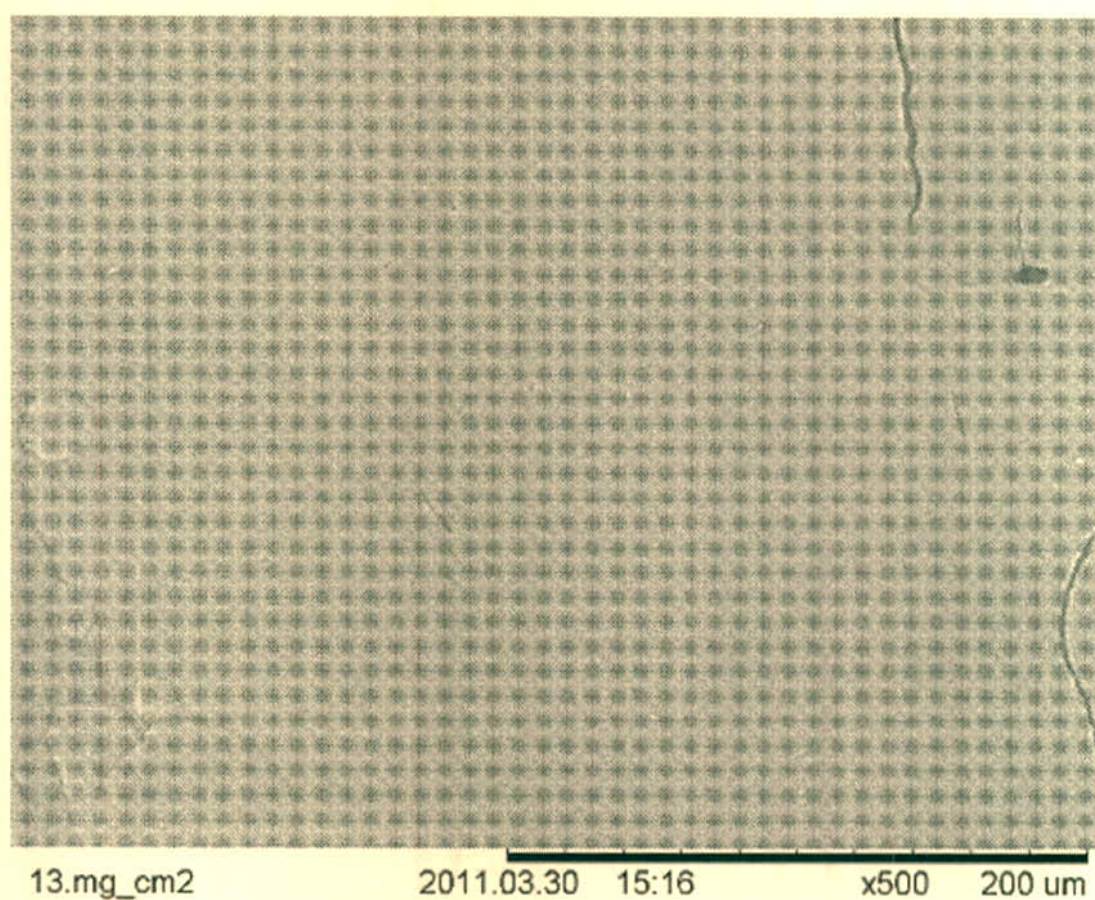


FIGURA 8

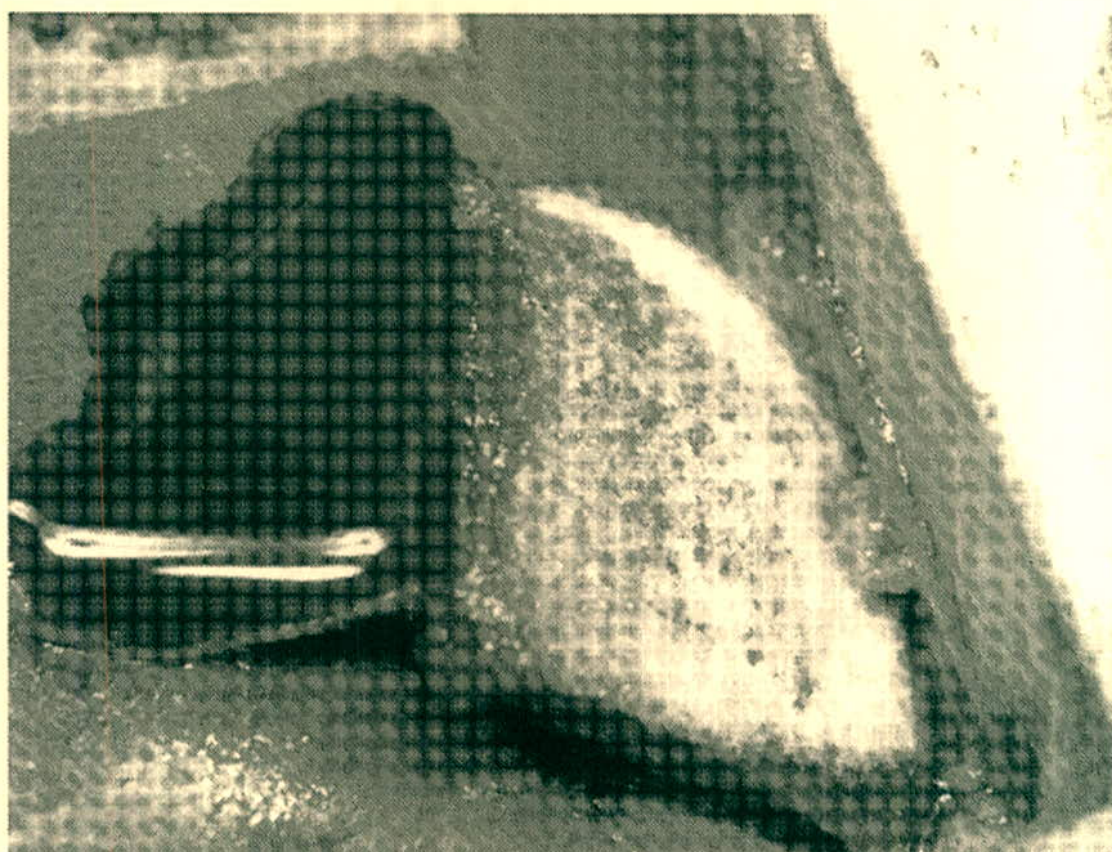
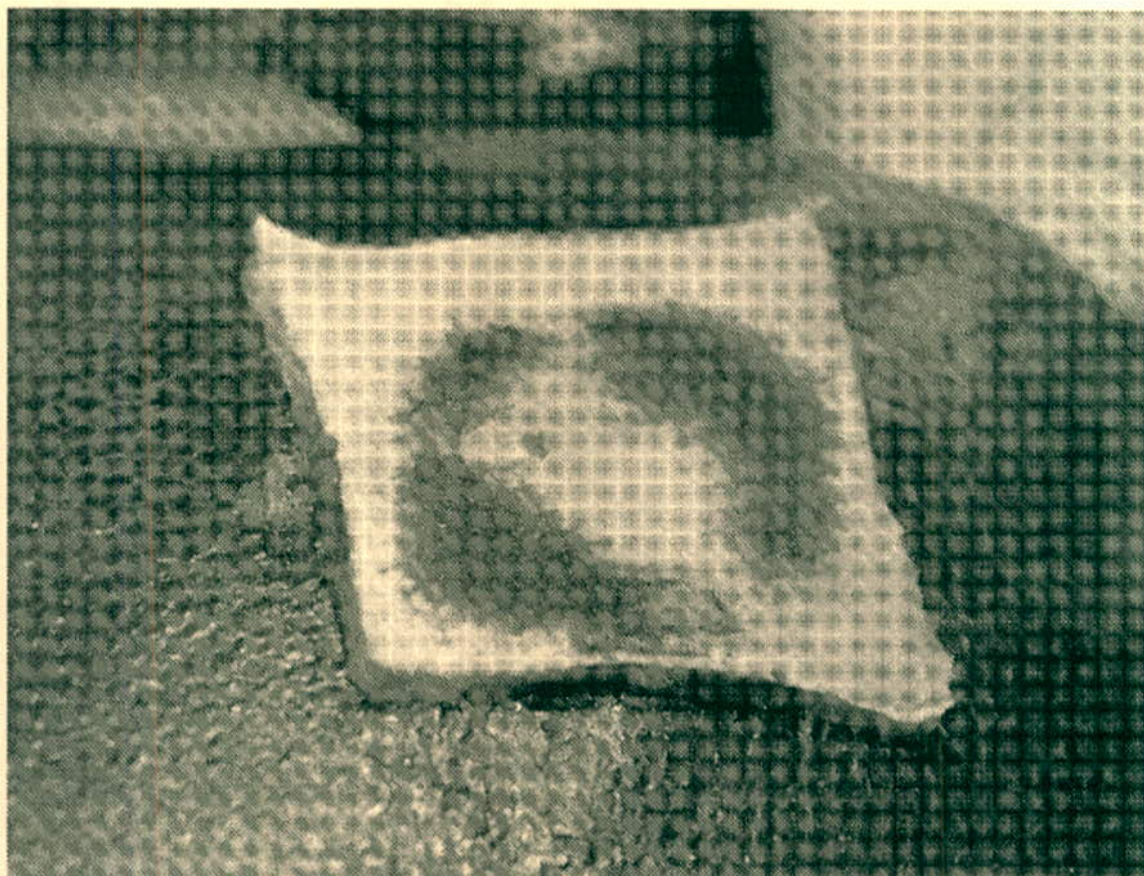


FIGURA 9



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference R 58845	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/EP2011/055418	International filing date (day/month/year) 07.04.2011	Priority date (day/month/year) 07.04.2010
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61L15/22		
Applicant Baxter International Inc		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand	Date of completion of this report	
07.02.2012	27.07.2012	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized officer	
 European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	López García, Mónica Telephone No. +31 70 340-2312 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2011/055418

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-24 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 as originally filed

Drawings, Sheets

1/9-9/9 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**International application No.
PCT/EP2011/055418

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-4, 6-17</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>5</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Claims 6-8 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, **does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment**, but may allow claims to substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Reference is made to the following documents:

D1 US 2008/187591 A1 (RHEE WOONZA M [US] ET AL) 7 August 2008
(2008-08-07)

The following document was not cited in the international search report. A copy of the document is appended hereto.

D3 US 2006/258560 A1 (YANG CHUNLIN [US] ET AL) 16 November 2006
(2006-11-16)

3. Novelty (Article 33(2) PCT)

- The subject-matter of present claims 1-4 and 6-17 is considered as not novel over the cited prior art for the following reasons (Article 33(2) PCT):

- Document D1 (**US2008/0187591**) describes hemostatic compositions and kits comprising a biomaterial (e.g. collagen sponge) and hydrophilic polymeric components (i.e. multi-nucleophilic/multi-electrophilic polyalkylene oxides) (§17, 19, 28, 170-176, 191). A hemostatic porous composite sponge comprising a collagen sponge coated with a 4-arm PEG electrophilic/nucleophilic components is described. The powdered polymeric mixture was placed onto a collagen sponge, and heated to 60-70°C for about 1-2 minutes. The dry powder matrix melted slightly at this temperature and was fixed to the surface of the collagen sponge (§282, example 9, claims 20, 21 and 26). The 4- arm PEG electrophilic component can be a tetrafunctionally activated PEG succinimidyl glutarate (Fig.3).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2011/055418

Claim 1 of the present application discloses a hemostatic porous composite sponge **comprising**: i) a matrix of a biomaterial and ii) **one** hydrophilic polymeric component comprising reactive groups. Although claim 1 refers to **one** hydrophilic polymeric component, it does not exclude the presence of other components since the sponge **"comprises"** and does not **"consist of"** the components i) and ii).

Therefore, although D1 refers to the presence of **two** hydrophilic polymer components (i.e. multi-nucleophilic/multi-electrophilic polyalkylene oxides) it still takes away novelty of the subject-matter of claims 1-4, 6-8, 10, 11 and 13-17.

- Document D3 (**US2006/258560**) describes a dry tissue sealant hemostatic composition including a matrix scaffold coated with an adhesive layer, which is adherent to a tissue only upon contact with an aqueous solution such as blood or tissue fluid. The adhesive layer comprises a polymeric crosslinking agent and synthetic collagen/ gelatin (§8, 38, 87). The polymeric crosslinking agent is an electrophilically activated poly(ethylene glycol) derivative (EA-PEG derivative), such as a PEG-succinimidyl ester like PEG-succinimidyl glutarate. In one embodiment, the EA-PEG derivative is a branched EA PEG which can be a 4 arm or an 8 arm EA-PEG (§10, 81). The matrix scaffold (e.g. collagen, gelatin, elastic, polysaccharides.. matrix) provides structural support and can be in the form of a sponge or a pad (§12, 67-69, 75). The sealant mixture is activated and crosslinking occurs upon exposure to an environment comprising about a physiological pH, for example, a physiological fluid such a blood (§77). In example 7 (§116-118) it is disclosed a recombinant human collagen type III sponge coated with a mixture of recombinant human gelatin III and 8-arm PEG- SPA by spraying to form the sealant layer. Following formation of the sealant layer on the matrix, the dry tissue sealants are lyophilized. (Cf. D3, see also claims 1-56).

Therefore, Document D3 takes away novelty of the subject-matter of claims 1-3, 6-9 and 12-17.

4. Inventive step (Article 33(3) PCT)

a - Since the subject-matter of claims 1-4 and 6-17 is known, it can obviously not be considered as inventive in the sense of Article 33(1),(3) PCT.

b - Although novel, the subject-matter of present claim 5 can not be considered as inventive (Article 33(1),(3) PCT):

- Document D1 (**US2008/0187591**) , summarized before, is considered to be the closest prior art.

- The difference between the subject-matter of dependent claim 5 and the teaching of D1 is that the polymer is **impregnated** into the collagen matrix (in D1 the polymer is **coated** onto the collagen matrix).
- The effect of this difference is not disclosed in the application as filed.
- Therefore, the objective technical problem may be formulated as the provision of an alternative way of associating the components comprised in the hemostatic sponge.
- In the absence of an unexpected/ surprising effect, this feature can only be considered as merely one of several straightforward possibilities which the skilled person would select, without the exercise of inventive skill in order to solve the problem posed (Article 33(1),(3) PCT).

5. Industrial Application (Article 33(4) PCT)

- The subject-matter of claims 1-17 is considered to be industrially applicable; claims 1-17 therefore, satisfy the criterion set forth in Article 33(4) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- a - The terms "**preferred, preferably, especially, e.g.**" used in claims 2, 3, 8, 9, 11 and 17 are non-limiting features and therefore the subject-matter of such claims is interpreted omitting the information added after those terms (Article 6 PCT).

Notaría
Sexta

6

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

COPIA NUMERO 13

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

1149

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



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



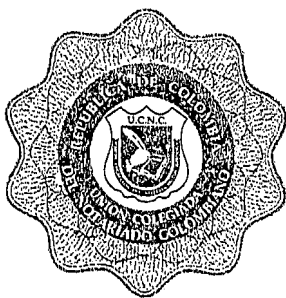
AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

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

7 700004 347349

1



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: -- 1149 --

-- MIL CIENTO CUARENTA Y NUEVE --

FECHA: MARZO CUATRO (4) --

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010) -----

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

CLASE DE ACTO: PODER ESPECIAL

RAZON SOCIAL: CAVELIER ABOGADOS NIT : 860.041.367-3

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

----- Notario Sexto (6º) ----- de éste
Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los
siguientes términos: -----

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

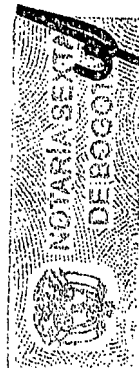
COMPARECIO : Con minuta (correo electrónico) compareció el señor
CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO, mayor de edad, vecino de esta
ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de
Bogotá, y dijo: -----

ESTIPULACIONES:

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

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

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



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

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



5873

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

Certified

5. Chicago, Illinois
6. DECEMBER 14, 2009
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. C09SPR26267

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

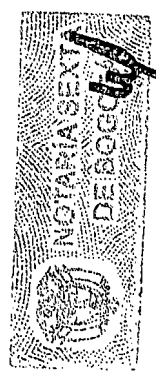
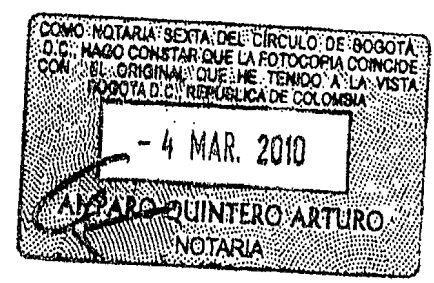


Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. August 2009 — 55M — 1 168.2



CAVELIER

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

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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

BAXTER INTERNATIONAL INC.

domiciliado (s)
cn/of

One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois, USA

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

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

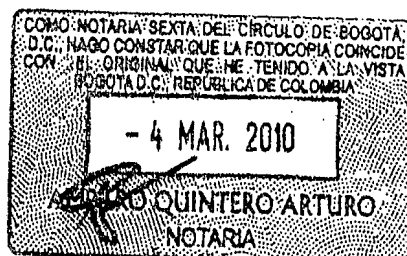
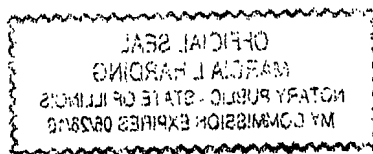
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en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

© CAVELIER ABOGADOS

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

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

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



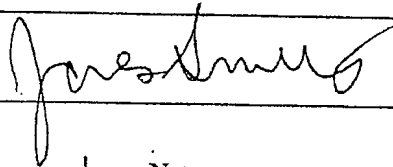
admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11th day of November 2009
En/in Deerfield, Illinois, USA

Por/by James Smith

Firma/Signature.



Nota:

PARA SOCIEDADES

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

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

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

PARA PERSONAS NATURALES

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

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

Note:

FOR CORPORATIONS

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

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

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

FOR INDIVIDUALS

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

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

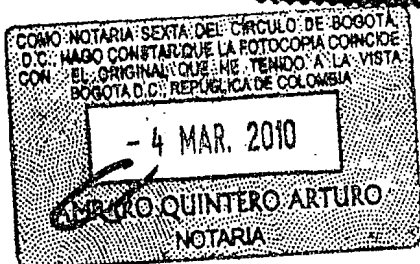
Subscribed and sworn before me, this 11th
day of November, 2009, a Notary Public
in and for Deer County,
State of Illinois

Marcia L. Harding
(Signature)

NOTARY PUBLIC

My Commission expires Jan 28, 2010

© CAVELIER ABOGADOS



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

de la compañía _____

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

que la dirección de dicha compañía es _____

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

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

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

James Smith

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

of the company BAXTER INTERNATIONAL INC.

a company currently existing and organized under the laws of Delaware

that the address is

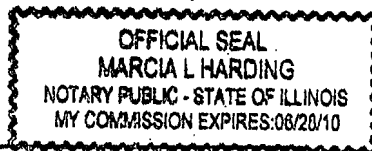
One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois, United States of America,

and that the signatory has the power to grant this document

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

Given and signed in Deerfield, IL USA

On February 8, 2010



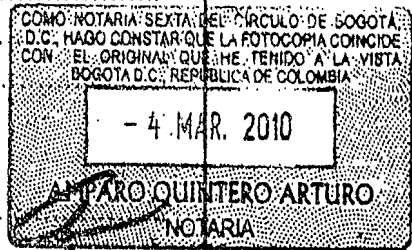
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

Certified

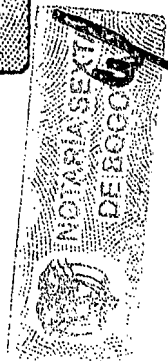
5. at _____
6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp _____
10. Signature _____



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

Marcia L. Harding
(Signature)

NOTARY PUBLIC
My Commission expires June 28, 2010



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

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

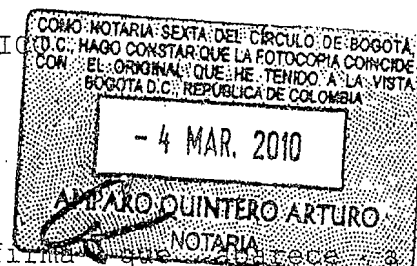
FIRMADO Y JURAMENTADO ANTE MI, HOY 11 DE NOVIEMBRE DE 2009,
 NOTARIO PÚBLICO PARA EL CONDADO DE LAKE, ESTADO DE ILLINOIS.

FIRMADO MARCIA L. HARDING, NOTARIO PÚBLICO

MI CARGO VENCE EL 28 DE JUNIO DE 2010.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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



Eduardo Calado N.
 Eduardo Calado Noguera
 TRADUCTOR OFICIAL
 del Ministerio de Justicia
 Dec. 541 del 27 de febrero de 1976

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

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

ESTADO DE ILLINOIS SECRETARIA DE ESTADO

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLA

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

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

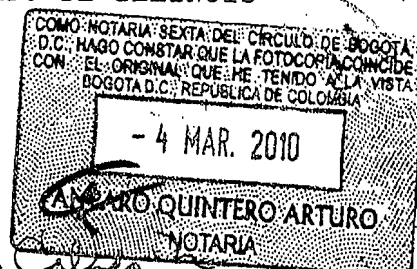
CERTIFICADO

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

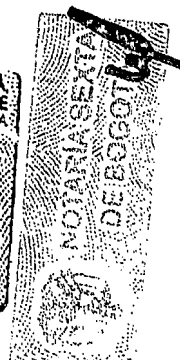
JESSE WHITE, SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE ILLINOIS

COLO-13936-841-029-2

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



Edmundo Caldas
Edmundo Caldas Negrete
TRANSPORTES ORIOAL
C.A. - Inglés
- 1976



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

010607

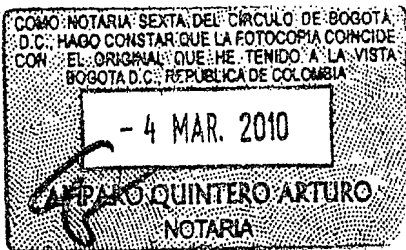
Edmundo de la Cruz

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 MAR - 4 A 8:34

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:29:39

R027619924

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

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

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

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

CERTIFICA:

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

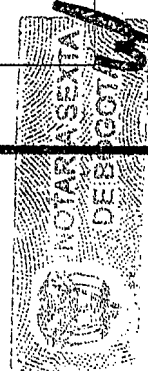
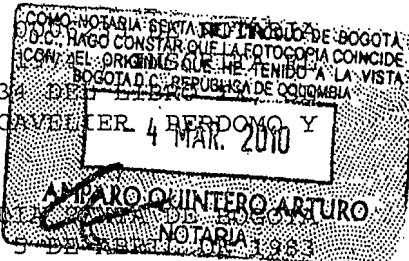
CERTIFICA:

CERTIFICA

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

CERTIFICA:

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



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL-A SOCIEDAD CIVIL

CERTIFICA:

REFORMAS:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/29	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0000818	2005/08/26	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
00010841	2007/07/24	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
00012243	2009/10/21	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

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

AMPARO DEINTERO ARTURO

CERTIFICA:

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



01



* 9 0 2 3 3 4 0 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:29:39

R027619924

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

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

CERTIFICA:

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

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

PEÑA VALENZUELA DANIEL

C.C. 000000079518915

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO

C.C. 000000079155665

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

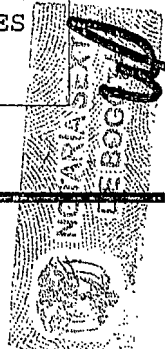
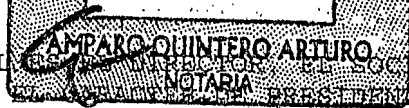
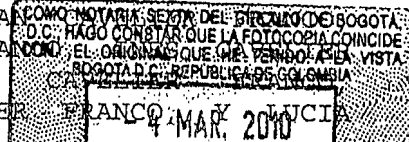
VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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



ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

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

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

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

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

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

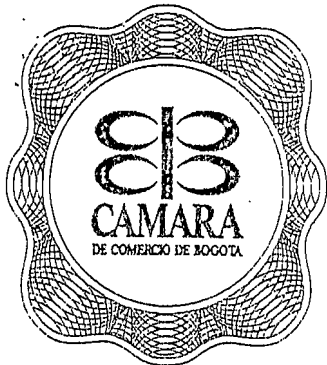
REVISOR	IDENTIFICACION
RINCON RAMON LUIS	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO QUE SEAN PRESENTADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABLES DESPUES DE LA FIRMA DEL REGISTRANTE, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSO DE AMPARO QUINTERO ARTURO

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

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



01



* 9 0 2 3 3 4 1 0 *

70

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010

HORA 15:29:39

R027619924

PAGINA: 3 de 3

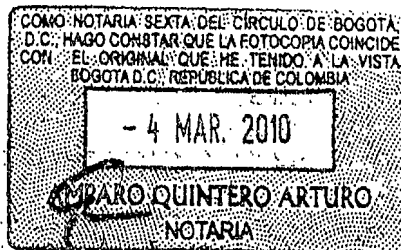
* * * * *

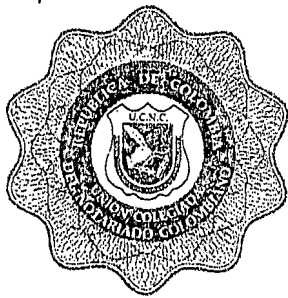
75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

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

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

Esteban Q





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

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

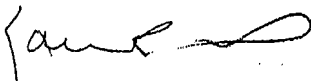
HASTA AQUI LA MINUTA

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

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

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

EN BLANCO... EN BLANCO


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

CC.No. 19.066.425 RW

Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**



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

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

BOGOTA D.C. MARZO 29 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2009

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ
NOTARIA ENCARGADA

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 7

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

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



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



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

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



ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: 140 - - - - -

CIENTO CUARENTA - - - - -

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

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

OTORGADA EN LA NOTARÍA SEXTA (6ª.)

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

ACTO: PODER ESPECIAL. - - - - -

ACTO SIN CUANTÍA: \$ - 0 - - - - -

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

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

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

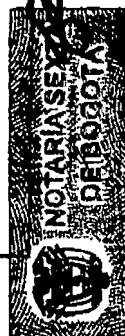
COMPARECENCIA: Con minuta enviada por correo electrónico, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía número 19.066.425 de Bogotá, y dijo: - - - - -

ESTIPULACIONES: - - - - -

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

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

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



ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **ROSA MARGARITA SANTACRUZ**, T.P.A. No. 49.434, identificada con cédula de ciudadanía número 35.501.911 de Suba (Bogotá, D.E.), , **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen y **GERMAN HUMBERTO MARIN RUALES**, T.P.A. No. 64.239, identificado con cédula de ciudadanía número 79.155.665 de Bogotá, mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

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

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



01



* 8 8 2 2 6 8 8 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

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

CERTIFICA :

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

CERTIFICA

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

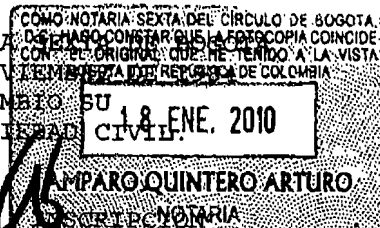
CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337



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

CERTIFICA:

REFORMAS:

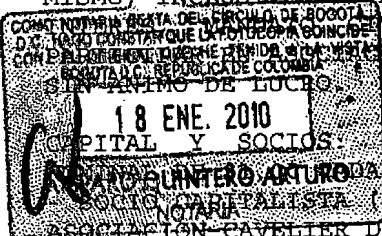
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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



VIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO ACCIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES

CERTIFICA:

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

NOTARIO PUBLICO (S)
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568



01

* 8 8 2 2 6 8 8 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 2 de 3

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

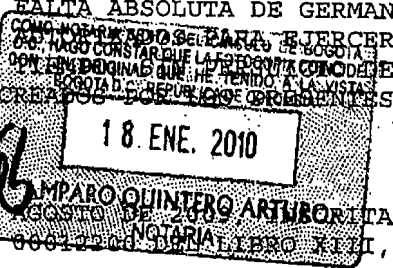
REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME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

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

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

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



C.C. 0000000019066425

NOMBRE

IDENTIFICACION

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 0000000000131100

CERTIFICA:

CERTIFICA:

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

NOMBRE

IDENTIFICACION

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE REVISIÓN POR PARTE DE LA AUTORIDAD DE REGISTRO.

COMO MATERIAL EXTRA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

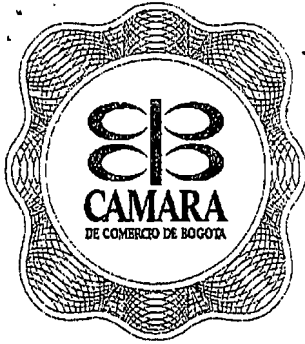
* 18 ENE. 2010

ESTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

★ ★ ★
★ ★ ★

AMPARO QUINTERO ARTURO
EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
NOTARIA *****

[illegible]



01



* 8 8 2 2 6 8 8 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

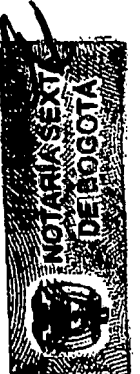
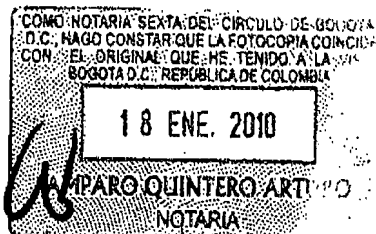
R027136832

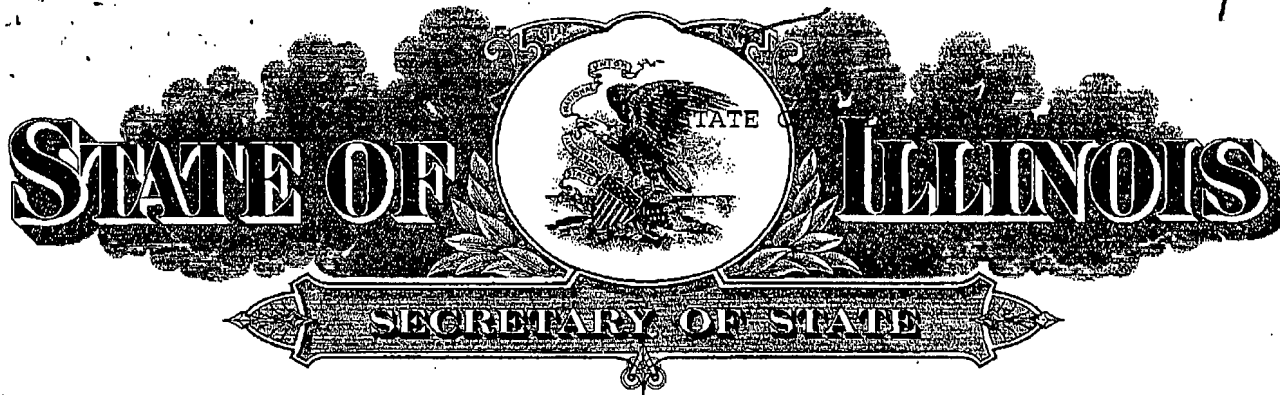
PAGINA: 3 de 3

VALOR : \$ 3,500

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

Esteban D.





SPRINGFIELD, ILLINOIS
APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

Certified

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

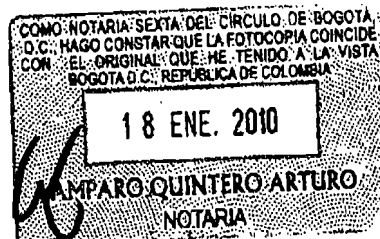
10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



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



CAVELIER

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

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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

BAXTER HEALTHCARE S.A.

domiciliado (s)
en/of

Thurgauerstrasse 130 8152, Glattpark (Opfikon), Switzerland

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

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

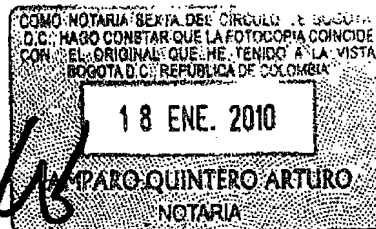
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en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

© CAVELIER ABOGADOS

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

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

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



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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

En/in Daerfield, Illinois _____

Por/by John W. Cornell _____

Firma/Signature

John W. Cornell

Nota:

PARA SOCIEDADES

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

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

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

PARA PERSONAS NATURALES

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

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

Note:

FOR CORPORATIONS

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

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

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

FOR INDIVIDUALS

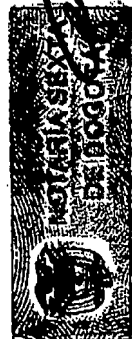
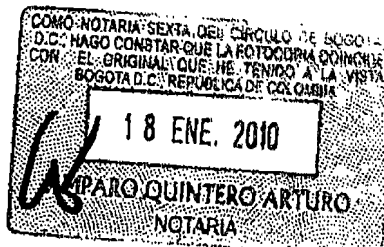
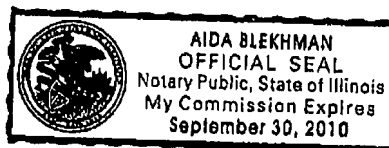
The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

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

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

Aida Blekman

Notary Public



72
Baxter

Opfikon, December 3, 2009

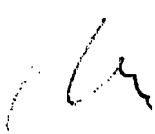
To Whom It May Concern,

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

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

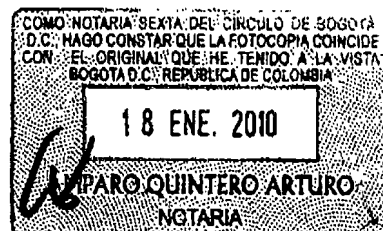
Thank you.

Sincerely,


Ignacio Martínez de Lecea
Sr. Counsel


Mwanajuma P. Lugogo
Corporate Counsel

Baxter Healthcare SA
P.O. Box / 8010 Zurich / Switzerland
T +41 44 878 60 00 F +41 44 878 63 50
www.baxter.com



Official Certification

Seen for authentication of reverse side signatures of

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

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

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

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

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

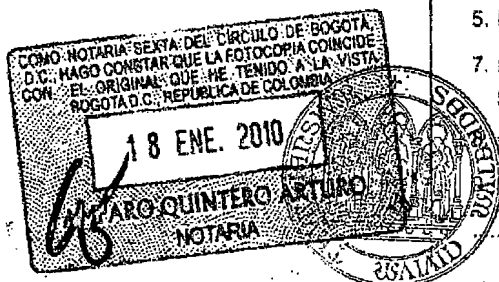
The inspection of the commercial register has taken place directly before the official certification by
internet inquiry.

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



NOTARIAT WALLISELLEN

Roland Furrer, Deputy Notary Public



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certificado

5. En/em 8090 Zurich/Zurique
6. El/no día 18. Dez. 2009
7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Zurich
pela Chancelaria de Estado do Cantão de Zurique
Con el número/código n.º 222757008
Firma/Assinatura
D. Brennwald

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

AIDA BLEKHMAN, notario público

SELLO: AIDA BLEKHMAN, sello oficial, notario público, estado
de Illinois. Mi cargo vence el 30 de septiembre de 2010

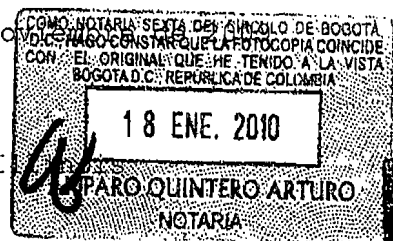
ESTADO DE ILLINOIS
SECRETARIA DE ESTADO
SPRINGFIELD, ILLINOIS
APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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



Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
Traductor Oficial
Ministerio de Justicia
Bogotá, D.C.
1976



MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
152190
Eduardo Calado
SECRETARIA DE ESTADO
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NOTARIO PUBLICO
CONDEDO COOK
ILLINOIS
2010 JAN 11 9:46
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

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

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

MEMBRETE: BAXTER

BAXTER HEALTHCARE SA

P.O. BOX/8010 ZURICH, SUIZA

www.baxter.com

Opfikon, 3 de diciembre de 2009

A quien corresponda:

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

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

Gracias

Atentamente,

FIRMADO: IGNACIO MARTINEZ DE LECEA

ABOGADO PRINCIPAL

FIRMADO: MWANAJUMA P. LUGOGO, ABOGADO EMPRESARIAL

CERTIFICACIÓN OFICIAL

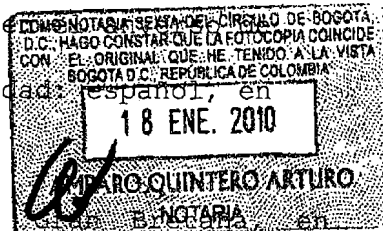
Vista para la autenticación de las firmas

IGNACIO MARTINEZ DE LECEA NOAIN, nacionalidad:

Zurich, conocido mío personalmente

MWANAJUMA PIETRINA LUGOGO, nacionalidad:

Seuzach, identificado con su pasaporte



Eduardo Calado N.

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

BAXTER HEALTHCARE SA, sociedad cuyo domicilio registrado está en OPFIKON

La firma fue reconocida ante nosotros por un tercero autorizado.

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

Wallisellen, 15 de diciembre de 2009

BK no. 20792, 20793

Honorarios. 60 francos suizos.

NOTARIA DE WALLISELLEN

FIRMADO: ROLAND FURRER, NOTARIO PÚBLICO SUPLENTE

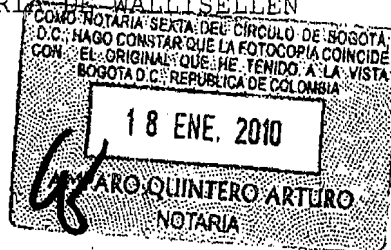
APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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



Eduardo Calzadilla Moya
TRADUCCION OFICIAL



8. Con el número 28875/2009

9. Sello/estampilla: chf 30

10. Firma: D. BRENNWALD

COLO-13936-841-030-0

ECN\ECN\ID-163938\WPCL002G

Bogotá, 13 de enero de 2010.

Eduardo Calvo

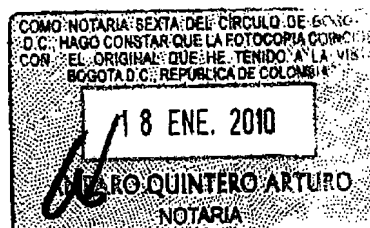
Secretaría de
Estado
Ministerio de
Relaciones
Exteriores

152191
Eduardo Calvo
COPIA PARA ARCHIVO DEL
DOCUMENTO REEMPLAZA
LAS FIRMAS INICIALES

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2010 JAN 14 A 9 49
JEFE DE LEYALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO





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

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

pública.-----

- HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO -

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

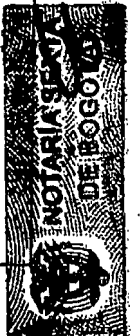
LEIDO, el presente instrumento público por el otorgante y advertido de su Registro dentro del término legal, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza.-----

DERECHOS \$ 42.860.00 -----

IVA 16% \$ 20.133.00 -----

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

ENMENDADO: "140" SI VALE.




CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.428 BLI

TEL. 216402



Representante Legal de CAVELIER ABOGADOS



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

BRL. POD GEN. CAVELIER BAXTER/10.-

ES FIEL Y SEPTIMA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERIO 140 DE FECHA 18 DE ENERO DE 2010.

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

BOGOTA, D.C. 10 DE FEBRERO DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



89

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

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

Señora Directora

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Solicitante : BAXTER HEALTHCARE S.A.

Poder conferido el : 18/01/2010

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

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

Señora Directora,



OSCAR CORREA

T.P.A. No. 71.027

C.C. No.79.524.634 de Bogotá

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N. 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

Colo 13936-843-001-9
DVF/vgc

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 10 FEB 2011
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparación(eron) *[Handwritten signatures]*
[Handwritten signatures]
[Handwritten signatures]
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C. *[Handwritten signatures]*
0-7952463971027
3574163447023555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)
The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/EP2011/055418 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications:

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

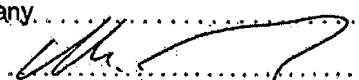
I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: HEDRICH, Hans Christian

Residence: 1020 Vienna, Austria
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Engerthstrasse 171/18
1020 Vienna, Austria

Citizenship: Germany

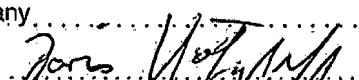
Inventor's Signature:  Date: 24.05.2011
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: HOEFINGHOFF, Joris

Residence: 1110 Vienna, Austria
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Guglgasse 8/2/38
1110 Vienna, Austria

Citizenship: Germany

Inventor's Signature:  Date: 24.05.2011
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

. Outubro 16 de 2012 - 17:14:43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

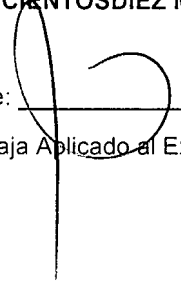
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 110676
		Bogotá D.C., Octubre 24 de 2012 - 08:15:05

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495413192	23/10/2012	29.505.400.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
7 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00 210.000.00
			\$210.000.00
			=====

SON: **DOSCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-196255- -00000-0000
Fecha: 2012-10-31 12:09:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

COLO: 13936-841-041-7

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/321,661 2010/04/07 US 61/424,031 2010/12/16 US		(51) Int Cl: A61L 015/022 (71) Solicitante(s) BAXTER INTERNATIONAL, INC. Y BAXTER HEALTHCARE S.A.. (72) Inventor(es) HANS CHRISTIAN HEDRICH Y Y JORIS HOEFINGHOFF (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2012/11/07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/04/07 No. de solicitud PCT/EP2011/055418		(87) Publicación internacional Fecha: 2011/10/13 N° publicación: WO 2011/124640 A1	
(54) Título: ESPONJA HEMOSTÁTICA			

Resumen:

La presente invención proporciona una esponja de un material compuesto porosa hemostática que comprende:

- i) una matriz de un biomaterial y
- ii) un componente polimérico hidrofílico que

comprende grupos reactivos

donde i) y ii) están asociados entre sí de manera tal que la reactividad del componente polimérico se mantiene, donde asociado significa que

- dicho componente polimérico forma un recubrimiento sobre una superficie de dicha matriz de un biomaterial, o
- dicha matriz está impregnada con dicho material polimérico, o
- ambos.



No. 12-196255- -00000-0000

Fecha: 2012-10-31 12:09:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88LISTA DE CHEQUEO
MISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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