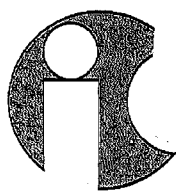




No. 14-114385- -00000-0000

Fecha: 2014-05-27 16:55:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPOSICIONES HEMOSTÁTICAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
BAXTER INTERNATIONAL INC Y BAXTER HEALTHCARE SA RESPECTIVAMENTE

DOMICILIO _____
DEERFIELD, ILLINOIS, U.S.A Y GLATTPARK (OPFIKON) SUIZA RESPECTIVAMENTE

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-114385- -00000-0000 Fecha: 2014-05-27 16:55:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 106
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/071136	Fecha 2012/10/25
Publicación Internacional No.		WO 2013/060770 A1	Fecha 2013/05/02
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIONES HEMOSTÁTICAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 038/038, A61K 038/048, A61K 047/042, A61L 024/010			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL NOMBRE IDENTIFICACIÓN TIPO			
1.	BAXTER INTERNATIONAL INC.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois 60015, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Deerfield,	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. MCCOY		Jill	Estadounidense
2. DWYER		Joseph F.	Estadounidense
3. YANG		Ziping	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América		California	Sunnyvale 1380 Thunderbird Avenue, Sunnyvale, California 940084, Estados Unidos de América.
2. Estados Unidos de América		Illinois	Grayslake 211 Litchfield Court, Grayslake, Illinois 60030, Estados Unidos de América.
3. Estados Unidos de América		Illinois	Buffalo Grove 2111 Jordan Terrace, Buffalo Grove, Illinois 60089, Estados Unidos de América.
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 De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN 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)
1. U.S.A		US	61/552,270	2011/10/27
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° 14-0052390 N° 14-0053309	Fecha 2014/05/19 Fecha 2014/05/21	
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 Luz Clemencia SobRosa TP #23555		
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		

MMSIMMSINCAID-AF265756WPC13936

17	ANEXOS
----	--------

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1.

☒ Descripción

N° de folios: 51

2.

☒ Reivindicaciones

N° Reivindicaciones: 15

3.

☒ Dibujos y/o figuras

N° folios: 8

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.

☒ Forma PCT/IB/306. Notificación correspondiente a la inscripción del cambio de dirección del inventor Joseph F. DWYER.

☒ Forma PCT/IB/306. Notificación correspondiente a la inscripción del cambio de nombre del solicitante de BAXTER HEALTHCARE S.A. a BAXTER HEALTHCARE SA

Documentación Jurídica

9.

☒ Poderes de BAXTER INTERNATIONAL INC. Y BAXTER HEALTHCARE SA

10.

☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores al solicitante o a su causante.

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 medianas 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 (Un solicitante)

☐ Otros, especificar

14.

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000.

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 5 reivindicaciones adicionales a 10 por \$155.000.



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 SA				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Suiza			Glattpark(Opfikon)	Thurgauerstrase 130, CH-8152 Glattpark(Opfikon), Suiza
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



WIPO | PCT



(10) International Publication Number
WO 2013/060770 A1

(43) International Publication Date
2 May 2013 (02.05.2013)

(51) International Patent Classification:

A61K 38/38 (2006.01) A61K 47/42 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01) A61L 24/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/071136

(22) International Filing Date:

25 October 2012 (25.10.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/552,270 27 October 2011 (27.10.2011) US

(71) Applicants: **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: **MCCOY, Jill**; 1380 Thunderbird Avenue,
Sunnyvale, CA 94087 (US). **DWYER, Joseph F.**; 1371
Oxford Lane, Apt. 106, Round Lake, IL 60073 (US).
YANG, Ziping; 2111 Jordan Terrace, Buffalo Grove, IL
60089 (US).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, 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, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: HEMOSTATIC COMPOSITIONS

(57) Abstract: The invention discloses a hemostatic composition comprising crosslinked gelatin in particulate form suitable for use in hemostasis, wherein the composition is present in paste form containing 15.0 to 19.5% (w/w), preferably 16.0 to 19.5% (w/w), 16.5 to 19.5% (w/w), 7.0 to 18.5% (w/w) or 17.5 to 18.5% (w/w), more preferred 16.5 to 19.0% (w/w) or 16.8 to 7.8% (w/w), especially preferred 16.5 to 17.5% (w/w), and wherein the composition comprises an extrusion enhancer.

WO 2013/060770 A1

COMPOSICIONES HEMOSTÁTICAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones
5 hemostáticas y procesos para elaborar dichas composiciones.

Antecedentes de la Invención

Las composiciones hemostáticas en forma de
almacenamiento estable que comprenden material en gránulos
biocompatible, biodegradable estable seco, son conocidas por
10 ejemplo de los documentos WO98/008550A o WO2003/007845A.
Estos productos han sido aplicados con éxito en la materia para
la hemostasis. Floseal® es un ejemplo para un agente
hemostático altamente efectivo que consiste en una matriz de
gelatina granular dilatada en una solución que contiene
15 trombina para formar una pasta que puede fluir.

Debido a que dichos productos tienen que ser aplicados
en humanos, es necesario proporcionar los estándares de
seguridad más altos para calidad, estabilidad de
almacenamiento y esterilidad de los productos finales y los
20 componentes de los mismos. Adicionalmente, la fabricación y
manejo deben realizarse de la manera más conveniente y
eficiente posibles.

Un producto exitoso en este campo (el producto Floseal®
mencionado anteriormente) utiliza una matriz de gelatina
25 utilizada en conjunto con una solución de trombina liofilizada

reconstituida. La matriz de gelatina es aplicada como una forma de gránulo que puede fluir de gelatina y trombina con un contenido de gelatina desde aproximadamente el 11 hasta el 14.5%. El contenido menor de gelatina tiene como resultado un
5 producto demasiado líquido con desempeño disminuido debido a las dificultades para hacer que el producto permanezca en el sitio de tratamiento, especialmente bajo condiciones de flujo alto de sangre. La concentración de partículas de gelatina superiores conduce a un producto que es difícil de administrar
10 mediante los medios comunes de administración, tales como jeringas o catéteres, debido a la resistencia superior al flujo. La inclusión de plastificadores en la composición, por ejemplo, polietileno, glicoles, sorbitol, glicerol y los similares, han sugerido (EP0927053B1) y pueden disminuir la fuerza de
15 extrusión, aunque la inclusión de estos materiales no necesariamente mejora el desempeño.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición hemostática con base en una gelatina reticulada con propiedades de adherencia y hemostáticas mejoradas en
20 comparación con los productos de gelatina, tales como Floseal, de acuerdo con la técnica anterior y los métodos para elaborar dichas composiciones hemostáticas. Las composiciones también deben ser provistas en una forma conveniente y útil, particularmente como una pasta que puede fluir útil en cirugía
25 endoscópica y microcirugía. Los productos deben tener una

fuerza de extrusión de 40 N o inferior, preferentemente inferior a 35 N, especialmente preferido por debajo de 20 N. Los producto, preferentemente deben ser productos en formatos de producto que permiten una provisión conveniente de las composiciones hemostáticas "listas para utilizarse", las cuales pueden ser aplicadas directamente a una lesión sin pasos de reconstitución algunos que consumen tiempo.

Breve Descripción de la Invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición hemostática que comprende una gelatina reticulada en forma de partículas adecuada para utilizarse en hemostasis, en donde la composición está presente en forma de pasta que contiene del 15.0 al 19.5% (p/p) gelatina reticulada, preferentemente del 16.0 al 19.5% (p/p), del 16.5 al 19.5% (p/p), del 17.0 al 18.5% (p/p) o del 17.5 al 18.5% (p/p), más preferentemente del 16.5 al 19.0% (p/p) o del 16.8 al 17.8% (p/p), especialmente preferido del 16.5 al 17.5% (p/p), y en donde, la composición comprende un agente de mejoramiento de extrusión, especialmente albúmina.

La presente invención, también se refiere al uso de esta composición hemostática para el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sangrante que comprende la administración de dicha composición hemostática y los paquetes que integran dicha composición hemostática para el

tratamiento de dicha lesión.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona una composición hemostática que comprende una gelatina reticulada en forma de partículas adecuada para utilizarse en hemostasis, en donde la
5 composición está presente en forma de pasta que contiene del 15.0 al 19.5% (p/p) de gelatina reticulada (= peso de gelatina reticulada seca por peso de la composición final), preferentemente del 16.0 al 19.5% (p/p), del 16.5 al 19.5%
10 (p/p), del 17.0 al 18.5% (p/p) o del 17.5 al 18.5% (p/p), más preferentemente del 16.5 al 19.0% (p/p) o del 16.8 al 17.8% (p/p), especialmente preferido del 16.5 al 17.5% (p/p), y en donde, la composición comprende un agente de mejoramiento de extrusión.

15 Se ha descubierto de modo sorprendente dentro del curso de la presente invención que la provisión de agentes de mejoramiento de extrusión, tales como albúmina en la cantidad adecuada, permiten el uso de concentraciones superiores de gelatina y que el uso de concentraciones superiores de gelatina
20 mejora las propiedades hemostáticas de dichos productos. Este es un efecto, el cual, son se sugirió en la técnica anterior. Además, fue sorprendente que la concentración superior de la gelatina reticulada tiene como resultado mejores propiedades adhesivas (en contraste con los resultados conocidos en la
25 técnica anterior (por ejemplo, figura 4 del documento

WO2008/076407 A2).

Para habilitar las propiedades preferidas debido a concentraciones superiores de gelatina en la pasta de acuerdo con la presente invención, es necesario proporcionar los
5 agentes de mejoramiento de extrusión en cantidades adecuadas. Las cantidades deben ser lo suficientemente altas, para obtener el efecto de extrusión, es decir, permitir una pasta que puede fluir incluso para cantidades del 15 al 19.5% de gelatina reticulada, de manera que la composición hemostática
10 puede ser aplicada, por ejemplo, en microcirugía; por otra parte, las cantidades deben ser tan bajas que eviten las propiedades funcionales negativas de la composición hemostática, por ejemplo, adherencia a heridas o desempeño hemostático. Por ejemplo, si el agente de mejoramiento de
15 extrusión es albúmina (la cual es especialmente preferida, especialmente albúmina de suero humano), se debe proporcionar en una cantidad de entre el 0.5 hasta el 5.0% (p/p) (= peso de agente de mejoramiento de extrusión por peso de la composición final), preferentemente del 2.0 al 4.5% (p/p), más
20 preferido del 1.5 al 5.0% (p/p), especialmente preferido de aproximadamente el 1.5% (p/p).

Otra clase preferida de agentes de mejoramiento de extrusión de acuerdo con la presente invención son los fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina y -serina o mezclas
25 complejas, tales como lecitinas o aceites de frijol de soya.

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona una composición hemostática que comprende una gelatina reticulada en forma de partículas adecuada para utilizarse en hemostasis, en donde la composición está presente en forma de pasta que contiene del 16.0 al 19.5% (p/p) 5 preferentemente del 16.5 al 19.5% (p/p), del 17.0 al 18.5% (p/p) o del 17.5 al 18.5% (p/p), más preferentemente del 16.5 al 19.0% (p/p) o del 16.8 al 17.8% (p/p), especialmente preferido del 16.5 al 17.5% (p/p), y en donde, la composición comprende 10 un agente de mejoramiento de extrusión. Preferentemente, el agente de mejoramiento de extrusión es albúmina de suero humano.

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona una composición hemostática que comprende una 15 gelatina reticulada en forma de partículas adecuada para utilizarse en hemostasis, en donde la composición está presente en forma de pasta que contiene del 15.0 al 19.5% (p/p) de gelatina reticulada, preferentemente del 16.0 al 19.5% (p/p), del 16.5 al 19.5% (p/p), del 17.0 al 18.5% (p/p) o del 17.5 al 20 18.5% (p/p), más preferentemente del 16.5 al 19.0% (p/p) o del 16.8 al 17.8% (p/p), especialmente del 16.5 al 17.5% (p/p), y en donde, la composición comprende un agente de mejoramiento de extrusión en una concentración de más del 0.8% (p/p), preferentemente de aproximadamente el 3.3% (p/p). 25 Preferentemente, el agente de mejoramiento de extrusión es

albúmina de suero humano, por ejemplo, en las concentraciones mencionadas anteriormente.

Las composiciones hemostáticas de acuerdo con la presente invención, especialmente aquellas que utilizan
5 albúmina como un agente de mejoramiento de extrusión, tienen ventajas específicas sobre las composiciones que utilizan cantidades menores de gelatina reticulada (del 13 al 14.5%), especialmente tienen una eficacia mejorada, in vivo. Se reveló en forma inesperada dentro del curso de la presente invención,
10 que una formulación con una concentración superior de partículas de gelatina, tiene como resultado un desempeño hemostático mayor tanto en los métodos de prueba ex vivo que utilizan sangre humana completa como en los experimentos pre-clínicos en animales. Los productos de acuerdo con al presente
15 invención permiten un tiempo de aproximación quirúrgico reducido y un tiempo más rápido para la hemostasis.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen una fuerza de extrusión media (que emplea el método de prueba descrito en el ejemplo 1) de 40 N o menor,
20 preferentemente por debajo de 35 N, especialmente preferido por debajo de 20 N.

De acuerdo con la modalidad preferida de la presente invención, la composición hemostática comprende gelatina reticulada por glutaraldehído o genipina de gelatina reticulada
25 por (Metil (1R,2R, 6S)-2-hidroxi-9-(hidroximetil)-3-oxa

biciclo[4.3.0]nona-4, 8-dieno-5-carboxilato), preferentemente gelatina tipo B, más preferentemente gelatina tipo B de origen oculto.

Preferentemente, la gelatina reticulada está presente
5 como un material granular.

La composición hemostática de acuerdo con la presente invención, comprende preferentemente un polímero de gelatina, el cual especialmente es un polímero de gelatina tipo B. La gelatina tipo B ha demostrado ser especialmente ventajosa para
10 utilizarse en agentes hemostáticos ya que el tratamiento base es altamente efectivo en la generación de gelatina de propiedades adecuadas y en riesgo de mitigar la infección viral y zoonótica. Una preparación de gelatina específicamente preferida puede prepararse mediante el procesamiento de piel
15 de ganado bovino joven con 2N NaOH durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente, neutralizando a un pH de 7-8, y calentando a una temperatura de 70°C. La piel entonces es solubilizada por completa a gelatina con del 3 al 10% (p/p), preferentemente del 7 al 10% (p/p) de gelatina en solución.
20 Esta solución puede ser colada, seca y molida para proporcionar el polvo de gelatina tipo B.

Preferentemente, la gelatina tiene una fuerza de Bloom de 200 a 400, especialmente una gelatina tipo B con una fuerza de Bloom de 200 a 400. Bloom es una prueba para medir la
25 fuerza de la gelatina. La prueba determina el peso (en gramos)

necesarios por una sonda (normalmente con un diámetro de 1.27 centímetros) para desviar la superficie del gel 4 mm sin romperla. El resultado se expresa en Bloom (grados). Para realizar la prueba Bloom en gelatina, una solución de gelatina al 6.67% se mantiene durante un período de 17 a 18 horas a una temperatura de 10°C antes de ser probados.

La composición hemostática de acuerdo con la presente invención, contiene preferentemente la gelatina reticulada en la forma de partículas, especialmente como un material en gránulos. Este material granular puede dilatarse rápidamente cuando es expuesto a un fluido (es decir, el diluyente) y en su forma dilatada tiene la capacidad de contribuir a una pasta que puede fluir que puede aplicarse a un sitio con sangrado. De acuerdo con una modalidad preferida, la gelatina reticulada es provista a partir de una gelatina reticulada seca. Este polvo de gelatina reticulada seca puede prepararse para volverse a hidratar rápidamente si se pone en contacto con un diluyente farmacéuticamente aceptable. Los gránulos de gelatina, especialmente en la forma de un polvo de gelatina, comprenden preferentemente partículas relativamente grandes, también denominadas como fragmentos o subunidades, como las que se describen en los documentos WO98/08550A y WO2003/007845A. Un tamaño de partícula preferido (mediana) estará dentro del rango desde 10 hasta 1,000 μm , preferentemente desde 200 hasta 800 μm , pero los tamaños de

partícula fuera de este rango preferido pueden encontrarse útiles en muchas circunstancias.

Normalmente, las partículas de gelatina tienen un diámetro de partícula medio ("diámetro de partícula medio" es el tamaño mediando medido por difracción láser; "tamaño mediano (o diámetro de partícula mediano de masa) es el diámetro de partícula que divide la distribución de frecuencia por la mitad; cincuenta por ciento de las partículas de una preparación determinada tienen un diámetro más grande, y cincuenta por ciento de las partículas tienen un diámetro más pequeño) desde 10 hasta 1000 μm , preferentemente de 50 hasta 700 μm , desde 200 hasta 700 μm , desde 300 hasta 550 μm , especialmente preferido desde 350 hasta 550 μm (tamaño mediano). Aunque los términos de polvo y gránulos (o granulados) en algunas ocasiones son utilizados para distinguir las clases separadas de material, los polvos son definidos en la presente como una sub-clase especial de materiales granulares. En particular, los polvos se refieren a aquellos materiales granulares que tienen los tamaños de grano más finos, y que por consiguiente, tienen una mayor tendencia a formar aglomeraciones cuando fluyen. Los gránulos incluyen materiales granulares más toscos que no tienden a formar aglomeraciones excepto cuando están mojados.

La gelatina reticulada presente en forma de partículas adecuada para utilizarse en hemostasis puede incluir formas

dimensionalmente isotrópicas y no isotrópicas. Por ejemplo, la gelatina reticulada en el paquete de acuerdo con la presente invención puede estar en gránulos o fibras; y puede estar presente en estructuras discontinuas, por ejemplo, en forma de
5 polvos.

La composición de gelatina seca absorbe el líquido. Por ejemplo, al contacto con los líquidos, por ejemplo, soluciones acuosas o suspensiones (especialmente un amortiguador o sangre) la gelatina reticulada absorbe el líquido y desplegará
10 un grado de dilatación, dependiendo del alcance de la hidratación. El material, preferentemente absorbe desde por lo menos el 400%, preferentemente aproximadamente el 500% hasta aproximadamente el 2000%, especialmente desde aproximadamente el 500% hasta aproximadamente el 1300% de
15 agua o amortiguador acuoso por peso, que corresponde a un incremento nominal en diámetro o ancho de una partícula individual de subunidad en el rango desde, por ejemplo, aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 500%, normalmente desde aproximadamente el 50% hasta
20 aproximadamente el 250%. Por ejemplo, si las partículas en gránulos (secas) tienen un rango de tamaño preferido de 0.01 mm hasta 1.5 mm, especialmente de 0.05 mm hasta 1 mm, la composición completamente hidratada (por ejemplo, después de la administración en una herida o después de poner en contacto
25 con una solución de amortiguador acuoso) puede tener un rango

de tamaño desde 0.05 mm hasta 3 mm, especialmente desde 0.25 mm hasta 1.5 mm.

Las composiciones secas también desplegarán un "equilibrio de dilatación" significativo cuando son expuestas a un medio de rehidratación acuoso (= diluyente farmacéuticamente aceptable, también denominado como un medio de reconstitución). Preferentemente, la dilatación estará dentro del rango desde 400% hasta 1300%, preferentemente 400% hasta 1000%, más preferido 500% hasta 1100%, especialmente preferido desde 500% hasta 900%, dependiendo de su uso pretendido. Dicho equilibrio de dilatación puede controlarse, por ejemplo (para un polímero reticulado) variando el grado de reticulación, el cual a su vez se logra variando las condiciones de reticulación, tales como la duración de exposición de un agente de reticulación, concentración de un agente de reticulación, temperatura de reticulación y los similares. Los materiales que tienen valores de equilibrio de dilatación diferentes se desempeñan de diferente manera en aplicaciones diferentes. La capacidad para controlar la reticulación y el equilibrio de dilatación permite que las composiciones de la presente invención sean optimizadas para una variedad de usos. Además del equilibrio de dilatación, también es importante controlar la hidratación del material inmediatamente antes de la administración a un sitio objetivo. La hidratación y equilibrio de dilatación están, desde luego,

conectados de forma íntima. Un material con una hidratación del 0% no se dilatará. Un material con una hidratación del 100% estará en su equilibrio de contenido de agua. Las hidrataciones entre el 0% y el 100% corresponderán a la dilatación entre las cantidades mínimas y máximas. "El equilibrio de dilatación" puede determinarse sustrayendo el peso seco del polvo de hidrogel de gelatina de su peso cuando está hidratado por completo y por consiguiente, está dilatado por completo. La diferencia es entonces dividida entre el peso y multiplicada por 100 para dar la medida de dilatación. El peso seco debe ser medido después de la exposición del material a una temperatura elevada durante un tiempo suficiente para remover substancialmente toda la humedad residual, por ejemplo, dos horas a una temperatura de 120°C. El equilibrio de hidratación del material puede lograrse sumergiendo el material seco en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina acuosa, durante un período de tiempo suficiente para que el contenido de agua se vuelva constante, normalmente desde 18 hasta 24 horas a temperatura ambiente.

La gelatina reticulada puede ser provista en la forma de una película, la cual puede entonces ser molida para formar un material granular. La mayoría de las partículas contenidas en un material granular (por ejemplo más del 90% p/p) preferentemente tienen tamaños de partícula de 10 a 1,000µm, preferentemente de 50 hasta 700µm, desde 200 hasta 700µm,

desde 300 hasta 550µm, especialmente preferido desde 350 hasta 550µm.

Preferentemente, la forma que puede fluir de la composición hemostática contiene partículas que son de más
5 del 50% (p/o) con un tamaño desde 100 hasta 1000 µm, preferentemente más del 80% (p/p) con un tamaño desde 100 hasta 1000 µm.

Los ejemplos de materiales de gelatina adecuados para reticulación están descritos, por ejemplo, en los ejemplos 1 y 2
10 de EP1803417B1 y el ejemplo 14 del documento US 6,066,325A y US 6,063,061A. La gelatina también puede utilizarse con auxiliares de procesamiento, tales como PVP, PEG y/o dextrano como auxiliares de nueva hidratación.

En un aspecto particular de la presente invención, las
15 composiciones comprenderán polvos de gelatina reticulada que tienen un contenido de humedad del 20% (p/p) o menos, en donde el polvo se reticuló en la presencia de un auxiliar de re-hidratación de manera que el polvo tiene un índice de re-hidratación acuoso, el cual es por lo menos el 5% superior que
20 el índice de re-hidratación de un polvo similar preparado sin el auxiliar de re-hidratación. El "índice de re-hidratación" es definido de acuerdo con el documento EP1803417B1 para tener el significado de la cantidad de una solución acuosa, normalmente del 0.9% (p/p) de solución salina que es absorbida
25 por un gramo del polvo (base de peso seco) dentro de un

período de treinta segundos, expresado como g/g. El índice de re-hidratación se mide mezclando la gelatina reticulada con la solución salina durante 30 segundos y depositando la gelatina húmeda sobre una membrana de fibra bajo vacío para remover la solución acuosa libre. Entonces se registra el peso de la gelatina húmeda retenido en el filtro, se seca (por ejemplo, 2 hora a una temperatura de 120°C), entonces se registra el peso seco de la gelatina y se calcula el peso de la solución que fue absorbido por gramo de gelatina seca.

Las composiciones preferidas de la presente invención tendrán un índice de re-hidratación de por lo menos 3 g/g, preferentemente por lo menos 3.5 g/g, y con frecuencia de 3.75 g/g o superior. Los índices de re-hidratación de los polvos similares preparados sin los auxiliares de re-hidratación normalmente están por debajo de tres, y un porcentaje de incremento en el índice de re-hidratación normalmente será de por lo menos el 5%, preferentemente siendo de por lo menos el 10%, y más preferentemente siendo de por lo menos el 25% o superiores.

La reticulación puede realizarse sin reticulador adecuado alguno, por ejemplo, glutaraldehído, tal como, por ejemplo, el que se describió en los documentos WO98/08550A y WO2003/007845A. La reticulación también puede ser realizada con un reticulador no tóxico, tal como genipina y los similares.

El costo de producción es menor para un producto de

gelatina reticulado de genipina de acuerdo con la presente invención que un glutaraldehído reticulado, debido a que los costos son menores para el reactivo, la energía y tiempo. La reacción de gelatina reticulada de genipina puede realizarse en
5 agua a un pH neutral a temperatura ambiente durante ≤ 16 horas. El producto puede ser limpiado mediante un lavado de etanol y/o agua, el cual no únicamente es más económico, sino de manera más importante, es más seguro para el operador.

El método preferentemente aplica la gelatina como
10 estando presente en la forma seca antes del paso de reticulación.

El reticular tipo genipina preferido de acuerdo con la presente invención es, desde luego, genipina (Metil (1R,2R,6S)-2-hidroxi-9-(hidroximetil)-3-oxabicyclo[4.3.0]nona-4,8-dieno-5-
15 carboxilato); sin embargo, también otros reticuladores de tipo iridoide o secoiridoide se pueden utilizar, tales como oleuropeína. Las concentraciones preferidas de genipina para reticulación, están dentro del rango de 0.5 hasta 20 mM, preferentemente desde 1 hasta 15 mM, especialmente desde 2
20 hasta 10 mM.

De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, la gelatina reticulada de genipina es sometida a un paso de apagado/oxidación sin agentes oxidantes tales como blanqueador, tBuhidroperóxido, etc., preferentemente para un
25 tratamiento con percarbonato de sodio, hipoclorito de sodio,

agua clorada o peróxido de hidrógeno (H_2O_2), especialmente se prefiere un tratamiento con percarbonato de sodio o H_2O_2 , el más preferido es un tratamiento con percarbonato.

Las concentraciones preferidas de H_2O_2 son del 0.5 al 20% (p/p), especialmente del 1 al 15% (p/p), más preferidas de aproximadamente el 5 % (p/p). En una modalidad especialmente preferida, la concentración de genipina está entre 5 y 10 mM, el tiempo de reacción de la gelatina con genipina está entre 3 y 10 horas, especialmente de 6 horas, la concentración de H_2O_2 está entre el 3 al 5% (p/p) y el tiempo de reacción de la gelatina reticulada por genipina con H_2O_2 es de aproximadamente 20 horas.

Las concentraciones preferidas de percarbonato están entre el 1 hasta el 10 % (p/p), especialmente desde el 1 hasta el 5% (p/p), más preferidas desde el 1 hasta el 4% (p/p). En una modalidad especialmente preferida, la concentración de genipina está entre 5 a 10 mM (especialmente de aproximadamente 8 mM), el tiempo de reacción de la gelatina con genipina está entre 3 hasta 10 horas (especialmente aproximadamente 5 horas), la concentración de percarbonato está entre el 1 hasta el 10% (p/p), especialmente preferido entre el 1% hasta el 4% p/p, y el tiempo de reacción de la gelatina reticulada por genipina con percarbonato está entre 1 hasta 20 horas, preferentemente entre 1 hasta 5 horas (por ejemplo, 1, 2 o 3 horas).

El apagado también puede realizarse en la presencia de antioxidantes, tales como ascorbato de sodio o controlando el potencial del ambiente de reacción, tal como realizar el apagado y/o reacción de genipina en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón.

Las condiciones de reacción de reticulación preferidas incluyen el desempeño en solución acuosa, preferentemente en una solución salina amortiguada por fosfato (PBS/amortiguador de etanol, especialmente a un pH de 4 a 12, preferentemente de 5.0 a 10.0, especialmente de 6 a 8, o en agua desionizada u otros amortiguadores acuosos, los cuales pueden contener entre el 0 hasta el 50% de un solvente orgánico que se puede mezclar en agua. Un amortiguador PBS contiene cantidades fisiológicas de NaCl y KCl en un amortiguador de fosfato a un pH fisiológico. Un ejemplo para un amortiguador PBS contiene 137 mM de NaCl, 2.7 mM de KCl, 10 mM de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 1.76 mM de KH_2PO_4 (pH = 7.4). Otro ejemplo de un amortiguador PBS consiste en 137 mM de NaCl, 2.7 mM de KCl, 4.3 mM de Na_2HPO_4 y 1.4 mM de KH_2PO_4 (pH = 7.5).

La reacción también puede ser realizada en un regulador acuoso que contiene hasta el 50% de un solvente orgánico que se disuelve en agua y/o auxiliares de procesamiento tales como PEG, PVP, manitol, percarbonato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio, ascorbato de sodio, etc.

Preferentemente, el paso de reticulación se realiza a una

temperatura desde 4°C hasta 45°C, preferentemente desde 15 hasta 45°C, especialmente desde 20 hasta 40°C.

El paso de reticulación puede ser seguido por un paso de apagado, especialmente con un grupo amino que contiene el
5 apagador, preferentemente un aminoácido, especialmente, glicina. Con el apagador, los reticuladores tipo genipina todavía sin reaccionar son inactivados (por ejemplo, mediante la reacción con el apagador en exceso) para evitar la reticulación adicional. El apagado también puede realizarse elevando el pH
10 de la solución a un valor entre 8 y 14, o utilizando compuestos nucleófilos, que contienen grupo amino, tiol o hidroxilo y también una combinación de elevación de pH y el uso de compuestos nucleófilos. El paso de apagado después de la reacción de reticulación de gelatina de genipina de acuerdo con
15 la presente invención puede dirigirse en forma activa para impartir el desempeño físico deseado, tal como la dilatación y TEG, los cuales son determinantes importantes de la actividad hemostática sobre y por debajo de la reticulación por genipina sola.

20 La gelatina reticulada, preferentemente es lavada después del paso de reticulación, preferentemente mediante metanol, etanol o agua, especialmente mediante agua desionizada. Otro paso de lavado preferido aplica en un amortiguador acuoso que contiene hasta el 50% (v/v) de
25 solvente orgánico que se disuelve en agua y/o uno o más

auxiliares de procesamiento.

De acuerdo con una modalidad preferida, la gelatina reticulada está seca. En dicho estado seco, la composición hemostática es estable en almacenamiento durante un período de tiempo largo incluso a temperatura elevadas (por ejemplo, más de 20°C, más de 30°C o incluso más de 40°C). Las condiciones de sequedad preferidas incluyen polímeros biocompatibles reticulados, los cuales son secados para tener un contenido de humedad por debajo del 15% (p/p), preferentemente por debajo del 10%, más preferido por debajo del 5%, especialmente por debajo del 1%. En otra modalidad preferida, el producto puede ser suministrado en un estado hidratado o húmedo, en donde la solución de hidratación puede ser un amortiguador biocompatible o solución. Un producto Glu-Gel tiene una tendencia para ser camuflado rodeando un tejido, debido a que su color ligeramente amarillo se mezcla con éste. Este realiza una evaluación visual de la problemática de aplicación deseada. Los productos de gelatina reticulada de genipina de acuerdo con la presente invención tienen una apariencia de color variable desde amarillo pálido hasta azul o verde oscuro con base en el grado de las condiciones de reacción de reticulación y los pasos de procesamiento y acabado subsiguientes. Esta capacidad de afinar el color y la capacidad de obtener el color deseado en el producto terminado tiene la ventaja agregada de proporcionar a los médicos una

indicación visual de la aplicación adecuada del producto en sitios de heridas, debido a que este color se diferencia del tejido circundante, en lugar de ser camuflado potencialmente por el mismo. Esta es otra característica novedosa de la presente invención. Por otra parte, el color puede ser removido para obtener un producto sin color, dependiendo de las necesidades con respecto a los productos finales.

En una modalidad preferida, el polímero biocompatible, por ejemplo, gelatina, reticulado con un reticulador tipo genipina, por ejemplo, genipina, es un polímero reticulado en forma homogénea (de manera uniforme) como puede mostrarse, por ejemplo, mediante mediciones de fluorescencia como las descritas en el Ejemplo 3 de la presente solicitud. En una modalidad especialmente preferida, el polímero biocompatible, tal como gelatina, está presente como un polímero biocompatible reticulado de genipina en forma homogénea, tal como gelatina, en forma de partículas.

Una composición hemostática de acuerdo con la presente invención es preferida, en donde los excipientes, tales como lubricantes, por ejemplo ácido hialurónico, están presentes.

En otra modalidad de la presente invención, los excipientes, tales como lubricantes, por ejemplo, ácido hialurónico, están excluidos.

El diluyente farmacéuticamente aceptable preferentemente es una solución acuosa y puede contener una

sustancia seleccionada del grupo que consiste en NaCl, CaCl_2 y acetato de sodio. Por ejemplo, un diluyente farmacéuticamente aceptable comprende agua para inyección, e - independientemente uno del otro- de 50 a 200 mM de NaCl, 5 preferentemente (150 mM), de 10 hasta 80 mM de CaCl_2 (preferentemente 40 mM) y de 1 hasta 50 mM de acetato de sodio (preferentemente 20 mM). En otra modalidad, el diluyente farmacéuticamente aceptable contiene menos de 35 g/l de manitol, preferentemente menos de 25 g/l, más preferentemente 10 menos de 10 g/l, especialmente preferido, el diluyente farmacéuticamente aceptable es esencialmente libre de manitol.

De acuerdo con una modalidad preferida, el diluyente farmacéuticamente aceptable comprende trombina, preferentemente de 10 a 1000 I.U. de trombina/ml, 15 especialmente de 250 hasta 700 I.U. de trombina/ml. Preferentemente, la composición hemostática en su forma lista para utilizarse, contiene de 10 a 100,000 Unidades internacionales (I.U.) de trombina, más preferentemente de 100 a 10,000 I.U., especialmente de 500 a 5,000 I.U. La trombina (o 20 cualquier otro agente que induce la coagulación, tal como veneno de serpiente, un activador de plaquetas, un receptor de trombina que activa péptidos y un agente de precipitación de fibronógeno) puede derivarse de cualquier preparación de trombina, la cual es adecuada para utilizarse en humanos (es 25 decir, farmacéuticamente aceptable). Las fuentes adecuadas de

trombina incluyen sangre, plasma y suero de humano o bobino (trombina de otras fuentes animales puede ser aplicada si no se anticipan reacciones inmunes adversas) y la trombina de origen recombinante (por ejemplo, trombina recombinante humana); y la trombina humana autóloga puede ser preferida para algunas aplicaciones.

El diluyente farmacéuticamente aceptable se utiliza en una cantidad para lograr la concentración final deseada en la composición lista para utilizarse. La preparación de trombina puede contener otro componente útil, tal como iones, amortiguadores, excipientes, estabilizadores, etc. Preferentemente, la preparación de trombina contiene albúmina humana como un agente de mejoramiento de extrusión. Las sales preferidas son NaCl y/o CaCl_2 , ambas utilizadas en las cantidades y concentraciones comunes aplicadas para trombina (por ejemplo, de 0.5 hasta 1.5% de NaCl (por ejemplo, del 0.9%) y/o de 20 hasta 80 mM de CaCl_2 (por ejemplo, 40 mM)). En una modalidad adicional, el diluyente también puede incluir un regulador o sistema de regulador, de manera que regule el pH de la composición seca reconstituida, preferentemente a un pH de desde 3.0 hasta 10.0, más preferido de 6.4 hasta 7.5, especialmente a un pH de 6.9 a 7.1.

El establecimiento de las cantidades adecuadas de gelatina reticulada, diluyente y agente de mejoramiento de extrusión pueden integrarse en el paquete de acuerdo con los

prerrequisitos mencionados anteriormente: Por ejemplo, a) un frasco con de 0.736 hasta 0.995 g de gelatina reticulada seca (que corresponde a desde el 15.0 hasta el 19.5% (p/p) en el producto final) puede proporcionarse y b) un segundo frasco con 4 ml de diluyente con desde 60 hasta 240 mg de albúmina, y opcionalmente, trombina a una concentración de 500 I.U./ml y/o 40 mM de CaCl_2 . De manera alternativa, la albúmina puede ser agregada en forma liofilizada al componente de gelatina seca a) del paquete. Por ejemplo, a) un frasco con de 0.573 hasta 0.775 g de gelatina reticulada seca (que corresponde a desde el 15.0 hasta el 19.5% (p/p) en el producto final) del mismo 48 a 92 mg de albúmina puede proporcionarse y b) un segundo frasco con 3.2 ml de diluyente y, opcionalmente, trombina a una concentración de 500 I.U./ml y/o 40 mM de CaCl_2 .

El componente de gelatina reticulado del paquete de acuerdo con la presente invención, preferentemente se proporciona como una composición seca, en donde la gelatina reticulada está presente en forma seca.

Una composición de gelatina reticulada "substancialmente seca" de acuerdo con la presente invención tiene un contenido residual de humedad, el cual puede corresponder aproximadamente al contenido de humedad de productos disponibles comparables, tales como Floseal® (Floseal, por ejemplo, tiene aproximadamente del 8 al 12% de

humedad en la forma de un producto seco).

La gelatina reticulada seca en forma de partículas adecuada para utilizarse en la hemostasis en el paquete de acuerdo con la presente invención, preferentemente es gelatina
5 en forma de polvo, especialmente en donde las partículas de polvo tiene un tamaño de partícula mediano de 10 a 1000 μm , preferentemente de 50 hasta 700 μm , desde 200 hasta 700 μm , desde 300 hasta 550 μm , especialmente preferido desde 350 hasta 550 μm . Una "preparación en gránulos seca de gelatina
10 reticulada" de acuerdo con la presente invención, en principio es conocida, por ejemplo, del documento WO98/08550A. Preferentemente, la gelatina reticulada es un material granular estable seco, biocompatible, biodegradable.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se
15 refiere a una composición hemostática de acuerdo con la presente invención para utilizarse en el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado, tejido sangrante y/o defectos óseos.

Otro aspecto de la presente invención es un método para
20 el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sangrante que comprende administrar una composición hemostática de acuerdo con la presente invención al sitio de la lesión.

25 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención

también proporciona un método para administrar una composición hemostática de acuerdo con la presente invención a un sitio objetivo en un cuerpo del paciente, dicho método comprende administrar una composición hemostática producida
5 mediante el procedimiento de acuerdo con la presente invención al sitio objetivo. Aunque también la composición seca puede ser aplicada directamente al sitio objetivo (y, opcionalmente ponerse en contacto con un diluyente en el sitio objetivo, si es necesario), se prefiere poner en contacto la composición
10 hemostática seca con un diluyente farmacéuticamente aceptable antes de la administración al sitio objetivo, de manera que obtiene una composición hemostática de acuerdo con la presente invención en forma de pasta.

En dicho método, un paquete para elaborar una pasta que
15 puede fluir de gelatina reticulada para el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sangrante, se puede aplicar, este paquete comprende a) una composición hemostática seca que comprende gelatina reticulada en forma
20 de partículas para ser reconstituida a una pasta que puede fluir que contiene del 15.0 al 19.5% (p/p) de gelatina reticulada (= peso de la gelatina seca al peso de la composición final), preferentemente del 16.0 al 19.5% (p/p), del 16.5 al 19.5% (p/p), del 17.0 al 18.5% (p/p) o del 17.5 al 18.5% (p/p), más
25 preferido del 16.5 al 19.0% (p/p) o del 16.8 al 17.8% (p/p),

especialmente preferido del 16.5 al 17.5% (p/p), de gelatina reticulada y b) un diluyente farmacéuticamente aceptable para la reconstitución de la composición hemostática, en donde ya sea la composición o el diluyente comprende un agente de
5 mejoramiento de extrusión, especialmente albúmina, en una cantidad adecuada, por ejemplo (para albúmina, en una cantidad que conduce a una concentración de albúmina en la pasta reconstituida de entre el 0.5 hasta el 5.0% (p/p) (= peso de agente de mejoramiento de extrusión por peso de la
10 composición final), preferentemente del 1.0 al 5.0 % (p/p), preferentemente del 2.0 al 4.5% (p/p), más preferido del 1.5 al 5.0% (p/p), especialmente preferido del 1.5% (p/p).

Un componente adicional preferido de dicho paquete es - específicamente si la composición hemostática está contenida
15 en forma seca- un diluyente para reconstitución (= medio de rehidratación) de la composición hemostática. Los componentes adicionales del equipo pueden ser los medios de administración, tales como jeringas, catéteres, cepillos, etc. (si las composiciones no son provistas ya en el medio de
20 administración) u otros componentes necesarios para utilizar en la práctica médica (quirúrgica), tales como agujas sustituto o catéteres, frascos adicionales o medios de cubiertas para heridas adicionales. Preferentemente, el paquete de acuerdo con la presente invención comprende un alojamiento de jeringa
25 de la composición hemostática seca y estable y una jeringa que

contiene el diluyente (o es provista para tomar el diluyente de otro contenedor de diluyente).

En una modalidad preferida, el diluyente farmacéuticamente aceptable es provisto en un contenedor separado. Éste, preferentemente puede ser una jeringa. El diluyente en la jeringa puede entonces ser aplicado fácilmente al contenedor final para la reconstitución de las composiciones hemostáticas secas de acuerdo con la presente invención. Si el contenedor final también es una jeringa, ambas jeringas pueden ser terminadas juntas en un paquete. Por consiguiente, es preferido proporcionar las composiciones hemostáticas secas de acuerdo con la presente invención en una jeringa, la cual es terminada con una jeringa de diluyente con un diluyente farmacéuticamente aceptable para reconstituir dicha composición hemostática seca y estable.

De acuerdo con una modalidad preferida, el contenedor final contiene adicionalmente una cantidad de un estabilizador efectiva para inhibir la modificación del polímero cuando es expuesto a radiación de esterilización, preferentemente ácido ascórbico, ascorbato de sodio, otras sales de ácido ascórbico o un antioxidante.

Con dicho diluyente farmacéuticamente aceptable, una forma lista para utilizarse de la presente composición hemostática puede proporcionarse, la cual puede entonces ser aplicada directamente al paciente. Por consiguiente, también se

proporciona un método para proporcionar una forma lista para utilizarse de una composición hemostática de acuerdo con la presente invención, en donde la composición hemostática se proporciona en una primera jeringa y un diluyente para reconstitución se proporciona en una segunda jeringa, la primera y segunda jeringas están conectadas entre sí, y el fluido se lleva a la primera jeringa para producir una forma que puede fluir de la composición hemostática; y regresando de manera opcional la forma que puede fluir de la composición hemostática a la segunda jeringa por lo menos una vez. Preferentemente, las preparaciones "listas para utilizarse" están presentes o se proporcionan en la forma de hidrogel. Los productos de este tipo son conocidos en principio en la materia, todavía en un formato diferente. Por consiguiente, un método para proporcionar una forma lista para utilizarse de una composición hemostática de acuerdo con la presente invención, en donde la composición hemostática se proporciona en una primera jeringa y un diluyente para reconstitución se proporciona en una segunda jeringa, la primera y segunda jeringas están conectadas entre sí, y el diluyente se lleva a la primera jeringa para producir una forma que puede fluir de la composición hemostática; y regresando de manera opcional la forma que puede fluir de la composición hemostática a la segunda jeringa por lo menos una vez, es una modalidad preferida de la presente invención. Este proceso (también

denominado como "zumbando") proporciona una forma lista para utilizarse adecuada de las composiciones de acuerdo con la presente invención, la cual puede ser elaborada de manera fácil y eficiente también dentro de períodos cortos, por ejemplo, en situaciones de emergencia durante una cirugía. Esta forma que puede fluir de la composición hemostática provista por dicho método, es adecuada de manera específica para utilizarse en el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado, tejido sangrante y/o defectos óseos.

Por razones de estabilidad, dichos productos (así como también los productos de acuerdo con la presente invención) normalmente son provistos en una forma seca en un contenedor final y se lleva a la forma lista para utilizarse (la cual normalmente es en la forma de un (hidro)gel, suspensión o solución) inmediatamente antes del uso, que necesitan la adición de diluyentes farmacéuticamente aceptables (= medio de rehidratación).

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para proporcionar una forma lista para utilizarse de una composición hemostática de acuerdo con la presente invención, en donde la composición hemostática se proporciona en una primera jeringa y un diluyente para reconstitución se proporciona en una segunda jeringa, la primera y segunda jeringas están conectadas entre sí, y el

fluido se lleva a la primera jeringa para producir una forma que puede fluir de la composición hemostática; y regresando de manera opcional la forma que puede fluir de la composición hemostática a la segunda jeringa por lo menos una vez.

5 Preferentemente, la forma que puede fluir de la composición hemostática de acuerdo con la presente invención, contiene más del 50% (p/o) con un tamaño desde 100 hasta 1000 μm , preferentemente más del 80% (p/p) de partículas con un tamaño desde 100 hasta 1000 μm .

10 El polímero reticulado hemostático biocompatible de acuerdo con la presente invención -una vez aplicado a una herida- forma una matriz eficiente, la cual puede formar una barrar para el flujo de sangre. De manera específica, las propiedades de dilatación del polímero hemostático pueden
15 hacerlo una barrera mecánica efectiva contra sangrado y procesos de nuevo sangrado.

 La presente composición puede contener adicionalmente un componente polimérico hidrófilo (también denominado como un "componente hidrófilo reactivo" o reticulador hidrófilo
20 (polimérico)", el cual mejora adicionalmente las propiedades adhesivas de la presente composición. Este componente polimérico hidrófilo de la composición hemostática de acuerdo con la presente invención, actúa como un reticulador hidrófilo, el cual tiene la capacidad de reaccionar con sus grupos
25 reactivos una vez que la composición hemostática es aplicada a

un paciente (por ejemplo, a una herida de un paciente u otro sitio en donde el paciente necesita una actividad hemostática). Por consiguiente, es importante para la presente invención que los grupos reactivos del componente polimérico hidrófilo sean reactivos cuando son aplicados al paciente. Por lo tanto, es necesario fabricar la composición hemostática de acuerdo con la presente invención, de manera que los grupos reactivos del componente polimérico, los cuales deben reaccionar una vez que son aplicados a una herida, son retenidos durante el proceso de fabricación.

Para los reticuladores poliméricos hidrófilos cuyos grupos reactivos se pueden hidrolizar, el contacto prematuro con agua o líquidos acuosos tiene que evitarse antes de la administración de la composición hemostática al paciente, especialmente durante la fabricación. Sin embargo, el procesamiento del componente polimérico hidrófilo durante la fabricación puede ser posible también en un medio acuoso en condiciones en donde las reacciones de los grupo reactivos son inhibidas (por ejemplo, aun pH bajo). Si los componentes poliméricos hidrófilos pueden ser disueltos, los componentes poliméricos hidrófilos disueltos pueden ser rociados o impresos sobre la matriz de gelatina reticulada. También es posible mezclar una forma seca (por ejemplo, un polvo) del componente polimérico hidrófilo con una forma seca de la gelatina reticulada. Si es necesario, entonces puede aplicarse un incremento de la

temperatura para disolver el componente polimérico hidrófilo salpicado con la gelatina reticulada para lograr un recubrimiento permanente de la composición hemostática. De manera alternativa, estos componentes poliméricos hidrófilos pueden ser ocupados en solventes orgánicos inertes (inertes cara a cara de los grupos reactivos de los componentes poliméricos hidrófilos) y llevados sobre la matriz de la gelatina reticulada. Los ejemplos de dichos solventes orgánicos son etanol seco, acetona seca o diclorometano seco (los cuales son, por ejemplo, inertes para los componentes poliméricos hidrófilos, tales como PEGS sustituidos de NHS-éster). De manera alternativa, los grupos nucleófilos también pueden ser agregados (por ejemplo, PEG-SH).

En una modalidad preferida, el componente polimérico hidrófilo es un componente polimérico hidrófilo único y es un polímero de óxido de polialquileno, preferentemente un polímero que comprende PEG. Los grupos reactivos de este polímero reactivo preferentemente son grupos electrófilos.

El componente hidrófilo reactivo puede ser un polímero de óxido de polialquileno multi-electrófilo, por ejemplo, un PEG multi-electrófilo. El componente hidrófilo reactivo puede incluir dos o más grupos electrófilos, preferentemente un PEG que comprende dos o más grupos reactivos seleccionados de ésteres de succinimidilo ($-\text{CON}(\text{COCH}_2\text{C})_2$), aldehídos ($-\text{CHO}$) y isocianatos ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$), por ejemplo, un componente como los

descritos en el documento WO2008/016983 A (incorporada en la presente descripción como referencia en su totalidad).

Los grupos electrófilos preferidos del reticulador polimérico hidrófilo de acuerdo con la presente invención son
5 grupos reactivos al grupo de proteínas amino-, carboxi-, tiol- e hidroxil- o mezclas de los mismos.

Los grupos reactivos específicos de grupo amino son los grupos NHS-éster, grupo imidoéster, grupos aldehído, grupos carboxi en la presencia de carbodiimidas, isocianatos, o THPP
10 (ácido beta-[tris(hidroximetil)fosfino]propiónico), el especialmente preferido es pentaeritritolpoli(etilenglicol)éter tetrasuccinimidil glutarato (=pentaeritritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidilpentanoato-2-poli-oxoetilenglicol]éter (= un NHS-PEG con un MW 10,000).

15 Los grupos reactivos específicos del grupo carboxi preferido son los grupos amino en la presencia de carbodiimidas.

Los grupos reactivos específicos del grupo tiol preferidos son maleimidas o haloacetilos.

20 El grupo reactivo específico del grupo hidroxil preferido es el grupo isocianato.

Los grupos reactivos en el reticulador hidrófilo pueden ser idénticos (homofuncionales) o diferentes (heterofuncionales). El componente polimérico hidrófilo puede
25 tener dos grupos reactivos (homo-bifuncional o hetero-

bifuncional) o más (homo/hetero-trifuncional o más).

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

Por grupos reactivos, el polímero reactivo hidrófilo tiene la capacidad de reticular las proteínas de la sangre y también las proteínas de superficie del tejido. La reticulación para la gelatina reticulada también es posible.

El óxido de polialquileno multi-electrófilo puede incluir dos o más grupos succinimidilo. El óxido de polialquileno multi-electrófilo puede incluir dos o más grupos maleimidilo.

Preferentemente, el óxido de polialquileno multi-electrófilo es un polietilenglicol o un derivado del mismo.

En una modalidad más preferida, el componente polimérico hidrófilo es pentaeritritolpoli(etilenglicol)éter tetrasuccinimidil glutarato (=COH102, también pentaeritritol tetrakis[1-1'-oxo-5'-succinimidilpentanoato-2-poli-oxoetiléneglicol]éter).

El componente polimérico hidrófilo es un reticulador hidrófilo. De acuerdo con una modalidad preferida, este reticulador tiene más de dos grupos reactivos para reticulación ("barras"), por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más barras con grupos reactivos para reticulación. Por ejemplo,

NHS-PEG-NHS es un reticulador hidrófilo efectivo de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, para algunas modalidades, un polímero de cuatro barras (por ejemplo, p-NPPEG de cuatro barras puede ser el más preferido; con base en el mismo raciocinio, un poliéter de 8 barras (por ejemplo, NHS-PEG de 8 barras) puede incluso ser más preferido para aquellas modalidades en donde la reticulación multi-reactiva es benéfica. Además, el reticulador hidrófilo es un polímero, es decir, una molécula grande (macromolécula) compuesta de unidades estructurales repetitivas, las cuales normalmente están conectadas mediante enlaces químicos covalentes. El componente polimérico hidrófilo debe tener un peso molecular de por lo menos 1000 Da (para servir en forma adecuada como el reticulador en la composición hemostática de acuerdo con la presente invención); preferentemente, los polímeros de reticulación de acuerdo con la presente invención tiene un peso molecular de por lo menos 5000 Da, especialmente de por lo menos 8000 Da.

Para algunos reticuladores hidrófilos, la presencia de las condiciones de reacción básicas (por ejemplo, en el sitio de administración), se prefiere o es necesaria para el desempeño funcional (por ejemplo, para una reacción de reticulación más rápida en el sitio de administración). Por ejemplo, los iones de carbonato o bicarbonato (por ejemplo, como un amortiguador con un pH de 7.6 o superior, preferentemente de 8.0 o superior,

especialmente de 8.3 y superior) pueden ser provistos adicionalmente en el sitio de la administración (por ejemplo, como una solución de amortiguador o como una tela o almohadilla empapada con dicho regulador), de manera que
5 permite un desempeño mejorado de la composición hemostática de acuerdo con la presente invención o para permitir el uso eficiente como material hemostático y/o adherente en heridas.

La reactividad del componente polimérico hidrófilo (el cual, como se mencionó, actúa como un reticulador) en la
10 composición de acuerdo con la presente invención, es retenido en la composición. Esto significa que los grupos reactivos del reticulador todavía no se han hecho reaccionar con la composición hemostática y no son hidrolizados mediante agua (o por lo menos no en una cantidad significativa, lo cual tiene
15 consecuencias negativas sobre la funcionalidad hemostática de las composiciones presentes). Esto puede lograrse combinando la gelatina reticulada con el reticulador hidrófilo en una forma que no conduce a la reacción de los grupos reactivos del reticulador con el polímero hemostático o con agua.
20 Normalmente, esto incluye la omisión de las condiciones acuosas (o de mojado), especialmente el mojado sin la presencia de condiciones ácidas (si los reticuladores no son reactivos bajo condiciones ácidas). Esto permite la provisión de materiales hemostáticos reactivos.

25 Las proporciones preferidas de la gelatina reticulada al

componente polimérico hidrófilo en la composición hemostática de acuerdo con la presente invención son desde el 0.1 hasta el 50% (p/p), preferentemente desde el 5 hasta el 40% (p/p).

Los componentes adicionales pueden estar presentes en la composición hemostática de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con las modalidades preferidas, las composiciones hemostáticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender adicionalmente una sustancia seleccionada del grupo que consiste en antifibrinolíticos, procoagulante, activador de plaquetas, antibióticos, vasoconstrictores, tintes, factores de crecimiento, proteínas morfogenéticas óseas y analgésicos.

La presente invención, también se refiere a un contenedor final terminado que contiene la composición hemostática de acuerdo con la presente invención. Este contenedor terminado contiene la composición hemostática de acuerdo con la presente invención en una forma estéril, estable para almacenamiento y que se puede comercializar. El contenedor final puede ser cualquier contenedor adecuado para alojamiento (y almacenamiento) de compuestos que se pueden administrar farmacéuticamente. Las jeringas, frascos, tubos, etc., pueden utilizarse; sin embargo, se prefiere de manera específica proporcionar las composiciones hemostáticas de acuerdo con la presente invención en una jeringa. Las jeringas han sido un medio de administración preferido para las

composiciones hemostáticas, como se describió en la técnica anterior, debido a las ventajas de manejo de las jeringas en la práctica médica. Las composiciones pueden entonces ser aplicadas de manera preferida (después de la reconstitución) por medio de agujas específicas de la jeringa o por medio de los catéteres adecuados. Las composiciones hemostáticas reconstituidas (las cuales son reconstituidas preferentemente para formar un hidrogel) también se puede aplicar mediante otros medios diversos, por ejemplo, mediante una espátula, un cepillo, rocío, manualmente por presión, o mediante cualquier otra técnica convencional. La administración de la composición hemostática reconstituida a un paciente por medios endoscópicos (laparoscópica) es preferida de manera específica. Normalmente, las composiciones hemostáticas reconstituidas de acuerdo con la presente invención se aplicarán utilizando una jeringa o aplicador similar que tiene la capacidad de extrudir la composición reconstituida a través de un orificio, abertura, aguja, tubo u otro pasaje para formar un lecho, capa o porción similar de material. La alteración mecánica de las composiciones puede realizarse mediante extrusión a través de un orificio en la jeringa u otro aplicador, que normalmente tiene un tamaño dentro del intervalo desde 0.01 mm hasta 5.0 mm, preferentemente desde 0.5 mm hasta 2.5 mm. Preferentemente, sin embargo, la composición hemostática será preparada inicialmente a partir de una forma

seca que tiene un tamaño de partícula deseado (el cual, a partir de la reconstitución, especialmente por hidratación, produce sub-unidades del tamaño de requisito (por ejemplo, sub-unidades de hidrogel)) o será alterada mecánicamente ya sea de manera parcial o total al tamaño requisito antes de un paso de extrusión final u otra aplicación. Esto es, desde luego evidente, que estos componentes mecánicos tienen que ser provistos en forma estéril (dentro y fuera) con el objeto de cumplir con los requerimientos de seguridad para uso en humanos.

La composición hemostática de acuerdo con la presente invención es aplicada preferentemente en su forma de pasta a un paciente desde un contenedor como se describió en el Ejemplo 1 con una fuerza de extrusión de 40 N o menor, tal como menor a 30N o menor a 20N, preferentemente dentro del rango de 15 a 30 N.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para proporcionar una composición hemostática lista para utilizarse que comprende poner en contacto una composición hemostática de acuerdo con la presente invención.

Breve Descripción de las Figuras

La presente invención se describe adicionalmente en los ejemplos que se encuentran a continuación y en las figuras de los dibujos, sin estar restringida a los mismos.

La figura 1, muestra la fuerza de extrusión media de

pastas de gelatina reticulada de glutaraldehído que contienen el 17.5% de gelatina reticulada (p/p) con albúmina de suero en el componente de trombina (fuerza de extrusión necesaria para empujar el producto fuera de la jeringa a una velocidad de compresión de 250 mm/min, calculada a 35 mm de distancia; todos los productos incubados durante 30 minutos a temperatura ambiente, el nuevo zumbido rápido, poco tiempo después de la medición de la fuerza de extrusión). El eje x muestra la concentración de albúmina de suero humano en el componente de trombina en [g/l], el eje y muestra la fuerza de extrusión media en [N].

La figura 2, muestra la consistencia de las pastas de gelatina reticuladas que contienen el 17.5% (p/p) de gelatina reticulada dependiendo de la concentración de albúmina de suero humano.

La figura 3, muestra la fuerza de extrusión media de pastas de gelatina reticulada que contienen el 17-5% (p/p) de gelatina con concentraciones diversas de albúmina de suero humano en el componente de trombina. El eje x muestra la concentración de albúmina de suero humano en el componente de trombina en [g/l], el eje y muestra la fuerza de extrusión media en [N].

La figura 4, muestra la evaluación de severidad de sangrado posterior a la aplicación y aproximación del artículo de prueba.

Las figuras 5 a 8, muestran la eficacia hemostática en el modelo de Perforación-Biopsia de hígado porcino de preparaciones diferentes. El eje x muestra el tiempo después de la aplicación en [segundos], el eje y muestra el porcentaje de éxito hemostático (definido como "no sangrado" en la figura 5 y como "no sangrado" o "escurrimiento" en la figura 6).

En las figuras 5 y 6, los símbolos significan:

- gelatina reticulada de glutaraldehído con 50 g/l de albúmina de suero humano en la solución de trombina (n=8)
- 10 ----- gelatina reticulada de glutaraldehído con 75 g/l de albúmina de suero humano en la solución de trombina (n=8)

En las figuras 7 y 8, los símbolos significan:

- ≈ 17.5% (p/p) de gelatina reticulada de glutaraldehído
- 15 ----- ≈ 14.5% (p/p) gelatina reticulada de glutaraldehído
- ≈ 17.5% (p/p) de gelatina reticulada de glutaraldehído más el 2.5% de PEG 10.000 en solución de trombina

EJEMPLOS

- 20 Ejemplo 1: Determinación de la Fuerza de Extrusión (EF):

Un probador mecánico Instron modelo 5544 equipado con una celda de carga de 100 N que opera a una velocidad de rayo cruzado de 250 mm/min se utilizó para medir las fuerzas de extrusión necesarias para extrudir el producto desde una jeringa. Las fuerzas de extrusión necesarias fueron medidas

25

durante el desplazamiento de rayo cruzado completo (34 mm de desviación) el cual corresponde a una distancia que se mueve el émbolo de la jeringa con el objeto de extrudir casi la totalidad del producto fuera de la jeringa. A partir de estas
 5 fuerzas, se calcularon las fuerzas de extrusión media de la siguiente manera:

$$\frac{\text{Total de Energía (mJ)}}{\text{Desviación Máx. (mm)}} = \text{Fuerza Media (N)}$$

Las muestras para estas pruebas fueron preparadas de la
 10 siguiente manera: Una jeringa estándar de 5 ml (con un cuerpo cilíndrico que tiene un diámetro interior de 12.2 mm) con un sistema de cierre macho Luer (el diámetro del lumen de boquilla interior en donde está unido el adaptador mide 2.54 mm) se llena con 0.704 g de masa seca de la muestra sólida
 15 (aproximadamente 0.5 g que toma la humedad residual de aproximadamente el 12% en cuenta). Se utilizó como un diluyente, 3.2 ml de una solución de trombina que contiene 500 IU/ml de trombina en 40 mM de cloruro de calcio, y cualquiera de 0, 5, 15, 25, 50, o 75 mg/ml de albúmina de suero humano.
 20 El diluyente y el componente sólido fueron mezclados conectando la jeringa que tiene el diluyente (una jeringa estándar de 5 ml con un sistema de cierre luer hembra) y la jeringa que contiene el componente seco y empujando el contenido hacia atrás y adelante por lo menos 10 veces (esta
 25 técnica de mezclado se llama "zumbido"). Después de lo cual,

la muestra fue incubada durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la medición. Después de la incubación de cada muestra, se hizo "zumbar nuevamente" dos veces y la jeringa que contiene el producto (la jeringa que anteriormente
5 contenía el componente seco como se mencionó anteriormente) se conectó a un aplicador maleable (sistema de conector luer hembra, diámetro de tubo interior de 2.29 que contiene dos cables y que tiene una longitud total de 141.5 mm). La jeringa se ensambló al aplicador y se colocó en la configuración Instron
10 y se inició la prueba.

Las jeringas y el aplicador están disponibles comercialmente como partes del producto de Matriz Hemostática Floseal de Baxter.

Los resultados para una gelatina reticulada de glutaraldehído como en Floseal se representan en la figura 1, y aquellas para una gelatina reticulada de genipina como la que se describe más adelante se representan en la figura 3 y también son mostradas en la Tabla 1 y Tabla 2 correspondientes.

20 La consistencia de las pastas de gelatina reticuladas que contienen el 17.5% (p/p) de gelatina reticulada dependiendo de la concentración de albúmina se muestra en la figura 2 (con 0, 25, 50 y 75 g/l de albúmina de suero humano provisto en el componente de trombina).

Tabla 1:

c(albúmina) [g/l] en el componente de trombina	fuerza de extrusión [N]	Desviación estándar
0	40	2,4
5	38	1,5
15	20	2,6
25	25	2,2
50	19	1,5
60	19	1,0

Tabla 2:

c(albúmina) [g/l] en el componente de trombina	fuerza de extrusión [N]	Desviación estándar
0	54	1.9
5	29	3.6
50	17	2.2

Preparación de gelatina reticulada de genipina:

El colágeno derivado de bovino se proceso por medio de tratamiento alcalino y se enjuagó de forma subsiguiente con agua de proceso desionizada (DIW) para remover las sales residuales. La gelatina se extrajo mediante tratamiento de calor y se secó en hojas. Las hojas fueron molidas hasta un polvo que fue procesado utilizando genipina como un agente de reticulación.

1 kg de gránulos de gelatina se agregó a 20l de una

solución de 10 mM genipina en DIW. La reacción se realizó a un pH neutral (7.2) en un tanque de temperatura controlada cubierto a una temperatura de 23°C. El mezclado se realizó durante 6 horas y la solución se drenó, reteniendo los sólidos dentro de una malla, y se enjuagó con DIW para lavar la genipina restante. El material se suspendió nuevamente en una solución de H_2O_2 al 5% durante 20 horas. El material fue enjuagado con DIW para remover el H_2O_2 . Los sólidos fueron secados previamente en papel de filtro al vacío y posteriormente horneados en horno durante 2.5 días. La matriz seca se molió hasta un polvo y se llenó en jeringas de plástico individuales antes de la exposición a irradiación gamma.

Ejemplo 2: Determinación de Eficiencia Hemostática

Materiales y Métodos:

15 Modelo Animal

Para este modelo, se realizó una línea media de laparotomía, seguida por la cauterización eléctrica para detener el sangrado de una incisión quirúrgica. El hígado es expuesto y un lóbulo es aislado. Una biopsia de perforación de 10 mm de diámetro se utiliza para crear una serie de 2, lesiones de espesor no completas, aproximadamente 5 mm de profundidad con el núcleo de tejido removido. Una evaluación previa al tratamiento se realizó sobre la lesión, la cual incluye recolectar la sangre que fluye desde cada lesión durante 10 segundos con una gasa previamente pesada.

Los artículos de prueba son aleatorizados y presentados al cirujano quien es ciego al tratamiento de la muestra. Aproximadamente 1.0 ml del artículo de prueba asignado es aplicado en forma tópica a una lesión. La gasa humedecida en solución salina se utiliza para ayudar a aproximar los artículos de prueba a sus lesiones designadas, y el cronómetro se encendió. La gasa de aproximación de solución salina humedecida se removió después de 30 segundos.

El grado de sangrado es evaluado 30, 60, 90, 120, 300 y 600 segundos, después de que los artículos de prueba son aplicados a sus lesiones designadas como en las representaciones en la figura 3 (clasificación de sangrado: 0: sin sangrado (producto saturado con sangre; 1: escurrimiento (sangre fuera del producto pero ninguna gota de sangre); 2: muy suave (gotas de sangre sobre el producto); 3: suave (las gotas de sangre corren hacia abajo); 4: moderado (cantidad pequeña de sangre que escurre hacia abajo); 5: severa (gran cantidad de sangre que escurre hacia abajo)).

Producto saturado con sangre, pero son sangrando activo se clasifica como "0" (cero). La solución salina se utiliza para irrigar el exceso de los artículos de prueba lejos de las lesiones después de 300 segundos de evaluación. El procedimiento es repetido y realizado en los lóbulos de hígado múltiples. Un cirujano único crea, trata y realiza las evaluaciones de observación.

Síntesis del Artículo de Prueba

Los artículos de prueba para la evaluación in vivo en el modelo de hígado porcino se realizaron mediante la preparación de las pastas de gelatina reticulada (en concentraciones del 14.5% y 17.5% con 25 o 50 g/l de albúmina de suero humano en la solución de trombina (con y sin el 2.5% adicional de PEG)).

Los resultados se representan en las figuras 5 a 8, que muestran un desempeño mejorado con el 17.5% de gelatina y menos efectividad en la presencia de plastificadores (PEG).

10 Ejemplo 3:

Los muestras de gelatina fueron formuladas por el inserto de paquete para Floseal con un par de excepciones clave. Primer, se utilizó cloruro de sodio en lugar de cloruro de calcio y la gelatina se formuló al 125% de sólidos en lugar de al 100%. Las formulaciones de gelatina/trombina se dejaron permanecer durante 25 minutos y posteriormente se descartó la preparación. El otro 1 ml de material se aplicó al sistema de hemostasis tópica (THS). El aparato THS se cebó previamente con plasma con deficiencia de plaquetas.

20 El THX es un aparato diseñado para simular una herida sangrante. La herida artificial es un orificio cilíndrico en un sustrato de silicón. La superficie del cilindro de silicón se cubrió con una capa de fibrinógeno. Una bomba de jeringa expulsó el fluido coagulado (sangre entera, plasma, etc.) en esta caso, el plasma con deficiencia de plaquetas, mientras que

se registró la presión posterior. En este experimento, el plasma se hizo fluir a un índice fijo de 0.25 ml/min a través de un orificio pequeño en el centro inferior de la herida cilíndrica. El exceso de plasma se absorbió con una gasa inmediatamente antes de la aplicación de la matriz hemostática. A medida que continuó el flujo de plasma, 1 ml de la matriz hemostática se aplicó a la herida cilíndrica. Esta se cubrió en forma inmediata con la gasa mojada y se aplicó una presión fija. Después de 30 segundos, se removi6 el peso y el plasma continuó fluyendo durante 8 a 10 minutos, en cuyo punto, el flujo se detuvo y el coágulo se hizo a un lado en una cámara de humedad en donde permaneció durante más de 2 horas. Al final de las dos horas, el coágulo se montó sobre un vibratomo a una temperatura de 8°C, en donde se seccionaron del coágulo bloques de aproximadamente 500 de espesor. Estas secciones se sumergieron en el amortiguador PBS. Los bloques se almacenaron a una temperatura de 5°C en el refrigerador cuando no estuvieron en uso. El bloque se colocó sobre una cubierta de vidrio y se formaron imágenes con un microscopio confocal A1R Nikon que ejecuta el software NIS-Elements Advanced Research v3.22.00 Build 710. Para recolectar las micrografías, un objetivo de fluorita plano 10x se utilizó con luz de excitación láser a 488 nm y una ventana de recolección de emisión de 500 a 550 nm. Una imagen de luz transmitida se recolectó en forma simultánea utilizando un detector de luz

transmitida. Con estos parámetros de formación de imagen, la sutura automatizada realizada por el software se utilizó para generar mapas microscópicos de las muestras. Las áreas más pequeñas de las muestras también se caracterizaron por la recolección de pilas z 3D de imágenes con un espesor de rebanada óptica de 5.125 μm . El mapa confocal compuesto se utilizó para identificar los gránulos de gelatina que están localizados en la superficie, y los cuales fueron seccionados. Esto fue importante para posicionar la medición de elasticidad en el microscopio de fuerza atómica (AFM). El bloque de coágulo se montó en un AFT Veeco Multimode. El multimode se equipó con un controlador Nanoscope V y un explorador digital piezoeléctrico JV. Las mediciones de fuerza se realizaron en un Novascan AFM en cantilever, el cual soportó una esfera de poliestireno de 4.5 μm . La fuerza del Cantilever constante se determinó ser de 0.779 N/m mediante el método de sintonización térmica. El cantilever fue posicionado sobre el centro del gránulo de gelatina, y posteriormente se realizó un arreglo de 16x16 de mediciones de fuerza. Cada curva de fuerza involucró el movimiento del gránulo de gelatina en contacto con la esfera de poliestireno, y continuó movimiento el gránulo hacia arriba hasta que la desviación de cantilever alcanzó un valor de disparo previamente establecido de 2 voltios, en cuyo punto, la gelatina se retrajo una distancia de 1.00 micras desde la ubicación de disparo.

Planteamiento

Los datos de fluorescencia muestran que la gelatina reticulada de glutaraldehído no es reticulada de manera uniforme. En su lugar, la densidad de reticulación parece superior alrededor de los bordes de los gránulos, con la porción central del gránulo siendo significativamente menos reticulada que los bordes. En contraste, la gelatina reticulada de genipina parece reticulada de manera uniforme (en forma homogénea) en todos los gránulos. No existen efectos de borde sustancial para la intensidad de fluorescencia. La intensidad de fluorescencia de los materiales reticulados de genipina y glutaraldehído no puede ser comparada directamente, debido a las diferencias de fluorescencia potenciales atribuidas a los reticuladores mismos. Sin embargo, la medición de módulo elástico medido AFM muestran que la gelatina reticulada de genipina es más rígida que la gelatina reticulada de glutaraldehído, y la cual parece ser más suave (más flexible).

REIVINDICACIONES

1. Una composición hemostática que comprende una gelatina reticulada en forma de partículas adecuada para utilizarse en hemostasis, en donde la composición está
5 presente en forma de pasta que contiene del 15.0 al 19.5% (p/p) gelatina reticulada, preferentemente del 16.0 al 19.5% (p/p), del 16.5 al 19.5% (p/p), del 17.0 al 18.5% (p/p) o del 17.5 al 18.5% (p/p), más preferentemente del 16.5 al 19.0% (p/p) o del 16.8 al 17.8% (p/p), especialmente preferido del 16.5 al 17.5% (p/p), y
10 en donde, la composición comprende un agente de mejoramiento de extrusión.

2. La composición hemostática tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizada además porque el agente de mejoramiento de extrusión es albúmina en una cantidad del
15 0.5 al 5.0% (p/p), preferentemente desde el 1.0 hasta el 5.0% (p/p), preferentemente desde el 2.0 hasta el 4.5% (p/p), más preferido desde el 1.5 hasta el 5.0% (p/p), especialmente preferido de aproximadamente el 1.5% (p/p).

3. La composición hemostática tal y como se describe
20 en la reivindicación 1 a 2, caracterizada además porque la gelatina reticulada es gelatina reticulada de glutaraldehído o gelatina reticulada de genipina.

4. La composición hemostática tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada
25 además porque la gelatina reticulada es gelatina tipo B.

5. La composición hemostática tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque la gelatina reticulada está presente como un material en gránulos.

5 6. La composición hemostática tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada además porque la gelatina reticulada tiene un tamaño de partícula desde 100 hasta 1000 μm , preferentemente desde 200 hasta 800 μm , más preferido desde 350 hasta 550 μm .

10 7. La composición hemostática tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada además porque la composición contiene trombina, preferentemente desde 10 hasta 1000 I.U. de trombina/ml, especialmente desde 250 hasta 700 I.U. de trombina/ml.

15 8. La composición hemostática tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada además porque se utiliza para el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado, tejido sangrante y/o defectos óseos.

20 9. Un método para el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sangrante que comprende administrar una composición hemostática tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 al sitio de la lesión.

25 10. Un paquete para elaborar una pasta que puede fluir

de gelatina reticulada para el tratamiento de una lesión seleccionada del grupo que consiste en una herida, una hemorragia, tejido dañado y/o tejido sangrante, que comprende

a) una composición hemostática que comprende una
5 gelatina reticulada en forma de partículas para ser reconstituida hasta una pasta que puede fluir que contiene del 15.0 al 19.5% (p/p) gelatina reticulada, preferentemente del 16.0 al 19.5% (p/p), del 16.5 al 19.5% (p/p), del 17.0 al 18.5% (p/p) o del 17.5 al 18.5% (p/p), más preferentemente del 16.5 al 19.0% (p/p) o
10 del 16.8 al 17.8% (p/p), especialmente preferido del 16.5 al 17.5% (p/p), y

b) un diluyente farmacéuticamente aceptable para reconstitución de la composición hemostática, en donde ya sea la composición o el diluyente comprende albúmina en una
15 cantidad que conduce a una concentración de albúmina en la pasta reconstituida de entre el 0.5 hasta el 5.0% (p/p), preferentemente desde 1.0 hasta el 5.0 % (p/p), preferentemente desde 2.0 hasta el 4.5% (p/p), más preferido desde el 1.5 hasta el 5.0% (p/p), especialmente preferido de
20 aproximadamente el 1.5% (p/p).

11. El paquete tal y como se describe en la reivindicación 10, caracterizado además porque el diluyente farmacéuticamente aceptable comprende un amortiguador o sistema amortiguador, preferentemente a un pH de 3.0 hasta
25 10.0.

12. El paquete tal y como se describe en la reivindicación 10 u 11, caracterizado además porque el diluyente farmacéuticamente aceptable comprende trombina, preferentemente de 10 a 1000 I.U. de trombina/ml, especialmente de 250 hasta 700 I.U. de trombina/ml.

13. El paquete tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado además porque el diluyente farmacéuticamente aceptable contiene una sustancia seleccionada del grupo que consiste en NaCl, CaCl₂ y acetato de sodio.

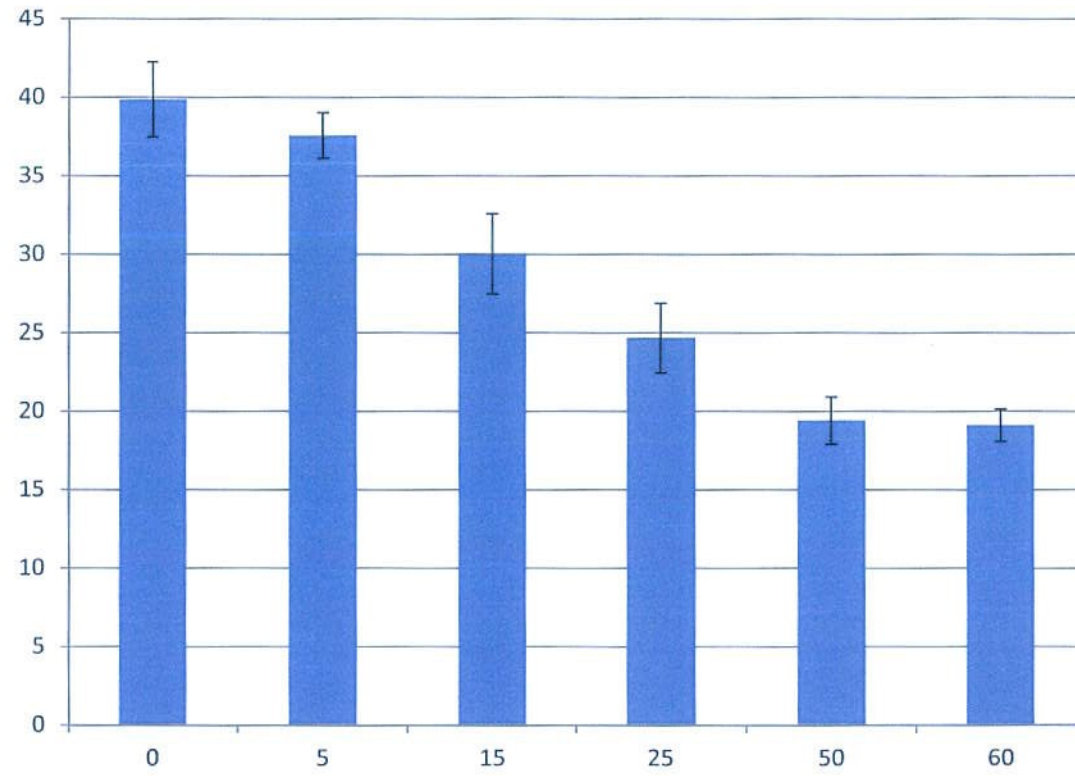
14. Un método para proporcionar una forma lista para utilizarse de una composición hemostática tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque la composición hemostática se proporciona en una primera jeringa y un diluyente para reconstitución se proporciona en una segunda jeringa, la primera y segunda jeringas están conectadas entre sí, y el fluido se lleva a la primera jeringa para producir una forma que puede fluir de la composición hemostática; y regresando de manera opcional la forma que puede fluir de la composición hemostática a la segunda jeringa por lo menos una vez.

15. El método tal y como se describe en la reivindicación 14, caracterizado además porque la forma que puede fluir de la composición hemostática contiene partículas que son de más del 50% (p/o) con un tamaño desde 100 hasta 1000 µm,

preferentemente más del 80% (p/p) con un tamaño desde 100 hasta 1000 μm .

RESUMEN

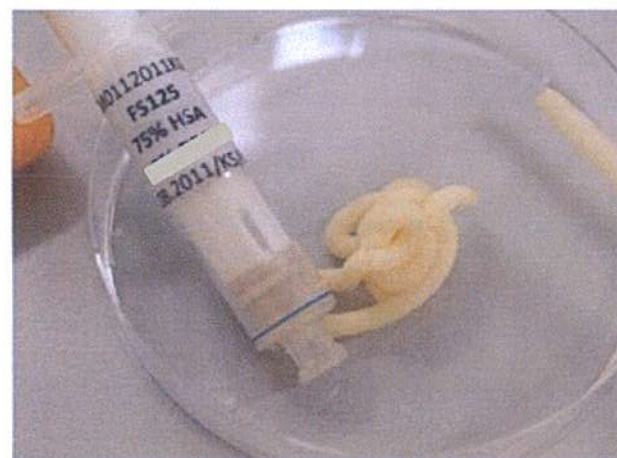
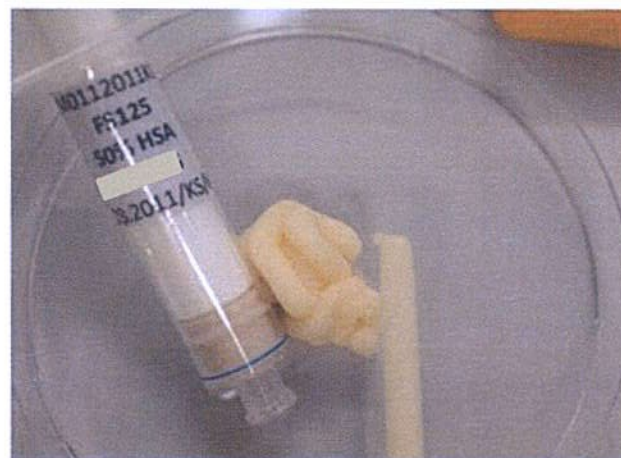
La presente invención describe una composición hemostática que comprende una gelatina reticulada en forma de partículas adecuada para utilizarse en hemostasis, en donde la
5 composición está presente en forma de pasta que contiene del 15.0 al 19.5% (p/p), preferentemente del 16.0 al 19.5% (p/p), del 16.5 al 19.5% (p/p), del 7.0 al 18.5% (p/p) o del 17.5 al 18.5% (p/p), más preferentemente del 16.5 al 19.0% (p/p) o del 16.8 al 7.8% (p/p), especialmente preferido del 16.5 al 17.5%
10 (p/p), y en donde, la composición comprende un agente de mejoramiento de extrusión.



1/8

Fig. 1

64

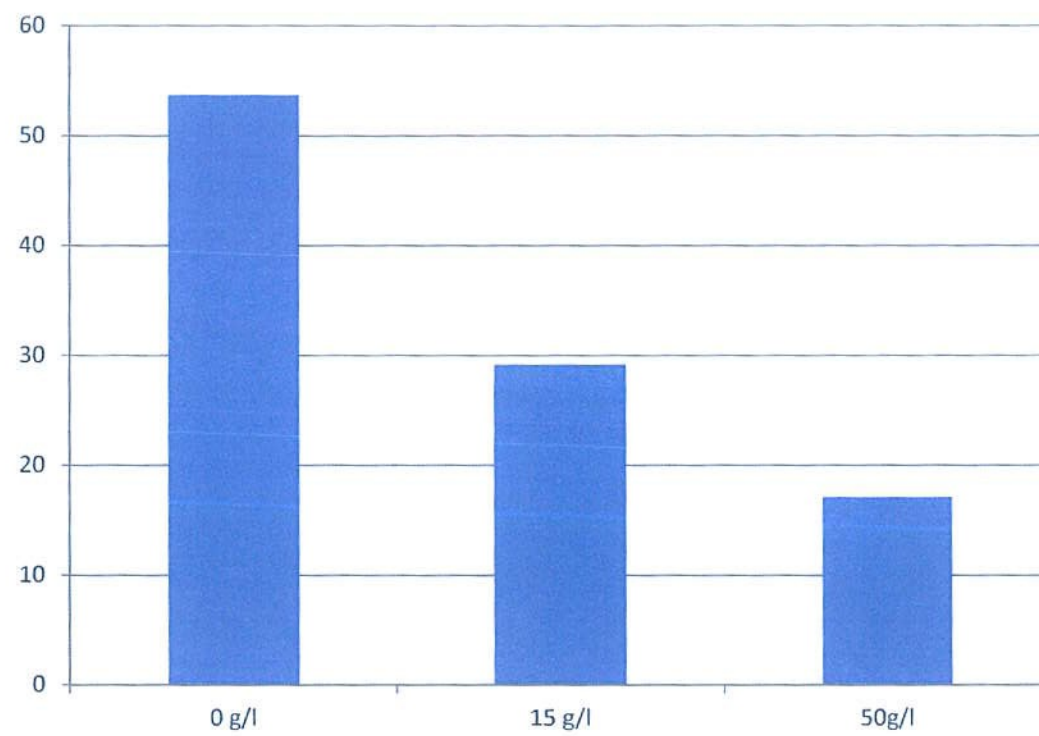


2/8

Fig. 2

64

65



3/8

Fig 3

65

66

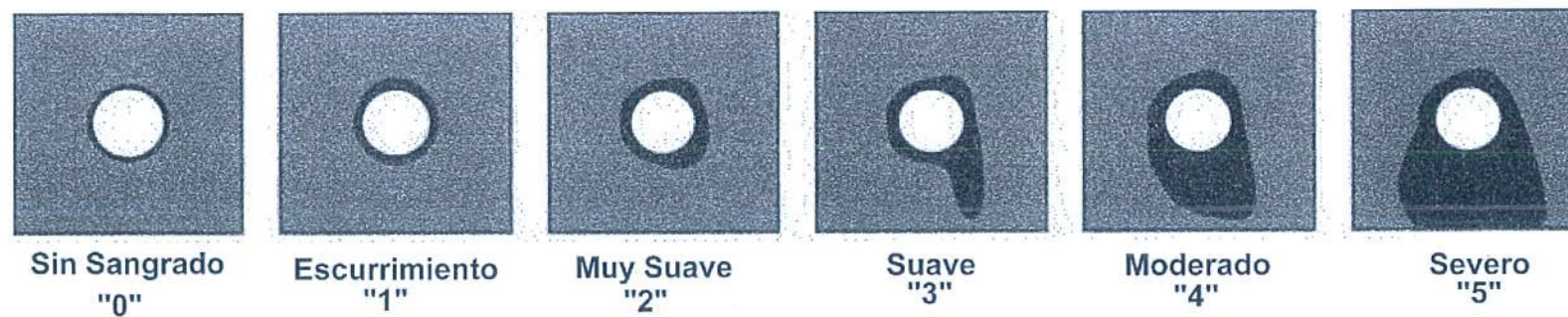
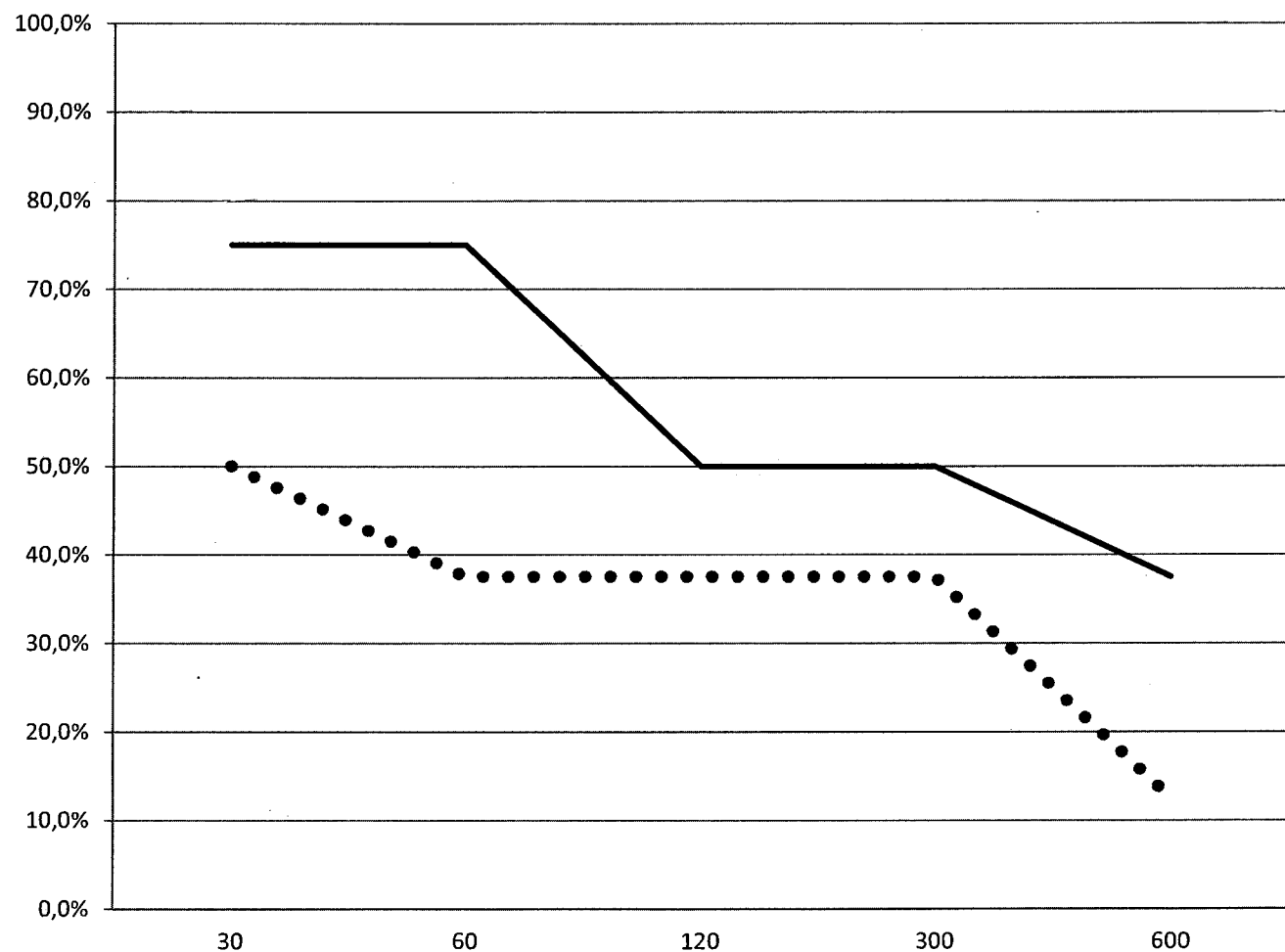


FIG. 4

67

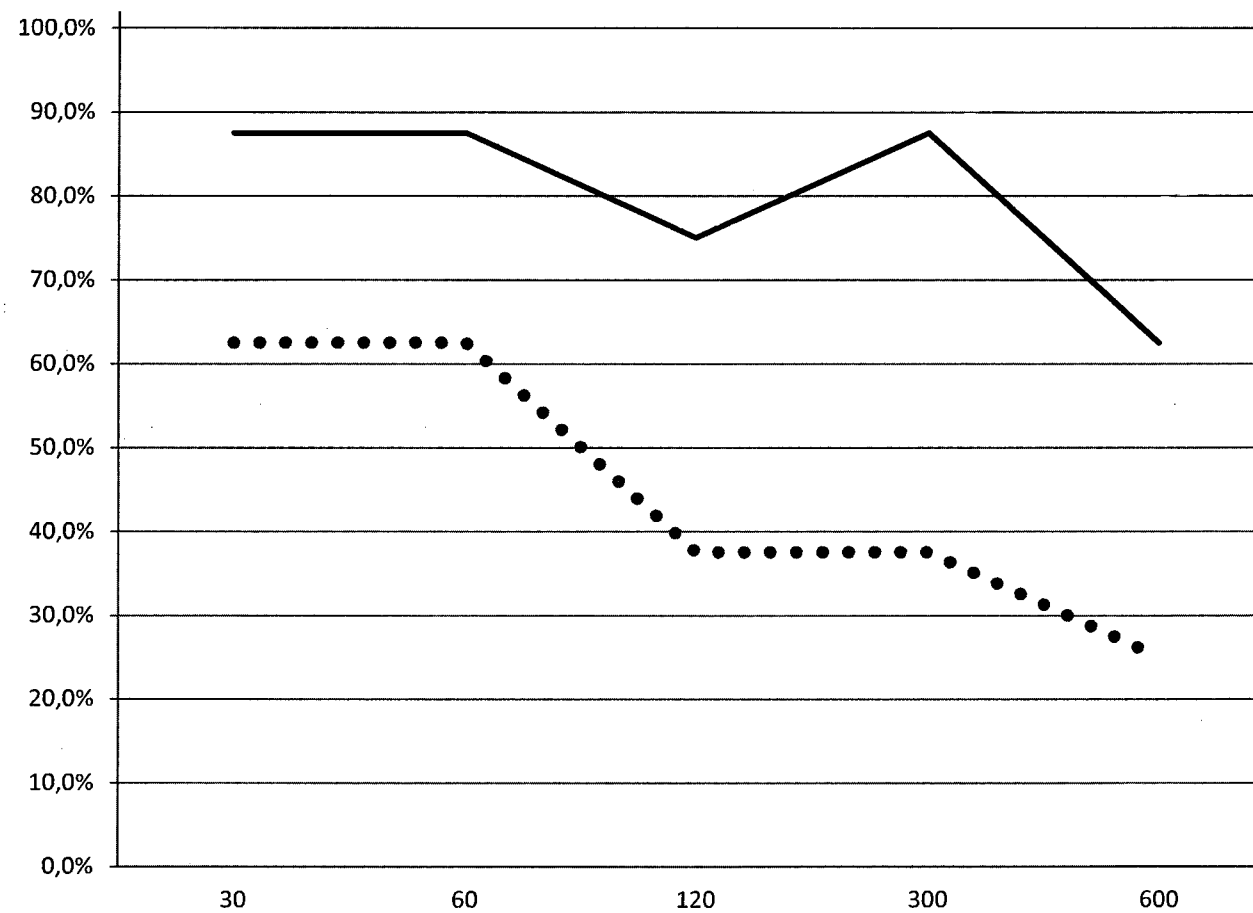


5/8

Fig. 5

67

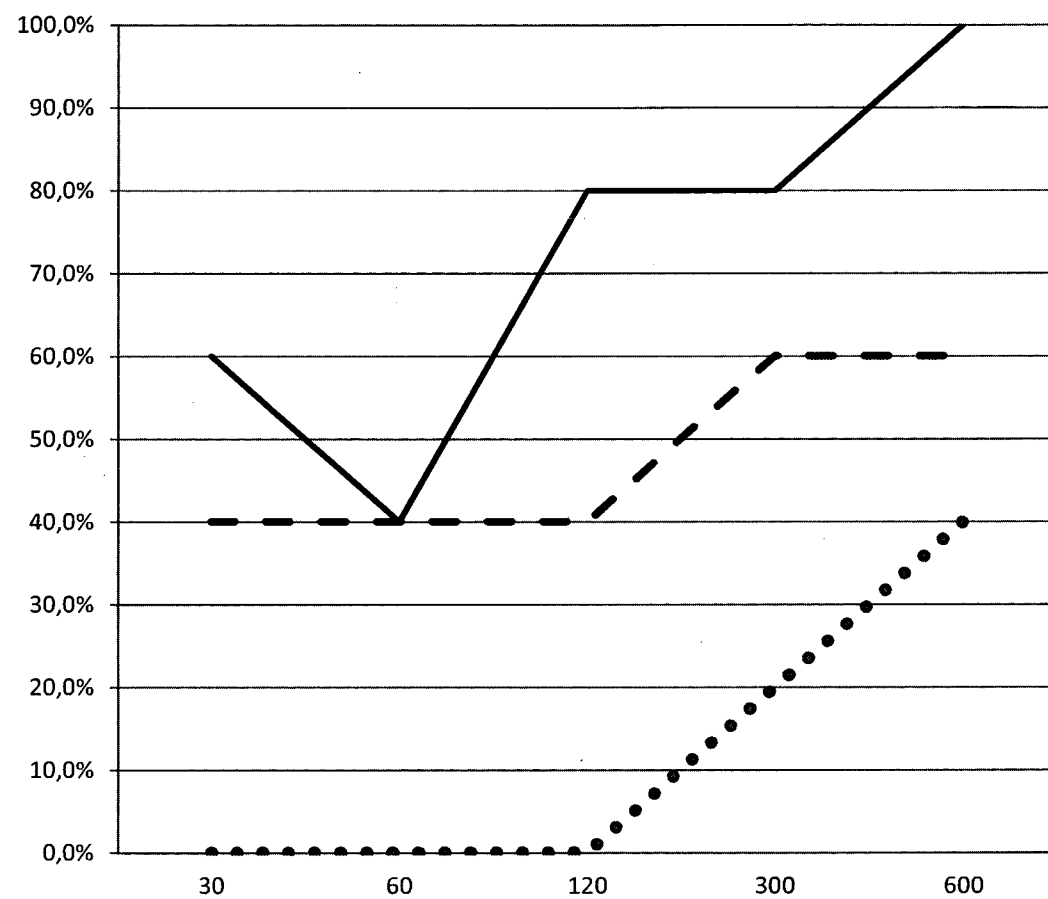
65



8/9

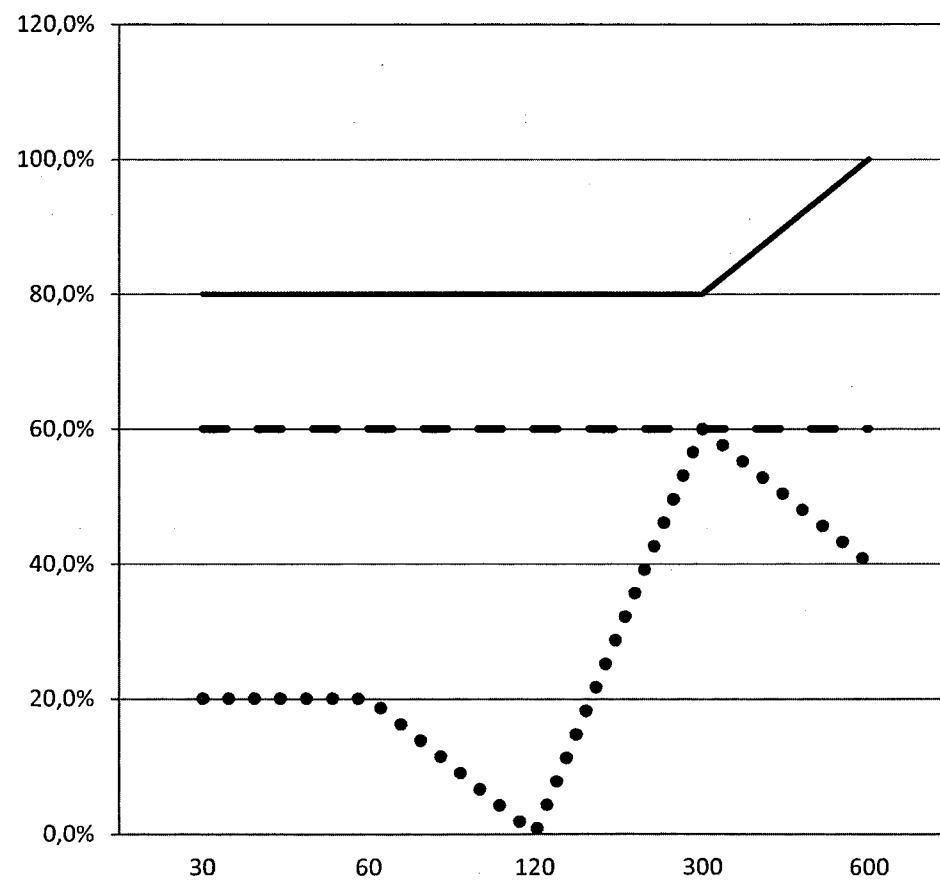
Fig. 6

66



7/8

Fig. 7



8/8

Fig. 8

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

X

PCT

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

To:

SONN & PARTNER PATENTANWÄLTE
Riemergasse 14
A-1010 Vienna
AUTRICHE

Date of mailing (day/month/year) 22 April 2014 (22.04.2014)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference R 62985	
International application No. PCT/EP2012/071136	International filing date (day/month/year) 25 October 2012 (25.10.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address BAXTER HEALTHCARE S.A. Thurgauerstrasse 130 CH-8152 Glattpark (Opfikon) Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address BAXTER HEALTHCARE SA Thurgauerstrasse 130 CH-8152 Glattpark (Opfikon) Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Neuling Harriet
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

ADVANCE E-MAIL

72

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

SONN & PARTNER PATENTANWÄLTE
Riemergasse 14
A-1010 Vienna
AUTRICHE

Date of mailing (day/month/year) 22 April 2014 (22.04.2014)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference R 62985	
International application No. PCT/EP2012/071136	International filing date (day/month/year) 25 October 2012 (25.10.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:											
☐ the applicant	☒ the inventor										
☐ the agent	☐ the common representative										
Name and Address DWYER, Joseph F. 1371 Oxford Lane, Apt. 106 Round Lake, IL 60073 United States of America	<table border="1"> <tr> <td>State of Nationality</td> <td>State of Residence</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Telephone No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Facsimile No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">E-mail address</td> </tr> </table>	State of Nationality	State of Residence	Telephone No.		Facsimile No.		E-mail address			
State of Nationality	State of Residence										
Telephone No.											
Facsimile No.											
E-mail address											
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:											
☐ the person	☐ the name										
☒ the address	☐ the nationality										
☐ the residence											
Name and Address DWYER, Joseph F. 211 Litchfield Court Grayslake, IL 60030 United States of America	<table border="1"> <tr> <td>State of Nationality</td> <td>State of Residence</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Telephone No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Facsimile No.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">E-mail address</td> </tr> <tr> <td colspan="2">☐ Notifications by e-mail authorized</td> </tr> </table>	State of Nationality	State of Residence	Telephone No.		Facsimile No.		E-mail address		☐ Notifications by e-mail authorized	
State of Nationality	State of Residence										
Telephone No.											
Facsimile No.											
E-mail address											
☐ Notifications by e-mail authorized											
3. Further observations, if necessary:											
4. A copy of this notification has been sent to:											
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority										
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned										
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned										
	☐ other:										

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Neuling Harriet
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 05

Notaría
Sexta

6

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

COPIA NUMERO 13

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

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



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

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



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: -- 1149 --

--- MIL CIENTO CUARENTA Y NUEVE ---

FECHA: MARZO CUATRO (4) --

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010) --

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

CLASE DE ACTO: PODER ESPECIAL

RAZON SOCIAL: CAVELIER ABOGADOS NIT: 860.041.367-3

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

Notario Sexto (6º) de éste

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

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

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

ESTIPULACIONES:

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

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

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



identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. **CUARTA.-** Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. **QUINTA.-** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del



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:

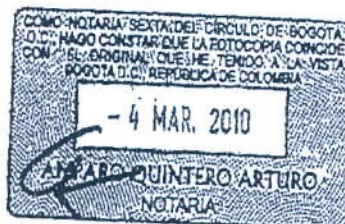


Jesse White

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 S/S/C
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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

BAXTER INTERNATIONAL INC.

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

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del 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.

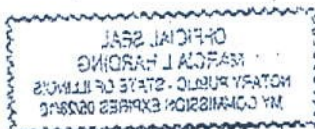
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en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

© 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 Bogotá Circuit, domiciled in Bogotá D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, 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

[Handwritten 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 State of Illinois County.

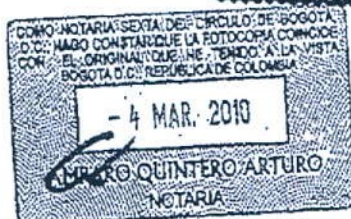
State of Illinois

[Handwritten Signature]
(Signature)

NOTARY PUBLIC

My Commission expires June 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

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

Certified

6. at _____ 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
 Eduardo Calado Noguera
 Traductor Oficial
 del Idioma Inglés
 Res. 541 del 27 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 Calles
Edmundo Calles Noguera
TRADUCTOR JURADO
BOGOTÁ - COLOMBIA
- de 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

010607

Estimado Sr. Jefe

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 MAR 8:34

JEFE DE NEGOCIACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

- 4 MAR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



01



* 9 0 2 3 2 4 0 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE: CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010 HORA 15:29:39

R027619924 PAGINA: 1 de 3

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

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

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



CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA 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	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
			BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
			BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
			BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

DECLARACION: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL

AMARO QUINTERO 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

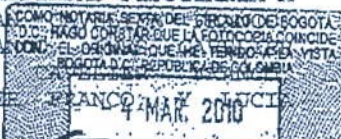
VALOR: \$10,000.00

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 CAVALIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVALIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, LUCIA 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 PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

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

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON ROSARIO ROSARIO ROSARIO ROSARIO	C.C. 000000002877024

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO QUE SEAN DEFECCIONADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA NOTIFICACION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSO.

*** 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



70233410

81

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



7700004347332

3



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

Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**



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

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

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

1000 1000
1000 1000
1000 1000

CAVELIER

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

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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

BAXTER HEALTHCARE SA

domiciliado (s) Thurgauerstrasse 130, CH-8152
en/of Glattpark(Opfikon), Suiza.

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 e Intelectual, 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

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 and Intellectual 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

apoderados que ella designe para transigir, conciliar, 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.

thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the 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 MAY 22, 2014

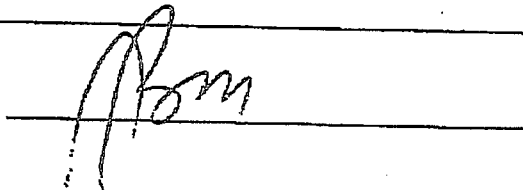
En/in

Dr. Harald Boos

Por/by

Managing IP Attorney
Authorized Officer

Firma/Signature



Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto :Solicitud de patente para: **COMPOSICIONES HEMOSTÁTICAS**
PCT/EP2012/071136

Solicitante : **BAXTER HEALTHCARE SA**

Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **BAXTER HEALTHCARE SA**, confiero poder a los doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555 y JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, T.P.A. No.40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.330 de Cartago (Valle), para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
T.P.A. No. 23.555 del C.S. de la J
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

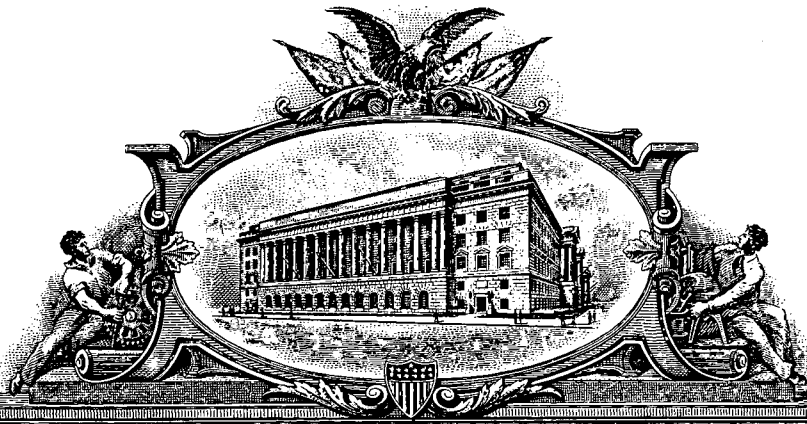
dl.
MMS\NCA\COLO-13936-841-062-3

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

A 7390155



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

December 06, 2012

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
OCTOBER 24, 2012.**

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

T. LAWRENCE
Certifying Officer



PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT										
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT										
CONVEYING PARTY DATA											
<table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Jill McCoy</td><td>10/15/2012</td></tr><tr><td>Joseph F. Dwyer</td><td>10/05/2012</td></tr><tr><td>Ziping Yang</td><td>10/11/2012</td></tr></tbody></table>		Name	Execution Date	Jill McCoy	10/15/2012	Joseph F. Dwyer	10/05/2012	Ziping Yang	10/11/2012		
Name	Execution Date										
Jill McCoy	10/15/2012										
Joseph F. Dwyer	10/05/2012										
Ziping Yang	10/11/2012										
RECEIVING PARTY DATA											
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>Baxter International Inc.</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>One Baxter Parkway</td></tr><tr><td>City:</td><td>Deerfield</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>ILLINOIS</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>60015</td></tr></table>		Name:	Baxter International Inc.	Street Address:	One Baxter Parkway	City:	Deerfield	State/Country:	ILLINOIS	Postal Code:	60015
Name:	Baxter International Inc.										
Street Address:	One Baxter Parkway										
City:	Deerfield										
State/Country:	ILLINOIS										
Postal Code:	60015										
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>Baxter Healthcare S.A.</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>Thurgauerstrasse 130</td></tr><tr><td>City:</td><td>Glattpark (Opfikon)</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>SWITZERLAND</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>8152</td></tr></table>		Name:	Baxter Healthcare S.A.	Street Address:	Thurgauerstrasse 130	City:	Glattpark (Opfikon)	State/Country:	SWITZERLAND	Postal Code:	8152
Name:	Baxter Healthcare S.A.										
Street Address:	Thurgauerstrasse 130										
City:	Glattpark (Opfikon)										
State/Country:	SWITZERLAND										
Postal Code:	8152										
PROPERTY NUMBERS Total: 1											
<table border="1"><thead><tr><th>Property Type</th><th>Number</th></tr></thead><tbody><tr><td>Application Number:</td><td>61552270</td></tr></tbody></table>		Property Type	Number	Application Number:	61552270						
Property Type	Number										
Application Number:	61552270										
CORRESPONDENCE DATA											
Fax Number: 4155760300 <i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>											
Phone: 4155760200											
Email: ncassell@kilpatricktownsend.com											
Correspondent Name: Kilpatrick Townsend & Stockton LLP											
Address Line 1: Two Embarcadero Center, 8th Floor											
Address Line 4: San Francisco, CALIFORNIA 94111											

OP \$40.00 61552270

68

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	92915-824546
NAME OF SUBMITTER:	Nathan S. Cassell
Total Attachments: 9 source=92915-824546-assignment#page1.tif source=92915-824546-assignment#page2.tif source=92915-824546-assignment#page3.tif source=92915-824546-assignment#page4.tif source=92915-824546-assignment#page5.tif source=92915-824546-assignment#page6.tif source=92915-824546-assignment#page7.tif source=92915-824546-assignment#page8.tif source=92915-824546-assignment#page9.tif	

Baxter

**ASSIGNMENT
(Joint Inventors)**

Serial No. US 61/552270

Filed October 27, 2011

Attorney Docket No. 92915-824546

For good and valuable considerations, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we hereby assign to BAXTER INTERNATIONAL INC., a corporation of Delaware, having a principal place of business at Deerfield, Illinois, its successors, legal representatives and assigns, and to BAXTER HEALTHCARE S.A., a corporation of Switzerland, having a principal place of business at Zurich, Switzerland, its successors, legal representatives and assigns (hereinafter jointly referred to as "assignee") the entire right, title and interest throughout the world, to the extent not previously assigned to assignee, in our invention or improvements in

HEMOSTATIC COMPOSITIONS

and, effective as of the date of filing, in the above listed application(s) for Letters Patent therefor, executed by each of us individually, and any and all other patent applications in any and all countries which have been or may hereafter be filed, either solely or jointly with others, on said invention or improvements, and in any and all Letters Patent of any country which may be obtained on any of the said applications, and in any reissue or extension thereof and any applications that claim priority thereto, including any regional and national stage applications.

We hereby authorize and request the patent offices of all countries to issue to the said assignee all patents that may issue on said invention or improvements. We hereby authorize and request the attorneys of record in said application to insert in this assignment the date and serial number and docket number of said applications when officially known.

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

For said considerations we hereby agree, upon the request and at the expense of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, to execute any and all divisional, continuation, and renewal applications for said invention or improvements, and any necessary oath or supplemental oath or affidavit relating thereto, and any application for the reissue or extension of any Letters Patent that may be granted upon said application, including any regional and national stage applications that claim priority thereto, that said assignee, its successors, legal representatives and assigns may deem necessary or expedient, and for the said considerations we further agree, upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, in the event of said application or any continuation or division thereof, or Letters Patent issued thereon, or any reissue or application for the reissue thereof becoming involved in interference, to cooperate to the best of our ability with said assignee, its successors, legal representatives and assigns in the matters of preparing and executing the preliminary statement and giving and producing evidence in support thereof.

We further agree to perform, upon such request, any and all affirmative acts, including but not limited to execution of any and all documents deemed necessary or expedient by the said assignee or its successors, legal representatives or assigns, to obtain Letters Patent, and vest all rights therein hereby conveyed in the said assignee, its successors, legal representatives and assigns whereby said Letters Patent will be held and enjoyed by the said assignee, its successors, legal representatives and assigns to the end of the term for which said Letters Patent may be granted as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made, and for the said considerations we hereby also assign to said assignee, its successors, legal representatives and assigns the entire right, title and interest in said invention or improvements for any and all foreign countries and the right of priority for patent and utility model applications in all countries arising under any applicable international convention for the protection of industrial property and/or any internal priority legislation of such countries, and we further agree upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns to execute any and all documents that shall be required to be executed in connection with any and all applications for foreign Letters Patent therefor, including the prosecution thereof, and to execute any and all documents necessary to invest title in said foreign applications and patents in said assignee.

WITNESS our hand and seal.

PATENT
REEL: 029185 FRAME: 0178

87 90

Baxter

**Signature Sheet
(Joint Inventors)**

Serial No. US 61/552270

Filed October 27, 2011

Attorney Docket No. 92915-824546

HEMOSTATIC COMPOSITIONS

Inventor Name: Jill MCCOY

Inventor Name: Joseph F. DWYER

Date: October 15, 2012

Date: _____

Signature: Jill McCoy

Signature: _____

State of California

State of _____

County of Santhelara

County of _____

On _____ before me,

On _____ before me,

(Notary Public),

(Notary Public),

personally appeared _____,
personally known to me (or proved to me on the
basis of satisfactory evidence) to be the person(s)
whose name(s) is/are subscribed to the within
instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or the
entity upon behalf of which the person(s) acted,
executed the instrument.

personally appeared _____,
personally known to me (or proved to me on the
basis of satisfactory evidence) to be the person(s)
whose name(s) is/are subscribed to the within
instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or the
entity upon behalf of which the person(s) acted,
executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

WITNESS my hand and official seal.

Notary

Signature _____

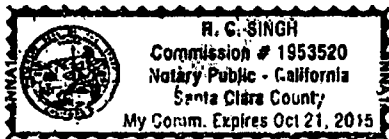
Notary

Signature _____

(Seal)

(Seal)

State of California County of SANTA CLARA ss.
On 10/15/2012 before me R. C. SINGH
Notary Public, personally appeared JILL MCCOY
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the
person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and
acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the
instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s)
acted, executed the instrument. I certify under PENALTY OF PERJURY
under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is
true and correct. WITNESS my hand and official seal.



**PATENT
REEL: 029185 FRAME: 0179**

Baxter

**Signature Sheet
(Joint Inventors)**

Serial No. US 61/552270

Filed October 27, 2011

Attorney Docket No. 92915-824546

HEMOSTATIC COMPOSITIONS

Inventor Name: Ziping YANG

Date: _____

Signature: _____

State of _____

County of _____

On _____ before me,

(Notary Public),

personally appeared _____,
personally known to me (or proved to me on the
basis of satisfactory evidence) to be the person(s)
whose name(s) is/are subscribed to the within
instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or the
entity upon behalf of which the person(s) acted,
executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary
Signature _____

(Seal)

**PATENT
REEL: 029185 FRAME: 0180**

Baxter

**ASSIGNMENT
(Joint Inventors)**

Serial No. US 61/552270

Filed October 27, 2011

Attorney Docket No. 92915-824546

For good and valuable considerations, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we hereby assign to **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, a corporation of Delaware, having a principal place of business at Deerfield, Illinois, its successors, legal representatives and assigns, and to **BAXTER HEALTHCARE S.A.**, a corporation of Switzerland, having a principal place of business at Zurich, Switzerland, its successors, legal representatives and assigns (hereinafter jointly referred to as "assignee") the entire right, title and interest throughout the world, to the extent not previously assigned to assignee, in our invention or improvements in

HEMOSTATIC COMPOSITIONS

and, effective as of the date of filing, in the above listed application(s) for Letters Patent therefor, executed by each of us individually, and any and all other patent applications in any and all countries which have been or may hereafter be filed, either solely or jointly with others, on said invention or improvements, and in any and all Letters Patent of any country which may be obtained on any of the said applications, and in any reissue or extension thereof and any applications that claim priority thereto, including any regional and national stage applications.

We hereby authorize and request the patent offices of all countries to issue to the said assignee all patents that may issue on said invention or improvements. We hereby authorize and request the attorneys of record in said application to insert in this assignment the date and serial number and docket number of said applications when officially known.

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

For said considerations we hereby agree, upon the request and at the expense of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, to execute any and all divisional, continuation, and renewal applications for said invention or improvements, and any necessary oath or supplemental oath or affidavit relating thereto, and any application for the reissue or extension of any Letters Patent that may be granted upon said application, including any regional and national stage applications that claim priority thereto, that said assignee, its successors, legal representatives and assigns may deem necessary or expedient, and for the said considerations we further agree, upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, in the event of said application or any continuation or division thereof, or Letters Patent issued thereon, or any reissue or application for the reissue thereof becoming involved in interference, to cooperate to the best of our ability with said assignee, its successors, legal representatives and assigns in the matters of preparing and executing the preliminary statement and giving and producing evidence in support thereof.

We further agree to perform, upon such request, any and all affirmative acts, including but not limited to execution of any and all documents deemed necessary or expedient by the said assignee or its successors, legal representatives or assigns, to obtain Letters Patent, and vest all rights therein hereby conveyed in the said assignee, its successors, legal representatives and assigns whereby said Letters Patent will be held and enjoyed by the said assignee, its successors, legal representatives and assigns to the end of the term for which said Letters Patent may be granted as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made, and for the said considerations we hereby also assign to said assignee, its successors, legal representatives and assigns the entire right, title and interest in said invention or improvements for any and all foreign countries and the right of priority for patent and utility model applications in all countries arising under any applicable international convention for the protection of industrial property and/or any internal priority legislation of such countries, and we further agree upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns to execute any and all documents that shall be required to be executed in connection with any and all applications for foreign Letters Patent therefor, including the prosecution thereof, and to execute any and all documents necessary to invest title in said foreign applications and patents in said assignee.

WITNESS our hand and seal.

PATENT
REEL: 029185 FRAME: 0181

Baxter

**Signature Sheet
(Joint Inventors)**

Serial No. US 61/552270

Filed October 27, 2011

Attorney Docket No. 92915-824546

HEMOSTATIC COMPOSITIONS

Inventor Name: Jill MCCOY

Inventor Name: Joseph F. DWYER

Date: _____

Date: 10/5/12

Signature: _____

Signature: Joseph F. Dwyer

State of _____

State of Illinois

County of _____

County of Lake

On _____ before me,

On October 5, 2012 before me,

(Notary Public),

Marcia L. Harding (Notary Public),

personally appeared _____
personally known to me (or proved to me on the
basis of satisfactory evidence) to be the person(s)
whose name(s) is/are subscribed to the within
instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or the
entity upon behalf of which the person(s) acted,
executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary
Signature _____

(Seal)

personally appeared Joseph F. Dwyer
personally known to me (or proved to me on the
basis of satisfactory evidence) to be the person(s)
whose name(s) is/are subscribed to the within
instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or
the entity upon behalf of which the person(s)
acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary
Signature _____

(Seal)



**PATENT
REEL: 029185 FRAME: 0182**

6A

**Signature Sheet
(Joint Inventors)**

Serial No. US 81/552270

Filed October 27, 2011

Attorney Docket No. 92915-824546

HEMOSTATIC COMPOSITIONS

Inventor Name: Ziping YANG

Date: _____

Signature: _____

State of _____

County of _____

On _____ before me,

(Notary Public),

personally appeared _____,
personally known to me (or proved to me on the
basis of satisfactory evidence) to be the person(s)
whose name(s) is/are subscribed to the within
instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or the
entity upon behalf of which the person(s) acted,
executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary
Signature _____

(Seal)

Baxter

**ASSIGNMENT
(Joint Inventors)**

Serial No. US 61/552270

Filed October 27, 2011

Attorney Docket No. 92915-824546

For good and valuable considerations, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we hereby assign to BAXTER INTERNATIONAL INC., a corporation of Delaware, having a principal place of business at Deerfield, Illinois, its successors, legal representatives and assigns, and to BAXTER HEALTHCARE S.A., a corporation of Switzerland, having a principal place of business at Zurich, Switzerland, its successors, legal representatives and assigns (hereinafter jointly referred to as "assignee") the entire right, title and interest throughout the world, to the extent not previously assigned to assignee, in our invention or improvements in

HEMOSTATIC COMPOSITIONS

and, effective as of the date of filing, in the above listed application(s) for Letters Patent therefor, executed by each of us individually, and any and all other patent applications in any and all countries which have been or may hereafter be filed, either solely or jointly with others, on said invention or improvements, and in any and all Letters Patent of any country which may be obtained on any of the said applications, and in any reissue or extension thereof and any applications that claim priority thereto, including any regional and national stage applications.

We hereby authorize and request the patent offices of all countries to issue to the said assignee all patents that may issue on said invention or improvements. We hereby authorize and request the attorneys of record in said application to insert in this assignment the date and serial number and docket number of said applications when officially known.

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

For said considerations we hereby agree, upon the request and at the expense of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, to execute any and all divisional, continuation, and renewal applications for said invention or improvements, and any necessary oath or supplemental oath or affidavit relating thereto, and any application for the reissue or extension of any Letters Patent that may be granted upon said application, including any regional and national stage applications that claim priority thereto, that said assignee, its successors, legal representatives and assigns may deem necessary or expedient, and for the said considerations we further agree, upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns, in the event of said application or any continuation or division thereof, or Letters Patent issued thereon, or any reissue or application for the reissue thereof becoming involved in interference, to cooperate to the best of our ability with said assignee, its successors, legal representatives and assigns in the matters of preparing and executing the preliminary statement and giving and producing evidence in support thereof.

We further agree to perform, upon such request, any and all affirmative acts, including but not limited to execution of any and all documents deemed necessary or expedient by the said assignee or its successors, legal representatives or assigns, to obtain Letters Patent, and vest all rights therein hereby conveyed in the said assignee, its successors, legal representatives and assigns whereby said Letters Patent will be held and enjoyed by the said assignee, its successors, legal representatives and assigns to the end of the term for which said Letters Patent may be granted as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made, and for the said considerations we hereby also assign to said assignee, its successors, legal representatives and assigns the entire right, title and interest in said invention or improvements for any and all foreign countries and the right of priority for patent and utility model applications in all countries arising under any applicable international convention for the protection of industrial property and/or any internal priority legislation of such countries, and we further agree upon the request of said assignee, its successors, legal representatives and assigns to execute any and all documents that shall be required to be executed in connection with any and all applications for foreign Letters Patent therefor, including the prosecution thereof, and to execute any and all documents necessary to invest title in said foreign applications and patents in said assignee.

WITNESS our hand and seal.

PATENT
REEL: 029185 FRAME: 0184

95 96

Baxter

**Signature Sheet
(Joint Inventors)**

Serial No. US 61/552270

Filed October 27, 2011

Attorney Docket No. 92915-824546

HEMOSTATIC COMPOSITIONS

Inventor Name: Jill MCCOY Inventor Name: Joseph F. DWYER

Date: _____ Date: _____

Signature: _____ Signature: _____

State of _____ State of _____

County of _____ County of _____

On _____ before me, On _____ before me,

_____ (Notary Public), _____ (Notary Public),

personally appeared _____,
personally known to me (or proved to me on the
basis of satisfactory evidence) to be the person(s)
whose name(s) is/are subscribed to the within
instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or the
entity upon behalf of which the person(s) acted,
executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary
Signature _____

(Seal)

personally appeared _____,
personally known to me (or proved to me on the
basis of satisfactory evidence) to be the person(s)
whose name(s) is/are subscribed to the within
instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or
the entity upon behalf of which the person(s)
acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary
Signature _____

(Seal)

**PATENT
REEL: 029185 FRAME: 0185**

Baxter

**Signature Sheet
(Joint Inventors)**

Serial No. US 61/552270

Filed October 27, 2011

Attorney Docket No. 92915-824546

HEMOSTATIC COMPOSITIONS

Inventor Name: Ziping YANG

Date: 10-11-12

Signature: [Signature]

State of ILLINOIS

County of Lake

On 10-11-12 before me,

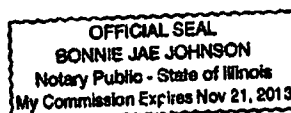
Zipi Bonnie Jue Johnson (Notary Public),

personally appeared Ziping Yang
personally known to me (or proved to me on the
basis of satisfactory evidence) to be the person(s)
whose name(s) is/are subscribed to the within
instrument and acknowledged to me that
he/she/they executed the same in his/her/their
authorized capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or the
entity upon behalf of which the person(s) acted,
executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Notary
Signature [Signature]

(Seal)



RECORDED: 10/24/2012

PATENT
REEL: 029185 FRAME: 0186

98 98

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO MAGALHÃES
DEL SIGUIENTE DOCUMENTO, ESCRITO ORIGINALMENTE EN INGLÉS.

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS LOS QUE LA PRESENTE VIEREN, SABED:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS
Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos

06 de diciembre del 2012

POR MEDIO DE LA PRESENTE SE CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO QUE FIGURA
EN ANEXO ES UNA COPIA FIEL TOMADA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA,
CORRESPONDIENTE A UN DOCUMENTO RADICADO EL 24 DE OCTUBRE DEL
2012.

Con autorización del
Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos

(Firmado)
T. LAWRENCE
Oficial de Registro

SELLO: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS.
DEPARTAMENTO DE COMERCIO

502106198 24/10/2012

CESIÓN DE PATENTE

Versión electrónica v1.1
Versión hoja de estilo v1.1

TIPO DE COMUNICACIÓN:	NUEVA CESIÓN
------------------------------	---------------------

NATURALEZA DE LA TRANSMISIÓN:	CESIÓN
--------------------------------------	---------------

DATOS DEL CEDENTE

Nombre	Fecha de ejecución
Jill McCoy	15/10/2012
Joseph F. Dwyer	05/10/2012
Ziping Yang	11/10/2012

DATOS DEL CESIONARIO

Nombre	Baxter International Inc.
Dirección:	One Baxter Parkway
Ciudad:	Deerfield
Estado/País:	ILLINOIS
Código postal:	60015

Nombre	Baxter Healthcare S.A.
Dirección:	Thurgauerstrasse 130
Ciudad:	Glattpark (Opfikon)
Estado/País:	SUIZA
Código postal:	8152

NÚMERO TOTAL DE PROPIEDADES: 1

Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61552270

INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA**Número de fax:** 4155760300*La correspondencia se enviará por Correo de los EE.UU. cuando el intento por fax no sea exitoso***Teléfono:** 4155760200**E-mail:** ncassell@kilpatricktownsend.com**Nombre de corresponsal:** Kilpatrick Townsend & Stockton LLP**Línea de dirección 1:** Two Embarcadero Center, 8th Floor**Línea de dirección 4:** San Francisco, CALIFORNIA 94111**NÚMERO DE EXPEDIENTE DE ABOGADO:** 92915-824546**NOMBRE DEL REMITENTE** Nathan S. Cassell**Anexos totales: 9**

source=92915-824546-assignment#page1.tif

source=92915-824546-assignment#page2.tif

source=92915-824546-assignment#page3.tif

source=92915-824546-assignment#page4.tif

source=92915-824546-assignment#page5.tif

source=92915-824546-assignment#page6.tif

source=92915-824546-assignment#page7.tif

source=92915-824546-assignment#page8.tif

source=92915-824546-assignment#page9.tif

PATENTE**CARRETE: 029185****MARCO: 0177**

Baxter**CESIÓN**
(Coinventores)

No. Serie US 61/552270 Presentado octubre 27 de 2011 No. Expediente de abogado 92915-824546

Por contraprestación válida y onerosa, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por la presente, cedemos a **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, una compañía de Delaware, cuyas oficinas principales se encuentran ubicadas en Deerfield, Illinois, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, y a **BAXTER HEALTHCARE S.A.**, una compañía de Suiza, cuyas oficinas principales se encuentran ubicadas en Zurich, Suiza, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios (en adelante conocidos de manera conjunta como el “cesionario”) la totalidad de los derechos, títulos e intereses en todo el mundo, en la medida no cedida antes al cesionario, sobre nuestra invención o mejoras a

COMPOSICIONES HEMOSTÁTICAS

y, vigente a partir de la fecha de presentación, sobre la(s) solicitud(es) de Cartas Patente para las mismas enumeradas arriba, ejecutada por cada uno de nosotros de manera individual, y toda y cualquier otra solicitud de patente en todos y cualquiera de los países en donde se hayan presentado o se presenten en lo sucesivo, ya sea de manera individual o en conjunto con otros, sobre dicha invención o mejoras, y sobre todas y cualquiera de las Cartas Patente de cualquier país que se obtengan sobre cualquiera de dichas solicitudes, y cualquier reemisión o prórroga de las mismas y cualquier solicitud que reivindique prioridad sobre las mismas, incluyendo cualquier solicitud en fase regional y nacional.

Por medio de la presente autorizamos y solicitamos a las oficinas de patentes de todo el mundo emitir a favor de dicho cesionario todas las patentes que puedan ser emitidas sobre dicha invención o mejoras. Por medio de la presente autorizamos y solicitamos a los letrados

representantes en dicha solicitud que incluyan en esta cesión la fecha, número de serie y número de expediente de dichas solicitudes una vez se conozcan oficialmente.

Garantizamos ser los titulares de los intereses cedidos por la presente y del derecho a realizar esta cesión; adicionalmente, garantizamos que no existen cesiones, licencias u otros derechos anteriores pendientes a favor de ninguna persona o entidad diferente al cesionario sobre los intereses cedidos por medio de la presente.

Por dichas consideraciones, por medio de la presente acordamos, a solicitud y a expensas de dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, ejecutar todas y cualquiera de las solicitudes divisionales, de continuación y renovación para dicha invención o mejoras, así como todo juramento, juramento suplementario o declaración jurada adicional en relación a las mismas, y cualquier solicitud para la reemisión o extensión de cualquier Carta Patente que pueda ser otorgada sobre dicha solicitud, incluyendo cualquier solicitud en etapa regional o nacional que reivindique prioridad sobre las mismas, que dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios consideren necesarias o convenientes, y, por dichas consideraciones, adicionalmente acordamos, a solicitud de dichos cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, en el caso de que dicha solicitud o cualquier continuación o división de la misma, o que las Cartas Patente emitidas a partir de las mismas, o cualquier reemisión o solicitud de reemisión de la misma se vea involucrada en interferencia, cooperar en la medida de nuestras capacidades con dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios en la preparación y ejecución de la declaración preliminar, y suministrar y aportar pruebas como soporte de la misma.

Adicionalmente acordamos realizar, a solicitud, todo y cualquier acto afirmativo, incluyendo mas no limitado a la ejecución de todos y cualquiera de los documentos que dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios consideren necesarios o convenientes para obtener Cartas Patente, y conferir todos los derechos transmitidos por la presente a dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, por medio de

lo cual dichas Cartas Patente serán de titularidad de y disfrutadas por dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios durante el tiempo por el cual sean otorgadas dichas Cartas Patente, de la misma manera que las tendríamos y disfrutaríamos nosotros si no hubiesen ocurrido la presente venta y cesión, y por dichas consideraciones, por medio de la presente también cedemos a dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, la totalidad de los derechos, títulos e intereses sobre dicha invención o las mejoras para todos y cualquiera de los países extranjeros, así como el derecho de prioridad para las solicitudes de patente y modelos de utilidad en todos los países que surjan en virtud de cualquier convención internacional para la protección de la propiedad industrial aplicable y/o cualquier legislación de prioridad interna de dichos países, y adicionalmente acordamos, a solicitud de dicho cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, ejecutar todos y cualquier documento cuya ejecución sea necesaria en relación a todas y cualquiera de las solicitudes de Cartas Patente extranjeras, incluyendo el procesamiento de las mismas, y ejecutar todo y cualquier documento necesario para conferir titularidad a dicho cesionario sobre dichas solicitudes y patentes extranjeras.

EN FE DE LO ANTERIOR, estampamos nuestra firma y sello.

Baxter

Hoja de firmas
(Coinventores)

No. Serie US 61/552270 Presentado octubre 27 de 2011 No. Expediente de abogado 92915-824546

COMPOSICIONES HEMOSTÁTICAS

Nombre del inventor: Jill MCCOY

Fecha: 15 de octubre de 2012

Firma: (Firma ilegible)

Estado de California

Condado de Santa Clara

El día _____ compareció personalmente ante mí, _____ (Notario Público), _____, a quien conozco personalmente (o quien comprobó ante mí con base en evidencia satisfactoria), como la persona cuyo nombre firma el presente instrumento, y quien reconoció ante mí haber ejecutado el mismo en su capacidad como persona autorizada, y que por medio de su firma del instrumento la persona o entidad en representación de la cual actuó ejecutó el mismo.

EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello oficial.

Firma del Notario _____

(Sello)

Estado de California, Condado de SANTA CLARA) ss. El día 15/10/2012 compareció personalmente ante mí, R. C. SINGH, Notario Público, Jill MCCOY, quien comprobó ante mí, con base en evidencia satisfactoria, ser la persona cuyo nombre firma el presente instrumento, y quien reconoció ante mí haber ejecutado el mismo en su capacidad como persona autorizada,

y que por medio de su firma del instrumento la persona o entidad en representación de la cual actuó ejecutó el mismo. Certifico SO PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y cierto. EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello oficial.

Sello en tinta: R. C. SINGH
Comisión # 1953520.
Notario Público – California.
Condado de Santa Clara.
Mi comisión vence el 21 de octubre de 2015

NOTA DEL TRADUCTOR: A continuación se encuentra texto de cesión coinventores idéntico al anterior con la siguiente firma:

Nombre del inventor: Joseph F. DWYER

Fecha: 05/10/12

Firma: (Firma ilegible)

Estado de Illinois

Condado de Lake

El día 5 de octubre de 2012 compareció personalmente ante mí, Marcia L. Harding (Notario Público), Joseph F. Dwyer, a quien conozco personalmente (o quien comprobó ante mí con base en evidencia satisfactoria), como la persona cuyo nombre firma el presente instrumento, y quien reconoció ante mí haber ejecutado el mismo en su capacidad como persona autorizada, y que por medio de su firma del instrumento la persona o entidad en representación de la cual actuó ejecutó el mismo.

EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello oficial.

Firma del Notario (firma ilegible)

(Sello)

SELLO OFICIAL
MARCIA L. HARDING
NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE ILLINOIS
MI COMISIÓN VENCE EL 28/06/14

NOTA DEL TRADUCTOR: A continuación se encuentra texto de cesión idéntico al anterior con la siguiente firma:

Nombre del inventor: Ziping YANG

Fecha: 11-10-12

Firma: (Firma ilegible)

Estado de Illinois

Condado de Lake

El día 11-10-12 compareció personalmente ante mí, Bonnie Jae Johnson (Notario Público), Ziping Yang, a quien conozco personalmente (o quien comprobó ante mí con base en evidencia satisfactoria), como la persona cuyo nombre firma el presente instrumento, y quien reconoció ante mí haber ejecutado el mismo en su capacidad como persona autorizada; y que por medio de su firma del instrumento la persona o entidad en representación de la cual actuó ejecutó el mismo.

EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello oficial.

Firma del Notario (Firma ilegible)

(Sello)

SELLO OFICIAL
BONNIE JAE JOHNSON
Notario Público – Estado de Illinois
Mi comisión vence el 21 de noviembre de 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

100



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0052390

Bogotá D.C., Mayo 19 de 2014 - 12:26:05

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	644037483	19/05/2014	7.767.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-114385-00000-0000

Fecha: 2014-05-27 16:55:45
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 106

Colo: 13936-841-062-3

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

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

Mayo 19 de 2014 - 12:26:08

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0053309

Bogotá D.C., Mayo 21 de 2014 - 12:01:04

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	45527	29/04/2014		116.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47577	06/05/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47578	06/05/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	52574	19/05/2014		31.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

5 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00 155.000.00

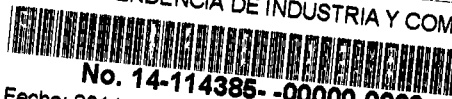
\$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-114385- -00000-0000

Fecha: 2014-05-27 16:55:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

0020: 13936- 844-062-3

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

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

Mayo 21 de 2014 - 12:01:04

 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 61/552,270 2011/10/27 US		(51) Int Cl: A61K 038/038 (71) Solicitante(s) BAXTER INTERNATIONAL INC Y BAXTER HEALTHCARE SA (72) Inventor(es) JILL MCCOY Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2014/05/27 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/10/25 No. de solicitud PCT/EP2012/071136		(87) Publicación internacional Fecha: 2013/05/02 N° publicación: WO 2013/060770 A1	
(54) Título: COMPOSICIONES HEMOSTÁTICAS			

Resumen:

La presente invención describe una composición hemostática que comprende una gelatina reticulada en forma de partículas adecuada para utilizarse en hemostasis, en donde la composición está presente en forma de pasta que contiene del 15.0 al 19.5% (p/p), preferentemente del 16.0 al 19.5% (p/p), del 16.5 al 19.5% (p/p), del 7.0 al 18.5% (p/p) o del 17.5 al 18.5% (p/p), más preferentemente del 16.5 al 19.0% (p/p) o del 16.8 al 7.8% (p/p), especialmente preferido del 16.5 al 17.5% (p/p), y en donde, la composición comprende un agente de mejoramiento de extrusión.


No. 14-114385- -00000-0000

Fecha: 2014-05-27 16:55:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

100 / 106

PATENTE DE INVENCION ☐ MODE

☐	Indicación que se solicita una pa
☐	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 ☐