

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG
(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum

30. Oktober 2014 (30.10.2014)



W I P O I P C T



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/173468 AI

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61B 17/22 (2006.01) A61L 24/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01) A61L 24/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/067438

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. August 2013 (22.08.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

13 164960.0 23. April 2013 (23.04.2013) EP

(71) Anmelder: **FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V.** [DE/DE]; Hansastraße 27 c, 80686 München (DE). **ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT FREIBURG** [DE/DE]; Fahnbergplatz, 79085 Freiburg (DE).

(72) Erfinder: **GRUNWALD, Ingo**; Ulmenweg 22, 28865 Lilienthal (DE). **RICHTER, Katharina**; Violenstrasse 19, 28195 Bremen (DE). **MIERNIK, Arkadiusz**; Starkenstrasse 2, 79104 Freiburg (DE). **SCHOENTHALER, Martin**; Harriet Straub Strasse 17, 79100 Freiburg (DE).

(74) Anwalt: **EISENFÜHR SPEISER PATENTANWÄLTE RECHTSANWÄLTE PARTGMBB**; Postfach 31 02 60, 80102 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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, 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, SA, 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz V)

(54) Title: KIT FOR PRODUCING A CROSSLINKED GEL FOR SURROUNDING URINARY CALCULI AND/OR FRAGMENTS THEREOF

(54) Bezeichnung : KIT ZUM HERSTELLEN EINES VERNETZTEN GELS ZUM UMSCHLIEßEN VON HARNSTEINEN UND/ODER HARNSTEINFRAGMENTEN

(57) Abstract: Described is a kit for producing a crosslinked gel for surrounding urinary calculi and/or fragments thereof, more particularly kidney stones and/or fragments thereof, comprising a composition (A) comprising one or more cationically crosslinkable polymers, and a composition (B) comprising one or more crosslinking agents for crosslinking the cationically crosslinkable polymer(s). The compositions (A) and/or (B) further comprise magnetizable particles, or the kit further comprises a composition (C) that comprises magnetizable particles. On contact between compositions (A) and (B) in a region of the urinary tract, more particularly the kidney, that contains urinary calculi and/or fragments thereof, more particularly kidney stones and/or fragments thereof, a crosslinked gel is formed that partly or fully surrounds the urinary calculi and/or fragments thereof, more particularly kidney stones and/or fragments thereof, and that comprises the magnetizable particles. The gel together with the urinary calculi and/or fragments thereof, more particularly kidney stones and/or fragments thereof, can then be removed from the body by using magnetic interactions.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Kit zum Herstellen eines vernetzten Gels zum Umschließen von Harnsteinen und/oder Harnsteinfragmenten, insbesondere Nierensteinen und/oder Nierensteinfragmenten, umfassend eine Zusammensetzung (A), enthaltend ein oder mehrere kationisch vernetzbare Polymere, und eine Zusammensetzung (B), enthaltend ein oder mehrere Vernetzungsmittel zum Vernetzen des bzw. der kationisch vernetzbaren Polymere, wobei die Zusammensetzung (A) und/oder die Zusammensetzung (B) zudem magnetisierbare Teilchen enthält, oder das Kit zudem eine Zusammensetzung (C) umfasst, die magnetisierbare Teilchen enthält. Bei Kontakt der Zusammensetzung (A) mit der Zusammensetzung (B) in einem Bereich des Harntrakts, insbesondere der Niere, der Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder Nierensteinfragmente, enthält, entsteht ein vernetztes Gel, das die Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder Nierensteinfragmente, teilweise oder vollständig umschließt und das die magnetisierbaren Teilchen enthält. Unter Ausnutzung magnetischer Wechselwirkungen kann anschließend das Gel mitsamt den Harnsteinen und/oder Harnsteinfragmenten, insbesondere Nierensteinen und/oder Nierensteinfragmenten aus dem Körper entfernt werden.



WO 2014/173468 A1

Kit zum Herstellen eines vernetzten Gels zum Umschließen von
Harnsteinen und/oder Harnsteinfragmenten

Die vorliegende Erfindung betrifft primär ein Kit zum Herstellen eines vernetzten Gels, insbesondere eines Klebstoffes, enthaltend magnetisierbare Teilchen zum teilweisen oder vollständigen Umschließen von Harnsteinen und/oder Harnsteinfragmenten, insbesondere Nierensteinen und/oder Nierensteinfragmenten, im Körper, insbesondere im Harntrakt.

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Kit, umfassend eine Zusammensetzung (A), enthaltend ein oder mehrere kationisch vernetzbare Polymere, und eine Zusammensetzung (B), enthaltend ein oder mehrere Vernetzungsmittel zum Vernetzen des bzw. der kationisch vernetzbaren Polymere, wobei die Zusammensetzung (A) und/oder die Zusammensetzung (B) zudem magnetisierbare Teilchen enthält oder das Kit zudem eine Zusammensetzung (C) umfasst, die magnetisierbare Teilchen enthält. Bei Kontakt der Zusammensetzung (A) mit der Zusammensetzung (B) in einem Bereich des Harntrakts, insbesondere der Niere, der Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder Nierensteinfragmente, enthält, entsteht ein vernetztes Gel, das die Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder

Nierensteinfragmente, teilweise oder vollständig umschließt und das die magnetisierbaren Teilchen enthält. Unter Ausnutzung magnetischer Wechselwirkungen kann das Gel mitsamt den Harnsteinen und/oder Harnsteinfragmenten, insbesondere Nierensteinen und/oder Nierensteinfragmenten, aus dem Körper, insbesondere dem Harntrakt, entfernt werden.

Weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung, insbesondere den Beispielen, sowie den beigefügten Patentansprüchen.

Harnsteine können sich in ableitenden Harnwegen bilden. Eine Harnabflussstörung (Obstruktion) führt zunächst zu starken, wehenartigen Schmerzen (sog. Nierenkolik). Unbehandelt können Harnsteine zu gravierenden gesundheitlichen Problemen führen (Verlust der Nierenfunktion, Entzündung) und den Patienten vital gefährden (Blutvergiftung (Sepsis) bei infizierter harnsteinbedingter Harntransportstörung). Aus epidemiologischer Sicht stellt das Harnsteinleiden eine der häufigsten Erkrankungen der Menschheit dar, deren Inzidenz in Deutschland im Jahr 2000 1,45 % betrug, was wiederum ca. 1.200.000 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht. Allein in Deutschland kann insgesamt von ca. 750.000 Behandlungsfällen pro Jahr ausgegangen werden. Die Zahl der Behandlungen zur Steinentfernung in Deutschland wird auf ca. 400.000/ Jahr, davon ca. die Hälfte für Behandlungen von Rezidivsteinen, geschätzt. Die genannten Zahlen lassen sich weltweit auf die millionenfache Durchführung solcher Behandlungen extrapolieren. Mit einer Summe von über 1,5 Milliarden Euro stellt die Harnsteinerkrankung also einen erheblichen Kostenfaktor im deutschen Gesundheitswesen dar.

Verlassen die Steine den Körper nicht auf natürlichem Wege oder bestehen medizinische Indikationen zur sofortigen Therapie, stellt die Endoskopie (minimal-invasive Spiegelungstechniken) neben der extrakorporalen Stoßwellenbehandlung (ESWL) den therapeutischen „Gold-Standard“ dar. Angesichts der zunehmenden Evidenz für schlechtere Ergebnisse der ESWL, werden endoskopische Verfahren bevorzugt angewendet. Es ist davon auszugehen, dass aktuell 60-70% aller Steinpapienten endoskopisch behandelt werden. Diese Tendenz ist steigend. Unter Zuhilfenahme endoskopischer Techniken werden Harnsteine vor

Ort zerkleinert und entfernt. Ein bisher ungelöstes Problem stellen kleine Restfragmente (<2mm) dar, die während der Behandlung nicht effektiv entfernt werden können. Verbliebene Nierensteinfragmente fungieren als „Kristallisationskeime“ aus denen sich zu 70% neue Steine entwickeln. Dies wiederum führt zu erneuten medizinischen Problemen und Behandlungsbedarf.

Etwa 30 Millionen Menschen in Europa leiden unter Nierensteinen (ca. 5% der Bevölkerung), und die Häufigkeit von Harnsteinerkrankungen in den industrialisierten Ländern zeigt eine ansteigende Tendenz. Besonders hoch (etwa 60%) ist das Risiko, nach Heilung wiederholt von Nierensteinen betroffen zu sein. Medizinische Komplikationen, die im Zusammenhang mit Nierensteinen auftreten können, sind Nierenfunktionsverlust und Infektionskomplikationen bis hin zur Blutvergiftung. Die entstehenden Belastungen für die Gesundheitssysteme sind gravierend.

Eine Möglichkeit, die Position oder Verteilung von Substanzen oder Objekten im Körper gezielt zu steuern, ist die Ausnutzung magnetischer Wechselwirkungen. Dazu müssen die Zielsubstanzen bzw. Zielobjekte entsprechend magnetisiert werden. Magnetische (Nano-)Partikel haben sich dazu bereits in verschiedenen biomedizinischen Anwendungen als geeignet erwiesen, da sie eine hohe Biokompatibilität aufweisen und mit verschiedenen funktionellen Gruppen modifiziert werden können. So werden magnetische Partikel beispielsweise verwendet, um Wirkstoffe im Körper an ihren gewünschten Wirkort zu transportieren. Therapeutische und diagnostische Substanzen können somit effizient eingesetzt werden, und Schäden durch eventuelle Nebenwirkungen in gesunden Geweben werden minimiert. US 2007/0231393 beschreibt in diesem Zusammenhang ein Verfahren, bei dem magnetische Wirkstoffträger-Partikel mittels eines äußeren magnetischen Feldes im Körper positioniert werden.

US 2009/0136594 beschäftigt sich mit einer Methode, biologische Partikel zu magnetisieren, indem sie mit magnetischen Partikeln in Kontakt gebracht werden, die so modifiziert sind, dass sie spezifisch an die biologischen Partikel binden können. Als eine mögliche Anwendung des beschriebenen Verfahrens können Nierensteine oder deren Fragmente magnetisiert werden, um sie mittels einer Vorrichtung, die solche Partikel magnetisch anzieht, aus dem Körper zu

entfernen. Um Kalzium-basierte Biomineralien (wie z.B. Nierensteine) spezifisch zu binden, werden die Partikel mit bestimmten Kalzium-bindenden Proteinen oder Proteinfragmenten modifiziert.

Größere Steine können in der Regel nicht durch einen minimal-invasiven Eingriff entfernt werden und müssen daher zunächst in kleinere Bruchstücke zertrümmert bzw. ganz oder zumindest teilweise aufgelöst werden. Eine Methode zur Behandlung von Nierensteinen durch gezieltes Auflösen der Ablagerungen unter Verwendung von quartären Ammoniumsalzen wird beispielsweise in US 5,244,913 beschrieben.

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung von Nierensteinen ohne vorhergehendes Zertrümmern wird in US 2006/0269512 angegeben. Hierbei wird die natürliche Peristaltik dazu ausgenutzt, einen Polymerpfropfen durch ein Lumen zu pressen, und dabei den Stein aus dem Lumen zu entfernen. Der Polymerpfropfen kann in situ durch Temperatur- oder pH-Änderung oder durch ionische Wechselwirkungen gebildet werden.

Bei der Lithotripsie werden Nierensteine durch extrakorporale Stoßwellen oder endoskopisch eingeführte Laser- oder Druckluftsonden zertrümmert. Dabei entstehen unterschiedlich große Bruchstücke, die entweder mit Hilfe von Fassinstrumenten entfernt oder ausgespült werden können. Ein bei der Lithotripsie auftretendes Problem ist, dass sich die Fragmente während des Zertrümmerns verteilen und dabei umgebendes Gewebe schädigen können oder in schwer zugängliche Regionen gelangen.

WO 2005/037062 betrifft eine Methode, mit der Nierensteine mit Hilfe eines Polymerpfropfens in einem bestimmten Bereich eingeschlossen (nicht umschlossen) werden, wodurch Gewebeschäden durch die entstehenden Fragmente während der Zertrümmerung weitgehend verhindert werden können. Gemäß WO 2005/037062 wird auf zumindest einer Seite eines Nierensteins eine gelbildende Flüssigkeit in das Lumen injiziert, beispielsweise ein thermosensitives Polymer, welches bei Körpertemperatur einen Gelpfropfen bildet. Das Polymer kommt dabei in der Regel nicht in Kontakt mit dem Nierenstein, dient aber dazu, die Effizienz der Lithotripsie zu erhöhen, indem es ein Verschieben des Nierensteins

verhindert, und das umgebende Gewebe vor Schädigung durch die Fragmentierung schützt.

Gemäß US 2008/0103481 wird ein biokompatibler Polymerpfropfen insbesondere dazu verwendet, um ein Rückwärtsverschieben von Nierensteinen oder Nierensteinfragmenten während der Lithotripsie zu verhindern und dadurch die Schädigung des umgebenden Gewebes zu minimieren.

Ein Ansatz um Objekte, wie beispielsweise Blutgerinnsel, unter Verwendung eines Klebstoffes aus dem Körper zu entfernen, wird in US 2008/0065012 angegeben. Der Klebstoff wird dabei auf einer Oberfläche verteilt und mit Hilfe eines Katheters in den Körper eingeführt. Wenn das Objekt an der Oberfläche angehaftet ist, wird der Katheter wieder herausgezogen und nimmt das Objekt mit.

Auf biologischen Makromolekülen basierende Klebstoffe und insbesondere gelbildende Polymer-Systeme finden in der Medizintechnik zunehmend Anwendungen. Dabei ist ihre hohe Biokompatibilität eines der wichtigsten Auswahlkriterien.

Thermosensitive oder ionisch polymerisierbare Polymere werden beispielsweise verwendet, um den Blutfluss aus verletzten Blutgefäßen zu stoppen. WO 2008/103891 gibt eine Methode an, bei der der Ausfluss von biologischen Flüssigkeiten aus Gewebe oder Gefäßen durch in situ Bildung eines Polymerpfropfens kontrolliert werden kann.

WO 010544 betrifft einen adhäsiven Proteinschaum und dessen Verwendung für chirurgische und therapeutische Anwendungen. Der Schaum besteht aus einer flüssigen Proteinmatrix und einem biokompatiblen Gas und dient dazu, verletztes Gewebe abzudecken bzw. zu schützen oder implantiertes Gewebe mit biologischem Gewebe zu verbinden.

WO 02/18448 beschreibt die pharmazeutische Verwendung von percarboxylierten Polysacchariden bei der Herstellung von Biomaterialien für chirurgische und biomedizinische Anwendungen. Solche Materialien sind besonders geeignet für den Einsatz im Körper, da sie als körpereigen erkannt werden und keine Immunabstoßungsreaktionen hervorrufen. Sie können daher als Beschichtung für Implantate verwendet werden.

Eine Methode zur Verkapselung von Nierengewebe in Kugeln aus biokompatiblen Polymeren wird in US 2009/016241 1 beschrieben. Ziel einer solchen Verkapselung ist es, Nierengewebs-Implantate zu erhalten, die einem Patienten, der unter einer Störung der Nierenfunktion leidet, injiziert werden können, um die Funktion der Niere zu unterstützen.

Kalziumalginat als biokompatibles Hyrdogel-Polymer zum Schließen von Schädelöffnungen nach einer Operation am offenen Gehirn wird in WO 2004/080343 offenbart.

Die Eignung von Polysaccharid-haltigen Polymeren für die Bindung biologisch aktiver Moleküle oder ganzer Zellen im Bereich der Organtransplantation und des künstlichen Gewebeersatzes wird in WO 1998/012228 beschrieben.

Alginat werden im medizinischen und kosmetischen Bereich auch als Füllstoffe für die Unterstützung von Haut und Muskeln verwendet. In US 2011/0097367 werden Anwendungen beschrieben, bei denen monolithische Alginat-Implantate durch Injektion einer reinen hochmolekularen Alginat-Lösung ins Gewebe und spontane Vernetzung in situ gebildet werden. Die Vernetzung erfolgt durch Ca^{2+} -Ionenbrücken ohne dass zusätzlich Vernetzungsmittel hinzugegeben werden müssen. Die beschriebenen Alginat-Implantate eignen sich für die Behandlung von Falten oder verschiedenen Krankheiten, bei denen die Muskelstruktur geschwächt ist.

In US 6,663,594 B2 wird ein Verfahren zur Immobilisation eines Objekts, beispielweise eines Nierensteins, im Körper beschrieben, bei dem eine gelbildende Flüssigkeit in den Körper injiziert wird. In Kontakt mit dem Objekt wird ein Gel gebildet, welches das Objekt zumindest teilweise erfasst und immobilisiert. Die Immobilisierung dient dazu, das Objekt anschließend fragmentieren zu können ohne eine Verteilung der Bruchstücke zu riskieren bzw. um das Objekt bzw. die Bruchstücke mit einem endoskopischen Werkzeug aus dem Körper zu entfernen. Dabei verhindert das Gel, dass das Objekt bzw. ein Bruchstück verrutscht und von dem Werkzeug nicht erfasst werden kann. Nach Entfernen des Objekts bzw. der Bruchstücke wird das Gel aufgelöst oder mittel eines endoskopischen Werkzeugs extrahiert. Nachteil dieser Methode ist, dass beim Zertrümmern der Nie-

rensteine das bereits abgebundene Gel zerstört werden kann und dadurch wieder Fragmente freigesetzt werden können, oder dass einzelne Fragmente aus dem Polymer austreten. Zudem ist die beschriebene Prozedur sehr aufwendig, da die Steine oder Stein-Fragmente einzeln erfasst und entfernt werden. Im Ergebnis bleiben mit relativ großer Wahrscheinlichkeit einzelne Steinfragmente zurück.

Ein Problem bei der Lithotripsie ist insbesondere das Auftreten mittelgroßer Steinfragmente (insbesondere < 2 mm), auch als „Gries“ bezeichnet, da diese Bruchstücke weder effizient gegriffen noch gespült werden können. Restfragmente dieser Größe rutschen durch die Maschen der Greifinstrumente (Fasszängchen oder -körbchen) und machen die Extraktion von Gries sehr zeitaufwändig und bei größeren Steinmassen praktisch undurchführbar. Bisher wurde noch keine Technologie erfolgreich etabliert, um die mittelgroßen und kleinen Steinfragmente vollständig zu entfernen. Das Zurückbleiben solcher Nierensteinfragmente führt jedoch in einem sehr hohen Prozentsatz der Fälle zur Bildung neuer Nierensteine, da die Bruchstücke bzw. Fragmente als „Kristallisationskeime“ fungieren.

Damit ein vollständiges Entfernen von Fragmenten jeglicher Größe sichergestellt werden kann, muss eine einfache Methode entwickelt werden, die dazu geeignet ist, idealerweise alle Bruchstücke zuverlässig zu erfassen. Hierbei sollten vorzugsweise die (zum Teil oben genannten) Probleme und Schwierigkeiten, die im Stand der Technik bekannte Verfahren mit sich bringen, vermieden werden.

Primäre Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Kit bereitzustellen, das dazu geeignet ist, insbesondere Harnsteinfragmente zuverlässig aus dem Körper extrahieren zu können, vorzugsweise mittels minimal-invasiven Verfahrens.

Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung sowie insbesondere den beigefügten Patentansprüchen.

Die primäre Aufgabe wird gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung gelöst durch ein Kit zum Herstellen eines vernetzten Gels, insbesondere eines Klebstoffs, zum teilweisen oder vollständigen Umschließen von Harnsteinfragmenten, insbesondere Nierensteinfragmenten, umfassend

- (a) eine Zusammensetzung (A), enthaltend ein oder mehrere kationisch vernetzbare Polymere,

und

- (b) eine Zusammensetzung (B), enthaltend ein oder mehrere Vernetzungsmittel zum Vernetzen des bzw. der kationisch vernetzbaren Polymere,

wobei

die Zusammensetzung (A) und/oder die Zusammensetzung (B) zudem magnetisierbare Teilchen enthält,

oder

das Kit zudem eine Zusammensetzung (C) umfasst, die magnetisierbare Teilchen enthält.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist unter einem Bereich des Harntrakts bzw. der Niere insbesondere das Nierenbeckenkelchsystem sowie die ableitenden Harnwege, Harnleiter, Blase oder Harnröhre zu verstehen.

Unter „Harnsteinfragmenten“ sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung Bruchstücke von Harnsteinen, insbesondere Nierensteinen, zu verstehen, die insbesondere durch Zertrümmerung von Harnsteinen (Lithotripsie) entstanden sind.

Durch ein erfindungsgemäßes Einbetten der Harnsteinfragmente und anschließende Extraktion des „Klebstoff-Verbunds“ können vorteilhafterweise Fragmente jeglicher Größe vollständig entfernt und damit einer erneuten Steinbildung vorgebeugt werden.

Die Polymere bzw. Polymer-Einheiten der Zusammensetzung (A) werden über ionische Wechselwirkungen (siehe Zusammensetzung (B)) vernetzt. Daher ist eine Vielzahl von Makromolekülen, die als Liganden ein- oder mehrwertiger

Kationen auftreten und Chelatkomplexe bilden können, für die erfindungsgemäße Anwendung geeignet. Dazu gehören insbesondere Hydrogele, biokompatible zuckerbasierte (z.B. modifizierte Cellulosen) oder proteinogene Klebstoffe oder fibrin- oder kollagenbasierte Systeme (besonders bevorzugte Polymere sind weiter unten beschrieben).

Beispielsweise polyphenolische Proteine sind in der Lage, über Quervernetzungen ihres Proteingerüsts durch eine Katecholoxidase abzubinden. In vitro können solche Quervernetzungen z.B. auch durch Metallionen erzielt werden. Denkbar ist auch die Verwendung von Hybridsystemen, die auf einer Kombination von synthetischen Polymeren mit phenolischen Aminosäuren beruhen. Die posttranslationale Aminosäure 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) ist beispielsweise auf Grund ihrer vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten mit verschiedenen funktionellen Gruppen zur Polymermodifikation besonders geeignet, und entsprechende Gelsysteme zeichnen sich durch verbesserte adhäsive und kohäsive Eigenschaften aus.

Als Vernetzungsmittel der Zusammensetzung (B) dienen vorzugsweise geeignete Kationen. Vorteilhafterweise handelt es sich dabei in der Regel um natürlich in physiologischen Systemen vorkommende Kationen. Es müssen vorteilhafterweise keine zusätzlichen (aggressiven) Reagenzien zugegeben werden, um die Vernetzung unter physiologischen Bedingungen in Gang zu setzen. Zudem entstehen vorteilhafterweise keine unerwünschten Nebenprodukte.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind solche Systeme, die unter physiologischen Bedingungen abbinden können. Um stabile Vernetzungen über Kationenbrücken auszubilden, ist es vorteilhaft, wenn die Polymere der Zusammensetzung (A) über funktionelle Gruppen (in ausreichender Anzahl) verfügen, die auch bei (leicht) saurem pH als negativ geladene Einheiten vorliegen. In manchen Systemen können beispielsweise der Vernetzungsgrad oder die Geschwindigkeit der Vernetzung über beeinflussbare Größen wie Konzentrationen oder pH-Werte der einzelnen Zusammensetzungen gesteuert werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführung enthält die Zusammensetzung (A) und/oder die Zusammensetzung (B) Chitosan. Bevorzugt enthält die Zusammensetzung (B) Chitosan.

Die Zusammensetzungen (A) und (B) können nacheinander oder gemeinsam eingebracht werden, wobei es bevorzugt ist, dass die Zusammensetzung (B) vor der Zusammensetzung (A) eingebracht wird, um eine geeignete Verteilung und vollständige Einbettung aller Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteinfragmente, vor Beginn bzw. bei der Vernetzung zu gewährleisten.

Das Abbinden erfolgt bevorzugt in einem Bereich des Harnstraks, insbesondere der Niere, in dem Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder Nierensteinfragmente, insbesondere von mittlerer Größe (vorzugsweise mit einem durchschnittlichen mittleren Durchmesser von 0.1 bis 4 mm, bevorzugt von 0.2 bis 3 mm, besonders bevorzugt von 0.5 bis 2 mm) vorliegen, damit diese vor Ort vollständig oder zumindest teilweise umschlossen werden. Das erfindungsgemäße vernetzte Gel bindet vorzugsweise unter physiologischen Bedingungen ab und weist eine ausreichende Stabilität und Flexibilität auf, um vorzugsweise in einem Stück aus dem Körper extrahiert zu werden. Das Gel-Steinfragment-Konglomerat bzw. die Gel-Steinfragment-Konglomerate weisen vorzugsweise einen Durchmesser von 4 mm oder kleiner auf.

Ein erfindungsgemäßes System kann zusätzlich weitere Komponenten enthalten. Beispielsweise können den Zusammensetzungen (A) und/oder (B) und/oder einer oder mehreren weiteren Zusammensetzungen eines erfindungsgemäßen Systems Substanzen, die die Gelbildung und/oder die Einbindung der Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteinfragmente, fördern, zugegeben werden. Solche Substanzen können z.B. Quervernetzer zur Erhöhung der Stabilität des Gels sein.

Gemäß einer bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung ist bzw. sind das bzw. ein, mehrere oder sämtliche kationisch vernetzbare Polymere der Zusammensetzung (A) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, insbesondere Polysacchariden mit deprotonierten oder deprotonierbaren funktionellen Gruppen, vorzugsweise Carboxy-Gruppen, bevorzugt Polysaccha-

riden aus der Gruppe der Polyuronide, besonders bevorzugt Polysacchariden aus der Gruppe der Alginat und Pektine.

Polysaccharide wie Alginat und Pektine sind für den Einsatz im Körper besonders geeignet, da sie keine inflammatorischen Reaktionen oder Immunabstoßung hervorrufen und ein geringes Risiko eines Gewebetraumas mit sich bringen. Zudem sind sie biologisch abbaubar und verfügen über zahlreiche Carbonsäuregruppen, die Chelatkomplexe mit mehrwertigen Kationen bilden können. Sie sind vorteilhafterweise dazu in der Lage, unter Wasser und bei physiologischen Temperaturen zu vernetzen und können leicht in Lösung gehandhabt werden. Die Vernetzung erfolgt zügig aber ohne dabei feine Nierenkanälchen oder die Endoskopieinstrumente zu verkleben. Die entstehenden Gele weisen eine ausreichende Stabilität und Flexibilität auf, um zusammen mit den Harnsteinfragmenten extrahiert werden zu können.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist bzw. sind das bzw. ein, mehrere oder sämtliche Vernetzungsmittel der Zusammensetzung (B) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus zwei- und dreiwertigen Kationen, vorzugsweise Eisen- und Kalzium-Ionen.

Eisen- und Kalziumionen sind in physiologischen Systemen natürlich vorkommende Kationen, die in Form von biologisch verträglichen Lösungen einfach verabreicht werden können. Sie haben eine geeignete Koordinationschemie und können stabile Chelatkomplexe zur Vernetzung ausbilden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung weist die Zusammensetzung (B) einen sauren pH-Wert auf, vorzugsweise einen pH im Bereich von 3,5 bis 4,5.

Bei einem pH im Bereich von 3,5 bis 4,5 liegen die Kationen der Zusammensetzung (B) frei in Lösung vor und stehen somit zur Komplexierung zur Verfügung. Vorteilhafterweise sind in diesem pH-Bereich aber die am Polysaccharid befindlichen Säuregruppen zu einem großen Teil deprotoniert, wodurch es zu einer effektiven Vernetzungsreaktion kommt. Wird im Bereich der zu entfernenden Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteinfragmente, eine gepufferte Lösung

(bei einem pH von ca. 4) vorgelegt, kommt es infolge des Einleitens der polysaccharidhaltigen Zusammensetzung (A) zu einer Herabsetzung der Löslichkeit (Koazervation). Der Prozess der Koazervation beansprucht eine gewisse Zeit, während der die Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteinfragmente, eingebettet werden. Vorteilhafterweise ist damit auch die Geschwindigkeit der Vernetzungsreaktion über den pH der verwendeten Zusammensetzungen steuerbar.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung sind die magnetisierbaren Teilchen ausgewählt aus Teilchen enthaltend oder bestehend aus ferromagnetische(n) Elemente(n) wie Eisen, Nickel und Kobalt sowie Legierungen wie AlNiCo, SmCo, $\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$, $\text{Ni}_{80}\text{Fe}_{20}$, NiFeCo und/oder deren Oxide wie Eisenoxidpartikel, insbesondere Eisenoxidnanopartikel aus Fe_3O_4 und/oder $\text{Y-Fe}_2\text{O}_3$.

Der Zusatz magnetisierbarer Teilchen eröffnet eine vorteilhafte Methode, den abgebundenen „Klebstoff-Verbund“ durch Ausnutzung der magnetischen Eigenschaften aus dem Körper zu entfernen. Beispielsweise kann eine Magnetangel oder insbesondere ein magnetisches Fangkörbchen verwendet werden, welches die Vorteile eines Ankers und eines herkömmlichen Fangkörbchens verbindet.

Eisenoxidpartikel haben sich in medizintechnischen und pharmazeutischen Anwendungen, z.B. als intravenös verabreichtes Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie oder zur Tumorthherapie, als geeignet erwiesen. Zur Erhöhung der Biokompatibilität und kolloidalen Stabilität sind solche Partikel meist umhüllt mit z.B. Dextranen, Polyvinylalkoholen, Dimercaptobornsteinsäure u.a..

Die Eisenoxidpartikel verleihen dem Klebstoff außerdem eine dunkle Färbung, was im Gegensatz zu dem unmodifizierten Gel, das nahezu farblos ist, eine einfachere Handhabung nach visuellen Aspekten ermöglicht.

Gemäß einer bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung beträgt die Gesamtmenge der magnetisierbaren Teilchen, bezogen auf das Gesamtgewicht der die magnetisierbaren Teilchen enthaltenden Zusammensetzung (A) bzw. (B)

bzw. (C), wenigstens 0.1 Gew.-% und liegt vorzugsweise im Bereich von 0.1 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 11 Gew.-%.

Um zu gewährleisten, dass das Gel umfassend die Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder Nierensteinfragmente, effizient durch Ausnutzung magnetischer Wechselwirkungen aus dem Körper entfernt werden kann, ist es notwendig, eine geeignete Menge an magnetisierbaren Teilchen im vernetzten Gel einzusetzen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung beträgt die Konzentration der in der Zusammensetzung (B) enthaltenen Vernetzungsmittel, bezogen auf das Gesamtvolumen der Zusammensetzung (B), wenigstens 0.1 mol/L und liegt vorzugsweise im Bereich von 0.1 bis 3 mol/L, besonders bevorzugt im Bereich von 0.1 bis 1 mol/L.

Die Menge der vorhandenen Vernetzungsmittel beeinflusst sowohl die Geschwindigkeit der Vernetzungsreaktion, als auch auf die Stabilität und Flexibilität des vernetzten Gels. Die in der oben beschriebenen, bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung angegebenen Mengen gewährleisten, dass möglichst schnell ein stabiles und flexibles Gel gebildet wird, welches gegebenenfalls in einem Stück aus dem Körper entfernt werden kann.

In einer weiteren bevorzugten Ausführung liegt die Gesamtmenge an in der Zusammensetzung (A) und/oder der Zusammensetzung (B) vorhandenem Chitosan zwischen 0.05 Gew.-% und 1 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung (A) bzw. (B).

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung enthält die Zusammensetzung (A), die Zusammensetzung (B), gegebenenfalls die Zusammensetzung (C) oder eine weitere, gegebenenfalls in dem Kit enthaltene Zusammensetzung (D) eine oder mehrere Substanzen zum Verbessern der Vernetzung des bzw. der kationisch vernetzbaren Polymere, insbesondere Quervernetzer. Dem Fachmann sind Verbindungen mit funktionellen Gruppen

bekannt, aus denen er solche auswählen kann, die geeignet sind die Vernetzung zu verbessern. Beispielsweise können Aminosäuren verwendet werden.

Eine Zugabe von Substanzen, die die Vernetzung des Gels verbessern, sorgt dafür, dass die Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder Nierensteinfragmente, sicher umschlossen werden und das Gel während dem Vorgang der Extraktion nicht reißt. Dadurch wird eine vollständige Entfernung aller Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder Nierensteinfragmente, in einem Extraktionsschritt ermöglicht.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung enthält die Zusammensetzung (A), die Zusammensetzung (B), gegebenenfalls die Zusammensetzung (C) oder eine weitere, gegebenenfalls in dem Kit enthaltene Zusammensetzung (D) oder (E) eine oder mehrere Substanzen zum Verbessern oder Ermöglichen der Ausbildung kovalenter Bindungen zwischen dem vernetzten Gel und den zu umschließenden Harnsteinen und/oder Harnsteinfragmenten, insbesondere Nierensteinen und/oder Nierensteinfragmenten.

Substanzen, die die Ausbildung kovalenter Bindungen zwischen dem vernetzten Gel und den zu umschließenden Harnsteinen und/oder Harnsteinfragmenten, insbesondere Nierensteinen und/oder Nierensteinfragmenten verbessern oder ermöglichen, gewährleisten, dass auch Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder Nierensteinfragmente, sicher erfasst und mit extrahiert werden, die unter Umständen nicht vollständig umschlossen wurden oder lediglich mit dem vernetzenden Gel in Kontakt gekommen sind. Eine vollständige Entfernung aller Harnsteine und/oder Harnsteinfragmente, insbesondere Nierensteine und/oder Nierensteinfragmente wird somit sichergestellt.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung enthält die Zusammensetzung (A), die Zusammensetzung (B), gegebenenfalls die Zusammensetzung (C) oder eine weitere, gegebenenfalls in dem Kit enthaltene Zusammensetzung (D), (E) oder (F) eine oder mehrere weitere Substanzen der folgenden Liste: Farbstoffe, Kontrastmittel, Konservierungsmittel und Stabilisatoren.

Der Zusatz von Farbstoffen und/oder Kontrastmitteln zu dem vernetzenden Gel-System kann die Handhabung des vernetzten Gels während dem Vorgang der Extraktion erheblich erleichtern. Das Gel kann dadurch im Körper zu jedem Zeitpunkt der Extraktion lokalisiert und visualisiert werden und die Vollständigkeit der Extraktion kann effizient überprüft werden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung enthält das Kit zudem eine Magnetangel, vorzugsweise ein magnetisches Fangkörbchen zum Entfernen eines magnetischen Harnstein-Gel-Verbunds.

Für die Magnetangel können beliebige magnetisierbare Materialien verwendet werden. Diese können für die Anwendung mit einer geeigneten Schicht, z.B. aus einem Polymer, ummantelt sein. Mögliche Formen einer Magnetangel umfassen z.B. einen Draht, der in Haken oder Schlaufen geformt sein kann, sowie Netze, Körbchen oder Zangen-förmige Anordnungen.

Eine Magnetangel, die geeignet ist auf endoskopischem Weg in den Körper eingeführt zu werden, ermöglicht eine schonende minimal-invasive Extraktion des Gels. Durch direkten Kontakt zwischen Gel und Angel, kommt es zu magnetischen Wechselwirkungen, die stark genug sind eine sichere Extraktion zu gewährleisten.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführung enthält das Kit zudem einen oder mehrere der Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Applikationskatheter, Spritze, Mischbecher, Mischspritze und Spülflüssigkeit. Das erfindungsgemäße Kit umfasst vorzugsweise die für die Anwendung im OP nötigen Bestandteile steril verpackt und einsatzfertig für die Behandlung eines Patienten. Die Zusammensetzung (C) kann mit der Zusammensetzung (A) oder (B) vor deren Applikation in einem Mischbecher, vorzugsweise in einer Mischspritze vermischt werden. Alternativ kann die Zusammensetzung (C) auch vor Beginn der Vernetzung separat direkt durch den Applikationskatheter injiziert werden. Der Applikationskatheter hat vorzugsweise eine Dicke von ca. 1 mm und lässt sich leicht durch den Arbeitskanal eines gebräuchlichen Endoskops einführen.

Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand ausgewählter Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1: Inhalt eines erfindungsgemäßen Kits:

Ein beispielhaftes erfindungsgemäßes Kit enthält folgende Bestandteile, steril verpackt und einsatzbereit:

- Zusammensetzung (A) : 10 ml_ einer 1g/1 00 ml_ Alginat-Lösung in Wasser
- Zusammensetzung (B): 10 ml_ einer wasserbasierten Chitosanlösung (0.32 Gew.-%, pH 6), mit ca. 15 Tropfen einer Oxalsäurelösung in Wasser (1M) sowie 1.5 ml_ einer wässrigen FeCl₃-Lösung (1 M)
- Zusammensetzung (C): 1 ml_ einer 4 bis 40 mM Eisen (0.35 bis 3.5 g pro Liter) enthaltenden Partikel-Suspension in Wasser oder in physiologischem Puffer (M. Geppert et al., Nanotechnology 22 (201 1) 145101).
- 1 Applikationskatheter
- 1 Spritze
- 1 Mischbecher oder Mischspritze
- 1 Magnetisches Fangkörbchen (aus PTFE-ummantelter Vanadium-Legierung).

Beispiel 2: Anwendung eines erfindungsgemäßen Kits:

Ein Zugang zum Harntraktlumen (z.B. zum Nierenbeckenkelchsystem) wird entweder ureterorenoskopisch (durch Harnröhre, Blase und Harnleiter) oder perkutan (durch Hautpunktion an der Flanke) geschaffen. Eine spezielle Schleuse (ggf. ein Metallschaft) mit einem Innendurchmesser von 3 bis 9 mm wird darin platziert. Über den vorgelegten Zugangsschaft wird ein Endoskop ins Harntraktlumen (z.B. ins Nierenbeckenkelchsystem) eingebracht, das Operationsgebiet inspiziert und der Harnstein bzw. die Harnsteine und visualisiert. Der Harnstein bzw. die Harnsteine werden mittels eines Holmium-Lasers zertrüm-

mert. Die großen und mittelgroßen Fragmente werden mit einem Steinfanginstrument entfernt. Die Zusammensetzungen (B) und (C) werden in einer Mischspritze gemischt. Anschließend wird ein Katheter über das Endoskopgerät (durch den Zugang) eingeführt und die Mischung der Zusammensetzungen (B) und (C) gemäß Beispiel 1 wird in den Bereich des Harntrakts (z.B. ins Nierenbeckenkelchsystem), der die Fragmente des bzw. der zertrümmerten Harnsteine(s) enthält, injiziert. Der Katheter wird mit 0.9 % NaCl-Lösung gespült und es wird die Zusammensetzung (A) gemäß Beispiel 1 appliziert, wodurch es über einen Zeitraum von ca. 1 min zur Gelbildung kommt. Dann wird ein Greifinstrument über das Operationsendoskop über den Zugangsschaft eingeführt. Mit dem magnetischen Fangkorbchen wird das gefestigte Gel in einem Stück oder in mehreren Teilen erfasst und durch Extraktion aus dem Körper entfernt.

Patentansprüche:

1. Kit zum Herstellen eines vernetzten Gels, insbesondere eines Klebstoffes, zum teilweisen oder vollständigen Umschließen von Harnsteinfragmenten, insbesondere Nierensteinfragmenten, umfassend
 - (a) eine Zusammensetzung (A), enthaltend ein oder mehrere kationisch vernetzbare Polymere,

und
 - (b) eine Zusammensetzung (B), enthaltend ein oder mehrere Vernetzungsmittel zum Vernetzen des bzw. der kationisch vernetzbaren Polymere,

wobei

die Zusammensetzung (A) und/oder die Zusammensetzung (B) zudem magnetisierbare Teilchen enthält,

oder

das Kit zudem eine Zusammensetzung (C) umfasst, die magnetisierbare Teilchen enthält.
2. Kit nach Anspruch 1, wobei das bzw. ein, mehrere oder sämtliche kationisch vernetzbare Polymere der Zusammensetzung (A) ausgewählt ist bzw. sind aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, insbesondere Polysacchariden mit deprotonierten oder deprotonierbaren funktionellen Gruppen, vorzugsweise Carboxy-Gruppen, bevorzugt Polysacchariden aus der Gruppe der Polyuronide, besonders bevorzugt Polysacchariden aus der Gruppe der Alginat und Pektine.
3. Kit nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das bzw. ein, mehrere oder sämtliche Vernetzungsmittel der Zusammensetzung (B) ausgewählt ist bzw. sind

aus der Gruppe bestehend aus zwei- und dreiwertigen Kationen, vorzugsweise Eisen- und Kalzium-Ionen.

4. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung (B) einen sauren pH-Wert aufweist, vorzugsweise einen pH im Bereich von 3,5 bis 4,5.
5. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die magnetisierbaren Teilchen ausgewählt sind aus Teilchen enthaltend oder bestehend aus ferromagnetische(n) Elemente(n) wie Eisen, Nickel und Kobalt sowie Legierungen wie AlNiCo, SmCo, Nd₂Fe₄B, Ni₈₀Fe₂₀, NiFeCo und/oder deren Oxide wie Eisenoxidpartikel, insbesondere Eisenoxidnanopartikel aus Fe₃O₄ und/oder Y-Fe₂O₃.
6. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Gesamtmenge der magnetisierbaren Teilchen, bezogen auf das Gesamtgewicht der die magnetisierbaren Teilchen enthaltenden Zusammensetzung (A) bzw. (B) bzw. (C), wenigstens 0.1 Gew.-% beträgt und vorzugsweise im Bereich von 0.1 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 11 Gew.-% liegt.
7. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Konzentration der in der Zusammensetzung (B) enthaltenen Vernetzungsmittel, bezogen auf das Gesamtvolumen der Zusammensetzung (B), wenigstens 0.1 mol/L beträgt und vorzugsweise im Bereich von 0.1 bis 3 mol/L, besonders bevorzugt im Bereich von 0.1 bis 1 mol/L liegt.
8. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung (A), die Zusammensetzung (B), gegebenenfalls die Zusammensetzung (C) oder eine weitere, gegebenenfalls in dem Kit enthaltene Zusammensetzung (D) eine oder mehrere Substanzen zum Verbessern der Vernetzung des bzw. der kationisch vernetzbaren Polymere, insbesondere Quervernetzer, vorzugsweise Aminosäuren, enthält.
9. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung (A), die Zusammensetzung (B), gegebenenfalls die Zusammensetzung (C) oder

eine weitere, gegebenenfalls in dem Kit enthaltene Zusammensetzung (D) oder (E) eine oder mehrere Substanzen zum Verbessern oder Ermöglichen der Ausbildung kovalenter Bindungen zwischen dem vernetzten Gel und den zu umschließenden Harnsteinfragmenten, insbesondere Nierensteinfragmenten, enthält.

10. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung (A), die Zusammensetzung (B), gegebenenfalls die Zusammensetzung (C) oder eine weitere, gegebenenfalls in dem Kit enthaltene Zusammensetzung (D), (E) oder (F) eine oder mehrere weitere Substanzen der folgenden Liste enthält: Farbstoffe, Kontrastmittel, Konservierungsmittel und Stabilisatoren.
11. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Kit zudem eine Magnetangel, vorzugsweise ein magnetisches Fangkörbchen, zum Entfernen eines magnetischen Harnstein-Gel-Verbunds enthält.
12. Kit nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Kit zudem einen oder mehrere der Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Applikationskatheter, Spritze, Mischbecher, Mischspritze und Spülflüssigkeit enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/067438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61B17/22 A61K47/36 A61L24/00 A61L24/04
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national Classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols)
 A61B A61K A61L

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal , WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	P.-E. LE RENARD ET AL. : "The in vivo Performance of magnetic particles loaded injectible, in situ gelling, carriers for the delivery of local hyperthermia", BIOMATERIALS, vol . 31, 2010, pages 691-705 , XP002712366,	1-9 , 12
Y	abstract page 692 - page 696	1-12
X	US 2012/108676 A1 (SMYTH HUGH D C [US] ET AL) 3 May 2012 (2012-05-03)	1-12
Y	paragraphs [0006] , [0047] , [0048] , [0049] , [0056] - [0060] , [0066] , [0067] , [0074] , [0094] , [0110] ; figure 4b Claims 1, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13	1-12
	----- -/- .	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general State of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 19 September 2013	Date of mailing of the international search report 11/10/2013
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Lamers , Wolfram
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/067438

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
Y	<p>wo 2009/070766 A2 (UNIV TEXAS [US] ; MCLEROY STACEY L [US] ; GNADE BRUCE E [US] ; CAEDDU JE) 4 June 2009 (2009-06-04) page 2, line 15 - page 3, line 29 page 5, line 21 - page 6, line 5 page 10, lines 13-29 page 11, lines 20-26 pages 13-14; table 1 page 19, line 10 - page 20, line 27 & us 2009/136594 A1 (MCLEROY STACEY L [US] ET AL) 28 May 2009 (2009-05-28) -----</p>	1-12
Y	<p>US 2002/119116 A1 (SAHATJIAN RONALD [US] ET AL) 29 August 2002 (2002-08-29) paragraphs [0002] , [0005] , [0007] , [0011] , [0016] , [0017] , [0018] , [0020] , [0027] , [0028] page 4, right-hand column, lines 23-25 page 5, left-hand column, lines 10-12 paragraphs [0055] , [0056] - [0058] , [0060] -----</p>	1-12
Y	<p>Y.K. TAN ET AL: "In Vitro Comparison of Prototype Magnetic Tool with Conventional Nitinol Basket for Ureteroscopic Retrieval of Stone Fragments Rendered Paramagnetic with Iron Oxide", THE JOURNAL OF UROLOGY, vol . 188, no. 2, August 2012 (2012-08) , pages 648-652 , XP002713247 , the whole document -----</p>	11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2013/067438
--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012108676	AI	NONE	
wo 2009070766	A2	US 2009136594 AI	28-05-2009
		WO 2009070766 A2	04-06-2009
US 2002119116	AI	AU 2002252121 B2	27-10 -2005
		CA 2439904 AI	06-09 -2002
		EP 1372492 AI	02-01 -2004
		JP 2004524898 A	19-08 -2004
		US 2002119116 AI	29-08 -2002
		US 2002120237 AI	29-08 -2002
		US 2003195464 AI	16-10 -2003
		US 2005053662 AI	10-03 -2005
		US 2007066933 AI	22-03 -2007
		US 2011245801 AI	06-10 -2011
		US 2012010595 AI	12- 01-2012
		US 2013150789 AI	13- 06-2013
		US 2013231676 AI	05- 09-2013
		wo 02067788 AI	06- 09- 2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61B17/22 A61K47/36 A61L24/00 A61L24/04 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61B A61K A61L		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal , WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	P.-E. LE RENARD ET AL. : "The in vivo Performance of magnetic particles loaded injectible, in situ gelling, carriers for the delivery of local hyperthermia", BIOMATERIALS, Bd. 31, 2010, Seiten 691-705 , XP002712366,	1-9 , 12
Y	Zusammenfassung Seite 692 - Seite 696	1-12
X	US 2012/108676 A1 (SMYTH HUGH D C [US] ET AL) 3. Mai 2012 (2012-05-03)	1-12
Y	Absätze [0006] , [0047] , [0048] , [0049] , [0056] - [0060] , [0066] , [0067] , [0074] , [0094] , [0110] ; Abbildung 4b Ansprüche 1, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13 ----- -/- .	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 19. September 2013		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 11/10/2013
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Lamers , Wolfram

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>wo 2009/070766 A2 (UNIV TEXAS [US] ; MCLEROY STACEY L [US] ; GNADE BRUCE E [US] ; CAEDDU JE) 4. Juni 2009 (2009-06-04) Seite 2, Zeile 15 - Seite 3, Zeile 29 Seite 5, Zeile 21 - Seite 6, Zeile 5 Seite 10, Zeilen 13-29 Seite 11, Zeilen 20-26 Seiten 13-14; Tabelle 1 Seite 19, Zeile 10 - Seite 20, Zeile 27 & us 2009/136594 A1 (MCLEROY STACEY L [US] ET AL) 28. Mai 2009 (2009-05-28)</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
Y	<p>US 2002/119116 A1 (SAHATJIAN RONALD [US] ET AL) 29. August 2002 (2002-08-29) Absätze [0002] , [0005] , [0007] , [0011] , [0016] , [0017] , [0018] , [0020] , [0027] , [0028] Seite 4, rechte Spalte, Zeilen 23-25 Seite 5, linke Spalte, Zeilen 10-12 Absätze [0055] , [0056] - [0058] , [0060]</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12
Y	<p>Y.K. TAN ET AL: "In Vitro Comparison of Prototype Magnetic Tool with Conventional Nitinol Basket for Ureteroscopic Retrieval of Stone Fragments Rendered Paramagnetic with Iron Oxide", THE JOURNAL OF UROLOGY, Bd. 188, Nr. 2, August 2012 (2012-08) , Seiten 648-652 , XP002713247 , das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/067438

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2012108676 AI	03-05-2012	KEINE	

WO 2009070766 A2	04-06-2009	US 2009136594 AI	28-05-2009
		WO 2009070766 A2	04-06-2009

US 2002119116 AI	29-08-2002	AU 2002252121 B2	27-10-2005
		CA 2439904 AI	06-09-2002
		EP 1372492 AI	02-01-2004
		JP 2004524898 A	19-08-2004
		US 2002119116 AI	29-08-2002
		US 2002120237 AI	29-08-2002
		US 2003195464 AI	16-10-2003
		US 2005053662 AI	10-03-2005
		US 2007066933 AI	22-03-2007
		US 2011245801 AI	06-10-2011
		US 2012010595 AI	12-01-2012
		US 2013150789 AI	13-06-2013
		US 2013231676 AI	05-09-2013
		WO 02067788 AI	06-09-2002
