



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 020 514**

⑮ Int. Cl.:

C08L 5/04 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 13/04 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)
C08J 3/075 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2022** PCT/EP2022/065643

⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2022** WO22258734

⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2022** E 22734244 (1)

⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2025** EP 4352152

⑮ Título: **Composición de múltiples componentes esterilizada para la eliminación de partículas**

⑩ Prioridad:

09.06.2021 DE 202021103106 U

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2025

⑯ Titular/es:

PURENUM GMBH (100.00%)
Fahrenheitstraße 1
28359 Bremen, DE

⑯ Inventor/es:

GRUNWALD, INGO y
STÖSSLEIN, SEBASTIAN

⑯ Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 3 020 514 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de múltiples componentes esterilizada para la eliminación de partículas

5 La presente invención se refiere a una composición de múltiples componentes formadora de gel esterilizada, que comprende un componente que contiene por lo menos un polímero reticulable y un componente que contiene por lo menos un agente de reticulación. Además, la presente invención se refiere a una composición de este tipo o a un gel de este tipo para la aplicación en un procedimiento para eliminar partículas no deseadas de un paciente, así como a un procedimiento para la producción de una composición de este tipo y a una composición que puede producirse o producida mediante un procedimiento de este tipo.

10 Aspectos adicionales de la presente invención o en su contexto, así como formas de realización preferidas, se describen a continuación así como en las reivindicaciones adjuntas.

15 La acumulación de productos de precipitación no deseados o deposiciones de diverso tipo es un problema que aparece con frecuencia en el cuerpo humano. Formas conocidas de esto son, entre otros, cálculos biliares o cálculos renales. Los cálculos biliares aparecen en aproximadamente del 10 al 15 % de la población adulta, estando afectados especialmente los países industrializados occidentales. Aproximadamente la mitad de la población alemana con una edad por encima de los 60 años presenta cálculos biliares. Mientras que los cálculos biliares permanecen a menudo de manera asintomática, sin embargo en algunos casos se producen cólicos con fuertes dolores, valores hepáticos elevados y síntomas de enfermedad generales hasta coloración amarillenta (ictericia).

20 25 Desde el punto de vista epidemiológico, la dolencia por cálculos renales representa una de las enfermedades más frecuentes de la humanidad, cuya incidencia en Alemania en el año 2000 ascendió al 1,45 %, lo que corresponde a su vez a aproximadamente 1.200.000 nuevos casos al año. Solo en Alemania puede partirse de un total de aproximadamente 750.000 casos de tratamiento al año. El número de tratamientos para la eliminación de cálculos en Alemania se estima en aproximadamente 400.000/año, de estos aproximadamente la mitad para tratamientos de cálculos recidivantes. Dichos números pueden extrapolarse a nivel mundial hasta la realización de millones de veces de tales tratamientos. Es decir, con una suma de más de 1500 millones de Euros, la enfermedad por cálculos renales representa un factor de coste considerable en la sanidad alemana. Los cálculos renales pueden causar igualmente fuertes dolores, desencadenar una nefritis, dañar los riñones o incluso conducir a un fallo renal agudo (por regla general unilateral).

30 35 Los motivos de ambas problemáticas son diversos y van desde una alimentación rica en grasas, poco sana, o una falta de líquidos o una falta de movimiento pasando por enfermedades tales como diabetes mellitus o gota hasta predisposición genética.

40 45 Con frecuencia, los cálculos biliares o renales no se detectan hasta en un estadio ya avanzado, por regla general cuando aparecen los primeros síntomas (más graves). En la mayoría de los casos, los cálculos generados son entonces ya demasiado grandes como para que estos puedan eliminarse mediante procedimientos mínimamente invasivos de una pieza del cuerpo. En este caso se destrozan los cálculos generados y se eliminan los fragmentos individuales de los mismos. En algunos casos se forman también varios cálculos, que igualmente tienen que eliminarse completamente.

50 55 60 65 Un procedimiento para el tratamiento de cálculos renales mediante una disolución dirigida de las deposiciones utilizando sales de amonio cuaternario se describe por ejemplo en el documento US 5.244.913.

No solo en el caso de cálculos biliares o renales o de cálculos adicionales en el cuerpo tienen que retirarse varias partículas no deseadas de un paciente. Así, también en otros casos, por ejemplo, en el caso de fracturas comminutas, en este caso astillas del propio hueso del cuerpo, o excoriaciones, en este caso por ejemplo cuerpos extraños tales como piedras, astillas de metal, plástico o madera o fragmentos de los mismos, deben eliminarse del paciente un gran número de partículas de la manera más completa posible.

Todos estos casos tienen en común que tienen que eliminarse un gran número de partículas de la manera menos complicada posible, pero al mismo tiempo también de la manera más completa posible, del paciente.

70 75 80 85 Si por ejemplo los cálculos biliares o renales no abandonan el cuerpo de un modo natural o no existen indicaciones médicas para la terapia inmediata, la endoscopia (técnicas de reflexión mínimamente invasivas) junto con el tratamiento con ondas de choque extracorpóreo (ESWL) representa el "estándar de oro" terapéutico. En vista de la creciente evidencia de peores resultados del ESWL, se aplican preferentemente procedimientos endoscópicos. Debe partirse de que actualmente el 60-70 % de todos los pacientes con cálculos se tratan endoscópicamente. Esta tendencia es creciente. Con ayuda de técnicas endoscópicas se desmenuzan *in situ* cálculos renales y se eliminan. Un problema no solucionado hasta la fecha lo representan en particular los fragmentos residuales pequeños (<2 mm), que no pueden eliminarse eficazmente durante el tratamiento. Los fragmentos de cálculo renal que quedan actúan como "gérmenes de cristalización" a partir de los que en un 70 % se desarrollan nuevos cálculos. Esto conduce a su vez a nuevos problemas médicos y a una demanda de tratamiento. Tales fragmentos

se denominaron anteriormente fragmentos residuales clínicamente irrelevantes (CIRF), habiéndose mostrado sin embargo claramente en los últimos años que estos sí son clínicamente relevantes.

- 5 En la litotricia, los cálculos renales se destrozan mediante ondas de choque extracorpóreas o sondas de láser o de aire comprimido introducidas endoscópicamente. A ese respecto se generan fragmentos de diferente tamaño, que o bien pueden eliminarse con ayuda de instrumentos de agarre o bien pueden eliminarse mediante lavado. Un problema que aparece en la litotricia es que los fragmentos pueden distribuirse durante el destrozo o pueden llegar a regiones difícilmente accesibles.
- 10 El documento WO 2005/037062 se refiere a un procedimiento, con el que se encierran (no se circundan) cálculos renales con ayuda de un injerto polimérico en una determinada región, con lo que pueden impedirse en su mayor parte daños tisulares debido a los fragmentos generados durante el destrozo. Según el documento WO 2005/037062, en por lo menos un lado de un cálculo renal se inyecta un líquido formador de gel en la luz, por ejemplo, un polímero termosensible, que a la temperatura corporal forman un injerto de gel. A ese respecto, el polímero por regla general no entra en contacto con el cálculo renal, pero sirve para aumentar la eficacia de la litotricia, al impedir un desplazamiento del cálculo renal y proteger el tejido circundante frente a un daño debido a la fragmentación. Una aplicación de este sistema se permite o se recomienda explícitamente solo fuera del riñón.
- 15 Un enfoque para eliminar del cuerpo objetos, tales como por ejemplo coágulos sanguíneos, utilizando un adhesivo, se indica en el documento US 2008/0065012. A ese respecto, el adhesivo se distribuye sobre una superficie y se introduce con ayuda de un catéter en el cuerpo. Cuando el objeto está adherido a la superficie, el catéter se extrae de nuevo y arrastra el objeto.
- 20 Los adhesivos a base de macromoléculas biológicas y en particular los sistemas poliméricos formadores de gel se aplican cada vez más en la técnica médica. A ese respecto, su alta biocompatibilidad es uno de los criterios de selección más importantes.
- 25 En el documento US 6.663.594 B2 se describe un procedimiento para la inmovilización de un objeto, por ejemplo, de un cálculo renal, en el cuerpo, en el que se inyecta un líquido formador de gel en el cuerpo. En contacto con el objeto se forma un gel, que captura e inmoviliza por lo menos parcialmente el objeto. La inmovilización sirve para poder fragmentar a continuación el objeto, sin arriesgarse a una distribución de los fragmentos o para eliminar del cuerpo el objeto o los fragmentos con una herramienta endoscópica. A ese respecto, el gel impide que el objeto o un fragmento se deslice y no pueda capturarse mediante la herramienta. Tras la eliminación del objeto o de los fragmentos se disuelve el gel o se extrae por medio de una herramienta endoscópica. Una desventaja de este procedimiento es que durante el destrozo de los cálculos renales puede destruirse el gel ya espesado y de ese modo pueden liberarse de nuevo fragmentos, o que fragmentos individuales pueden salir del polímero. Un agarre de los fragmentos en el gel no es posible con las herramientas de agarre convencionales. Además, el procedimiento descrito es muy complejo, dado que los cálculos o fragmentos de cálculo se agarran y se eliminan individualmente. Como resultado, con una probabilidad relativamente grande quedan atrás fragmentos de cálculo individuales.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Un problema en el caso de la litotricia es en particular la aparición de fragmentos de cálculo de tamaño medio (en particular < 2 mm), también denominados "arenilla", dado que estos fragmentos no pueden ni agarrarse eficazmente ni eliminarse mediante lavado. Los fragmentos residuales de este tamaño se deslizan a través de las mallas de los instrumentos de agarre (pinzas o cestitas de agarre) y hacen que la extracción de arenilla requiera mucho tiempo y prácticamente no pueda realizarse en el caso de masas de cálculo mayores. Sin embargo, que tales fragmentos de cálculo renal queden detrás conduce en un porcentaje muy alto de los casos a la formación de nuevos cálculos renales, dado que los fragmentos o trozos actúan como "gérmenes de cristalización".
- El documento WO 2014/173467 describe un sistema formador de gel, que comprende un componente que contiene uno o varios polímeros reticulables, un componente que contiene uno o varios agentes de reticulación y dado el caso un componente que contiene partículas magnetizables. El sistema formador de gel puede utilizarse para la eliminación de cálculos urinarios. A ese respecto el/los cálculo(s) urinario(s) se destroza(n). A continuación se mezclan el componente que contiene uno o varios agentes de reticulación y el componente que contiene partículas magnetizables y se inyectan por medio de un catéter a través de un aparato endoscópico en la región del tracto urinario, que contiene los fragmentos del o de los cálculo(s) urinario(s) destrozado(s). A continuación se añade el componente que contiene uno o varios polímeros reticulables, con lo que se forma un gel. A ese respecto, el gel solidificado circunda parcial o completamente los cálculos urinarios o los fragmentos de los mismos y puede eliminarse por medio de un instrumento de agarre a través del endoscopio quirúrgico junto con los cálculos urinarios o los fragmentos de los mismos.
- El documento WO 2014/173468 describe un kit o una composición de múltiples componentes que comprende un componente (A) que contiene uno o varios polímeros reticulables, preferentemente reticulables catiónicamente, y un componente (B), que contiene uno o varios agentes de reticulación para reticular el o los polímeros(s) reticulable(s) del componente (A).
- La inyección de componentes, que tras tener lugar el mezclado forman un gel, presenta con frecuencia la dificultad

de encontrar un equilibrio adecuado entre una viscosidad suficientemente alta, de modo que pueda formarse de manera especialmente fácil un gel, y una viscosidad suficientemente baja, de modo que el respectivo componente pueda inyectarse especialmente bien. El gel generado debe presentar además una solidez adecuada, para poder eliminarse de nuevo de manera especialmente fácil. Además, el tiempo entre el mezclado de los componentes debe ser suficientemente bajo, para poder realizar por ejemplo una intervención médica lo más rápidamente posible. Sin embargo, al mismo tiempo el tiempo tampoco puede ser demasiado corto, dado que de lo contrario posiblemente no tiene lugar un mezclado suficiente de los componentes y puede generarse un gel muy heterogéneo, o pueden generarse grumos durante la gelificación.

Una dificultad adicional consiste en que los componentes tienen que esterilizarse con frecuencia para la utilización médica. Tras haber tenido lugar la esterilización, los componentes o partes de los componentes presentan con frecuencia ya solo una función muy reducida, en particular para la gelificación. Lo mismo es válido también para el almacenamiento de los componentes. Así, en particular los polímeros reticulables de tales componentes se degradan durante la esterilización, con lo que su capacidad para la gelificación a continuación se reduce enormemente o incluso se pierde totalmente.

Por tanto, el objetivo primario de la presente invención era proporcionar una posibilidad en la que puedan eliminarse partículas de un paciente, y en la que puedan conseguirse las ventajas mencionadas anteriormente, o tantas de estas ventajas como sea posible, sin las desventajas expuestas, o con tan pocas de las desventajas como sea posible. En particular, el objetivo de la presente invención era proporcionar un agente esterilizado, mejorado, que fuera adecuado para poder extraer partículas de manera fiable del cuerpo.

El objetivo primario de la presente invención se alcanza mediante una composición de múltiples componentes formadora de gel esterilizada, preferentemente una composición de dos componentes, para la formación de un gel,

consistiendo la composición en o comprendiendo

el componente (A), que contiene

(i) uno o varios polímeros reticulables, preferentemente reticulables catiónicamente, siendo el o un polímero alginato de sodio,

(ii) agua,

(iii) NaCl en un intervalo comprendido entre el 0,3 y el 1,2 % en peso basado en el peso total del componente (A)

(iv) uno o varios tampones fosfato y

(v) opcionalmente: uno o varios colorantes

y

el componente (B), que contiene

(a) uno o varios agentes de reticulación para reticular el o los polímero(s) reticulable(s) en la parte (i) del componente (A), siendo preferentemente el o un agente de reticulación CaCl₂, y

(b) agua, así como

(c) opcionalmente: uno o varios colorantes.

Se prefiere que la parte (a) del componente (B) contenga CaCl₂.

Se prefiere que la parte (i) del componente (A) sea alginato de sodio y la parte (a) del componente (B) sea CaCl₂.

El alginato de sodio es especialmente adecuado como polímero reticulable para la utilización en el cuerpo, dado que no provoca ninguna reacción inflamatoria ni rechazo inmunitario y conlleva un riesgo reducido de trauma tisular. Además es biodegradable. La reticulación tiene lugar rápido, pero sin pegarse a ese respecto a estructuras tisulares finas del paciente o a los instrumentos endoscópicos. Los geles generados presentan una estabilidad y flexibilidad suficientes, para poder extraerse junto con las partículas.

Preferentemente, por lo menos el 40 %, preferentemente por lo menos el 50 %, preferentemente por lo menos el 60 %, preferentemente por lo menos el 70 %, preferentemente por lo menos el 75 %, preferentemente por lo menos el 80 %, preferentemente por lo menos el 85 %, preferentemente por lo menos el 90 %, preferentemente por lo

- menos el 95 %, preferentemente por lo menos el 96 %, preferentemente por lo menos el 97 %, preferentemente por lo menos el 98 %, preferentemente por lo menos el 99 % del alginato de sodio en el componente (A) presenta una masa molar de por lo menos 110.000 g/mol, preferentemente por lo menos 125.000 g/mol, preferentemente por lo menos 150.000 g/mol, preferentemente por lo menos 175.000 g/mol, preferentemente por lo menos 200.000 g/mol, preferentemente por lo menos 225.000 g/mol, preferentemente por lo menos 250.000 g/mol, preferentemente por lo menos 275.000 g/mol, preferentemente por lo menos 300.000 g/mol, preferentemente por lo menos 325.000 g/mol, preferentemente por lo menos 350.000 g/mol, preferentemente por lo menos 375.000 g/mol, preferentemente por lo menos 400.000 g/mol.
- 5 10 Preferentemente, por lo menos el 40 %, preferentemente por lo menos el 50 %, preferentemente por lo menos el 60 %, preferentemente por lo menos el 70 %, preferentemente por lo menos el 75 %, preferentemente por lo menos el 80 %, preferentemente por lo menos el 85 %, preferentemente por lo menos el 90 %, preferentemente por lo menos el 95 %, preferentemente por lo menos el 96 %, preferentemente por lo menos el 97 %, preferentemente por lo menos el 98 %, preferentemente por lo menos el 99 % del alginato de sodio en el componente (A) presenta una masa molar de como máximo 700.000 g/mol, preferentemente como máximo 600.000 g/mol, preferentemente como máximo 550.000 g/mol, preferentemente como máximo 500.000 g/mol, preferentemente como máximo 475.000 g/mol, preferentemente como máximo 450.000 g/mol, preferentemente como máximo 425.000 g/mol, preferentemente como máximo 400.000 g/mol, preferentemente como máximo 380.000 g/mol, preferentemente como máximo 360.000 g/mol, preferentemente como máximo 350.000 g/mol, preferentemente como máximo 340.000 g/mol, preferentemente como máximo 320.000 g/mol, preferentemente como máximo 300.000 g/mol, preferentemente como máximo 280.000 g/mol, preferentemente como máximo 260.000 g/mol, preferentemente como máximo 250.000 g/mol, preferentemente como máximo 240.000 g/mol, preferentemente como máximo 220.000 g/mol, preferentemente como máximo 200.000 g/mol.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- Cualquier combinación de la masa molar mínima y máxima descrita se divulga con esto para cualquier cantidad descrita en el alginato. Lo mismo es válido también para el caso en el que la masa molar mínima y la máxima sea válida para una cantidad diferente del alginato.
- El alginato, o alginato de sodio, es un polisacárido, que se compone de los dos ácidos urónicos ácido gulurónico (G) y ácido manurónico (M). En los alginatos, el porcentaje de G y el porcentaje de M en la molécula de alginato pueden variar enormemente. A ese respecto, el porcentaje de G determina el porcentaje de M, es decir, en el caso de que el porcentaje de G se encuentre al 75 %, entonces el porcentaje de M se encuentra al 25 %.
- Preferentemente, por lo menos el 40 %, preferentemente por lo menos el 50 %, preferentemente por lo menos el 60 %, preferentemente por lo menos el 70 %, preferentemente por lo menos el 75 %, preferentemente por lo menos el 80 %, preferentemente por lo menos el 85 %, preferentemente por lo menos el 90 %, preferentemente por lo menos el 95 %, preferentemente por lo menos el 96 %, preferentemente por lo menos el 97 %, preferentemente por lo menos el 98 %, preferentemente por lo menos el 99 % del alginato de sodio en el componente (A) presenta un porcentaje de G de por lo menos el 30 %, preferentemente por lo menos el 35 %, preferentemente por lo menos el 40 %, preferentemente por lo menos el 45 %, preferentemente por lo menos el 50 %, preferentemente por lo menos el 55 %, preferentemente por lo menos el 60 %, preferentemente por lo menos el 65 %, preferentemente por lo menos el 70 %, preferentemente por lo menos el 75 %, preferentemente por lo menos el 80 %, preferentemente por lo menos el 85 %, preferentemente por lo menos el 90 %, preferentemente por lo menos el 95 %.
- Preferentemente, por lo menos el 40 %, preferentemente por lo menos el 50 %, preferentemente por lo menos el 60 %, preferentemente por lo menos el 70 %, preferentemente por lo menos el 75 %, preferentemente por lo menos el 80 %, preferentemente por lo menos el 85 %, preferentemente por lo menos el 90 %, preferentemente por lo menos el 95 %, preferentemente por lo menos el 96 %, preferentemente por lo menos el 97 %, preferentemente por lo menos el 98 %, preferentemente por lo menos el 99 % del alginato de sodio en el componente (A) presenta un porcentaje de G de como máximo el 99 %, preferentemente como máximo el 98 %, preferentemente como máximo el 97 %, preferentemente como máximo el 96 %, preferentemente como máximo el 95 %, preferentemente como máximo el 90 %, preferentemente como máximo el 85 %, preferentemente como máximo el 80 %, preferentemente como máximo el 75 %, preferentemente como máximo el 70 %, preferentemente como máximo el 65 %.
- Cualquier combinación de los porcentajes de G mínimos y máximos descritos se divulga con esto para cualquier cantidad descrita en el alginato. Lo mismo es válido también para el caso en el que el porcentaje de G mínimo y el máximo sea válido para una cantidad diferente del alginato.
- Con esto se divultan igualmente todas las combinaciones de las masas molares mínimas y/o máximas descritas y de los porcentajes de G mínimos y/o máximos descritos en el alginato. Lo mismo es válido también para el caso en el que la masa molar mínima y/o máxima y/o el porcentaje de G mínimo y/o máximo sea válida/o para una cantidad diferente del alginato.
- El CaCl_2 proporciona en sistemas fisiológicos cationes que aparecen de manera natural, que pueden administrarse

fácilmente en forma de disoluciones biológicamente compatibles. Presentan una química de coordinación adecuada y pueden configurar complejos de quelato estables para la reticulación y por consiguiente para la gelificación.

5 El término "composición formadora de gel", tal como se utiliza en la presente memoria, debe entenderse preferentemente como que la composición no solo es adecuada para formar un gel, sino que mediante el mezclado de los componentes de la composición se genera también realmente un gel.

10 El gel que se genera mediante el mezclado de los componentes de la composición es preferentemente un hidrogel.

15 Se encontró sorprendentemente que el componente (A), tal como se describe en las composiciones según la invención, puede esterilizarse ventajosamente, de modo que el componente (A) tras haber tenido lugar el procedimiento de esterilización sea además funcional. Así pueden esterilizarse componentes individuales o los componentes individuales o la composición de múltiples componentes, para aplicarse en el campo médico, por ejemplo, invasivo o quirúrgico, en particular para introducirse en un paciente.

20 Mediante la combinación de NaCl y fosfato(s) en el componente (A), tal como se describe en las composiciones según la invención, se redujo significativamente la disminución de la gelificación tras la esterilización (véase el ejemplo 3). Sorprendentemente se encontró que, además de la presencia de fosfatos en el componente (A), también es importante la concentración de NaCl, para posibilitar ventajosamente la gelificación también tras haber tenido lugar la esterilización. Sorprendentemente, los fosfatos, así como el NaCl, tal como se describe en las composiciones según la invención, ejercen un efecto sinérgico sobre la conservación de la función tras la esterilización (véase el ejemplo 3).

25 Preferentemente, la cantidad de NaCl se encuentra en un intervalo comprendido entre el 0,3 y el 1,2 % en peso, de manera especialmente preferida en un intervalo comprendido entre el 0,4 y el 1,0 % en peso basado en el peso total del componente (A).

30 En el caso de que una o varias de las partes del componente (A), además de la parte (iii), deba contener NaCl, se recurre a todo el NaCl presente en el componente (A) para el cálculo del % en peso de NaCl. Si por ejemplo también el tampón fosfato en la parte (iv) del componente (A) contuviese NaCl, se recurre también al NaCl del tampón fosfato para el cálculo del % en peso del NaCl en el componente (iii).

35 El término "tampón fosfato" tal como se utiliza en la presente memoria describe una disolución tampón, que contiene uno o varios fosfatos, seleccionados en particular de entre el grupo que consiste en H_3PO_4 , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , así como sus sales, en particular sales de sodio y de potasio, y mezclas de los fosfatos y sus sales, en particular sales de sodio y de potasio. El término "disolución tampón" describe una mezcla de sustancias, cuyo valor de pH varía claramente mucho menos en el caso de la adición de un ácido o de una base, que lo que sería el caso en un sistema no tamponado. Preferentemente, el término "disolución tampón" describe una disolución acuosa.

40 Preferentemente, los términos "Na₂HPO₄" y "KH₂PO₄", tal como se utilizan en la presente memoria, incluyen también los hidratos de Na₂HPO₄ o KH₂PO₄. De manera especialmente preferible, el término "Na₂HPO₄" incluyen los hidratos Na₂HPO₄*12H₂O y Na₂HPO₄*2H₂O.

45 Preferentemente el uno o varios fosfatos en la disolución tampón se selecciona(n) de entre el grupo que consiste en Na₂HPO₄, en particular Na₂HPO₄*12H₂O, Na₂HPO₄*2H₂O, KH₂PO₄.

50 De manera especialmente preferible, el uno o varios fosfatos en la disolución tampón es/son Na₂HPO₄ y/o KH₂PO₄.

55 El componente (B) puede incluir además NaCl.

55 Se prefiere que en el componente (A) de una composición de múltiples componentes formadora de gel según la invención

60 esté presente alginato de sodio (parte (i)) en un intervalo comprendido entre el 0,5 y el 10 % en peso, preferentemente entre el 0,5 y el 7,5 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,5 y el 5 % en peso, más preferentemente entre el 0,5 y el 2,5 % en peso, más preferentemente entre el 0,5 y el 1,25 % en peso; de manera especialmente preferida entre el 0,75 y el 1,0 % en peso con respecto al peso de la parte (ii),

65 y/o

65 haya Na₂HPO₄ (parte (v)), siempre que esté presente, en un intervalo comprendido entre el 0,005 y el 0,3 % en peso, preferentemente entre el 0,01 y el 0,2 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,05 y el 0,1 % en peso con respecto al peso de la parte (ii),

5 y/o

5 haya KH_2PO_4 (parte (vi)), siempre que esté presente, en un intervalo comprendido entre el 0,001 y el 0,1 % en peso, preferentemente entre el 0,005 y el 0,05 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,0075 y el 0,025 % en peso con respecto al peso de la parte (ii).

10 Preferentemente, en el componente (A) de una composición de múltiples componentes formadora de gel según la invención hay entre el 0,001 y el 10 % en peso, preferentemente entre el 0,005 al 5 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,01 y el 1 % en peso, de manera muy especialmente preferida entre el 0,05 y el 0,5 % en peso de tampón fosfato, tal como se describe en la presente memoria, en cada caso con respecto al peso de la parte (iii).

15 Preferentemente, en el componente (A) de una composición de múltiples componentes formadora de gel según la invención hay entre el 0,0005 y el 0,1 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,00075 y el 0,05 % en peso, de manera muy especialmente preferida entre el 0,001 y el 0,01 % en peso de uno o varios fosfatos, tal como se describe en la presente memoria, en cada caso con respecto al peso de la parte (iii).

20 Adicional o alternativamente también se prefiere que en el componente (B) de una composición de múltiples componentes formadora de gel según la invención

25 haya NaCl (parte (d)), siempre que esté presente, en un intervalo comprendido entre el 0,05 y el 1,5 % en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 1,0 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,25 y el 0,75 con respecto al peso de la parte (b),

30 y/o

35 esté presente CaCl_2 (parte (a)) en un intervalo comprendido entre el 0,25 y el 5,0 % en peso, preferentemente entre el 0,75 y el 2,5 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 1,5 y el 2,0 % en peso con respecto al peso de la parte (b).

40 La cantidad de las partes presentes influye tanto en la velocidad de la reacción de reticulación como en la estabilidad y flexibilidad del gel reticulado. Las cantidades preferidas, descritas anteriormente, garantizan que se forme lo más rápidamente posible un gel estable y flexible, que dado el caso puede eliminarse de un trozo del cuerpo.

45 Sorprendentemente se encontró además que la composición de múltiples componentes formadora de gel según la invención presenta una durabilidad mayor. Esto posibilita un almacenamiento de los componentes individuales sin o con solo pérdidas reducidas de la función.

50 El término "esterilización" describe preferentemente un procedimiento, mediante el que se libera un material o un objeto de microorganismos, preferentemente de microorganismos vivos, y/o virus y/o priones y/o ácidos nucleicos, preferentemente plásmidos, o se reduce su número y/o se matan los microorganismos. Por microorganismos deben entenderse preferentemente también sus estadios de reposo (por ejemplo, esporas).

55 Adicional o alternativamente, el término "esterilización" comprende preferentemente un procedimiento, tras cuya realización no existen ni *Escherichia coli* vivas ni salmonelas vivas.

60 Preferentemente, el término "esterilización" describe un procedimiento, tras cuya realización el número total de microorganismos aerobios no supera un valor de 10^3 ufc/g (ufc: unidad formadora de colonia; en inglés: CFU: colony forming unit) y/o el número total de levaduras y hongos no supera un valor de 10^2 ufc/g, refiriéndose el peso (en gramos) a la mercancía o material que debe esterilizarse.

65 Preferentemente, el término "estéril" describe la ausencia de microorganismos vivos, ascendiendo el contenido residual de microorganismos vivos en una unidad de la mercancía de esterilización a como máximo 10^{-6} . Un contenido residual de como máximo 10^{-6} significa que en un millón de unidades tratadas de la misma manera de una mercancía de esterilización solo está contenido un microorganismo vivo.

70 El término "microorganismo vivo" describe preferentemente un microorganismo capaz de reproducirse.

75 Preferentemente, el término "estéril" describe adicional o alternativamente la ausencia de virus o viriones capaces de reproducirse, ascendiendo el contenido residual de virus o viriones capaces de reproducirse en una unidad de la mercancía de esterilización a como máximo 10^{-6} . Un contenido residual de como máximo 10^{-6} significa que en un millón de unidades tratadas de la misma manera de una mercancía de esterilización solo está contenido un virus o virión capaz de reproducirse.

80 Preferentemente, el término "estéril" describe adicional o alternativamente la ausencia de priones, preferentemente

priones funcionales, ascendiendo el contenido residual de priones, o priones funcionales, en una unidad de la mercancía de esterilización a como máximo 10^{-6} . Un contenido residual de como máximo 10^{-6} significa que en un millón de unidades tratadas de la misma manera de una mercancía de esterilización solo está contenido un prion, o prion funcional.

5 El término "prion funcional" describe preferentemente un prion, que puede variar la conformación de una proteína de tal manera que esta se vuelva igualmente un prion.

10 Preferentemente, el término "estéril" describe adicional o alternativamente la ausencia de ácidos nucleicos, preferentemente ácidos nucleicos funcionales, ascendiendo el contenido residual de ácidos nucleicos, o ácidos nucleicos funcionales, en una unidad de la mercancía de esterilización a como máximo 10^{-6} . Un contenido residual de como máximo 10^{-6} significa que en un millón de unidades tratadas de la misma manera de una mercancía de esterilización solo está contenida una molécula de ácido nucleico, o molécula de ácido nucleico funcional.

15 El término "molécula de ácido nucleico funcional" describe preferentemente una molécula de ácido nucleico, que todavía puede transcribirse y/o traducirse.

20 Preferentemente, el término "estéril" describe adicional o alternativamente un valor SAL de por lo menos 1×10^{-6} . El SAL de un procedimiento de esterilización se expresa como la probabilidad de supervivencia de microorganismos en un elemento de producto, después de que este haya pasado por el procedimiento. Un SAL de 10^{-6} por ejemplo indica una probabilidad de como máximo 1 elemento no estéril en 1×10^6 elementos esterilizados del producto final. El SAL de un procedimiento para un producto dado se establece mediante estudios de validación adecuados (fuente: Ph. Eur. 10. - 10.0/5.01.01.01.00).

25 Los posibles procedimientos de esterilización incluyen procedimientos con sustancias químicas, con ayuda de procedimientos físicos o combinaciones de los mismos. En particular, tales procedimientos pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en esterilización por vapor, esterilización por aire caliente, irradiación, esterilización por gas y filtración estéril.

30 En la esterilización por vapor se sustituye el aire en el interior del aparato de esterilización, preferentemente de un autoclave, por vapor de agua. Preferentemente, la mercancía que debe esterilizarse se lleva hasta una temperatura de por lo menos 121 °C, preferentemente en un intervalo comprendido entre 121 °C y 134 °C, preferentemente a una presión de por lo menos 2 bar, preferentemente en un intervalo comprendido entre 2 y 3 bar. Se prefiere además que la mercancía que debe esterilizarse se exponga a dichas condiciones durante por lo menos 5 minutos, preferentemente por lo menos 10 minutos, de manera especialmente preferida por lo menos 15 minutos, preferentemente un tiempo en el intervalo comprendido entre 5 y 25 minutos.

35 Preferentemente, la mercancía que debe esterilizarse se expone durante por lo menos 20 minutos a una temperatura de por lo menos 121 °C a por lo menos 2 bar de presión en el vapor de agua.

40 Preferentemente, la mercancía que debe esterilizarse se expone durante por lo menos 5 minutos a una temperatura de por lo menos 134 °C a por lo menos 3 bar de presión en el vapor de agua.

45 Preferentemente, el procedimiento de esterilización presenta un valor F_0 de por lo menos 8.

50 En la esterilización por aire caliente se expone la mercancía que debe esterilizarse preferentemente a una temperatura de por lo menos 160 °C, preferentemente por lo menos 170 °C, de manera especialmente preferida por lo menos 180 °C, en particular preferentemente por lo menos 220 °C. Preferentemente, la mercancía que debe esterilizarse se expone a la temperatura durante por lo menos 30 minutos, preferentemente por lo menos 60 minutos, de manera especialmente preferida por lo menos 120 minutos.

55 En la irradiación se expone la mercancía que debe esterilizarse a radiación ionizante. A ese respecto, la radiación ionizante se selecciona preferentemente de entre radiación UV, radiación X, radiación beta y radiación gamma. Preferentemente, la dosis de energía provocada por la radiación ionizante asciende a por lo menos 25 kGy.

60 En la esterilización por gas se expone la mercancía que debe esterilizarse a un gas, que mata por ejemplo los microorganismos. Se prefiere el gas óxido de etileno.

65 En la filtración estéril se filtra la mercancía que debe esterilizarse. Preferentemente se utiliza un filtro con un tamaño de poro de como máximo 0,25 µm, preferentemente como máximo 0,22 µm, de manera especialmente preferida como máximo 0,2 µm, en particular preferentemente como máximo 0,1 µm.

70 Preferentemente, en la filtración estéril tras la filtración se realiza una prueba del punto de burbuja para la comprobación de la calidad del filtro.

75 Ventajosamente, la esterilización de productos médicos tiene lugar en el envase final, dado que esta manera de

proceder posibilita una prueba más sencilla para un producto ofrecido, estéril, y ofrece un mantenimiento más sencillo de (todo el) procedimiento de producción.

5 Sorprendentemente se encontró también que la composición de múltiples componentes formadora de gel según la invención forma también en presencia de disoluciones acuosas, por ejemplo, de una solución salina fisiológica, un gel. En las composiciones o adhesivos ya conocidos este no es normalmente el caso o estas/estos no pueden formar en presencia de disoluciones acuosas un gel adecuado, que presenta una solidez suficiente.

10 Más preferentemente, el componente (A) y/o el componente (B) de una composición de múltiples componentes formadora de gel según la invención comprende o comprenden por lo menos un colorante. A ese respecto, se prefiere especialmente que el colorante sea fisiológicamente inocuo y por consiguiente pueda utilizarse sin problemas en la aplicación a/en un paciente.

15 En la eliminación de partículas no deseadas de un paciente se ha mostrado que un gel con color conlleva algunas ventajas. La cantidad exacta y la ubicación exacta del/de los componente(s) inyectado(s) puede controlarse así de manera precisa. También puede determinarse si la gelificación ya ha terminado y el gel formado puede encontrarse de nuevo fácilmente de manera endoscópica. Además puede establecerse si los respectivos componentes se arremolinan mediante la utilización de una disolución de lavado o de una dosificación demasiado intensa, con lo que los componentes dado el caso se diluirían tanto que no puede garantizarse una función debida.

20 20 Para aprovechar tales ventajas, Cloutier J, Cordeiro ER, Kamphuis GM, Villa L, Letendre J, de la Rosette JJ, Traxer O (2014) "The glueclot technique: a new technique description for small calyceal stone fragments removal" Urolithiasis 42 (5):441-444, describe utilizar sangre autóloga. Sin embargo, la formación de un coágulo de sangre a partir de sangre coagulada tarda claramente más que la formación de un gel solidificado a partir de los componentes tal como se describe en la presente memoria. Además, el reducido contraste de color entre la sangre y el tejido del paciente dificulta la aplicación. Además, el médico tratante desea ver los fragmentos de cálculo incrustados, como control del éxito de la intervención. Sin embargo, esto no es factible en el coágulo de sangre debido al fuerte color propio de la sangre. Sin embargo, una dilución de la sangre impediría la formación de un coágulo de sangre sólido o reduciría enormemente su solidez. Adicionalmente, la sangre propia no puede aplicarse con ayuda de un catéter fino de manera dirigida en la región de los fragmentos de cálculo por ejemplo en un cáliz renal distal (la sangre presenta una viscosidad demasiado alta para esto).

35 35 Además se prefiere que el o por lo menos uno del por lo menos un colorante presente un alto contraste con respecto al tejido del paciente, en el que se utiliza la composición de múltiples componentes. Así, se prefiere que el o por lo menos uno del por lo menos un colorante no cause una coloración roja o amarilla anaranjada.

40 40 Se prefiere además que el o por lo menos uno del por lo menos un colorante no cause una coloración negra o blanca. Esto posibilita un control del éxito todavía mejor, sobre si las partículas que deben eliminarse ya están circundadas por el gel o cuáles de las partículas ya están circundadas y dónde se necesita todavía un gel para la eliminación de las partículas.

45 50 También es especialmente ventajoso que el colorante no salga del gel solidificado y/o del o de un componente que contiene el colorante. En este caso no se da color a ningún tejido circundante del paciente y el colorante puede servir como indicador para el gel o el o un componente que contiene el colorante. Por tanto, es posible un control del éxito sobre si el gel solidificado se ha eliminado de nuevo completamente del paciente. Además, un componente con color puede dosificarse mejor en cuanto a la cantidad, así como a la ubicación real de la aplicación. También se minimiza la confusión del gel y del tejido del paciente y durante la eliminación posterior del gel solo se elimina el propio gel junto con las partículas circundadas por el mismo y no tejido (propio del cuerpo) del paciente, que no debe eliminarse. Por consiguiente, se minimizan lesiones involuntarias del tejido de paciente circundante.

55 60 Además se prefiere que el componente (A) y el componente (B) comprendan por lo menos un colorante y siendo el/los colorante(s) en el componente (A) distinto(s) del/de los colorante(s) en el componente (B). Esto ha resultado ser en particular ventajoso dado que así puede diferenciarse colorimétricamente entre los componentes (A) y (B). Además, así es posible preferente y ventajosamente establecer si los componentes (A) y (B) ya se han mezclado o se mezclaron, dado que mediante un mezclado de los dos componentes se genera preferentemente un color que se diferencia del color de los componentes con color (A) y/o (B).

65 70 La expresión "siendo el/los colorante(s) en el componente (A) distinto(s) del/de los colorante(s) en el componente (B)" debe entenderse que en el caso de varios colorantes en uno o ambos de los componentes (A) y (B) la combinación de colorantes de un componente no coincide con la combinación de colorantes o el colorante. En consecuencia, ambos componentes pueden contener el mismo colorante, siempre que por lo menos uno de los componentes contenga todavía otro colorante adicional.

75 80 En particular se prefiere que uno de los dos componentes (A) y (B) comprenda azul de dextrano. Se encontró sorprendentemente que en particular el azul de dextrano conlleva adicionalmente la ventaja de que este colorante no difunde fuera del gel y por tanto tampoco da color al tejido circundante, lo que es especialmente ventajoso

durante la eliminación del gel junto con partículas circundadas, pero sin una lesión del tejido circundante, así como durante el control de si el gel se ha eliminado completamente.

- 5 De manera especialmente preferible, uno de los dos componentes (A) y (B) comprende azul de dextrano y el otro de los dos componentes (A) y (B) riboflavina.
- 10 Preferentemente, en uno de los dos componentes (A) y (B) hay azul de dextrano en un intervalo comprendido entre el 0,01 y el 1,0 % en peso, preferentemente entre el 0,05 y el 0,75 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,1 y el 0,5 % en peso con respecto al peso de la parte (ii) o de la parte (b).
- 15 Adicional o alternativamente, en uno de los dos componentes (A) y (B) hay riboflavina en un intervalo comprendido entre el 0,0001 y el 0,05 % en peso, preferentemente entre el 0,0005 y el 0,01 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,001 y el 0,005 % en peso con respecto al peso de la parte (ii) o de la parte (b).
- 20 Esto es especialmente ventajoso, dado que así se consigue una coloración del gel, que presenta un alto contraste con respecto al tejido circundante del paciente. Al mismo tiempo, el azul de dextrano o la riboflavina posibilita en esta concentración un control del éxito especialmente bueno, tal como se describió anteriormente.
- 25 De manera especialmente preferible, el componente (A) y/o el componente (B) y/o un componente adicional (C), contenido dado el caso en la composición, presenta un valor de pH neutro, preferentemente un valor de pH en el intervalo comprendido entre 6,5 y 8,0, de manera especialmente preferida un valor de pH en el intervalo comprendido entre 7,0 y 7,5. Un valor de pH neutro ha demostrado en particular ser inocuo para el tejido corporal. Además, los componentes no o casi no se degradan ni se dañan durante una esterilización, por ejemplo, esterilización por vapor, esterilización en autoclave.
- 30 Una composición según la invención puede contener adicionalmente componentes adicionales. Por ejemplo, a los componentes (A) y/o (B) y/o uno o varios componentes adicionales de una composición según la invención se les pueden añadir sustancias, que fomentan la gelificación y/o la integración de las partículas. Tales sustancias pueden ser por ejemplo agentes de entrecruzamiento para aumentar la estabilidad del gel.
- 35 Por tanto, según la invención se prefiere que el componente (A), el componente (B) y/o un componente adicional (C), contenido dado el caso en la composición, contenga una o varias sustancias para mejorar la reticulación y/o la estabilidad del alginato de sodio, en particular agentes de entrecruzamiento, seleccionándose preferentemente una, varias o todas las sustancias de entre el grupo que consiste en aminoácidos, (bio)polímeros, polímeros de
- 40 azúcar, di- o multímeros sintéticos, prepolímeros de azúcar y prepolímeros sintéticos.
- 45 Una composición según la invención puede contener adicional o alternativamente componentes adicionales. Por ejemplo, a los componentes (A) y/o (B) y/o uno o varios componentes adicionales de una composición según la invención se les pueden añadir sustancias, que fomentan la gelificación y/o la integración de las partículas, así como la densidad.
- 50 Tales sustancias pueden ser por ejemplo sustancias para aumentar la densidad de los componentes del gel, en particular del polímero reticulable, preferentemente del alginato de sodio. Tales sustancias pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en (bio)polímeros, polímeros de azúcar, polímeros sintéticos, prepolímeros de azúcar, monómeros de azúcar, dímeros de azúcar tales como sacarosa o glucosa, prepolímeros sintéticos, copolímeros hidrófilos, epiclorhidrina (Ficoll ®) o glicerina.
- 55 Por tanto, según la invención se prefiere que el componente (A), el componente (B) y/o un componente adicional (C), contenido dado el caso en la composición, contenga una o varias sustancias para aumentar la densidad del polímero reticulable de la parte (i) del componente (A), preferentemente del alginato de sodio, seleccionándose preferentemente una, varias o todas las sustancias de entre el grupo que consiste en (bio)polímeros, polímeros de azúcar, polímeros sintéticos, prepolímeros de azúcar, monómeros de azúcar, dímeros de azúcar tales como sacarosa o glucosa, prepolímeros sintéticos, copolímeros hidrófilos, epiclorhidrina (Ficoll ®) o glicerina.
- 60 Preferentemente, el componente (A), el componente (B) y/o un componente adicional (C), contenido dado el caso en la composición, contiene una o varias sustancias para aumentar la densidad del polímero reticulable de la parte (i) del componente (A), preferentemente del alginato de sodio, tal como se describe en la presente memoria, en una cantidad comprendida entre el 1 y el 30 % en peso, preferentemente entre el 3 y el 20 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 5 y el 10 % en peso basado en el peso total del componente (A) o del componente (B) o del componente adicional (C), contenido dado el caso en la composición. Siempre que varios de los componentes en la composición contengan una o varias de tales sustancias, la cantidad para cada componente

se calcula de manera preferentemente individual.

5 Siempre que la o una de las sustancias para aumentar la densidad sea un polímero reticulable según la parte (i) del componente (A), para el cálculo del peso de la parte (i) del componente (A) o para el cálculo de datos, que se basan en el peso de la parte, se tiene en cuenta el polímero reticulable como parte de la parte (i) del componente (A).

10 Preferentemente, el término "sustancia para aumentar la densidad de los componentes del gel, en particular del polímero reticulable, preferentemente del alginato de sodio" no describe el polímero reticulable utilizado de la parte (i) del componente (A) de la composición según la invención.

Además, la presente invención se refiere a una composición según la invención, para su aplicación en un procedimiento para eliminar partículas no deseadas de un paciente.

15 15 A ese respecto, la eliminación mencionada anteriormente de partículas no deseadas representa un procedimiento quirúrgico invasivo. Una aplicación meramente cosmética no se ve afectada por esto. La eliminación de partículas no deseadas se realiza de manera dirigida, a ese respecto las partículas no deseadas se eliminan conscientemente del cuerpo.

20 20 Las partículas no deseadas pueden ser partículas de cualquier tipo, que desde el punto de vista médico tienen que o pueden eliminarse del cuerpo del paciente.

25 Preferentemente, las partículas son deposiciones, productos de precipitación, cuerpos extraños y/o fragmentos de los mismos y/o astillas de estructuras propias del cuerpo. Las deposiciones pueden ser en particular cálculos urinarios o cálculos renales. Por productos de precipitación deben entenderse partículas tales como por ejemplo cálculos biliares como producto de precipitación de la bilis o del páncreas o de las glándulas salivales. Los cuerpos extraños pueden ser por ejemplo fragmentos minerales, astillas de metal, de plástico o de manera, que llegan al cuerpo por ejemplo en el caso de lesiones tales como excoriaciones. El término "fragmentos de los mismos" se refiere a las formas de partícula mencionadas anteriormente y aclara que estas pueden desmenuzarse antes de o durante la eliminación en partes o fragmentos más pequeños. A este respecto, también es posible que mediante la aplicación solo se eliminan partes (fragmentos), mientras que los fragmentos restantes se eliminan en una etapa adicional o un procedimiento adicional. Las astillas de estructuras propias del cuerpo pueden generarse por ejemplo durante operaciones, tales como la introducción o la retirada de implantes, y por tanto pueden ser por ejemplo astillas de hueso o restos de fresado. Sin embargo, a estas pertenecen preferentemente también astillas de otras estructuras tales como por ejemplo tejido cartilaginoso o fragmentos tumorales, que se han generado por ejemplo durante una intervención quirúrgica anterior o una realizada al mismo tiempo. A ese respecto, el término astillas comprende estructuras de cualquier forma y tamaño.

30 40 Preferentemente, la eliminación de las partículas no deseadas tiene lugar como procedimiento que contiene las siguientes etapas:

- (i) proporcionar el componente esterilizado (A) y (B) y uno(s) componente(s) adicional(es) (siempre que esté(n) presente(s)),
- 45 (ii) introducir el componente (A) y (B) y componente(s) adicional(es) (siempre que esté(n) presente(s)) en el cuerpo del paciente en una región que contiene partículas que deben eliminarse,
50 en condiciones que en el caso del contacto del componente (A) con el componente (B) posibilitan una reticulación del alginato de sodio, de modo que se genere un gel reticulado, que circunda parcial o completamente las partículas que deben eliminarse,
- (iii) eliminar el gel reticulado junto con las partículas circundadas por el mismo de la región del cuerpo del paciente.

55 55 Los componentes (A), (B) y eventualmente otros componentes (siempre que estén presentes) pueden introducirse en la etapa (ii) al mismo tiempo o sucesivamente. Los componentes también pueden mezclarse antes de la introducción en el cuerpo. Componentes individuales también pueden mezclarse antes de la introducción en el cuerpo, mientras que otros componentes se ponen en contacto con uno o varios de otros componentes por primera vez en el cuerpo. Los componentes (A), (B) y eventualmente otros componentes (siempre que estén presentes) pueden introducirse también al mismo tiempo, pero de manera independiente, es decir en una forma separada entre sí, en el cuerpo.

60 Preferentemente, el procedimiento comprende la siguiente etapa adicional, que tiene lugar en el tiempo antes de la etapa (ii):

65 fragmentar una o varias partículas en la región del cuerpo del paciente, de modo que se generen dos o más,

preferentemente un gran número de fragmentos de la(s) partícula(s).

Si se realiza esta etapa, las partículas pueden estar ya como fragmentos, que mediante esta etapa se dividen entonces a su vez en fragmentos por su parte.

Preferentemente, el término "gran número de fragmentos" comprende por lo menos 5, preferentemente por lo menos 10, de manera especialmente preferida por lo menos 15, de manera muy especialmente preferida por lo menos 20 fragmentos. Si una partícula, que se fragmenta en esta etapa, está ya como fragmento, entonces el término "gran número de fragmentos de la(s) partícula(s)" se refiere a la partícula ya fragmentada y los fragmentos que se generan a partir de la misma.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una composición según la invención, que comprende o consiste en las etapas siguientes:

- 15 (i) proporcionar el componente (A), tal como se describe en la presente memoria,
- (ii) proporcionar el componente (B), tal como se describe en la presente memoria,
- (iii) opcionalmente: proporcionar un componente (C), tal como se describe en la presente memoria,
- 20 (iv) esterilizar el componente (A) proporcionado en las etapas anteriores y opcionalmente el componente (B) y/o el componente (C) (siempre que esté presente).

Lo que se ha mencionado anteriormente con respecto a las propiedades y ventajas del gel, de la composición de múltiples componentes formadora de gel, de los componentes o de las partes individuales de la composición de múltiples componentes formadora de gel es válido también correspondientemente para los componentes o las partes individuales en el procedimiento de producción. Así, por ejemplo, tal como ya se ha descrito anteriormente, los componentes (A) y/o (B) pueden contener por lo menos un colorante, tal como se ha descrito anteriormente. De manera especialmente preferible, el componente (A) puede incluir Na_2HPO_4 y/o KH_2PO_4 , tal como se ha descrito anteriormente. Alternativa o adicionalmente, el componente (B) puede incluir NaCl , tal como se ha descrito anteriormente.

Preferentemente, la esterilización en la etapa ii) del procedimiento según la invención se selecciona de entre el grupo que consiste en esterilización por vapor, esterilización por aire caliente, irradiación, esterilización por gas y filtración estéril.

Con respecto a la esterilización por aire caliente, la esterilización por vapor ofrece la ventaja de que esta puede utilizarse también en biomateriales y muchos plásticos, puesto que mediante la esterilización por vapor estos materiales no se destruyen (o solo en una medida reducida).

Con respecto a la irradiación, la esterilización por vapor ofrece la ventaja de que esta no destruye los biopolímeros - en comparación con la radiación de alta energía, tal como por ejemplo radiación gamma o beta - (o solo en una medida reducida). Sin embargo, para matar microorganismos se desea que se destruyan las biomoléculas que forman la base de los organismos vivos. En el caso de productos médicos, que contienen biomoléculas funcionales en forma de biopolímeros, una irradiación de alta energía conduce también a la pérdida drástica de función debido a una fragmentación de la cadena.

Con respecto a la esterilización por gas, la esterilización por vapor ofrece la ventaja de que también pueden esterilizarse ventajosamente productos médicos en el envase final. En el caso por ejemplo de la esterilización por gas con óxido de etileno este no entrará en contacto o solo apenas con la sustancia que debe esterilizarse, cuando esta debe esterilizarse en el envase final.

También con respecto a la filtración estéril, la esterilización por vapor ofrece la ventaja de que pueden esterilizarse ventajosamente productos médicos en el envase final. La filtración estéril no es la última etapa en la producción y el envasado de un producto médico y por consiguiente no representa un procedimiento terminal.

Preferentemente, la etapa (iv) del procedimiento según la invención contiene una etapa de la esterilización por vapor o consiste en la misma,

ascendiendo preferentemente la temperatura durante la esterilización por vapor a por lo menos 121 °C, encontrándose de manera especialmente preferida en un intervalo comprendido entre 121 °C y 134 °C,

ascendiendo preferentemente la presión durante la esterilización por vapor a por lo menos 2 bar, encontrándose de manera especialmente preferida en un intervalo comprendido entre 2 y 3 bar,

65 y ascendiendo preferentemente la duración de la esterilización por vapor a por lo menos 5 minutos,

encontrándose de manera especialmente preferida en un intervalo comprendido entre 5 y 25 minutos.

5 De manera especialmente preferible, la esterilización en la etapa iv) del procedimiento según la invención es una esterilización por vapor, preferentemente tal como se describe en la presente memoria, exponiéndose el/los componente(s) proporcionado(s) durante por lo menos 15 minutos, preferentemente por lo menos 20 minutos, a una temperatura de por lo menos 121 °C a por lo menos 2 bar de presión en el vapor de agua.

10 Se prefiere muy especialmente un procedimiento, en el que se proporciona un componente (A), tal como se describe en la presente memoria, comprendiendo el componente (A), preferentemente el tampón fosfato del componente (A), Na_2HPO_4 o KH_2PO_4 , o comprendiendo el componente (A), preferentemente el tampón fosfato del componente (A), Na_2HPO_4 y KH_2PO_4 .

15 Se prefiere más un procedimiento, en el que se proporciona un componente (A), tal como se describe en la presente memoria, comprendiendo el componente (A), preferentemente el tampón fosfato del componente (A), Na_2HPO_4 o KH_2PO_4 , o comprendiendo el componente (A), preferentemente el tampón fosfato del componente (A), Na_2HPO_4 y KH_2PO_4 , y siendo la esterilización en la etapa ii) del procedimiento según la invención una esterilización por vapor, preferentemente tal como se describe en la presente memoria, exponiéndose preferentemente el componente (A) y opcionalmente el componente (B) y/o el componente (C) (siempre que esté presente) durante por lo menos 15 minutos, preferentemente por lo menos 20 minutos, a una temperatura de por lo menos 121 °C a por lo menos 2 bar de presión en el vapor de agua.

20 Preferentemente, la esterilización en la etapa iv) del procedimiento según la invención, en particular el procedimiento descrito como preferido, presenta un valor F_0 de por lo menos 8, preferentemente por lo menos 10, de manera especialmente preferida por lo menos 15.

25 Se prefiere particularmente un procedimiento, en el que se proporciona un componente (A), tal como se describe en la presente memoria, comprendiendo el componente (A), preferentemente el tampón fosfato del componente (A), Na_2HPO_4 o KH_2PO_4 , o comprendiendo el componente (A), preferentemente el tampón fosfato del componente (A), Na_2HPO_4 y KH_2PO_4 , y siendo la esterilización en la etapa iv) del procedimiento según la invención una esterilización por vapor, exponiéndose preferentemente el componente (A) y opcionalmente el componente (B) y/o el componente (C) (siempre que esté presente) durante por lo menos 15 minutos, preferentemente por lo menos 20 minutos, a una temperatura de por lo menos 121 °C a por lo menos 2 bar de presión en el vapor de agua, presentando la esterilización en la etapa ii) un valor F_0 de por lo menos 8, preferentemente por lo menos 10, de manera especialmente preferida por lo menos 15.

30 35 Además, la presente invención se refiere a una composición según la invención, producida o que puede producirse mediante un procedimiento según la invención.

A continuación se explica más detalladamente la presente invención mediante ejemplos seleccionados.

40 Ejemplos

Ejemplo 1: producción de los componentes (A), (B) y (C)

45 Para la producción de un componente (A) a modo de ejemplo se disuelven 5 g de azul de dextrano y 4 g de alginato de sodio en 1 l de agua.

El alginato de sodio presenta una masa molar de 200.000 g/mol y un porcentaje de G del 55 %.

50 Para la producción de un componente (B) a modo de ejemplo se disuelven 10 g de cloruro de calcio dihidratado en 1 l de agua.

55 Para la producción de un componente (C) a modo de ejemplo se prepara una suspensión de partículas que contiene entre 4 y 40 mM de hierro (entre 0,35 y 3,5 g por litro) en agua o tampón fisiológico (M. Geppert *et al.*, Nanotechnology 22 (2011) 145101). Esta disolución se vierte en entre el 1 % y el 50 % a A o B.

Ejemplo 2: aplicación de un sistema formador de gel según la invención para la eliminación de cálculos urinarios

60 Un acceso a la luz del tracto urinario (por ejemplo, al sistema de cálices pélvicos renales) se crea o bien de manera ureterorenoscópica (a través de la uretra, la vejiga y el uréter) o bien de manera percutánea (a través de una punción cutánea en el flanco). Se coloca un manguito especial (dado el caso un tubo polimérico con porcentajes de metal) con un diámetro interno de entre 3 y 9 mm en la misma. A través del acceso dispuesto previamente se introduce un endoscopio en la luz del tracto urinario (por ejemplo, en el sistema de cálices pélvicos renales), se inspecciona la zona de la operación y se visualiza el cálculo urinario o los cálculos urinarios. El cálculo urinario o los cálculos urinarios se destrozan por ejemplo por medio de un láser de holmio. Los fragmentos grandes y de

tamaño medio se eliminan con un instrumento de captura de cálculos. A continuación se introduce un catéter a través del aparato endoscópico (a través del acceso) y se aplican hasta 3 ml, en particular entre 300 y 500 μ l, de un componente (A) según el ejemplo 1 en la región del tracto urinario (por ejemplo en el sistema de cálices pélvicos renales) de modo que A circunde o integre los cálculos o los fragmentos del o de los cálculos urinarios destrozados.

5 Después se aplican igualmente a través del catéter que se encuentra en el endoscopio hasta 9 ml de un componente (B) según el ejemplo 1 en la proximidad de B. No es necesario un mezclado activo de A con B. En el plazo de pocos segundo a un minuto se produce una gelificación.

10 El catéter puede lavarse con una disolución de NaCl al 0,9 % entre la aplicación de A y B. Entonces se introduce un instrumento de agarre a través del endoscopio quirúrgico a través del manguito de acceso. Con el instrumento de agarre se captura el gel solidificado en una pieza o en varias partes y se elimina del cuerpo mediante extracción.

Ejemplo 3: comparación de diferentes composiciones formadoras de gel antes de y tras la esterilización

15 Se proporcionaron las siguientes formulaciones, que contienen alginato de sodio:

	1 (comparación)	2 (comparación)	3 (según la invención)
Alginato de sodio	0,8 g	0,8 g	0,8 g
Agua	98,3 g	98,9 g	98,0 g
NaCl	0,9 g	--	0,9 g
PBS	--	0,3 g (que contienen 0,01 g de NaCl)	0,3 g (que contienen 0,01 g de NaCl)
pH	7,4	7,4	7,4
Total	100 g	100 g	100 g

Las formulaciones se esterilizaron en cada caso mediante esterilización por vapor durante 20 minutos a 121 °C.

20 Tal como se describió anteriormente, la esterilización por vapor conduce también a roturas en las cadenas de alginato de sodio, de modo que cadenas moleculares más largas se transforman en cadenas más cortas. Este desmenuzamiento de cadenas moleculares puede analizarse entre otros mediante la medición de la viscosidad. Para la medición de la viscosidad se describe en la bibliografía que con longitudes de cadena que se acortan disminuye también el valor de la viscosidad (indicada en la mayoría de los casos en la unidad mPa*s). La disminución de la longitud de cadena molecular va acompañada en la mayoría de los casos también de una pérdida de la funcionalidad.

25 Por tanto, se midió la viscosidad de las formulaciones antes de y tras la esterilización por vapor con ayuda de un viscosímetro a 25 °C.

30 Para ello se utilizó un viscosímetro DV2T de la empresa Brookfield-AMETEK con un husillo CPA-41Z, manteniéndose constante la temperatura con ayuda de un termostato de baño TC-550 de la empresa Brookfield-AMETEK. Igualmente se midió la capacidad de gelificación. Para ello se vertieron conjuntamente los respectivos componentes en una bandeja y en la zona de las superficies de contacto de los líquidos se extrajo con ayuda un elemento de agarre (por ejemplo, unas pinzas) un hilo de hidrogel, siempre que fuera posible.

35 Se obtuvieron los siguientes resultados para las formulaciones individuales:

	1 (comparación)	2 (comparación)	3 (según la invención)
Viscosidad antes de la esterilización [mPa*s]	157	123	135
Viscosidad tras la esterilización [mPa*s]	5	3	39
Viscosidad tras la esterilización [%]	3	2	29
Gelificación antes de la esterilización	sí	sí	sí
Gelificación tras la esterilización	no	no	sí

40 La viscosidad tras la esterilización [%] se calcula como cociente a partir de la viscosidad tras la esterilización [mPa*s] y la viscosidad antes de la esterilización [mPa*s].

45 La viscosidad de la formulación 3 según la invención estaba aumentada tras la esterilización en un factor de 7,8 con respecto a la formulación 1. En comparación con la formulación 2, la viscosidad tras la esterilización estaba aumentada incluso en un factor de 13. Una gelificación tras la esterilización solo fue posible en la formulación 3 según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición de múltiples componentes formadora de gel esterilizada, preferentemente composición de dos componentes, para la formación de un gel,

5 consistiendo la composición en o comprendiendo
el componente (A), que contiene

10 (i) uno o varios polímeros reticulables, preferentemente reticulables catiónicamente, siendo el o un polímero
alginato de sodio,

(ii) agua,

15 (iii) NaCl en un intervalo comprendido entre el 0,3 y el 1,2 % en peso sobre la base del peso total del
componente (A),

(iv) uno o varios tampones fosfato

20 y
el componente (B), que contiene

25 (a) uno o varios agentes de reticulación para reticular el o los polímero(s) reticulable(s) en la parte (i) del
componente (A), siendo preferentemente el o un agente de reticulación CaCl₂, y

(b) agua.

30 2. Composición formadora de gel esterilizada, según la reivindicación 1, en la que el tampón fosfato en el
componente (A) contiene uno o varios fosfatos, que se seleccionan de entre el grupo que consiste en H₃PO₄,
H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻, así como sus sales, preferentemente sales de sodio y de potasio, y mezclas de los fosfatos
y sus sales, preferentemente sales de sodio y de potasio.

35 3. Composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones anteriores,
en la que en el componente (A)

40 el alginato de sodio (parte (i)) está presente en un intervalo comprendido entre el 0,5 y el 10 % en peso,
preferentemente entre el 0,5 y el 7,5 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,5 y el 5 % en
peso, más preferentemente entre el 0,5 y el 2,5 % en peso, más preferentemente entre el 0,5 y el 1,25 % en
peso; de manera especialmente preferida entre el 0,75 y el 1,0 % en peso con respecto al peso de la parte (ii),

y/o

45 en la que en el componente (B)

50 CaCl₂ (parte (a)) está presente en un intervalo comprendido entre el 0,25 y el 5,0 % en peso, preferentemente
entre el 0,75 y el 2,5 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 1,5 y el 2,0 % en peso con respecto
al peso de la parte (b).

55 4. Composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el
componente (A) y/o el componente (B) comprende(n) por lo menos un colorante.

60 5. Composición formadora de gel esterilizada, según la reivindicación 4, en la que el componente (A) y el
componente (B) comprenden por lo menos un colorante y en la que el/los colorante(s) en el componente (A) es/son
distinto(s) del/de los colorante(s) en el componente (B).

65 6. Composición formadora de gel esterilizada, según la reivindicación 4 o 5, en la que uno de los dos componentes
(A) y (B) comprende azul de dextrano y/o en la que uno de los dos componentes (A) y (B) comprende riboflavina,

en la que preferentemente uno de los dos componentes (A) y (B) comprende azul de dextrano y el otro de los dos
componentes (A) y (B) comprende riboflavina.

7. Composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones 4 a 6,

en la que en uno de los dos componentes (A) y (B) hay azul de dextrano en un intervalo comprendido entre el

0,01 y el 1,0 % en peso, preferentemente entre el 0,05 y el 0,75 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,1 y el 0,5 % en peso con respecto al peso de la parte (ii) o de la parte (b), y/o

5 en la que en uno de los dos componentes (A) y (B) está presente riboflavina en un intervalo comprendido entre el 0,0001 y el 0,05 % en peso, preferentemente entre el 0,0005 y el 0,01 % en peso, de manera especialmente preferida entre el 0,001 y el 0,005 % en peso con respecto al peso de la parte (ii) o de la parte (b).

10 8. Composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente (A) y/o el componente (B) y/o un componente adicional (C), contenido dado el caso en la composición, presenta un valor de pH neutro, preferentemente un valor de pH en el intervalo comprendido entre 6,5 y 8, de manera especialmente preferida un valor de pH en el intervalo comprendido entre 7,0 y 7,5.

15 9. Composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones anteriores,

20 en la que el componente (A), el componente (B) y/o un componente adicional (C), contenido dado el caso en la composición, contiene una o varias sustancias para mejorar la reticulación y/o la estabilidad del alginato de sodio, en particular agentes de entrecruzamiento, en la que preferentemente una, varias o todas las sustancias se seleccionan de entre el grupo que consiste en aminoácidos, (bio)polímeros, polímeros de azúcar, di- o multímeros sintéticos, prepolímeros de azúcar y prepolímeros sintéticos,

25 y/o

en la que el componente (A), el componente (B) y/o un componente adicional (C), contenido dado el caso en la composición, contiene una o varias sustancias para aumentar la densidad del polímero reticulable de la parte (i) del componente (A), preferentemente del alginato de sodio, seleccionándose preferentemente una, varias o todas las sustancias de entre el grupo que consiste en (bio)polímeros, polímeros de azúcar, polímeros sintéticos, prepolímeros de azúcar, monómeros de azúcar, dímeros de azúcar tales como sacarosa o glucosa, prepolímeros sintéticos, copolímeros hidrófilos, epichlorhidrina o glicerina.

30 10. Composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones anteriores, para su aplicación en un procedimiento para eliminar partículas no deseadas de un paciente,

35 en la que preferentemente las partículas son deposiciones, productos de precipitación, cuerpos extraños y/o fragmentos de los mismos y/o astillas de estructuras propias del cuerpo.

40 11. Composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones anteriores, para su aplicación según la reivindicación 10, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:

(i) proporcionar los componentes esterilizados (A) y (B),

45 (ii) introducir el componente (A) y (B) en el cuerpo del paciente en una región que contiene partículas que deben eliminarse,

en condiciones que en el caso del contacto del componente (A) con el componente (B) posibilitan una reticulación del o de los polímeros reticulables, de modo que se genera un gel reticulado, que circunda parcial o completamente las partículas que deben eliminarse,

50 (iii) eliminar el gel reticulado junto con las partículas circundadas por el mismo de la región del cuerpo del paciente.

55 12. Composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones anteriores, para su aplicación según la reivindicación 10 u 11,

en la que el procedimiento comprende la siguiente etapa adicional, que tiene lugar en el tiempo antes de la etapa (ii):

fragmentar una o varias partículas en la región del cuerpo del paciente, de modo que se generen dos o más, preferentemente un gran número de fragmentos de la(s) partícula(s).

60 13. Procedimiento para la producción de una composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende o consiste en las etapas siguientes:

(i) proporcionar el componente (A), tal como se define en una de las reivindicaciones anteriores,

65 (ii) proporcionar el componente (B), tal como se define en una de las reivindicaciones anteriores,

- (iii) opcionalmente: proporcionar un componente (C), tal como se define en la reivindicación 9,
- (iv) esterilizar el componente (A) proporcionado en las etapas anteriores y opcionalmente el componente (B) y/o el componente (C).
- 5 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la etapa (iv) contiene una etapa de esterilización por vapor o consiste en la misma,
- 10 en el que preferentemente la temperatura durante la esterilización por vapor asciende a por lo menos 121 °C, de manera especialmente preferida se encuentra en un intervalo comprendido entre 121 °C y 134 °C,
- en el que preferentemente la presión durante la esterilización por vapor asciende a por lo menos 2 bar, de manera especialmente preferida se encuentra en un intervalo comprendido entre 2 y 3 bar,
- 15 y en el que preferentemente la duración de la esterilización por vapor asciende a por lo menos 5 minutos, de manera especialmente preferida se encuentra en un intervalo comprendido entre 5 y 25 minutos.
15. Composición formadora de gel esterilizada, según una de las reivindicaciones 1 a 12, producida o que puede producirse mediante un procedimiento según la reivindicación 14.