

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 529 130**

(51) Int. Cl.:

A61B 17/22 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2006 E 12193441 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2601972**

(54) Título: **Terapia no litotípsica de cálculos renales**

(30) Prioridad:

02.05.2005 US 676757 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2015

(73) Titular/es:

GENZYME CORPORATION (50.0%)
500 Kendall Street
Cambridge MA 02142 , US y
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION (50.0%)

(72) Inventor/es:

MCDOUGAL, W., SCOTT;
SAACO, DIANNE, E.;
SCHWARZ, ALEXANDER y
VOGEL, JEAN-MARIE

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 529 130 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

Terapia no litotípsica de cálculos renales

Antecedentes de la invención

- 5 La litiasis es una dolencia humana común caracterizada por cálculos o "piedras" formados dentro de un conducto del cuerpo humano. Aun cuando las piedras se han documentado en casi todos los conductos del cuerpo, los cálculos renales (nephrolitiasis) y cálculos biliares (colelitiasis) siguen siendo las más comunes. Independientemente de su ubicación, sin embargo, una piedra es típicamente una masa extremadamente dura e inflexible que bloquea el conducto (p. ej., lumen) en el que se presenta.
- 10 Cálculos o piedras en el tracto urinario o en los riñones surgen, habitualmente, debido a la ruptura de un delicado equilibrio en el cuerpo. Específicamente, los riñones deben conservar el agua para que funcionen, pero deben excretar materiales que tienen una baja solubilidad. Estos requisitos opuestos deben equilibrarse durante la adaptación a la dieta, el clima y la actividad. El problema se mitiga en cierta medida, ya que la orina contiene sustancias que inhiben la cristalización de los minerales formadores de cálculos. Sin embargo, cuando la orina se sobresatura con materiales insolubles, debido a que las tasas de excreción son excesivas y/o debido a que la conservación del agua es extrema, se forman cristales y éstos puede crecer y agregarse para formar una piedra.
- 15 A pesar de que pequeños cristales son anulados fácilmente a partir del riñón por la orina, las piedras más grandes son desplazadas con frecuencia del riñón y penetran en el uréter u obstruyen la unión urétero-pélvica, provocando obstrucción y dolor. A pesar de que algunas piedras pueden atravesar, en última instancia, el uréter, su paso produce típicamente dolor y sangrado. Habitualmente, el dolor es tan fuerte que se necesitan fármacos narcóticos para su control.
- 20 La eliminación de piedras de los riñones o el tracto urinario puede efectuarse por medios médicos, mecánicos o quirúrgicos. Una estrategia quirúrgica bien conocida implica hacer pasar una cesta flexible de una forma retrógrada de manera ascendente hacia el uréter desde la vejiga, y utilizar la cesta para capturar las piedras. Sin embargo, las cestas requieren una eliminación posterior a la captura y sólo funcionan bien para piedras de tamaño medio. La cirugía también se ha utilizado para eliminar cálculos renales, especialmente las denominadas piedras en cuerno de ciervo que se incrustan en el uréter.
- 25 Otra técnica quirúrgica, la litotripsia ultrasónica percutánea, requiere el paso de un instrumento similar a un cistoscopio rígido en la pelvis renal a través de una pequeña incisión en el flanco, tras lo cual las piedras se rompen mediante un transductor de ultrasonidos pequeño y luego se retira directamente. Otra técnica quirúrgica es la litotripsia con láser a través de un ureteroscopio. Todos estos procesos, que pueden ser bastante dolorosos, son complejos y caros, y no siempre resultan en una eliminación completa de las piedras y fragmentos. Una técnica no invasiva, conocida como la litotripsia extracorpórea, implica la transmisión de ondas de choque de alta intensidad desde el exterior del cuerpo para fragmentar las piedras dentro del cuerpo. Los fragmentos de cálculos resultantes se anularán con la orina.
- 30 35 También se han utilizado estents para descomprimir obstrucciones en el uréter, asegurando que la orina drene desde el riñón a la vejiga. Se reconoció que la colocación de un estent dentro del uréter podría ayudar a pequeñas piedras y fragmentos de piedras a transitar por el uréter. En un procedimiento típico que implica un estent, un alambre de guía se pasa a través del uréter hasta la pelvis renal. Un estent hueco, flexible y cilíndrico se hace avanzar entonces con un empujador por encima del alambre guía. El alambre guía y el empujador se extraen luego del estent y el cuerpo, dejando un lumen abierto para que la orina pase a su través. Sin embargo, debido a que el lumen definido por el estent cilíndrico es incluso más pequeño que el propio uréter, se impide que todo, a excepción de las piedras más pequeñas y los lodos, pasa a su través. En muchos casos, fragmentos de piedra bloquean a menudo el pasaje abierto del estent.
- 40 45 45 El documento WO 2005/037062 describe un proceso de litotripsia caracterizado por inyectar aguas arriba un polímero termosensible sin contactar con los cálculos, formando un tapón, dirigiendo energía a los cálculos provocando la fragmentación de los cálculos y disolviendo el tapón de polímero.

Sumario de la invención

- 50 Un aspecto de la presente invención proporciona una estrategia para el tratamiento de la litiasis. En una realización, la presente invención proporciona un método para utilizar la peristalsis para forzar a un tapón de polímero a pasar a través de un lumen de un mamífero, eliminando de este modo cualesquiera cálculos y/o fragmentos de cálculos

5 presentes en el lumen. En una realización, este método se utiliza como una alternativa a la litotripsia convencional. En otra realización, este método se utiliza posteriormente a la litotripsia, eliminando todos los fragmentos pequeños que resultan de tales procesos. En determinadas realizaciones, el tapón de polímero se genera *in situ* por uno o más fenómenos físicos, tales como temperatura, cambio de pH y/o interacciones iónicas. En determinadas realizaciones, el tapón de polímero se disuelve rápidamente después de atravesar el lumen.

Breve Descripción de las Figuras

La **Figura 1** representa el despliegue de un catéter en un lumen que contiene cálculos.

La **Figura 2** representa una realización del despliegue de un polímero en un lumen en una posición aguas arriba de cálculos.

10 La **Figura 3** representa la posición del tapón de polímero y cálculos antes del movimiento peristáltico.

La **Figura 4** representa el efecto de la peristalsis (es decir, el movimiento del tapón de polímero hacia la salida del lumen y la expulsión resultante de los cálculos).

La **Figura 5** representa tiempos de disolución bajo condiciones estáticas para poloxámero 407 purificado en función de la concentración (véase el Ejemplo 3).

15 Descripción Detallada de la Invención

Un aspecto de la presente invención proporciona una estrategia para el tratamiento de la litiasis. De manera importante, la presente invención mitiga el riesgo de daño a tejido corporal circundante cuando se eliminan cálculos (p. ej., concreciones biológicas tales como piedras en la orina, vesícula biliar y páncreas) que obstruyen o pueden estar presentes de otro modo dentro del lumen anatómico del cuerpo. De manera notable, la presente invención mejora significativamente el tratamiento de la litiasis, al tiempo que reduce simultáneamente el riesgo de daños a los tejidos y disminuye el tiempo del procedimiento.

20 En una realización, la presente invención proporciona un método para utilizar un tapón de polímero adhesivo, no tejido, para obstruir parcial o completamente un lumen y para utilizar el tapón para eliminar cálculos y/o fragmentos de cálculos desde el lumen a través del paso del tapón de polímero a través del lumen debido a la acción natural de la peristalsis en el tapón de polímero. En otra realización, el método se utiliza posteriormente a la litotripsia para eliminar los pequeños fragmentos que resultan de procesos de este tipo. En algunas de estas realizaciones se utiliza un catéter de doble lumen para inyectar dos disoluciones próximas a la piedra, provocando la mezcladura de dichas disoluciones que se forme un tapón de polímero. En determinadas realizaciones el tapón de polímero se disuelve rápidamente, p. ej., en la vejiga, después de haber pasado a través del lumen.

30 Definiciones

Por conveniencia, se recogen aquí determinados términos y expresiones empleados en la memoria descriptiva, exemplificación y las reivindicaciones anexas.

Los artículos "un" y "una" se utilizan aquí para aludir a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

35 Las expresiones "reversiblemente gelificante" y "termosensible inverso" se refieren a la propiedad de un polímero en el que la gelificación tiene lugar tras un aumento de la temperatura, más que de un descenso de la temperatura.

La expresión "temperatura de transición" se refiere a la temperatura o intervalo de temperaturas al que se produce la gelificación de un polímero termosensible inverso.

40 La expresión "potenciador del contraste" se refiere a materiales capaces de ser monitorizados durante la inyección en un sujeto mamífero por métodos para la vigilancia y la detección de tales materiales, por ejemplo mediante radiografía o fluoroscopia. Un ejemplo de un agente potenciador del contraste es un material radiopaco. Agentes potenciadores del contraste, incluidos materiales radiopacos, pueden ser solubles en agua o insolubles en agua. Ejemplos de materiales radiopacos solubles en agua incluyen metrizamida, iopamidol, iotalamato de sodio, iodamida sódica y meglumina. Ejemplos de materiales radiopacos insolubles en agua incluyen metales y óxidos metálicos tales como oro, titanio, plata, acero inoxidable, óxidos de los mismos, óxido de aluminio, óxido de zirconio, etc.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "polímero" significa una molécula, formada por la unión química de dos o más unidades de oligómero. Las unidades químicas están normalmente unidas entre sí por enlaces covalentes. Las dos o más unidades de combinación en un polímero pueden ser las mismas, en cuyo caso al polímero se alude como un homopolímero. También pueden ser diferentes y, por lo tanto, el polímero será una combinación de las diferentes unidades; a estos polímeros se les alude como copolímeros.

Tal como se utiliza en esta memoria, "reticulación" es cuando las cadenas de polímero individuales están unidas entre sí por enlaces covalentes ("reticulación química") o enlaces iónicos ("reticulación iónica") para formar una red tridimensional. En determinados polímeros, este tipo de proceso tiene el efecto de producir un gel.

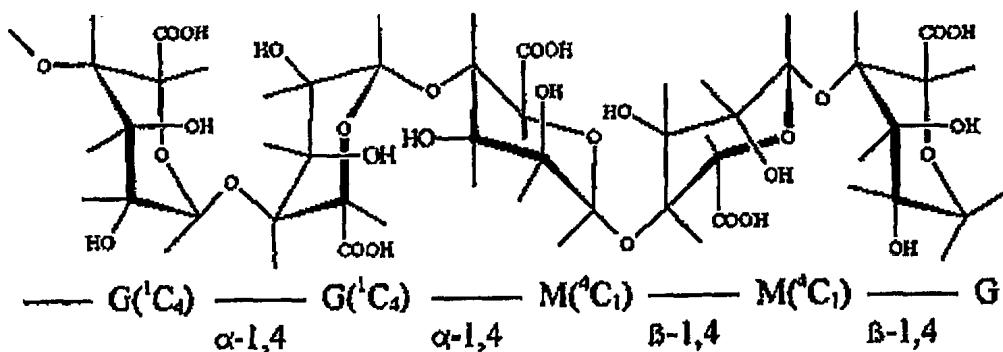
El término "biocompatible", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a tener la propiedad de ser biológicamente compatible al no producir una respuesta tóxica, perjudicial o inmunológica en el tejido vivo. La expresión "adhesivo no tejido", tal como se utiliza en esta memoria, designa una sustancia (p. ej., un tapón de polímero) que no se adhiere al tejido biológico.

El término "poloxámero" designa un copolímero de bloques simétrico, que consiste en un núcleo de PPG polioxietilado en ambos de sus grupos hidroxilo terminales, es decir, conforme a la fórmula genérica intercambiable $(PEG)_x-(PPG)_y-(PEG)_x$ y $(PEO)_x-(PPO)_y-(PEO)_x$. Cada uno de los nombres de poloxámero termina con un número de código arbitrario, que está relacionado con los valores numéricos medios de las unidades de monómero respectivas designadas por X e Y.

El término "poloxamina" designa un copolímero de bloques simétrico polialcoxilado de etilendiamina conforme al tipo general $[(PEG)_x(PPG)_y-NCH_2CH_2N-(PPG)_y-(PEG)_x]_2$. A cada uno de los nombres de Poloxamina le sigue un número de código arbitrario, que está relacionado con los valores numéricos medios de las unidades de monómero respectivas designadas por X e Y.

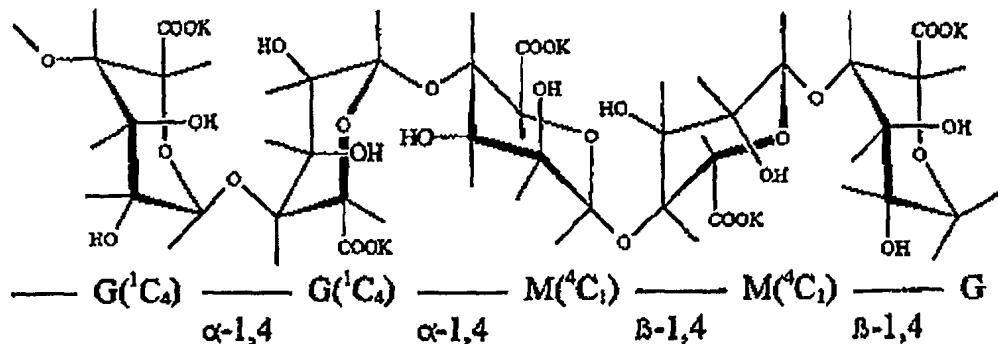
La expresión "polímero termosensible inverso", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un polímero que es soluble en agua a la temperatura ambiente, pero al menos parcialmente se separa en fase de agua a temperatura fisiológica. Polímeros termosensibles inversas incluyen poloxámero 407, poloxámero 188, Pluronic® F127, Pluronic® F68, poli(N-isopropilacrilamida), poli(metil-vinil-éter), poli(N-vinilcaprolactama); y determinados polímeros organofosfazenos. Véase *Bull. Korean Chem. Soc.* 2002, 23, 549-554.

"Ácido algínico", tal como se utiliza aquí, es un polisacárido coloidal hidrofílico que se produce en la naturaleza, obtenido de las diversas especies de algas pardas (*Phaeophyceae*). Aparece en formas filamentosas de blancas a pardo-amarillentas, granulosas, granulares o en polvo. Es un copolímero lineal que consiste principalmente en residuos ácido D-manurónico β -1,4-enlazado y ácido L-glucurónico α -1,4-enlazado. Estos monómeros están a menudo dispuestos en bloques homopoliméricos separados por regiones que se aproximan a una secuencia alternante de los dos monómeros ácidos, tal como se muestra seguidamente:



El peso de la fórmula de la unidad estructural es 176,13 (teórico; 200 es la media real). El peso de la fórmula de la macromolécula oscila entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 600.000 (media típica).

"Alginato sódico" y "alginato potásico" son sales del ácido algínico. Por ejemplo, seguidamente se muestra "alginato potásico":

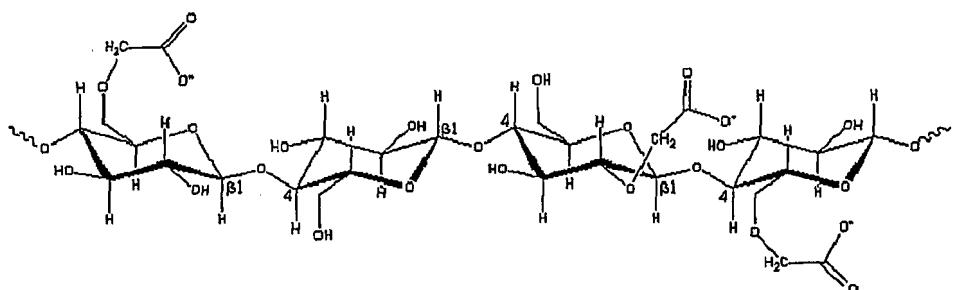


"Goma gelana" es una goma polisacárida de alto peso molecular, producida mediante una fermentación en cultivo puro de un hidrato de carbono por parte de *Pseudomonas elodea*, purificada mediante recuperación con alcohol isopropílico, secada y molida. El polisacárido de elevado peso molecular está principalmente compuesto por una

5 unidad repetitiva de tetrasacárido una unidad ramnosa, una unidad ácido glucurónico y dos unidades glucosa, y está sustituida con grupos acilo (glicerilo y acetilo) como los ésteres enlazados de manera O-glicosídica. El ácido glucurónico se neutraliza para formar una sal de potasio, sodio, calcio y magnesio mixta. Habitualmente contiene una pequeña cantidad de compuestos con contenido en nitrógeno que resultan de los procesos de fermentación. Tiene un peso de fórmula de aproximadamente 500.000. "Gelana de sodio" y "gelana de potasio" son sales de la

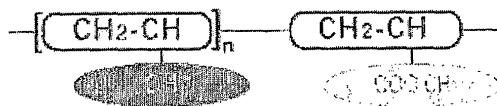
10 goma gelana.

Carboximeticelulosa (CMC) es un polímero derivado de celulosa natural. A diferencia de la celulosa, CMC es altamente soluble en agua. La estructura de CMC se basa en el polímero b-(1 β 4)-D-glucopiranosa de celulosa. Diferentes preparaciones pueden tener diferentes grados de sustitución, pero generalmente está en el intervalo de 0,6-0,95 derivados por unidad de monómero, tal como se muestra seguidamente:



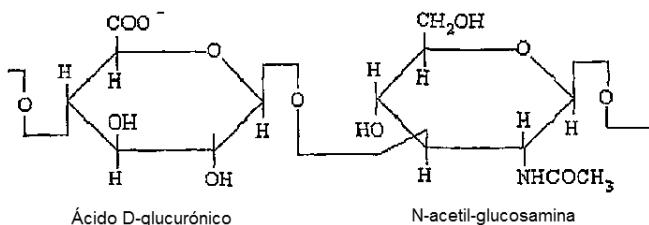
15 Moléculas de CMC son algo más cortas, por término medio, que la celulosa natural con una derivatización irregular, dando zonas de elevada y baja sustitución. Esta sustitución es generalmente 2-O- y 6-O-enlazada, seguida, en orden de importancia, por 2,6-di-O-enlazada, luego por 3-O-, 3,6-di-O-, 2,3-di-O-enlazada y, finalmente, por 2,3,6-tri-O-enlazada. Parece ser que el proceso de sustitución es ligeramente cooperativo (dentro de los residuos) más que un proceso aleatorio, proporcionando zonas no sustituidas y trisustituidas ligeramente más elevadas que las esperadas. Moléculas de CMC están lo más extendidas (a modo de varilla) a bajas concentraciones, pero a concentraciones elevadas las moléculas se solapan y se enrollan y luego, a concentraciones elevadas, se desenmarañan para convertirse en un gel termorreversible. El aumento de la resistencia iónica y la reducción del pH reducen ambos la viscosidad, ya que provocan que el polímero se enrolle más. La longitud media de la cadena y el grado de sustitución son de gran importancia; las CMCs más hidrofóbicas menos sustituidas son tixotrópicas, pero CMCs más extendidas y más sustituidas son pseudoplásticas. A pH bajo, CMC puede formar reticulaciones a través de lactonización entre ácido carboxílico y grupos hidroxilo libres.

30 "Poli(alcohol vinílico)" (PVA) es un polímero soluble en agua, sintetizado mediante la hidrólisis de un polímero vinílico tal como el acetato y utilizado para la preparación de fibras. PVA es termoplástico que se produce a partir de la hidrólisis completa o parcial de éster vinílico tal como acetato de vinilo, que resulta de la sustitución de alguno o todos los grupos acetilo con grupos hidroxilo. Por ejemplo:



En determinadas realizaciones, el poli(alcohol vinílico) (PVA) es una resina sintética, producida mediante polimerización de acetato de vinilo (VAM) seguido de hidrólisis del polímero poli(acetato de vinilo) (PVAc). El grado de polimerización determina el peso molecular y la viscosidad en disolución. El grado de hidrólisis (saponificación) significa el grado de conversión del poli(acetato de vinilo) en el poli(alcohol vinílico). Por ejemplo, n (Grado de Hidrólisis) puede estar en el intervalo de aproximadamente 68,2 a aproximadamente 99,8% en moles, y el PM (Peso Molecular Medio Ponderal) puede oscilar entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 190.000.

Ácido hialurónico (HA) es un polímero compuesto por unidades diméricas repetitivas de ácido glucurónico y N-acetil-glucosamina. Puede ser de un peso molecular extremadamente elevado (de hasta varios millones de Dalton) y forma el núcleo de agregados de proteoglicano complejos que se encuentran en la matriz extracelular. HA está constituido por unidades disacárido lineales, no ramificadas y polianiónicas, que consisten en ácido glucurónico (GlcUA) y N-acetil-glucosamina (GlcNAc) unidos alternativamente por enlaces β -1-3- y β -1-4-glicosídicos (véase más adelante). Es un miembro de la familia de glicosaminoglicanos que incluye sulfato de condroitina, sulfato de dermatina y sulfato de heparano. A diferencia de otros miembros de esta familia, no se encuentra unido de forma covalente a proteínas.



Cuando se incorpora en una disolución acuosa neutra, se produce la formación del enlace hidrógeno entre las moléculas de agua y los grupos carboxilo y N-acetilo adyacentes. Esto imparte una rigidez conformacional al polímero, la cual limita su flexibilidad. La formación del enlace hidrógeno resulta en la capacidad única de fijación y retención de agua del polímero. También se deduce que la capacidad de fijación del agua está directamente relacionada con el peso molecular de la molécula. Hasta seis litros de agua pueden ser fijados por cada gramo de HA.

Disoluciones de HA son característicamente viscoelásticas y pseudoplásticas. Esta reología se encuentra incluso en disoluciones muy diluidas del polímero en que se forman geles muy viscosos. La propiedad viscoelástica de disoluciones de HA, que es importante en su uso como biomaterial, es controlada por la concentración y el peso molecular de las cadenas de HA. El peso molecular de HA procedente de diferentes fuentes es polidisperso y altamente variable, oscilando desde 10^4 a 10^7 Da. La extrusión de HA a través de la membrana celular tal como se produce permite un alargamiento del polímero sin restricciones y, por lo tanto, una molécula de peso molecular muy elevado.

La frase "índice de polidispersidad" se refiere a la relación del "peso molecular medio ponderal" al "peso molecular medio numérico" para un polímero particular; refleja la distribución de pesos moleculares individuales en una muestra de polímero.

La frase "peso molecular medio ponderal" se refiere a una medida particular del peso molecular de un polímero. El peso molecular medio ponderal se calcula como sigue: determinar el peso molecular de un cierto número de moléculas de polímero; añadir los cuadrados de estos pesos; y luego dividir por el peso total de las moléculas.

La frase "peso molecular medio ponderal" se refiere a una medida particular del peso molecular de un polímero. El peso molecular medio numérico es la media común de los pesos moleculares de las moléculas de polímero individuales. Se determina midiendo el peso molecular de n moléculas de polímero, sumando los pesos y dividiendo por n .

Los términos "cálculos" y "cálculo" designan una o más masas o nódulos de materia sólida formados al crecer juntos, por congelación, condensación, coagulación, induración, etc. Sinónimos comunes, por ejemplo, son concreciones, piedras, coágulos, tonos o grumos. A menudo, en un organismo una concreción es un duro grumo de sales minerales que se encuentra en un órgano hueco o conducto. En una forma de realización, concreción se refiere a objetos similares a una piedra que se encuentran dentro de un órgano (p. ej., los riñones) de un organismo.

5 El término "lumen" indica el espacio encerrado por una estructura en forma de tubo u órgano hueco tal como el interior de una arteria, una vena, un riñón, vesícula biliar, un uréter, vejiga urinaria, páncreas, una glándula salival, un intestino delgado o un intestino grueso (es decir, un orificio, espacio o cavidad en un sistema biológico). Un lumen tiene una "entrada" y una "salida", basada en la dirección del flujo de materiales a través del lumen. Tal como se utiliza en esta memoria, "aguas arriba" de un objeto dado en un lumen significa entre dicho objeto y la entrada del lumen; "aguas abajo" de un objeto dado en un lumen significa entre dicho objeto y la salida del lumen.

10 "Peristalsis", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una serie de contracciones musculares coordinadas y rítmicas. Por ejemplo, es un proceso automático y vital que conduce el alimento a través del tracto digestivo, la orina desde los riñones a través de los uréteres hacia la vejiga, y la bilis desde la vesícula biliar al duodeno. La peristalsis 15 mueve el material en un lumen hacia la salida del lumen.

"Litotripsia", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a cualquier proceso, cirugía o técnica que fragmenta o rompe una piedra.

"Litiasis", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una dolencia humana común caracterizada por cálculos o "piedras" formados dentro de un paso o lumen de un ser humano.

20 Cálculos

Los cálculos se pueden desarrollar en partes del cuerpo tales como en los riñones, el páncreas, el uréter y la vesícula biliar. No es raro que a los cálculos biológicos se les aluda como piedras, especialmente cuando están compuestos por sales minerales. Por ejemplo, los cálculos formados en el sistema biliar se denominan. Los que se forman en la vejiga se conocen a menudo como cálculos vesicales o cálculos en la vejiga. Los cálculos que 25 aparecen en el riñón se denominan a menudo piedras del riñón. Los cálculos también pueden aparecer en el uréter; habitualmente, son el resultado del paso incompleto de cálculos que se originan en el riñón. También es posible observar cálculos en un conducto o glándula salival.

30 Hay cuatro tipos principales de cálculos observados biológicamente. La mayoría de los cálculos, aproximadamente el 75%, contienen calcio, se componen de oxalato de calcio, a veces mezclado con fosfato de calcio. Otro 15% se compone de fosfato de magnesio y amonio; a estos cálculos se alude a menudo como "piedras triples" o cálculos de estruvita. La mayor parte de las piedras restantes se componen de ácido úrico o cistina (Cys-Cys). Tal como se mencionó anteriormente, cuando los cálculos son demasiado grandes para pasar de forma espontánea, a menudo es necesaria una intervención médica.

Método de la invención

35 La presente invención se refiere a un método de tratamiento de la litiasis, que comprende las etapas de:

inyectar en un lumen de un mamífero, a una primera distancia aguas arriba de unos cálculos, una primera composición, en donde dicha primera composición no entra en contacto con dicho cálculos;

40 inyectar en dicho lumen, a una segunda distancia aguas arriba de dicho cálculos, una segunda composición, en donde dicha segunda composición no entra en contacto con dichos cálculos; en donde dicha primera composición y dicha segunda composición se mezclan, formando con ello un tapón de polímero:

opcionalmente, inyectar en dicho lumen, a una tercera distancia aguas arriba de dichos cálculos, una tercera composición, en donde dicha tercera composición no contacta con dichos cálculos; y

45 permitir que la peristalsis provoque que dicho tapón de polímero atraviese dicho lumen, forzando con ello a dicho cálculos a salir de dicho lumen.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha tercera composición se inyecta en dicho lumen.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha segunda composición se inyecta en dicho lumen.

5 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera posición se encuentra entre aproximadamente 1 cm y aproximadamente 5 cm aguas arriba de dicho cálculos.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera posición se encuentra entre aproximadamente 2 cm y aproximadamente 4 cm aguas arriba de dicho cálculos.

10 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera posición se encuentra aproximadamente 3 cm aguas arriba de dichos cálculos.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que la distancia entre dicha primera posición y dicha segunda posición es menor que aproximadamente 3 mm.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que la distancia entre dicha primera posición y dicha segunda posición es menor que aproximadamente 1 mm.

15 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que la distancia entre dicha primera posición y dicha segunda posición es menor que aproximadamente 0,5 mm.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que la distancia entre dicha primera posición y dicha segunda posición es menor que aproximadamente 0,1 mm.

20 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dichas primera y segunda composiciones se inyectan en dicho lumen a través de un dispositivo de acceso percutáneo.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dichas primera y segunda composiciones se inyectan en dicho lumen a través de un catéter o una jeringa.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que el catéter es un catéter de doble lumen o un catéter de lumen triple.

25 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho lumen es o es una parte de un riñón, vesícula biliar, uréter, vejiga urinaria, páncreas, glándula salival, intestino delgado o intestino grueso.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho lumen es o es una parte de un uréter o el riñón.

30 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho cálculos es una piedra de un riñón, piedra pancreática, piedra salival o piedra biliar.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dichos cálculos son una piedra de riñón.

35 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho mamífero es un ser humano.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en donde dicha segunda composición comprende un agente potenciador del contraste.

40 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho agente potenciador del contraste se selecciona del grupo que consiste en materiales radiopacos, materiales paramagnéticos, átomos pesados, metales de transición, lantánidos, actínidos, colorantes y materiales que contienen radionucleidos.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición comprende un polímero aniónico, catiónico o no iónicamente reticulable.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido algínico, alginato sódico, alginato potásico, gelana sódica, gelana potásica, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico y polí(alcohol vinílico).

5 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha segunda composición comprende fosfato, citrato, borato, succinato, maleato, adipato, oxalato, calcio, magnesio, bario, estroncio o una combinación de los mismos..

10 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido algínico, alginato sódico, alginato potásico, gelana sódica y gelana potásica; y dicha segunda composición comprende calcio, magnesio o bario.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido algínico, alginato sódico o alginato potásico; y dicha segunda composición comprende calcio.

15 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en gelana sódica y gelana potásica; y dicha segunda composición comprende magnesio.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición comprende ácido hialurónico; y dicha segunda composición comprende calcio.

20 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición comprende polí(alcohol vinílico); y dicha segunda composición comprende borato.

25 En una realización, la disolución de polímero se puede introducir a través de un catéter. En una realización, el catéter puede ser un catéter de dilatación. En una realización, el catéter tiene un diámetro de 1-3,3 mm (lo que significa que el catéter tiene un tamaño de 3-10 French) y más preferiblemente de 1-2 mm (3-6 French). En otra realización, se puede utilizar un catéter para dispensar uno o más fluidos que no sea la disolución de polímero o adicionalmente a ella. En dicha realización, el catéter puede ser un catéter de lumen múltiple con un lumen para el suministro de la disolución polímera, otro lumen para el suministro de otros fluidos tal como una disolución de agente de contraste.

30 En otra realización, se puede utilizar la jeringa u otro mecanismo para inyectar la disolución de polímero que puede ser, por ejemplo, una jeringa de 1-100 mL, una jeringa de 1-50 mL o una de 1-5 mL. La presión aplicada a la jeringa se puede aplicar manualmente o mediante un empujador para jeringa automatizado.

Ejemplificación

La invención que ahora se describe de manera general, se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente para fines de ilustración de determinados aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

35 Ejemplo 1

Temperatura de Gelificación de Disoluciones de Polímeros Pluronic® y Tetronic® Seleccionadas

El polímero se pesó en un tubo de plástico. Para conseguir la concentración requerida, el peso se multiplicó por 4 para el 25 por ciento en peso (% en peso), y por 5 para el 20 por ciento en peso (% en peso), y el peso final requerido se alcanzó mediante la adición de solución salina. Las disoluciones se colocaron en el refrigerador a 4 °C y generalmente estaban preparadas en el espacio de 24 horas. Los puntos de gelificación se midieron en un viscosímetro Brookfield y el punto en el que la viscosidad excedía del intervalo de la placa/cono (mayor que aproximadamente 102.000 cP) se denominó la temperatura de gelificación.

Tabla 1

5 Temperatura de Gelificación de Disoluciones de Polímeros Termosensibles Inversos Seleccionadas en Solución Salina.

Polímero	concentración	temperatura
Tetronic 1107	25% en peso	27 °C
Tetronic 1107	20% en peso	34 °C
Tetronic 1107 Purificado	25% en peso	22 °C
Tetronic 1107 Purificado	20% en peso	32,5 °C
Tetronic 1307	25% en peso	24,5 °C
Tetronic 1307	20% en peso	31 °C
Tetronic 1307 Purificado	25% en peso	20 °C
Tetronic 1307 Purificado	20% en peso	26 °C
Pluronic F108	25% en peso	26 °C
Pluronic F108	20% en peso	60 °C
Pluronic F108 Purificado	25% en peso	19 °C
Pluronic F108 Purificado	20% en peso	26 °C

Ejemplo 2

Temperatura de Gelificación de Disoluciones de Polímeros Pluronic® y Tetronic® Seleccionadas con Agente de Contraste Yodado

10 Polímeros purificados se pesaron en tubos de centrífuga de 50 mL y se añadió una mezcla 1:1 de solución salina y 100% de Omnipaque 300 hasta que se alcanzó un porcentaje en peso específico. Los puntos de gelificación se midieron en un viscosímetro Brookfield y el punto en el que la viscosidad excedía del intervalo de la placa/cono (mayor que aproximadamente 102.000 cP) se denominó el punto de gelificación. Todas las disoluciones se calentaron adicionalmente hasta 37 °C a fin de establecer que el material todavía excedía del intervalo de viscosidades y permanecía siendo un gel. Todos los geles pasaron.

15

Tabla 2

Temperatura de Gelificación de Disoluciones de Polímeros Termosensibles Inversos Purificadas que contienen 50% en peso de Omnipaque 300

polímero	concentración	temperatura
Tetronic 1107 Purificado	20% en peso	24 °C
Tetronic 1307 Purificado	21% en peso	26,5 °C
Pluronic F108 Purificado	18% en peso	21,5 °C
Pluronic F127 Purificado	18% en peso	18 °C

5 Ejemplo 3

Tiempo de Disolución Bajo Condiciones Estáticas en Solución Salina

La disolución del gel de poloxámero 407 purificado se sometió a ensayo mediante la inyección de 0,5 mililitros del gel en una placa de Petri cubierta en solución salina a 37 °C. El gel se visualizó mediante una pequeña adición de azul de metileno y la disolución del gel se vigiló visualmente. Dos formas diferentes de los geles se utilizaron para los ensayos de disolución: una esfera que tiene la menor cantidad de superficie específica; y una cadena, que tiene la superficie específica mayor, en que se utilizó una jeringa de calibre 20 para extrudir la cadena de polímero sobre el fondo de la placa de Petri.

La placa de Petri no fue perturbada y cada minuto la placa de Petri se observó visualmente y se confirmó la disolución completa haciendo girar la placa de Petri.

15 La disolución dependía de la concentración del polímero. Cuanto menor sea la concentración de polímero, más rápido se disolverá el gel tal como se muestra en la Figura 5. Además, la disolución dependía de la superficie específica en contacto directo con el líquido circundante, el gel en forma de esfera que tarda más en disolverse que la cadena.

20 Estos experimentos in vitro probablemente todavía sobre-estiman los tiempos de disolución reales, ya que no había ninguna fuerza pulsátil en el gel, lo que probablemente aceleraría la disolución.

Ejemplo 4

Tiempo de Disolución bajo Condiciones Estáticas en la Orina

25 La disolución del gel poloxámero 407 purificado al 22,5% se sometió a ensayo mediante la inyección de 2,5 mililitros del gel en una placa de Petri cubierta en aproximadamente 100 mL de orina a 37 °C. Una jeringa sin aguja se utiliza para la extrusión de una cadena de polímero sobre el fondo de la placa de Petri. El gel se visualizó mediante una pequeña adición de azul de metileno y la disolución del gel se vigiló visualmente. Tras la extrusión, la cadena se partió en dos. La placa de Petri no fue perturbada y cada minuto la placa de Petri se observó visualmente y se confirmó la disolución completa haciendo girar la placa de Petri. El tiempo de disolución completa (aproximadamente 26 minutos) fue idéntico para las dos cadenas.

30 Ejemplo 5

Experimentos In Vivo del Uréter de Cerdo

35 Se utilizó una disolución al 22,5% en peso de Poloxámero PF127 purificado, coloreada con azul de metileno, en una jeringa Medallion de 5 ml. En cada uno de los tres cerdos, una piedra artificial, hecha de escayola, se implantó quirúrgicamente en el uréter derecho, unos pocos centímetros por encima del sitio de la incisión. La disolución se inyectó luego detrás de la piedra a través del mismo sitio de incisión, utilizando un catéter 3F [Embocath HIC 100 de BioSphere Medical, lote nº 03W-6930]. Inmediatamente antes de la inyección se lavó el catéter con 10 cm³ de

solución salina fría para mantenerlo frío durante la inyección y evitar el endurecimiento del polímero dentro del catéter. Cada uno de los procesos se monitorizó con una cámara que se insertó en el uréter entre la piedra y el sitio de la incisión.

5 *Cerdo nº 1* -- Se inyectaron 3 ml de disolución por detrás de la piedra que ocluía aprox. 1/4 a 1/3 de la sección transversal del uréter, y se creó un tapón de polímero azul bien visible que completó ocluido el uréter detrás de la piedra. Después de un poco más de 1 minuto, el tapón de polímero o algo de orina acumulada detrás del mismo creó ondas de contracción de las paredes del uréter (peristalsis) que forzaron al tapón a deslizarse hacia adelante hacia la cámara y hacia fuera del uréter, llevando consigo toda la piedra, sin necesidad alguna de litotripsia.

10 *Cerdo nº 2* -- Igual que el 1^{er} cerdo, pero la piedra era ligeramente mayor, e inmediatamente después de la inyección del polímero se utilizó la litotripsia (EHL) para romper la piedra en pequeños fragmentos. Un minuto después de completarse la litotripsia, comenzó la peristalsis y los desechos de la piedra fueron empujados por el tapón deslizante fuera del uréter.

Cerdo nº 3 -- Igual que el 2^o cerdo, pero la piedra era incluso mayor. Un minuto después de completarse la litotripsia, comenzó la peristalsis y los desechos de la piedra fueron empujados por el tapón deslizante fuera del uréter.

15

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende una primera composición que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido algínico, alginato sódico, alginato potásico, gelana sódica, gelana potásica, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico y polímero vinílico; y una segunda composición seleccionada del grupo que consiste en fosfato, citrato, borato, succinato, maleato, adipato, oxalato, calcio, magnesio, bario, estroncio y una combinación de los mismos; para uso en tratar la litiasis en un lumen de un mamífero, que comprende las etapas de inyectar en un lumen de un mamífero, a una primera distancia aguas arriba de unos cálculos, la primera composición, en donde dicha primera composición no contacta con dichos cálculos; inyectar en dicho lumen, a una segunda distancia aguas arriba de dichos cálculos, la segunda composición, en donde dicha segunda composición no contacta con dichos cálculos; en donde dicha primera composición y dicha segunda composición se mezclan, formando con ello un tapón de polímero; opcionalmente, inyectar en dicho lumen, a una tercera distancia aguas arriba de dichos cálculos, una tercera composición, en donde dicha tercera composición no contacta con dichos cálculos; y permitir que la peristalsis provoque que dicho tapón de polímero atraviese dicho lumen, forzando con ello a dichos cálculos a salir de dicho lumen.
2. El medicamento de la reivindicación 1, en donde dicha tercera composición se inyecta en dicho lumen.
3. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dicha segunda composición comprende un agente potenciador del contraste.
4. El medicamento de la reivindicación 3, en donde dicho agente potenciador del contraste se selecciona del grupo que consiste en materiales radioopacos, materiales paramagnéticos, átomos pesados, metales de transición, lantánidos, actinídos, colorantes y materiales que contienen radionucleidos.
5. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dicha primera composición comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido algínico, alginato sódico, alginato potásico, gelana sódica y gelana potásica; y dicha segunda composición se selecciona del grupo que consiste en calcio, magnesio y bario.
6. El medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde primera composición comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido algínico, alginato sódico y alginato potásico; y dicha segunda composición comprende calcio.
7. El medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha primera composición comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en gelana sódica y gelana potásica; y dicha segunda composición comprende magnesio.
8. El medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha primera composición comprende ácido hialurónico; y dicha segunda composición comprende calcio.
9. El medicamento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha primera composición comprende polímero vinílico; y dicha segunda composición comprende borato.
10. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dicho lumen es o es una parte de un riñón, vesícula biliar, uréter, vejiga urinaria, páncreas, glándula salival, intestino delgado o intestino grueso.
11. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dicho lumen es o es una parte de un uréter o de un riñón.
12. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dichos cálculos es una piedra en un riñón, piedra pancreática, piedra salival o piedra biliar.
13. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dichos cálculos es una piedra en un riñón.
14. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dicho mamífero es un ser humano.

Figura 1

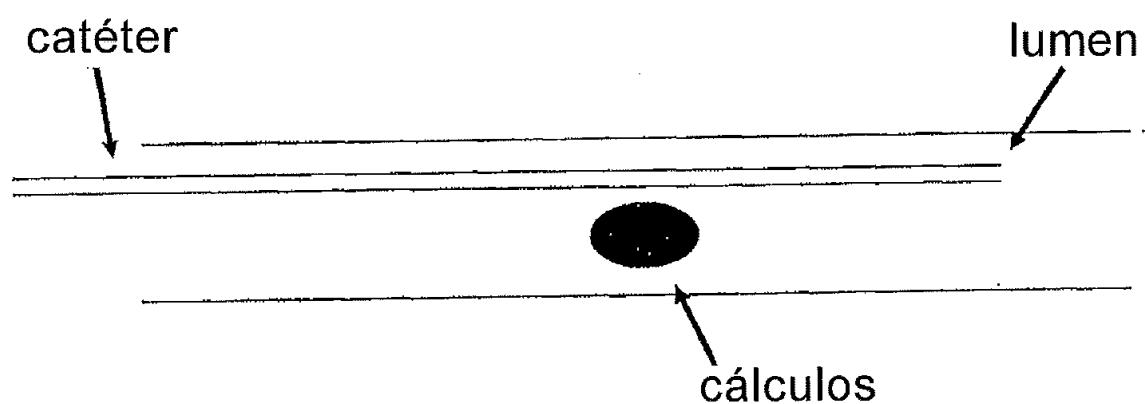


Figura 2

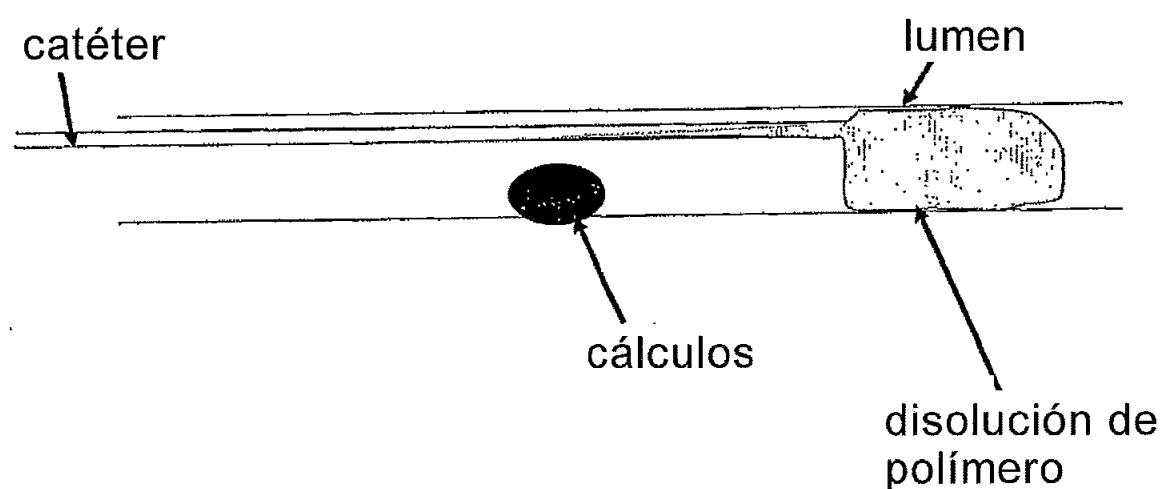


Figura 3

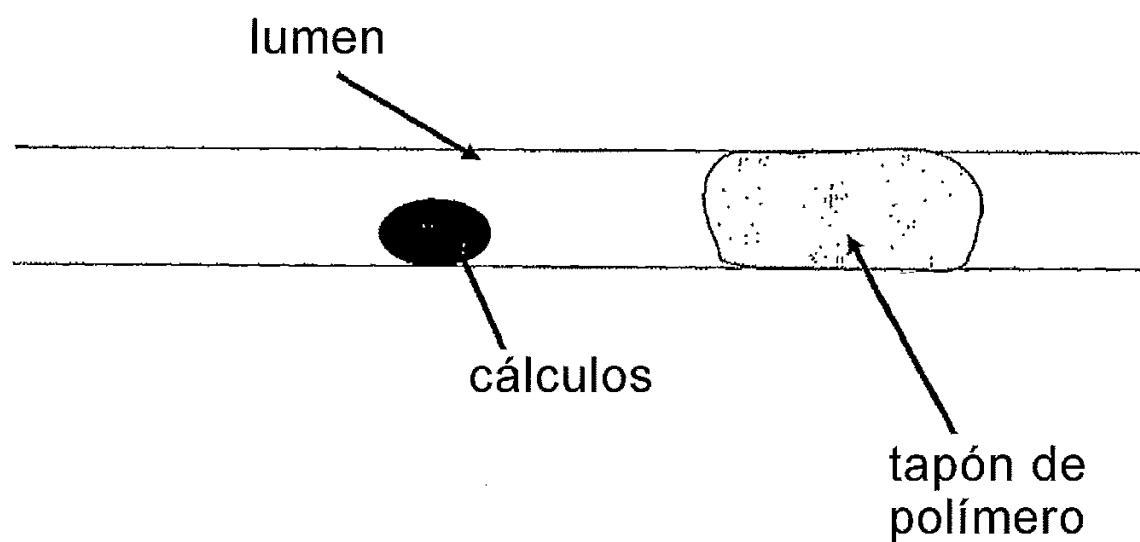


Figura 4

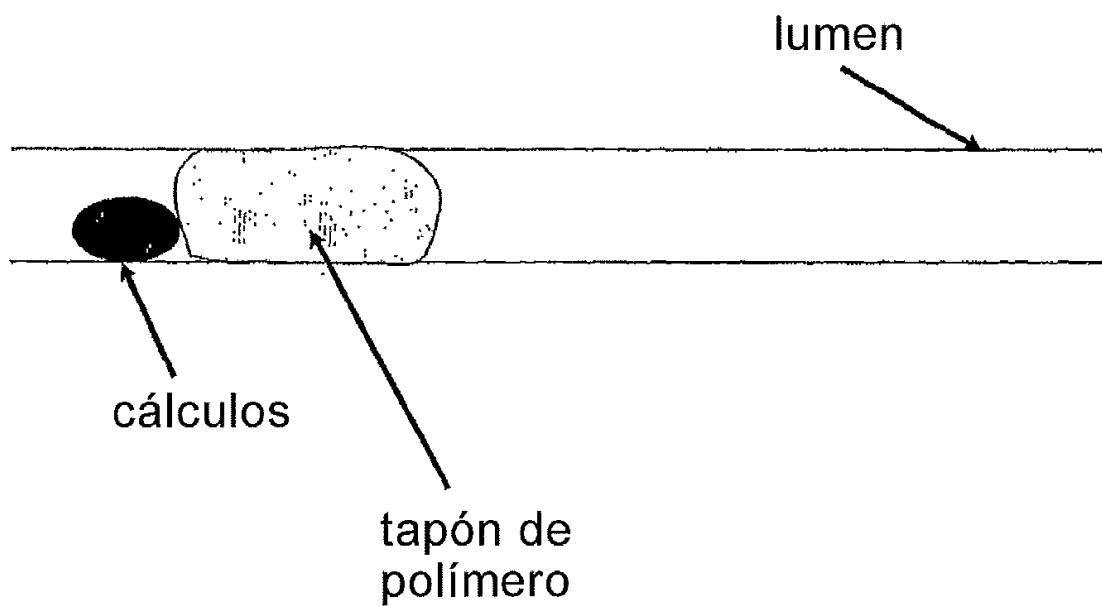


Figura 5

