

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 855 623**

51 Int. Cl.:

A61P 11/00 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2012** **PCT/AT2012/050102**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013** **WO13006886**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012** **E 12762522 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020** **EP 2731637**

54 Título: **Composición para la creación de una oclusión intestinal temporal**

30 Prioridad:

13.07.2011 AT 10262011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
24.09.2021

73 Titular/es:

BISCHOF, GEORG (100.0%)
Hernalser Hauptstrasse 99
1170 Wien, AT

72 Inventor/es:

BISCHOF, GEORG

74 Agente/Representante:

CAPITAN GARCÍA, Nuria

ES 2 855 623 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 para la creación de una oclusión intestinal temporal

- 5 La presente invención se refiere al campo de la endoscopia médica y la endocirugía, más concretamente al de la enteroscopia y la enterocirugía.

La endoscopia ha sido un procedimiento de diagnóstico establecido en la medicina humana y veterinaria durante muchos años. Los endoscopios usados para esto se han desarrollado continuamente y hoy en día no solo permiten una iluminación y una formación de imágenes simples del interior del cuerpo, por ejemplo, usando fibras ópticas, sino que también están equipados para realizar intervenciones quirúrgicas mínimamente invasivas. Además de la fibra óptica, los endoscopios modernos comprenden, por ejemplo, insufladores de aire o bombas de gas, irrigadores, bombas de succión y herramientas flexibles como, por ejemplo, cánulas para inyección, herramientas de agarre o corte o electrodos de alambre para coagulación con corriente eléctrica. El endoscopio tiene varios canales para introducir el equipo necesario para la intervención respectiva.

Especialmente con las intervenciones enteroscópicas en el intestino de seres humanos y animales, muchas veces surgen complicaciones por el paso de las heces por la ubicación a examinar y/o tratar quirúrgicamente, a pesar de la administración previa de laxantes, lo que no solo complica y retrasa el proceso, sino en el caso de intervenciones quirúrgicas, por ejemplo, para la extracción o extirpación de tejido, también representan un riesgo de infección para el paciente. Por tanto, sería deseable poder sellar temporalmente el intestino durante una intervención endoscópica.

Algunas soluciones a este problema se pueden encontrar en la bibliografía. La reivindicación principal del documento WO 2008/103891 A2 se basa generalmente en la formación de un tapón de polímero "en una ubicación en un mamífero" al permitir que una composición de polímero viscoso se solidifique a la temperatura corporal, pero su único uso, descrito en el resto de la solicitud, es la oclusión de arterias, es decir, hemostasia. La divulgación se basa en polímeros termosensibles inversos, es decir, polímeros que son solubles en agua a temperatura ambiente pero que precipitan de la solución a la temperatura corporal. Son ejemplos los poloxámeros, por ejemplo los comercializados por BASF con el nombre comercial Pluronic®.

Se pueden encontrar más ejemplos en los documentos WO 2009/137446 A2 y US 2008/215036 A1, donde también se describen poloxámeros. En el documento WO 2009/044403 A2 se describen composiciones que contienen copolímeros de hidroxiácidos grasos, que aumentan su viscosidad cuando entran en contacto con fluidos fisiológicos, para la reparación de tejidos. Y el documento WO 96/22789 A1 divulga polímeros biocompatibles seleccionados entre alginato, quitosano y poli-L-aminoácidos para sellar los vasos.

Sin embargo, una desventaja de estos modos de realización es que la composición respectiva solo puede transportarse con dificultad hasta la ubicación de una oclusión deseada en el intestino sin que fluya al menos parcialmente de nuevo desde allí antes de que se haya formado el tapón. Si el tapón se desarrolla debido al hinchamiento, como en el caso del documento WO 96/22789 A1, por ejemplo, también se debe bombear una cantidad relativamente grande de líquido al intestino, lo que hace que sea aún más probable que fluya fuera de la ubicación de uso deseada.

Además, los mecanismos que se adaptan a los vasos sanguíneos, donde la composición respectiva entra en contacto con cantidades relativamente grandes de líquido, es decir, sangre, con el fin de provocar cambios rápidos de temperatura o viscosidad, no funcionan igual en el intestino: los pacientes generalmente reciben laxantes antes de las intervenciones en el intestino, de modo que la composición solo entre en contacto con cantidades extremadamente pequeñas de líquido adherido a la pared intestinal.

Por lo tanto, el objetivo de la invención era proporcionar una composición con la que se puedan eliminar los inconvenientes anteriores.

55 DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

Este objetivo se logra mediante la invención proporcionando una composición para la creación de una oclusión temporal del intestino de un mamífero, en la que la composición es fluida y solidificable en una ubicación deseada en el intestino para formar un tapón sólido, cuya estructura se puede cambiar para la eliminación posterior, al menos parcial, de la oclusión, en la que la composición es o comprende una solución, suspensión o dispersión fluida en un disolvente o mezcla de disolventes, caracterizada por que la composición comprende lo siguiente:

- a) una suspensión de un sólido en agua o una mezcla de disolventes acuosa con un contenido de agua que es una cantidad X por encima del límite de flujo de la suspensión;
- b) un agente deshidratante en una cantidad suficiente para unirse a la cantidad X de agua de modo que se supere el límite de flujo de la suspensión como resultado de la deshidratación; y
- c) un medio para pasivar el agente deshidratante.

Por medio de dicha composición, se puede crear un tapón sólido a partir del sólido sedimentado en la ubicación deseada en el intestino, eliminando la pasivación del agente deshidratante. Este último se une después a al menos la cantidad X de agua que excede el límite de flujo de la suspensión del sólido, haciendo que el sólido sedimento, solidifique y de ese modo selle el intestino. El principio de formación de tapones no se basa, o no se basa principalmente, en el hinchamiento o gelificación del propio sólido, sino en un mecanismo completamente diferente, a saber, la sedimentación. Dependiendo del tipo de agente deshidratante, la deshidratación puede producirse a veces por hinchamiento, como se explicará a continuación, pero no es necesario que sea así. Por tanto, la cantidad de líquido en la composición en su conjunto puede ser significativamente menor de lo que normalmente es posible de acuerdo con los antecedentes de la técnica.

En el presente documento, se entiende por suspensión una mezcla estable de un sólido y agua que no sedimenta espontáneamente y que, dependiendo del tamaño de partícula del sólido suspendido, puede contener adyuvantes de suspensión. El tamaño de partícula del sólido en la suspensión no está particularmente limitado y puede variar hasta las dimensiones coloidales, en cuyo caso no se requiere normalmente ningún adyuvante de suspensión.

Además de agua, el disolvente de la suspensión también puede contener uno o más disolventes orgánicos fisiológicamente aceptables, es decir, puede ser una mezcla de disolventes acuosa. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados son alcoholes y glicoles, por ejemplo glicerol o polietilenglicol, éteres, por ejemplo éteres de glicol, y ésteres, por ejemplo ésteres de glicol.

La concentración del sólido en la suspensión acuosa se selecciona, en modos de realización preferentes de modo que no esté más del 5 %, más preferentemente no más del 3 %, incluso más preferentemente no más del 1 % por debajo del límite de flujo, de modo que solo son necesarios, en primer lugar, una cantidad muy baja del agente deshidratante y, en segundo lugar, un período de tiempo muy corto para solidificar la composición en un tapón. Como resultado, la solidificación se produce muy rápidamente antes de que la composición pueda fluir fuera de la ubicación de administración. La cantidad de agua X que excede el límite de flujo de la suspensión es, preferentemente, solo unos pocos gramos o solo 1 gramo o menos. En algunos modos de realización, la cantidad X también depende de lo lejos que esté del ano la ubicación de uso planificada en el intestino, como se explicará con más detalle más adelante.

El sólido suspendido no está particularmente limitado siempre que sea capaz de formar una suspensión con agua o una mezcla de disolventes acuosa que solidifique por sedimentación a una concentración definida. Varios polímeros naturales y artificiales, tales como polisacáridos, plásticos granulares y mezclas de los mismos, pero también sólidos inorgánicos, por ejemplo sólidos minerales, especialmente polvos blandos, no abrasivos, de grano fino, tales como minerales de arcilla y yeso, son adecuados para esto. "Sólido" también debe entenderse en el presente documento como una mezcla de dos o más sólidos con un efecto correspondiente.

Sin embargo, preferentemente, el sólido suspendido es o comprende un polisacárido, más preferentemente uno a base de almidón o celulosa, ya que estos son económicos e inocuos para el cuerpo y forman suspensiones con propiedades fácilmente controlables. En particular, el almidón no soluble en frío, por ejemplo, almidón de patata nativo granulado, almidón de tapioca, almidón de maíz, almidón de trigo o almidón de arroz, se usa como un sólido, ya que estos son sustancias naturales finamente divididas, esféricas y no abrasivas con puntos de flujo definidos y, además de las ventajas anteriores, están disponibles de forma económica y fisiológicamente completamente aceptable.

El agente deshidratante no está particularmente limitado y su función puede basarse en diferentes mecanismos físicos o químicos. Por ejemplo, el agua se puede unir mediante reacciones químicas, por ejemplo, mediante hidrólisis espontánea de enlaces lábiles tales como ortoésteres o acetales, con lo que la suspensión y/o el propio agente deshidratante pueden contener, para este propósito, otros reactivos tales como catalizadores, por ejemplo, un ácido o base débil. Estos, a su vez, como los productos de reacción formados y en general todos los componentes de la composición de acuerdo con la invención, deberían ser inocuos y fisiológicamente aceptables. Otras reacciones para la unión del agua incluyen, por ejemplo, la hidratación y el hinchamiento de sólidos, preferentemente sólidos higroscópicos, para los cuales también son posibles, por ejemplo, sulfato de sodio y otras sales inorgánicas anhidras además de los polímeros orgánicos explicados con más detalle a continuación.

El agente deshidratante b) a veces también puede estar en forma de un comprimido sólido o similar, que se transporta a la ubicación de uso, por ejemplo, con la herramienta de agarre del endoscopio, después de lo cual la suspensión a) se rocía sobre el comprimido a través de un canal endoscópico, por lo que los sólidos en suspensión sedimentan y, si es necesario al mismo tiempo, el agente deshidratante se hincha para formar el tapón (ver más adelante).

Teóricamente, también es posible para los fines en el presente documento una combinación de una suspensión sólida definida anteriormente y un agente deshidratante que desarrolla su efecto de forma mecánica, tal como una esponja deshidratante o una frita de cerámica o vidrio, que a su vez se pueden transportar separados entre sí a la ubicación deseada en el intestino y poner en contacto solamente allí. La pasivación consiste precisamente en este suministro separado al lugar de uso. Sin embargo, debido a la mayor complejidad, no se prefieren dichas soluciones al problema técnico.

El agente deshidratante es o comprende un polímero hinchable en agua, que puede seleccionarse, por ejemplo, entre los que se usan como adyuvantes de disgregación o disgregantes de comprimidos, por ejemplo, almidón o celulosa o sus derivados, alginatos, dextranos, polivinilpirrolidona reticulada, etc. Otros ejemplos son los denominados superabsorbentes, es decir, polímeros altamente absorbentes de agua, como los que se usan en diversos artículos de higiene, por ejemplo, polímeros a base de acrilonitrilo, ácido acrílico, acrilamida, alcohol polivinílico, tales como copolímeros de poliácido/poliacrilamida, etileno/anhídrido maleico o ácido acrílico/acrilato de sodio, óxido de polietileno reticulado, etc. El agente deshidratante es incluso más preferentemente un polisacárido, más preferentemente almidón, en particular carboximetilalmidón de sodio, ya que estos a su vez son inocuos y, sobre todo, económicos.

Cuando se hincha, dicho agente deshidratante a base de almidón también experimenta un fuerte aumento de volumen y, por lo tanto, aumenta el volumen del tapón, que se forma principalmente a partir del sólido sedimentado, incluso si la relación cuantitativa entre la suspensión sólida y el agente deshidratante es muy grande: por lo que el tapón llena fácilmente la luz intestinal y, por lo tanto, puede sellarla. Esto, a su vez, permite que la cantidad de líquido en la composición en su conjunto se mantenga baja.

La cantidad de agente deshidratante en la composición de acuerdo con la invención está directamente relacionada con la concentración de polímero suspendido y el límite de flujo de la suspensión. En cualquier caso, debe ser suficiente para poder unir el exceso de agua X por encima de la concentración en el límite de flujo. Preferentemente, es suficiente unir al menos el 1 %, más preferentemente entre el 1 % y el 10 %, incluso más preferentemente entre el 1 % y el 5 %, incluso más preferentemente entre el 1 % y el 3 %, del agua en la composición.

También debe tenerse en cuenta la cantidad de calor que normalmente se libera cuando se une el agua, lo que no debería provocar un calentamiento excesivo de la composición solidificante. Sin embargo, esta cantidad de calor también se puede usar de forma selectiva, como se describirá con más detalle a continuación.

En algunos modos de realización preferentes de la invención, al menos parte del agente deshidratante representa simultáneamente al menos parte del sólido suspendido, como se explicará con más detalle a continuación.

El tipo de agente para pasivar el agente deshidratante no está particularmente limitado, siempre que se evite eficazmente que el agente deshidratante reaccione con el agua en la suspensión. Por ejemplo, la pasivación se puede desactivar inmediatamente antes de su uso o solamente en el intestino. Por ejemplo, el agente pasivante puede ser una modificación química del agente deshidratante, por ejemplo un grupo protector, que primero debe eliminarse antes de que el primero pueda volverse activo y reaccionar con el agua. Por ejemplo, un polisacárido hinchable se puede modificar con grupos hidrófobos que impiden el acceso del agua al polisacárido antes de que se separen.

Si el propio efecto deshidratante también se basa en una reacción química con agua, la desactivación del agente pasivante debería tener lugar al menos tan rápidamente como la reacción del agente deshidratante activado con agua. La activación a veces puede tener lugar haciendo reaccionar un reactivo adicional con el agente deshidratante pasivado contenido en la suspensión, tal como un ácido o una base, por ejemplo.

En modos de realización preferentes, sin embargo, el agente pasivante no es una modificación química, sino un revestimiento alrededor del agente deshidratante, que debe eliminarse para la activación de este último. Por ejemplo, se puede usar un revestimiento soluble en agua y/o hidrolizable que se disuelve gradualmente al entrar en contacto con la suspensión acuosa y libera de este modo el agente deshidratante. En tales casos, la composición es preferentemente un sistema de dos componentes que solo se pueden mezclar entre sí inmediatamente antes de su uso. El calor de la solución liberado en el caso de la solvatación

5 exotérmica también acelera la disolución del revestimiento, al igual que el calentamiento de la composición que se produce durante el transporte a través del canal del endoscopio. Además, las moléculas de disolución del revestimiento ya se unen a parte del agua, de modo que la suspensión del polímero se acerca al límite de flujo antes de que el agente deshidratante se vuelva activo. En tales casos, el revestimiento como agente pasivante en sí mismo también sirve como agente deshidratante de acuerdo con la presente invención.

10 En modos de realización particularmente preferentes, el revestimiento está constituido por un material que se funde a las temperaturas imperantes en el intestino, debiendo tenerse en cuenta de nuevo el calentamiento en el endoscopio. Especialmente si la ubicación de la oclusión planificada está lejos del ano, el período de tiempo requerido para la introducción del endoscopio es muy largo, por ejemplo, hasta media hora. Debido a la temperatura de alrededor de 37 °C que normalmente impera en el intestino, el endoscopio a veces puede calentarse hasta una temperatura de más de 30 °C, por ejemplo, aproximadamente 35 °C, durante este tiempo. Por lo tanto, se usa preferentemente un material del revestimiento que no se funde por debajo de 35 °C, más preferentemente no por debajo de 35,5 °C, incluso más preferentemente no por debajo de 36 °C, incluso más preferentemente no por debajo de 36,5 °C y en casos especiales solo a aproximadamente 37 °C.

20 El material del revestimiento se selecciona preferentemente de ceras y grasas naturales o sintéticas, en el que son particularmente preferentes las naturales debido a su buena tolerabilidad y efecto conocido de acuerdo con la presente invención. Se prefieren particularmente materiales tales como los usados para revestir supositorios o calas, tales como grasa dura, que tiene un intervalo de fusión cercano a la temperatura del cuerpo humano. Ejemplos de esto son las grasas duras obtenidas a partir de palmiste y grasa de coco, que consisten principalmente en ácido láurico, cuyo punto de fusión puede controlarse con precisión controlando específicamente el grado de esterificación posterior con glicerol, es decir, el índice de OH del éster obtenido de esta manera. Otro ejemplo preferente es la manteca de cacao, que puede tener intervalos de fusión entre 30 y 38 °C, que todavía es la manteca de cacao preferente en la modificación β . Se prefiere particularmente la grasa dura, debido a la buena capacidad de control del punto de fusión.

30 Sin embargo, en general, el punto de fusión del revestimiento respectivo también puede ser ajustado por un experto en la técnica sin excesiva experimentación produciendo mezclas de las sustancias mencionadas anteriormente con ceras, grasas o resinas adecuadas de punto de fusión más elevado.

35 Sin embargo, la fusión completa del revestimiento y, por tanto, la exposición del agente deshidratante durante el transporte a través del canal del endoscopio calentado también pueden contrarrestarse mediante una elección adecuada del grosor del revestimiento. En condiciones de presión adecuadas, la composición debería haber pasado por el endoscopio en unos pocos segundos, de modo que un revestimiento correspondientemente grueso todavía no se haya fundido completamente. Naturalmente, el mismo principio también se aplica a un revestimiento soluble en agua.

40 Por lo tanto, el grosor del revestimiento debería ser suficiente, por un lado, para garantizar un transporte seguro a través del canal del endoscopio, pero por otro lado, para permitir una posterior extracción rápida en el intestino.

45 Dependiendo del tipo de pasivación, el agente deshidratante también se puede suspender en la suspensión del sólido, o se puede hacer girar en la composición de acuerdo con la invención inmediatamente antes de su uso y después bombearse inmediatamente a través del canal del endoscopio. La suspensión sólida y el agente deshidratante forman, preferentemente, una suspensión estable durante al menos unos minutos para asegurar una distribución homogénea, por lo que se prefieren los agentes deshidratantes muy finamente divididos, así como un revestimiento del mismo correspondientemente fácil de suspender, si se proporciona uno para la pasivación.

50 En modos de realización particularmente preferentes, como ya se mencionó, al menos parte del sólido suspendido representa simultáneamente al menos parte del agente deshidratante. Esto significa que el sólido suspendido o una parte del mismo es capaz de unirse a agua tan pronto como se haya eliminado la pasivación. Los medios para pasivar el agente deshidratante pueden comprender a su vez un revestimiento o modificación química de este último, como se describió anteriormente. Preferentemente, sin embargo, los medios de pasivación en estos modos de realización de la invención consisten en proporcionar el agua y el agente deshidratante separados espacialmente entre sí antes de su uso y mezclarlos solo entre sí en el intestino o inmediatamente antes de transportar al intestino la composición de acuerdo con la invención.

60 En dichos modos de realización, la composición está presente preferentemente como un sistema de dos componentes antes de su uso, que comprende como primer componente una suspensión del agente deshidratante en un disolvente fisiológicamente aceptable, preferentemente esencialmente anhidro pero

- suficientemente bien miscible con agua, y como segundo componente agua o una mezcla que contiene agua. Los dos componentes se mezclan entre sí inmediatamente antes o durante el uso, como resultado de lo cual se forma una suspensión del sólido que sirve como agente deshidratante en una mezcla de disolventes que también contiene agua, cuyo contenido de agua es inicialmente X por encima del límite de flujo, sin embargo, debido a la reacción del agente deshidratante, el límite de flujo se acerca más o menos rápidamente hasta que finalmente se alcanza después de unir la cantidad de agua X, de modo que se produce nuevamente la sedimentación del sólido.
- Particularmente cuando los dos componentes del sistema de dos componentes se mezclan fuera del intestino, lo que se prefiere de acuerdo con la invención, ya que de esta manera solo se requiere un canal del endoscopio para el suministro de la composición de acuerdo con la invención a la ubicación de uso, las proporciones se deben seleccionar con mucha precisión dependiendo de la distancia de la ubicación de uso al ano. Los componentes mezclados deben transportarse a la ubicación de uso más rápidamente de lo que necesita el agente deshidratante para unirse a la cantidad de agua X, de modo que no se produzca sedimentación en el canal del endoscopio. Un ejemplo concreto de dicho modo de realización se describe en los ejemplos de modo de realización posteriores.
- De forma alternativa, como se mencionó, los dos componentes solo se pueden mezclar en la ubicación de uso, lo que requiere dos canales de endoscopio libres o hacer tixotrópica a la suspensión para que no se escurra de la ubicación de uso antes de entrar en contacto con el agua. O, además de la separación espacial inicial, parte del sólido que sirve como agente deshidratante también puede pasivarse mediante un revestimiento o modificación química que solo se desactiva en el intestino, por ejemplo, mediante fusión.
- Además de los componentes definidos anteriormente, una composición de acuerdo con la invención puede comprender, por supuesto, cualquier otro componente siempre que esto no perjudique el modo de acción de la invención. Son ejemplos adyuvantes de suspensión, reguladores de la viscosidad, sustancias tensioactivas o promotores de la adhesión para aumentar la adhesión del tapón a la pared intestinal, como por ejemplo derivados de resinas naturales, caseína y otras proteínas animales. Además, algunos modos de realización de la composición de acuerdo con la invención también pueden contener agentes espumantes y estabilizantes de espuma, ya que el tapón a veces también puede estar formado por una espuma sólida. Para este propósito, por ejemplo, los gránulos que consisten en el agente deshidratante y uno o más agentes espumantes pueden rodearse con una cera o un revestimiento similar de modo que se activen simultáneamente cuando el revestimiento se funde o se disuelve.
- En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para crear una oclusión temporal del intestino de un mamífero usando la composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención, que comprende:
- i) transportar la composición a una ubicación deseada en el intestino;
 - ii) anular la pasivación del agente deshidratante, induciendo así la sedimentación y solidificando la composición en esta ubicación para formar un tapón sólido que sella el intestino; y si es necesario
 - iii) cambiar la estructura del tapón para eliminar al menos parcialmente la oclusión nuevamente;
- en el que la etapa iii) puede omitirse si la estructura del tapón en el intestino cambia por sí misma con el tiempo, es decir, sin intervención externa, y la oclusión se elimina al menos parcialmente.
- En modos de realización preferentes del procedimiento de acuerdo con la invención, simplemente se añade agua adicional al tapón en la etapa iii) para eliminar al menos parcialmente la oclusión intestinal con el fin de licuarla nuevamente bajando la concentración por debajo del límite de flujo, de modo que los componentes del tapón pueden escurrirse de la ubicación de uso.
- Un posible enfoque general para la producción de una composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención y, en particular, para establecer las relaciones cuantitativas se explica con ayuda de un ejemplo específico relativamente simple. Para el experto en la técnica, primero es necesario seleccionar el componente a), en cuyo caso optaría por el almidón de maíz, por ejemplo (como en los ejemplos de modo de realización posteriores 1 y 2). El límite de flujo de una suspensión del lote de almidón en polvo disponible se determina por medio de pruebas preliminares simples, por ejemplo, añadiendo el almidón en polvo en porciones a una masa de agua agitada de peso conocido, por ejemplo porciones de 0,5 g de almidón a 100 g de agua. Para el almidón de maíz, se obtendrá un valor de aproximadamente el 42 % en peso para el límite de flujo de la suspensión acuosa.
- Después se selecciona un agente deshidratante, por ejemplo, carboximetilalmidón de sodio, y se determina a cuánta agua es capaz de unirse el agente por unidad de peso, por ejemplo, añadiendo 1 g del agente deshidratante a 10 ml de agua, agitándolo brevemente y después eliminándolo de nuevo por filtración y a continuación pesando la cantidad restante de agua. Por ejemplo, se determinará una capacidad de absorción de agua de alrededor de 5 g por 1 g de carboximetilalmidón.

El experto en la técnica podría entonces determinar, por ejemplo, que le gustaría usar una suspensión al 40 % de almidón de maíz en agua (es decir, 40 g de almidón en 60 g de agua) como suspensión sólida de la composición de acuerdo con la invención. Para aumentar la concentración del almidón del 40 % al 42 % y así desencadenar la sedimentación del almidón al exceder el límite de flujo, el agente deshidratante debe unirse a alrededor de 5 g de agua, dado que 40 g de almidón en 55 g de agua corresponden al 42,1 % en peso.

En consecuencia, debe añadirse al menos aquella cantidad de agente deshidratante que sea capaz de unirse a 5 g de agua, que de acuerdo con la determinación anterior corresponde a aproximadamente 1 g de carboximetilalmidón.

Por consiguiente, la cantidad X en este ejemplo sería 5 g de agua, y la cantidad mínima de componente b) sería de alrededor de 1 g de carboximetilalmidón.

La presente invención se describirá a continuación sobre la base de ejemplos de modo de realización específicos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

A una suspensión acuosa al 40 % (basándose en la sustancia seca) de almidón de maíz nativo, se añadió el 3 % en peso, basándose en la sustancia seca de almidón, de un carboximetilalmidón de sodio granular, que está disponible en el mercado como Primoje® de DMV Fronterra o Ultramyl® de Gustav Parmentier, por ejemplo, que se había pasivado previamente con un revestimiento de manteca de cacao. Cuando la suspensión producida se calentó a 37 °C, la suspensión solidificó desde aproximadamente 35 °C para formar un sedimento sólido que perdió completamente su fluidez. Cuando se añadió agua, el sedimento sólido recuperó rápidamente su fluidez tan pronto como alcanzó una concentración por debajo del 35 %.

Ejemplo 2

A una suspensión acuosa al 40 % (basándose en la sustancia seca) de almidón de maíz nativo, se añadió el 3 % en peso, basándose en la sustancia seca de almidón, de un carboximetilalmidón de sodio granular que se había pasivado previamente con un revestimiento de grasa dura. Además, se agitó en la suspensión un 1 % en peso, basándose en la sustancia de almidón seca, de un estabilizante de suspensión, a saber, almidón hinchable de maíz soluble en frío. Cuando se almacenó por debajo de 30 °C, la suspensión no tendió a formar un sedimento. Cuando la suspensión producida se calentó a 37 °C, la suspensión solidificó desde aproximadamente 36 °C para formar un sedimento sólido que perdió completamente su fluidez. Cuando se añadió agua, el sedimento sólido recuperó rápidamente su fluidez tan pronto como alcanzó una concentración por debajo del 35 %.

Ejemplo 3

A una suspensión acuosa al 38 % (basándose en la sustancia seca) de almidón de patata nativo, se añadió el 3 % en peso, basándose en la sustancia seca de almidón, de un carboximetilalmidón de sodio granular que se había pasivado previamente con un revestimiento de manteca de cacao. Cuando la suspensión producida se calentó a 37 °C, la suspensión solidificó desde aproximadamente 35 °C para formar un sedimento sólido que perdió completamente su fluidez. Cuando se añadió agua, el sedimento sólido recuperó rápidamente su fluidez tan pronto como alcanzó una concentración por debajo del 35 %.

Ejemplo 4

Una suspensión acuosa al 38 % (basándose en la sustancia seca) de almidón de patata nativo se agitó a 50 °C durante 30 minutos y después se enfrió a 25 °C. A continuación, se añadió el 3 % en peso, basándose en la sustancia seca de almidón a un carboximetilalmidón de sodio granular que se había pasivado previamente con un revestimiento de manteca de cacao. Cuando se almacenó por debajo de 30 °C, la suspensión no tendió a formar un sedimento. Cuando la suspensión producida se calentó a 37 °C, la suspensión solidificó desde aproximadamente 35 °C para formar un sedimento sólido que perdió completamente su fluidez. Cuando se añadió agua, el sedimento sólido recuperó rápidamente su fluidez tan pronto como alcanzó una concentración por debajo del 33 %.

Ejemplo 5

La suspensión del ejemplo 1 se introdujo a través de una cánula en un segmento intestinal artificial hecho de intestino de cerdo, que se almacenó a 37 °C. Se formó rápidamente un sedimento sólido que selló por completo el segmento intestinal. Después de un período de 30 minutos, el sedimento sólido podría eliminarse fácilmente del segmento intestinal enjuagando con agua.

Ejemplo 6

100 ml de una suspensión de carboximetilalmidón de sodio granular, que está disponible en el mercado, por ejemplo, como Primojel® de DMV Fronterra o Ultramyl® de Gustav Parmentier, en glicerol con una viscosidad de alrededor de 1500 mPa.s se usa como componente 1 de un sistema de dos componentes y se bombea a una pieza en Y mediante un tubo flexible. El carboximetilalmidón de sodio sirve tanto como sólido en suspensión como como agente deshidratante. Como componente 2 del sistema, también se bombean 20 ml de agua a través de otro tubo flexible a esta pieza en Y. Por tanto, los medios para pasivar el agente deshidratante consisten, por un lado, en proporcionar una separación espacial de los dos componentes de la composición de acuerdo con la invención, es decir, el agente deshidratante y el agua, y por otro lado, en la suspensión del primero en glicerol, que en primer lugar debe mezclarse con el agua para que la composición de acuerdo con la invención pueda desarrollar su efecto.

Los componentes 1 y 2 se mezclan en la pieza en forma de Y, con lo que la viscosidad de la mezcla es considerablemente más baja que la de la suspensión de glicerol, es decir, aproximadamente 200 mPa.s. Esta mezcla de baja viscosidad se transporta con una sonda a través del canal de trabajo de un endoscopio a la ubicación deseada en el intestino en unos pocos segundos. Aproximadamente 10 segundos después de la mezcla, la viscosidad de la mezcla aumenta muy rápidamente debido a la absorción de agua por los gránulos, como resultado de lo cual la mezcla se solidifica para formar un sedimento sólido de gránulos de carboximetilalmidón que se agrandan mucho por la absorción de agua. Este sedimento forma un tapón que sella por completo el segmento del intestino. Simplemente añadiendo suficiente agua, el sedimento sólido se licua nuevamente después del examen y se elimina la oclusión.

La presente invención proporciona, por tanto, composiciones por medio de las cuales se puede ocluir el intestino de un paciente de una manera sencilla, económica y fisiológicamente completamente aceptable para llevar a cabo una intervención médica.

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso para la creación de una oclusión temporal del intestino de un mamífero, en la que la composición es fluida y solidificable en una ubicación deseada en el intestino para formar un tapón sólido, cuya estructura se puede cambiar para la eliminación posterior, al menos parcial, de la oclusión, en la que la composición es o comprende una suspensión fluida en un disolvente o mezcla de disolventes, **caracterizada por** que la composición comprende lo siguiente:
 - a) una suspensión de un sólido en agua o una mezcla de disolventes acuosa con un contenido de agua que es una cantidad X por encima del límite de flujo de la suspensión;
 - b) un agente deshidratante en una cantidad suficiente para unirse a la cantidad X de agua de modo que se supere el límite de flujo de la suspensión como resultado de la deshidratación; en la que antes de su uso
 - c) el agente deshidratante se pasiva mediante modificación química o un revestimiento.
2. Sistema de dos componentes para la producción de una composición mezclando los dos componentes, que están separados espacialmente entre sí antes de su uso, en el que la composición que se puede producir de este modo
 - i) para su uso en la creación de una oclusión temporal del intestino de un mamífero,
 - ii) es fluida y solidificable en una ubicación deseada del intestino para formar un tapón sólido, cuya estructura se puede cambiar para la eliminación posterior, al menos parcial, de la oclusión, y
 - iii) la composición es una suspensión fluida en una mezcla de disolventes acuosa, en el que el sistema de dos componentes comprende lo siguiente:
 - a) como primer componente, una suspensión de un sólido en un disolvente o mezcla de disolventes sustancialmente anhidra pero miscible en agua, fisiológicamente aceptable, con lo que el sólido sirve como agente deshidratante y el disolvente o mezcla de disolventes contenida en una cantidad suficiente para unirse a una cantidad X de agua; y
 - b) como segundo componente, agua en una cantidad tal que cuando se mezcle con el primer componente, la cantidad de agua exceda, en la cantidad X, el límite de flujo de la suspensión del sólido en la mezcla de disolventes acuosa formada.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 o sistema de dos componentes de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que el sólido suspendido es o comprende un almidón nativo granular.
4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 o sistema de dos componentes de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, caracterizado por que el agente deshidratante o el sólido que sirve como agente deshidratante es o comprende un polisacárido hinchable en agua.
5. Composición o sistema de dos componentes de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por que el polisacárido hinchable en agua es carboximetilalmidón de sodio.
6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, caracterizada por que al menos una parte del sólido en suspensión representa simultáneamente al menos una parte del agente deshidratante.
7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 3 a 6 o sistema de dos componentes de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado por que el agente deshidratante o el sólido que sirve como agente deshidratante se pasiva antes de su uso mediante un revestimiento.
8. Composición o sistema de dos componentes de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que el revestimiento está constituido por un material que funde a las temperaturas imperantes en el intestino.
9. Composición o sistema de dos componentes de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que el material del revestimiento no se funde por debajo de 35 °C.
10. Composición o sistema de dos componentes de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que el material del revestimiento no se funde por debajo de 36 °C.
11. Composición o sistema de dos componentes de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado por que el material del revestimiento se selecciona entre grasas duras y manteca de cacao.
12. Sistema de dos componentes de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5 y 7 a 11, caracterizado por que el disolvente fisiológicamente aceptable miscible con agua es o comprende glicerol.