

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 141**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2006 E 06758729 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 1877096**

54 Título: **Terapia no litotripsica 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:

30.04.2014

73 Titular/es:

GENZYME CORPORATION (50.0%)
49 New York Avenue
Framingham, MA 01701, US y
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(50.0%)

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 458 141 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 litotripsica de cálculos renales

5 Antecedentes de la invención

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 (nefrolitiasis) y cálculos biliares (colecistitis) 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.

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 pueden crecer y agregarse para formar una piedra.

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 ureteropélvica, 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.

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.

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.

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, pase a su través. En muchos casos, fragmentos de piedra bloquean a menudo el pasaje abierto del estent.

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.

55 Sumario de la invención

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 presente en el lumen. En una realización, este método se utiliza como una alternativa a la litotripsia convencional. 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.

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.

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).

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.

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 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 una realización, el método se utiliza como una alternativa a la litotripsia convencional. En determinadas realizaciones el tapón de polímero se genera in situ por uno o más fenómenos físicos tales como temperatura, cambios de pH y/o interacciones iónicas. Los polímeros utilizados en los métodos de la invención son polímeros termosensibles.

Definiciones

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

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.

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.

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.

5 El término "poloxámero" designa un copolímero de bloques simétrico, que consiste en un núcleo de PPG polioxetilado en ambos de sus grupos hidroxilo terminales, es decir, conforme a la fórmula genérica intercambiable $(\text{PEG})_x(\text{PPG})_y(\text{PEG})_x$ y $(\text{PEO})_x(\text{PPO})_y(\text{PEO})_x$. 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.

10 El término "poloxamina" designa un copolímero de bloques simétrico polialcoxilado de etilendiamina conforme al tipo general $[(\text{PEG})_x(\text{PPG})_y]_2\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{N-}[(\text{PPG})_y(\text{PEG})_x]_2$. 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.

15 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 poli(organo)fosfazenos). Véase *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 549-554.

20 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.

25 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.

30 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 .

35 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.

40 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.

45 "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 mueve el material en un lumen hacia la salida del lumen.

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

55 "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.

Cálculos

60 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 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.

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.

Polímeros de la invención

Un tapón de polímero se genera in situ por uno o más fenómenos físicos tales como temperatura, cambios de pH y/o interacciones iónicas. En determinadas realizaciones, el tapón de polímero generado in situ no se adhiere a los tejidos.

Los tapones de polímero de la invención se forman a partir de una disolución acuosa de uno o más polímeros termosensibles inversos. Estas disoluciones de polímeros son líquidas por debajo de la temperatura corporal y gelifican a aproximadamente la temperatura corporal. La disolución de polímero se prepara fuera del cuerpo, es decir, a una temperatura por debajo de la temperatura corporal. La disolución de polímero puede enfriarse rápidamente de manera adicional con el fin de prolongar el tiempo que el gel permanece en la forma líquida tras la introducción en el cuerpo. Una temperatura preferida es de aproximadamente 10 °C por debajo de la temperatura de gelificación de la disolución de polímero.

En general, los polímeros termosensibles inversos utilizados en los métodos de la invención, que se convierten en un gel en o aproximadamente a la temperatura corporal, se pueden inyectar en el cuerpo de un paciente en una forma líquida. El material inyectado, al alcanzar la temperatura del cuerpo experimenta una transición de un líquido a un gel. Los polímeros termosensibles inversos utilizados en relación con los métodos de la invención pueden comprender un copolímero de bloques con propiedades de gelificación térmica inversa. El copolímero de bloques puede comprender, además, un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, tal como un copolímero biodegradable, biocompatible de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). También, el polímero termosensible inverso puede incluir un agente terapéutico.

El peso molecular del polímero termosensible inverso oscila preferiblemente entre 1.000 y 50.000, más preferiblemente entre 5.000 y 35.000. Preferiblemente, el polímero está en una disolución acuosa. Por ejemplo, disoluciones acuosas típicas contienen aproximadamente 5% a aproximadamente 30% de polímero, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 25%. El peso molecular de un polímero termosensible inverso adecuado (tal como un poloxámero o poloxamina) puede oscilar, por ejemplo, entre 5.000 y 25.000, y más particularmente entre 7.000 y 20.000.

El pH de la formulación de polímero termosensible inverso administrada al mamífero es, en general, aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,8, que son los niveles adecuados de pH para la inyección en el cuerpo de un mamífero. El nivel de pH puede ajustarse mediante cualquier ácido o base adecuado, tal como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

Polímeros termosensibles inversos adecuados incluyen copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (PEO-PPO – siglas en inglés). Dos ejemplos son Pluronic® F127 y F108 que son copolímeros de bloques de PEO-PPO con pesos moleculares de 12.600 y 14.600, respectivamente. Cada uno de estos compuestos está disponible de BASF de Mount Olive, N.J. Pluronic® F108 en una concentración de 12-25% en solución salina tamponada con fosfato (PBS – siglas en inglés) es un ejemplo de un material polimérico adecuado termosensible inverso. Pluronic® F127 ácido en una concentración de 12-25% en PBS es otro ejemplo de un material adecuado. Bajas concentraciones de colorante (tal como cristal violeta), hormonas, agentes terapéuticos, materiales de carga y antibióticos se pueden añadir al polímero termosensible inverso. En general, otros copolímeros de bloques de PEO-PPO biodegradables, biocompatibles, que existen en forma de un gel a la temperatura corporal y de un líquido por debajo de la temperatura corporal también se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención.

Notablemente, los polímeros Pluronic® tienen capacidades únicas de tensioactivo y una toxicidad y respuestas inmunogénicas extremadamente bajas. Estos productos tienen una baja toxicidad oral y dérmica aguda y un bajo potencial de causar irritación o sensibilización, y su toxicidad crónica y subcrónica general es baja. De hecho, los polímeros Pluronic® polímeros son entre un pequeño número de tensioactivos que han sido aprobados por la FDA para su uso directo en aplicaciones médicas y como aditivos alimentarios (BASF (1990) tensioactivos Pluronic® y Tetric® , BASF Co., Mount Olive, N.J.). Recientemente, se han encontrado varios polímeros Pluronic® para potenciar el efecto terapéutico de los fármacos y la eficiencia de transferencia génica mediada por adenovirus (March K.L., Madison J E, Trapnell B C. "Pharmacokinetics of adenoviral vector-mediated gene delivery to vascular smooth muscle cells; modulation by poloxamer 407 and implication for cardiovascular gene therapy" *Hum. Gene Therapy* **1995**, 6, 41-53).

Los pesos moleculares medios de los poloxámeros oscilan entre aproximadamente 1.000 y más de 16.000 dalton. Debido a que los poloxámeros son productos de una serie secuencial de reacciones, los pesos moleculares de las moléculas de poloxámero individuales forman una distribución estadística en torno al peso molecular medio. Además, poloxámeros disponibles comercialmente contienen cantidades sustanciales de homopolímero de poli(oxietileno) y de polímeros de bloques de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno). Las cantidades relativas de estos subproductos aumentan a medida que aumentan los pesos moleculares de los bloques componentes del poloxámero. Dependiendo del fabricante, estos subproductos pueden constituir de aproximadamente 15 a aproximadamente 50% de la masa total del polímero.

Los polímeros termosensibles inversos se pueden purificar utilizando un procedimiento para el fraccionamiento de polímeros solubles en agua, que comprende las etapas de disolver una cantidad conocida del polímero en agua, añadir una sal de extracción soluble a la disolución de polímero, manteniendo la disolución a una temperatura óptima constante durante un período de tiempo adecuado para que aparezcan dos fases distintas, y la separación física de las fases. Adicionalmente, la fase que contiene la fracción de polímero del peso molecular preferido se puede diluir hasta el volumen original con agua, la sal de extracción se puede añadir para alcanzar la concentración original, y el proceso de separación se puede repetir según sea necesario hasta que se pueda recuperar un polímero que tiene una distribución de peso molecular más estrecha que el material de partida y las características físicas óptimas.

En determinadas realizaciones, un poloxámero purificado o poloxamina tiene un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 1,0. En determinadas realizaciones, un poloxámero purificado o poloxamina tiene un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,0. En determinadas realizaciones, un poloxámero purificado o poloxamina tiene un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,0.

El procedimiento antes mencionado consiste en formar un sistema acuoso de dos fases compuesto por el polímero y una sal apropiada en agua. En un sistema de este tipo, una sal soluble se puede añadir a un sistema de polímero-agua de una sola fase para inducir la separación de fases para producir una fase inferior con alto contenido en sal y bajo contenido en polímero, y una fase superior con bajo contenido en sal y alto contenido en polímero. Polímeros de bajo peso molecular se dividen preferentemente en la fase con alto contenido en sal y bajo contenido en polímero. Los polímeros que se pueden fraccionar utilizando este procedimiento incluyen poliéteres, glicoles tales como poli(etilenglicol(es)) y poli(óxido de etileno(s)), copolímeros de bloques de polioxialquileño tales como poloxámeros, poloxaminas y copolímeros de polioxipropileno/polioxibutileno, y otros polioles tales como poli(alcohol vinílico). El peso molecular medio de estos polímeros puede oscilar entre aproximadamente 800 y más de 100.000 dalton. Véase la patente de EE.UU. 6.761.824. El procedimiento de purificación antes mencionado explota inherentemente las diferencias de tamaño y polaridad y, por lo tanto, la solubilidad, entre las moléculas de poloxámero, el homopolímero de poli(oxietileno) y subproductos de dos bloques de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno). Se separa la fracción polar del poloxámero, que generalmente incluye la fracción de peso molecular más bajo y los subproductos, permitiendo que se recupere la fracción de peso molecular más alto de poloxámero. El poloxámero de mayor peso molecular recuperado por este método tiene características físicas sustancialmente diferentes a partir del material de partida o poloxámero comercialmente disponible, incluidos mayor peso molecular medio, menor polidispersidad y una viscosidad más alta en disolución acuosa.

Se pueden utilizar otros métodos de purificación para lograr el resultado deseado. Por ejemplo, el documento WO 92/16484 describe el uso de cromatografía de permeación en gel para aislar una fracción de poloxámero 188 que exhibe efectos biológicos beneficiosos, sin causar efectos secundarios potencialmente nocivos. El copolímero, así obtenido, tenía un índice de polidispersidad de 1,07 o menor, y estaba sustancialmente saturado. Los efectos secundarios potencialmente dañinos demostraron estar asociados con el peso molecular bajo, la porción insaturada del polímero, mientras que los efectos médicamente beneficiosos residían en el material uniforme de mayor peso molecular. Otros copolímeros mejorados de manera similar se obtuvieron mediante la purificación del bloque central de polioxipropileno durante la síntesis del copolímero, o el propio producto de copolímero (p. ej., Patente de EE.UU. N° 5.523.492 y Patente de EE.UU. N° 5.696.298).

Además, se ha utilizado una técnica de extracción con fluidos supercríticos para fraccionar un copolímero de bloques de polioxialquileño tal como se describe en la Patente de EE.UU. N° 5.567.859. Se obtuvo una fracción purificada, que estaba compuesta por un copolímero de bloques de polioxialquileño bastante uniforme que tiene una polidispersidad de menos de 1,17. De acuerdo con este método, la fracción de menor peso molecular se separó en una corriente de dióxido de carbono mantenida a una presión de 2.200 libras por pulgada cuadrada (psi – 154,7 kgf/cm) y una temperatura de 40 °C.

Adicionalmente, la Patente de EE.UU. N° 5.800.711 describe un procedimiento para el fraccionamiento de copolímeros de bloques de polioxialquileño mediante la separación en tandas de especies de bajo peso molecular utilizando una extracción de la sal y la técnica de separación de fase líquida. Poloxámero 407 y poloxámero 188 se fraccionaron

mediante este método. En cada caso, se obtuvo una fracción de copolímero que tenía un peso molecular medio más alto y un índice de polidispersidad más bajo en comparación con el material de partida. Sin embargo, los cambios en el índice de polidispersidad fueron modestos y el análisis por cromatografía de permeación en gel indicó que permanecía algo de material de bajo peso molecular. La viscosidad de disoluciones acuosas de los polímeros fraccionados era significativamente mayor que la viscosidad de los polímeros comercialmente disponibles a temperaturas entre 10 °C y 37 °C, una propiedad importante para algunas aplicaciones médicas y de administración de fármacos. No obstante, se piensa que algunos de los contaminantes de bajo peso molecular de estos polímeros provocan efectos secundarios perjudiciales cuando se utilizan dentro del cuerpo, haciendo especialmente importante que se eliminan en el proceso de fraccionamiento. Como consecuencia, copolímeros de bloques de polioxialquileno fraccionados por este proceso no son apropiados para todos los usos médicos.

En una realización preferida, los polímeros utilizados son polímeros de bloques tales como polímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (PEO-PPO) de la estructura general A-B, (A-B)_n, A-B-A (p. ej., Pluronic®), o (A-B-A)_n, siendo A la parte de PEO y siendo B la parte de PPO y siendo n mayor que 1. En otra realización preferida, los polímeros utilizados son polímeros ramificados de polioxietileno-polioxipropileno (PEO-PPO) tales como poloxaminas tetra-funcionales (p. ej., Tetric®).

Métodos de la invención

La presente invención proporciona una estrategia para el tratamiento de la litiasis. En una realización, se inyecta un polímero entre la entrada de un lumen y los cálculos en dicho lumen para formar un tapón de polímero que ocluye el lumen; la acción subsiguiente de la peristalsis hace que el tapón de polímero atraviese el lumen, forzando a los cálculos a salir del lumen.

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 que comprende un polímero termosensible inverso, en el que dicha primera composición no entra en contacto con dichos cálculos; formando de ese modo un tapón de polímero;
 opcionalmente, inyectar en dicho lumen, a una segunda distancia aguas arriba de dicho cálculos, una segunda composición, en el que dicha segunda composición no entra en contacto con dichos cálculos; y
 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 segunda 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.

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.

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.

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.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición se inyecta 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 dicha primera composición se inyecta en dicho lumen a través de un catéter o una jeringa.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dichos cálculos son una piedra de riñón.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho polímero termosensible inverso es un copolímero de bloques, un copolímero al azar, polímero de injerto, o copolímero ramificado.
- En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho polímero termosensible inverso es un polímero de bloques o un copolímero ramificado.
- 40 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho polímero termosensible inverso es un poloxámero o poloxamina opcionalmente purificado.
- 45 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho polímero termosensible inverso está opcionalmente purificado y se selecciona del grupo que consiste en poloxamina 1107, poloxamina 1307, poloxámero 338 y poloxámero 407.
- En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho polímero termosensible inverso es un poloxámero 407 opcionalmente purificado.
- 50 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición tiene una temperatura de transición entre aproximadamente 10 °C y 40 °C.
- En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición tiene una temperatura de transición entre aproximadamente 15 °C y 30 °C.
- 55 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición tiene una temperatura de transición de aproximadamente 25 °C.
- En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% de dicho polímero termosensible inverso.
- 60 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicha primera composición comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% de dicho polímero termosensible inverso.
- En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que el polímero termosensible inverso tiene un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,5 a 1,0.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que el polímero termosensible inverso tiene un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,2 a 1,0.

5 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que el polímero termosensible inverso tiene un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,1 a 1,0.

10 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho polímero termosensible inverso es un poloxámero o poloxamina opcionalmente purificado; y dicha primera composición tiene una temperatura de transición de entre aproximadamente 10 °C y 40 °C.

15 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho polímero termosensible inverso es un poloxámero o poloxamina opcionalmente purificado; y dicha primera composición tiene una temperatura de transición de entre aproximadamente 15 °C y 30 °C.

20 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al método antes mencionado, en el que dicho polímero termosensible inverso es un poloxámero o poloxamina opcionalmente purificado; y dicha primera composición tiene una temperatura de transición de aproximadamente 25 °C.

Ejemplificación

25 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.

Ejemplo 1

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

30 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

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

<i>polímero</i>	<i>concentración</i>	<i>temperatura</i>
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

40 Ejemplo 2

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

45 Polímeros purificados se pesaron en tubos de centrifuga 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.

5

Tabla 2

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

<i>polímero</i>	<i>concentración</i>	<i>temperatura</i>
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

10

Ejemplo 3*Tiempo de Disolución Bajo Condiciones Estáticas en Solución Salina*

15 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.

20

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.

25 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.

30 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*

35 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.

40

Ejemplo 5

45 Experimentos In Vivo del Uréter de Cerdo

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 n° 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.

50

55 *Cerdo n° 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.

5 *Cerdo n° 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.

10 *Cerdo n° 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.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un medicamento que comprende una primera composición capaz de formar un tapón de polímero y, opcionalmente, una segunda composición, para uso en tratar litiasis en un lumen de un mamífero, que comprende las etapas de:
10 inyectar en un lumen de un mamífero, a una primera distancia aguas arriba de unos cálculos, una primera composición que comprende un polímero termosensible inverso, en donde dicha primera composición no contacta con dichos cálculos; formando con ello un tapón de polímero; opcionalmente, inyectar en dicho lumen, a una segunda distancia aguas arriba de dichos cálculos, una segunda composición, en donde dicha segunda 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.
- 15 2. El medicamento de la reivindicación 1, en donde dicho polímero termosensible inverso es un copolímero de bloques, un copolímero al azar, polímero de injerto, o copolímero ramificado.
3. El medicamento de la reivindicación 2, en donde dicho polímero termosensible inverso es un polímero de bloques o un copolímero ramificado.
- 20 4. El medicamento de la reivindicación 1, en donde dicho polímero termosensible inverso es un poloxámero o poloxamina opcionalmente purificado.
5. El medicamento de la reivindicación 4, en donde dicho polímero termosensible inverso está opcionalmente purificado y se selecciona del grupo que consiste en poloxamina 1107, poloxamina 1307, poloxámero 338 y poloxámero 407.
- 25 6. El medicamento de la reivindicación 5, en donde dicho polímero termosensible inverso es un poloxámero 407 opcionalmente purificado.
7. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dicha primera composición tiene una temperatura de transición entre 10 °C y 40 °C, preferiblemente entre 15 °C y 30 °C.
- 30 8. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dicha primera composición comprende 5% a 30%, preferiblemente 10% a 25% de dicho polímero termosensible inverso.
9. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde el polímero termosensible inverso tiene un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,5 a 1,0.
- 35 10. El medicamento de la reivindicación 1, que comprende la segunda composición.
11. El medicamento de la reivindicación 10, en donde dicha segunda composición comprende un agente potenciador del contraste.
- 40 12. El medicamento de la reivindicación 11, en donde 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.
- 45 13. 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.
14. El medicamento de la reivindicación 13, en donde dicho lumen es o es una parte de un uréter o de un riñón.
- 50 15. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dicha litiasis es provocada por una piedra en un riñón, piedra pancreática, piedra salival o piedra biliar, preferiblemente por una piedra en un riñón.
16. El medicamento de cualquier reivindicación precedente, en donde dicho mamífero es un ser humano.

Figura 1

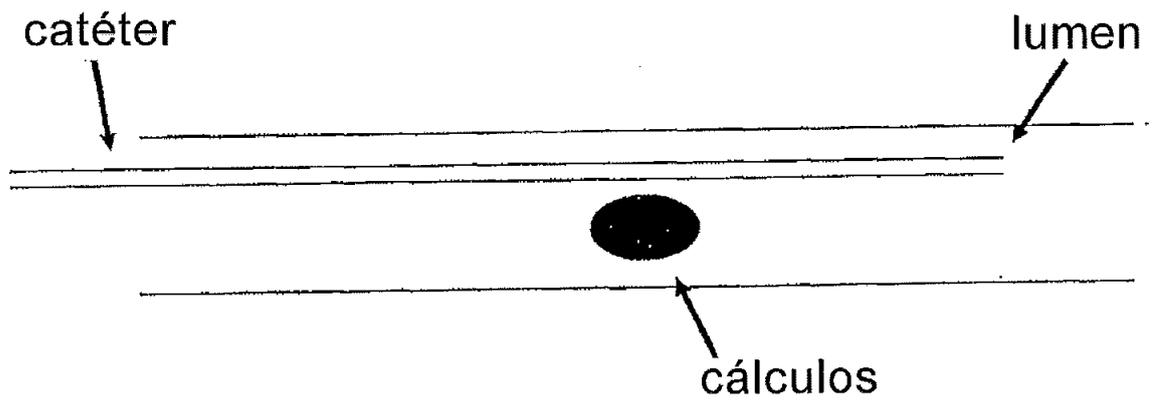


Figura 2

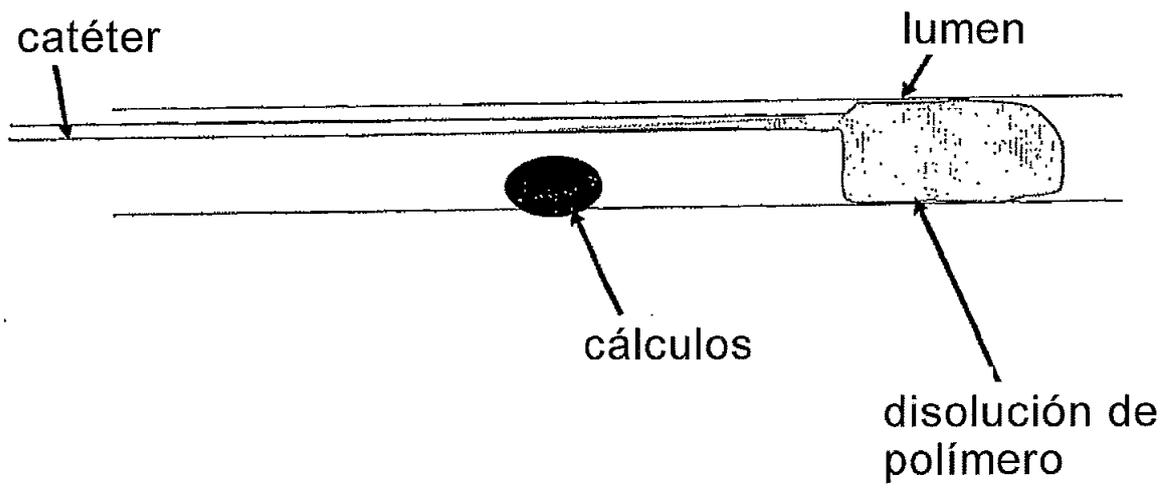


Figura 3

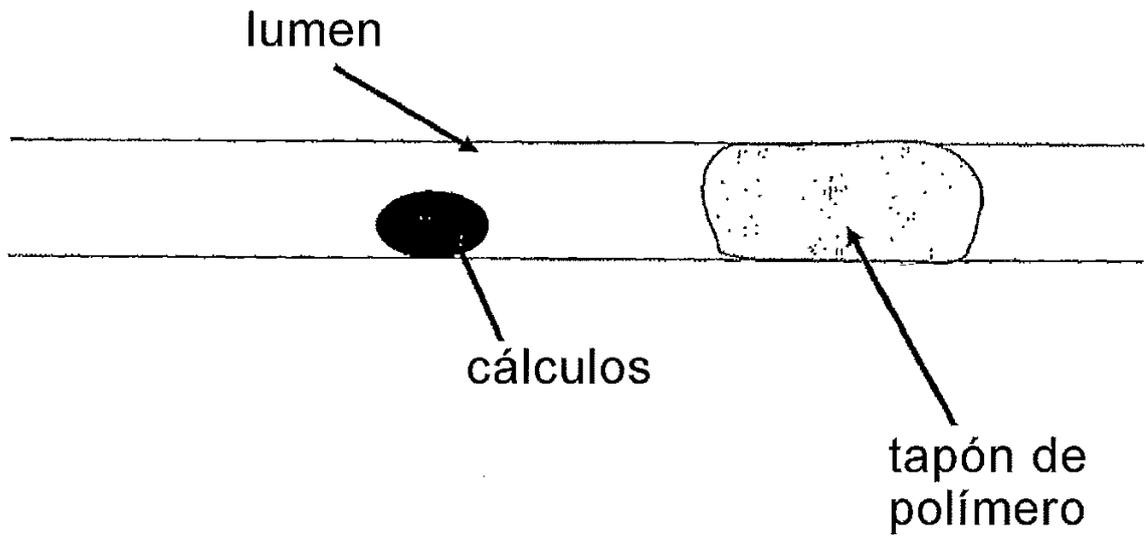


Figura 4

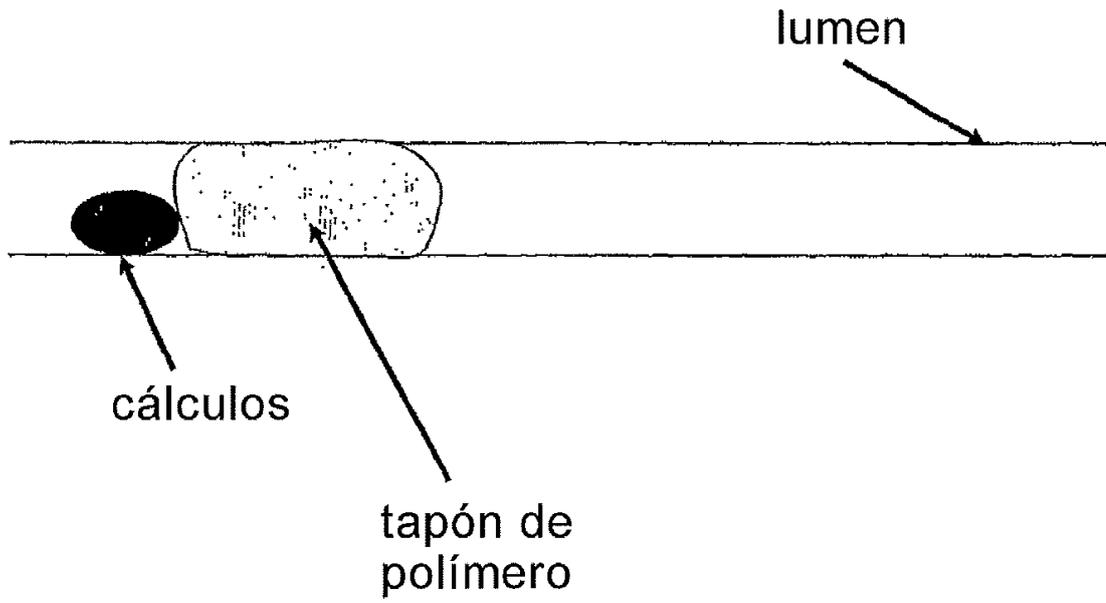


Figura 5

