

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 102**

51 Int. Cl.:

A61B 17/22 (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: **23.04.2013 E 13164955 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2796100**

54 Título: **Sistema gelificante para eliminar fragmentos de cálculos renales**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2016

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V. (50.0%)
Hansastraße 27c
80686 München, DE y
ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT FREIBURG
(50.0%)**

72 Inventor/es:

GRUNWALD, INGO, DR.;
RICHTER, KATHARINA, DR.;
MIERNIK, ARKADIUSZ, DR. y
SCHOENTHALER, MARTIN, DR.

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 577 102 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

Sistema gelificante para eliminar fragmentos de cálculos renales.

5 La presente invención se refiere principalmente a una composición gelificante para su utilización en un procedimiento destinado a eliminar cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales del organismo.

10 En particular, la presente invención se refiere a una composición gelificante para su utilización en un procedimiento descrito en la presente memoria, composición que está constituida por, o que comprende, una composición (A), que contiene uno o varios polímeros catiónicamente reticulables, y una composición (B), que contiene uno o varios reticulantes para reticular el o los polímeros catiónicamente reticulables, de modo que al entrar en contacto la composición (A) con la composición (B) en una región del riñón que contiene cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales se forme un gel reticulado, que encierra parcial o totalmente los cálculos renales y/o los fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar. Además, la presente invención se refiere a la utilización de una composición gelificante en un procedimiento descrito en la presente memoria constituida por, o que comprende, las composiciones (A) y (B) tal como se describen en la presente memoria, y que comprende además partículas magnetizables, para encerrar parcial o totalmente cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales mediante la formación de un gel reticulado al entrar en contacto la composición (A) con la composición (B), en la que el gel reticulado contiene las partículas magnetizables.

20 Además, la presente invención se refiere también a un gel reticulado para su utilización en un procedimiento descrito en la presente memoria para encerrar parcial o totalmente cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales, conteniendo el gel reticulado partículas magnetizables y pudiendo producirse o produciéndose proporcionando una composición (A) y (B) tal como se describen en la presente memoria, así como opcionalmente una composición (C), en el que la composición (A) y/o la composición (B) y/o la composición (C) contienen partículas magnetizables, y poniendo en contacto las composiciones (A) y (B) (así como, dado el caso, (C)) en condiciones que posibiliten la reticulación del o de los polímeros catiónicamente reticulables, de modo que se forme un gel reticulado.

30 Otros aspectos de la presente invención se deducen de la descripción siguiente, en particular de los ejemplos, así como de las reivindicaciones adjuntas.

35 Los cálculos renales, que en el lenguaje médico se denominan nefrolitos, son sedimentos de sales precipitadas en los conductos renales o las vías urinarias derivadas (cálculos de las vías urinarias), que provocan allí a menudo dolores intensos (cólico nefrítico). En la mayor parte de los casos se trata de cálculos de oxalato de calcio. Además, también hay presencia, no obstante, de cálculos de ácido úrico (uratos), cálculos de fosfato de amonio y magnesio y cálculos de fosfato de calcio, así como otras composiciones de menor frecuencia.

40 Aproximadamente 30 millones de personas padecen cálculos renales en Europa (aproximadamente el 5% de la población), y la frecuencia de enfermedades por cálculos renales en los países industrializados muestra una tendencia ascendente. Es particularmente elevado (aproximadamente el 60%) el riesgo de que después de una curación se produzcan de nuevo cálculos renales. Las complicaciones médicas que pueden aparecer en asociación con los cálculos renales son pérdida de la función renal y complicaciones infecciosas hasta una septicemia. Las cargas que producen al sistema de salud son graves.

45 Los cálculos renales pequeños migran a menudo de los riñones a través de los uréteres a la vejiga urinaria. Si no se produce una eliminación espontánea, los cálculos deben eliminarse utilizando otras técnicas.

50 Una posibilidad de controlar de forma precisa la posición o la distribución de sustancias u objetos en el organismo es la utilización de interacciones magnéticas.

55 Para ello deben magnetizarse correspondientemente las sustancias diana o los objetos diana. Ya se ha demostrado en distintas aplicaciones biomédicas que las (nano)partículas magnéticas son adecuadas, dado que presentan una biocompatibilidad elevada y pueden modificarse con distintos grupos funcionales. Así, se utilizan, por ejemplo, partículas magnéticas para transportar principios activos en el organismo a su sitio de acción deseado. Por consiguiente, se pueden utilizar sustancias terapéuticas y diagnósticas de forma eficaz y los daños por eventuales efectos secundarios en tejidos sanos se minimizan. El documento US 2007/0231393 describe, a este respecto, un procedimiento en el que se ubican en el organismo partículas portadoras de principios activos magnéticas por medio de un campo magnético externo.

60 El documento US 2009/0136594 se refiere a un procedimiento para magnetizar partículas biológicas poniéndolas en contacto con partículas magnéticas que están modificadas de modo que puedan unirse específicamente a las partículas biológicas. Como una utilización posible del procedimiento descrito pueden magnetizarse cálculos renales o sus fragmentos para eliminarlos del organismo por medio de un dispositivo que capte dichas partículas magnéticas. Para unirse específicamente a biominales basados en calcio (tales como, por ejemplo, cálculos renales), las partículas se modifican con determinadas proteínas o fragmentos de proteínas que se unen al calcio.

Los cálculos más grandes no pueden eliminarse generalmente mediante una intervención invasiva mínima y, por lo tanto, deben triturarse en primer lugar en trozos más pequeños o disolverse totalmente o al menos parcialmente. Un procedimiento para el tratamiento de cálculos renales por medio de la disolución específica de los depósitos utilizando sales de amonio cuaternario se describe, por ejemplo, en la patente US nº 5.244.913.

Otra posibilidad de tratamiento de cálculos renales sin trituración previa se indica en el documento US 2006/0269512. A este respecto, el movimiento peristáltico natural se utiliza para empujar un injerto polimérico a través del lumen y, a este respecto, eliminar el cálculo del lumen. El injerto polimérico puede formarse *in situ* mediante modificación de la temperatura y el pH o mediante interacciones iónicas.

En la litotripsia se trituran cálculos renales mediante ondas de choque extracorporales o sondas de láser o de aire a presión que se introducen endoscópicamente. A este respecto, se producen trozos de distintos tamaños que pueden eliminarse o arrastrarse al exterior utilizando herramientas prensoras. Un problema que surge en la litotripsia es que los fragmentos se dispersan durante la trituración y, a este respecto, pueden dañar tejidos circundantes o almacenarse en regiones de difícil acceso.

El documento WO 2005/037062 se refiere a un procedimiento con el que se confinan (sin encerrarlos) los cálculos renales utilizando un injerto polimérico en una región determinada, con lo que pueden impedirse ampliamente daños en tejidos por los fragmentos producidos durante la trituración. Según el documento WO 2005/037062 se inyecta a al menos un lado del cálculo renal un líquido gelificante en el lumen, por ejemplo un polímero termosensible, que forma a la temperatura corporal un injerto de gel. El polímero, a este respecto, no se pone generalmente en contacto con el cálculo renal, sino que sirve para aumentar la eficacia de la litotripsia, impidiendo un desplazamiento del cálculo renal y protegiendo al tejido circundante de daños producidos por la fragmentación.

Según el documento US 2008/0103481 se utiliza un injerto polimérico biocompatible en particular para impedir un desplazamiento hacia atrás de cálculos renales o de fragmentos de cálculos renales durante la litotripsia y, con ello, minimizar el daño al tejido circundante.

Una preparación para eliminar del organismo objetos, tales como por ejemplo coágulos de sangre, utilizando un adhesivo, se indica en el documento US 2008/0065012. A este respecto, el adhesivo se distribuye sobre una superficie y utilizando un catéter se introduce en el organismo. Cuando el objeto se ha adherido a la superficie, se extrae de nuevo el catéter, que lleva consigo el objeto.

Los adhesivos basados en macromoléculas biológicas y en particular los sistemas poliméricos gelificantes se utilizan de forma creciente en la técnica médica. A este respecto, uno de los criterios de elección más importantes es su elevada biocompatibilidad.

Se utilizan, por ejemplo, polímeros termosensibles y iónicamente polimerizables para detener el flujo de sangre de vasos sanguíneos dañados. El documento WO 2008/103891 proporciona un procedimiento con el que se puede controlar el flujo de salida de líquidos biológicos de tejidos o de vasos mediante la formación *in situ* de un injerto polimérico.

El documento WO 010544 se refiere a una espuma proteica adhesiva y a su utilización para aplicaciones quirúrgicas y terapéuticas. La espuma está constituida por una matriz proteica líquida y un gas biocompatible y sirve para cubrir o proteger tejidos dañados o para unir tejidos implantados con tejidos biológicos.

El documento WO 02/18448 describe el uso farmacéutico de polisacáridos percarboxilados en la fabricación de biomateriales para aplicaciones quirúrgicas y biomédicas. Dichos materiales son particularmente adecuados para su utilización en el organismo, dado que se reconocen como propios del organismo y no provocan ninguna reacción de rechazo inmunológico. Pueden utilizarse, a este respecto, como recubrimientos para implantes.

Un procedimiento para encapsular tejidos renales en esferas de polímeros biocompatibles se describe en el documento US 2009/0162411. El objetivo de dicha encapsulación es obtener implantes de tejido renal que pueden inyectarse a un paciente que padezca de una alteración de la función renal para ayudar a la función del riñón.

El malginato de calcio como polímero en hidrogel biocompatible para cerrar aberturas craneales después de una operación a cerebro abierto se divulga en el documento WO 2004/080343.

La idoneidad de polímeros que contiene polisacáridos para la unión de moléculas biológicamente activas o de células completas en la región del trasplante de órganos y el reemplazo de tejidos artificiales se describe en el documento WO 1998/012228.

Los alginatos se utilizan en el sector médico y en el cosmético también como materiales de carga para el apoyo de piel y músculos. En el documento US 2011/0097367 se describen aplicaciones en las que se forman *in situ* implantes de alginato monolíticos mediante inyección de una solución de alginato de alto peso molecular pura al tejido y la reticulación espontánea. La reticulación se realiza mediante puentes de iones Ca^{2+} sin que se deban

añadir adicionalmente reticulantes. Los implantes de alginato descritos son adecuados para el tratamiento de pliegues o distintas enfermedades con las que se debilita la estructura muscular.

5 En la patente US nº 6.663.594 B2 se describe un procedimiento para inmovilizar un objeto, por ejemplo un cálculo renal, en el organismo, en el que se inyecta un líquido gelificante al organismo. En contacto con el objeto se forma el gel, que atrapa al objeto al menos parcialmente y lo inmoviliza. La inmovilización sirve para poder fragmentar a continuación el objeto sin que se tenga el riesgo de una dispersión de trozos del objeto o para que el objeto o los trozos se eliminen con una herramienta endoscópica del organismo. A este respecto, el gel impide que el objeto o un trozo se desprenda y no pueda agarrarse con la herramienta. Después de eliminar el objeto o el trozo el gel se disuelve o se extrae por medio de una herramienta endoscópica. La desventaja de este procedimiento es que en la trituración de los cálculos renales el gel ya unido puede descomponerse y, con ello, pueden liberarse los fragmentos o emerger los fragmentos individuales del polímero. Además, el procedimiento descrito es muy caro, dado que los cálculos o los fragmentos de los cálculos se agarran y se eliminan individualmente. Como resultado permanecen con una probabilidad relativamente grande fragmentos de cálculos individuales.

15 Un problema en la litotripsia es en particular la aparición de fragmentos de cálculos de tamaño medio (en particular < 2 mm), también denominados "grava", dado que estos trozos no pueden agarrarse eficazmente ni barrerse. Los fragmentos residuales de este tamaño se desprenden a través de las mallas de los instrumentos prensores (pincitas o cestitas de agarre) y hacen que la extracción de grava cueste mucho tiempo y en el caso de masas de cálculos más grandes sea prácticamente irrealizable. Hasta la fecha no se ha establecido exitosamente ninguna tecnología para eliminar totalmente fragmentos de cálculos de tamaño medio. El remanente de dichos fragmentos de cálculos renales conduce, no obstante, siempre a la formación de nuevos cálculos renales, dado que los trozos o fragmentos actúan como "semillas de cristalización".

20 Para poder asegurar una eliminación total de fragmentos de cualquier tamaño debe desarrollarse un nuevo procedimiento que sea adecuado para agarrar eficazmente de forma ideal todos los trozos. A este respecto deberían evitarse preferentemente los problemas y las dificultades (indicados en parte anteriormente) que se producen en los procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

25 El objetivo principal de la presente invención era proporcionar un sistema que fuera adecuado, en particular, para poder extraer fragmentos de cálculos renales de tamaño medio de forma eficaz del organismo.

30 En particular, un objetivo de la presente invención era proporcionar un sistema gelificante que sea además adecuado para poder extraer fragmentos de cálculos renales de tamaño medio de forma eficaz del organismo.

35 Otros objetivos de la presente invención se deducen de la descripción siguiente, así como, en particular, de las reivindicaciones adjuntas.

40 El objetivo principal se alcanza según un aspecto de la presente invención mediante una composición gelificante que comprende una composición (A), que contiene uno o varios polímeros catiónicamente reticulables, y una composición (B), que contiene uno o varios reticulantes para la reticulación del o de los polímeros catiónicamente reticulables, para su utilización en un procedimiento para encapsular y para eliminar cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales en/de la región de un riñón que contiene cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar, con las etapas siguientes:

- 45 (i) proporcionar las composiciones (A) y (B),
- (ii) introducir las composiciones (A) y (B) en una región del riñón que contiene cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar,

50 con la condición de que por medio de la puesta en contacto de la composición (A) con la composición (B) se posibilite la reticulación del o de los polímeros catiónicamente reticulables, de modo que se forme un gel reticulado, que encierre parcial o totalmente los cálculos renales y/o los fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar, posibilitándose la eliminación de los cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar encapsulados,

- 55 (iii) eliminar del riñón el gel reticulado junto con los cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales encerrados por el mismo.

60 En el contexto de la presente invención se entiende por una "región del riñón", en particular, los conductos renales, pero también otras regiones en las que puede haber presencia de cálculos renales, así como las vías urinarias derivadas, el uréter, la vejiga o la uretra.

65 Por "fragmentos de cálculos renales" se entiende en el contexto de la presente invención trozos de cálculos renales que se producen en particular mediante trituración de cálculos renales (litotripsia).

Mediante la encapsulación según la invención de los fragmentos de cálculos renales y posterior extracción del "material compuesto con adhesivo" pueden eliminarse totalmente fragmentos de cualquier tamaño ventajosamente y, con ello, prevenir una nueva formación de cálculos.

5 Los polímeros o las unidades poliméricas de la composición (A) se reticulan preferentemente mediante interacciones iónicas (véase la composición B)). A este respecto, son adecuadas una pluralidad de macromoléculas que están presentes como ligandos de cationes monovalentes o polivalentes y que pueden formar complejos quelatos para la utilización según la invención. A las mismas pertenecen en particular hidrogeles, adhesivos biocompatibles basados en azúcar (por ejemplo celulosas modificadas) o proteínógenos o sistemas basados en fibrina o colágeno (polímeros particularmente preferidos se describen más adelante).

10 Por ejemplo, algunas proteínas polifenólicas son capaces de unirse por reticulación de su esqueleto proteico por medio de una catecol oxidasa. *In vitro* pueden lograrse dichas reticulaciones, por ejemplo, también por medio de iones metálicos. También es posible la utilización de sistemas híbridos que se basan en una combinación de 15 polímeros sintéticos con aminoácidos fenólicos. El aminoácido postraduccional 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) es, por ejemplo, debido a sus múltiples posibilidades de reacción con distintos grupos funcionales, particularmente adecuado para la modificación polimérica, y los sistemas de gel correspondientes se caracterizan por unas propiedades adhesivas y cohesivas mejoradas.

20 Como reticulantes para la composición (B) se pueden utilizar, preferentemente, cationes adecuados. Ventajosamente, a este respecto, se trata generalmente de cationes presentes de forma natural en sistemas fisiológicos. No debe añadirse, ventajosamente, ningún reactivo (agresivo) adicional para iniciar la reticulación en condiciones fisiológicas. Además, ventajosamente no se genera ningún subproducto no deseado.

25 Según la invención, se prefieren las composiciones que pueden endurecerse en condiciones fisiológicas. Para formar reticulaciones estables mediante puentes catiónicos es ventajoso que los polímeros de la composición (A) dispongan de grupos funcionales (en una cantidad suficiente) que también estén presentes en un pH (ligeramente) ácido como unidades cargadas negativamente. En dichas composiciones pueden controlarse el grado de reticulación o la velocidad de la reticulación mediante magnitudes sobre las que se pueda actuar tales como la 30 concentración o el valor del pH de las composiciones individuales.

Según una forma de realización preferida, la composición (A) y/o la composición (B) contienen quitosano. De forma particularmente preferida, la composición (B) contiene quitosano.

35 Las composiciones (A) y (B) pueden introducirse una después de otra o conjuntamente, prefiriéndose que la composición (B) se introduzca antes que la composición (A) para garantizar una distribución adecuada y una encapsulación total de todos los fragmentos de cálculos renales antes del comienzo o en el momento de la reticulación.

40 El gel solidificado tiene preferentemente una estabilidad y una flexibilidad suficientes como para ser eliminado del organismo a continuación con un esfuerzo lo más reducido posible, preferentemente en una pieza.

Una composición que se utiliza según la invención puede contener adicionalmente otros componentes. Por ejemplo, pueden añadirse a las composiciones (A) y/o (B) y/o una o varias composiciones adicionales de una composición 45 según la invención sustancias que promueven la gelificación y/o la integración de los fragmentos de cálculos renales. Dichas sustancias pueden ser, por ejemplo, reticulantes para aumentar la estabilidad del gel.

Según una forma de realización preferida de la presente invención uno o varios o todos los polímeros catiónicamente reticulables de la composición (A) se seleccionan de entre el grupo constituido por polisacáridos, en particular polisacáridos con grupos funcionales desprotonados o desprotonables, preferentemente grupos carboxi, 50 preferentemente polisacáridos de entre el grupo constituido los poliurónidos, de forma particularmente preferida polisacáridos de entre el grupo constituido los alginatos o las pectinas.

Los polisacáridos tales como alginatos y pectinas son particularmente adecuados para su utilización en el organismo, dado que no provocan ninguna reacción inflamatoria ni ningún rechazo inmunitario y acarrear para los tejidos un riesgo reducido de un traumatismo. Además, son biodegradables y disponen de numerosos grupos de ácido carboxílico que pueden formar complejos quelatos con cationes polivalentes. Ventajosamente, son capaces de reticularse en agua y a temperaturas biológicas y pueden manipularse fácilmente en solución. La reticulación se realiza rápidamente pero sin adherirse, a este respecto, a los canalillos renales o a los instrumentos endoscópicos. 60 Los geles producidos presentan una estabilidad y una flexibilidad suficiente como para poder extraerse conjuntamente con los fragmentos de cálculos renales.

Según otra forma de realización preferida de la presente invención, uno o varios o todos los reticulantes de la composición (B) se seleccionan de entre el grupo constituido por cationes divalentes o trivalentes, preferentemente 65 iones hierro y calcio.

Los iones hierro y calcio son cationes presentes de forma natural en sistemas fisiológicos que pueden administrarse fácilmente en forma de soluciones biológicamente compatibles. Tienen una química de coordinación adecuada y pueden formar complejos quelatos estables para la reticulación.

5 Según otra forma de realización preferida de la presente invención, la composición (B) presenta un valor del pH ácido, preferentemente un pH en el intervalo de 3,5 a 4,5.

10 En un pH en el intervalo de 3,5 a 4,5 los cationes de la composición (B) están presentes en forma libre en solución y, por lo tanto, están disponibles para la complejación. Preferentemente, no obstante, en este intervalo del pH están los grupos ácidos que se encuentran en polisacáridos en gran medida desprotonados, produciéndose así una reacción de reticulación eficaz. Si en la región de los fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar está presente una solución tamponada (a un pH de aproximadamente 4), se produce como consecuencia de la introducción de la solución (A) que contiene polisacáridos una reducción de la solubilidad (coacervación). El proceso de coacervación exige un determinado periodo de tiempo, durante el que se encapsulan los fragmentos de cálculos renales.
15 Ventajosamente, con ello se puede controlar también la velocidad de la reacción de reticulación por medio del pH de las composiciones utilizadas.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se refiere a una composición gelificante para su utilización tal como se ha descrito anteriormente, conteniendo la composición gelificante además partículas magnétizables, en la que

- las partículas magnetizables son un componente de la composición (A) y/o un componente de la composición (B)
- 25 y/o
- la composición gelificante comprende además una composición (C) que contiene partículas magnetizables, proporcionándose entonces en la etapa (i), además de las composiciones (A) y (B), también la composición (C) e introduciéndose en la etapa (ii) con un desfase temporal o simultáneamente con la composición (A) o la composición (B) también la composición (C),

de modo que el gel reticulado contenga además partículas magnetizables.

35 La adición de partículas magnetizables establece un procedimiento nuevo y ventajoso para eliminar del organismo el "material compuesto con adhesivo" endurecido aprovechando las propiedades magnéticas.

40 Según una forma de realización preferente de la presente invención las partículas magnetizables se seleccionan de partículas que contienen o están constituidas por uno o varios elementos ferromagnéticos tales como hierro, níquel y cobalto, así como aleaciones AlNiCo, SmCo, Nd₂Fe₁₄B, Ni₈₀Fe₂₀, NiFeCo y/o sus óxidos tales como partículas de óxido de hierro, en particular nanopartículas de óxido de hierro de Fe₃O₄ y/o γ-Fe₂O₃.

45 Se ha demostrado que las partículas de óxido de hierro son adecuadas en aplicaciones técnicas de medicina y farmacéuticas, por ejemplo como agentes de contraste administrados por vía intravenosa para tomografía de resonancia magnética o para tratamiento de tumores. Para aumentar la biocompatibilidad y la estabilidad coloidal, dichas partículas están generalmente recubiertas con, por ejemplo, dextranos, poli(alcoholes vinílicos), ácido dimercaptosuccínico, entre otras sustancias.

50 Las partículas de óxido de hierro proporcionan al adhesivo además una coloración oscura, lo que al contrario del gel sin modificar, que es casi incoloro, posibilita una manipulación más sencilla según aspectos visuales.

Según otra forma de realización preferida de la presente invención, el procedimiento descrito en la presente memoria para eliminar fragmentos de cálculos renales comprende la etapa adicional siguiente, que se realiza simultáneamente a la etapa (ii):

55 fragmentación de uno o varios cálculos renales en el riñón, de modo que se produzcan dos o más, preferentemente una pluralidad de fragmentos de cálculos renales.

60 La grava producida en la trituración de cálculos renales se puede eliminar de forma particularmente eficaz utilizando la composición gelificante que se utiliza según la invención. Al contrario que las técnicas descritas en el estado de la técnica se recogen también de forma eficaz fragmentos de tamaño medio durante la gelificación y pueden eliminarse del organismo de forma ideal totalmente.

65 En la presente memoria se describe también una composición gelificante constituida por, o que comprende, una composición (A), que contiene uno o varios polímeros catiónicamente reticulables, y una composición (B), que contiene uno o varios reticulantes para la reticulación del o de los polímeros catiónicamente reticulables, así como además partículas magnetizables, en la que las partículas magnetizables son componente de la composición (A) y/o

5 componente de la composición (B), y/o comprendiendo además la composición gelificante una composición (C) que contienen partículas magnetizables, para encerrar parcial o totalmente cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales en el riñón mediante la formación de un gel reticulado por medio de la puesta en contacto de la composición (A) con la composición (B) (así como, dado el caso, además la composición (C)), en la que el gel gelificado contiene partículas magnetizables.

10 Las partículas magnetizables pueden incorporarse, además, de una forma discrecional a la composición gelificante. Pueden ser componente de una de las composiciones (A) y/o (B) o de ambas o si no también añadirse como componente de una composición (C) adicional.

15 Según una forma de realización preferida, la composición (A) y/o la composición (B) contienen (además) quitosano. De forma particularmente preferida, la composición (B) contiene quitosano.

20 Según una forma de realización preferida (adicional) uno o varios o todos los polímeros catiónicamente reticulables de la composición (A) se seleccionan de entre el grupo constituido por polisacáridos, en particular polisacáridos con grupos funcionales desprotonados o desprotonables, preferentemente grupos carboxi, preferentemente polisacáridos de entre el grupo de los poliuronidos, de forma particularmente preferida polisacáridos de entre el grupo constituido por los alginatos y las pectinas.

25 A este respecto, tiene validez de forma correspondiente lo ya mencionado anteriormente para los polisacáridos de la composición (A).

30 Según otra forma de realización preferida de la presente invención, uno o varios o todos los reticulantes de la composición (B) se seleccionan de entre el grupo constituido por cationes divalentes o trivalentes, preferentemente iones hierro y calcio.

También tiene validez de forma correspondiente lo mencionado anteriormente con respecto a los reticulantes de la composición (B).

35 Según otra forma de realización preferida de la presente invención, la composición (B) presenta un valor del pH ácido, preferentemente un pH en el intervalo de 3,5 a 4,5.

También en este caso tiene validez de forma correspondiente lo mencionado anteriormente con respecto al valor del pH de una composición (B) descrita en la presente memoria.

40 Según otra forma de realización preferida de la presente invención, las partículas magnetizables se seleccionan de partículas que contienen o están constituidas por elementos ferromagnéticos tales como hierro, níquel y cobalto, así como aleaciones AlNiCo, SmCo, Nd₂Fe₁₄B, Ni₈₀Fe₂₀, NiFeCo y/o sus óxidos tales como partículas de óxido de hierro, en particular nanopartículas de óxido de hierro de Fe₃O₄ y/o γ-Fe₂O₃.

A su vez también tiene validez de forma correspondiente lo mencionado anteriormente para las partículas magnetizables.

45 También se describe en la presente memoria un gel reticulado que encierra parcial o totalmente cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales en el riñón, conteniendo el gel reticulado partículas magnetizables y pudiendo producirse o produciéndose

50 (i) proporcionando una composición (A), que contiene uno o varios polímeros catiónicamente reticulables, y una composición (B), que contiene uno o varios reticulantes para reticular el o los polímeros catiónicamente reticulables, así como, opcionalmente, una composición (C), conteniendo la composición (A) y/o la composición (B) y/o, en caso de estar presente, la composición (C), partículas magnetizables,

55 (ii) poniendo en contacto las composiciones (A) y (B) (así como dado el caso (C)) en condiciones que posibiliten la reticulación del o de los polímeros catiónicamente reticulables, de modo que se forme un gel reticulado.

60 La preparación de un gel reticulado de este tipo tiene lugar durante la puesta en contacto de las composiciones (A) y (B) (así como dado el caso (C)). El endurecimiento se realiza preferentemente en una región del riñón en la que hay presencia de cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales, en particular de tamaño medio (preferentemente con un diámetro medio promedio de 0,1 a 4 mm, preferentemente de 0,2 a 3 mm, de forma particularmente preferida de 0,5 a 2 mm), con lo que estos se encierran *in situ* totalmente o al menos parcialmente. El gel reticulado se endurece preferentemente en condiciones fisiológicas y presenta una estabilidad y una flexibilidad suficientes como para extraerlo del organismo preferentemente en una pieza. Otras formas de realización preferidas se deducen de las formas de realización anteriores.

65 Según una forma de realización preferida del gel reticulado, la composición (A) y/o la composición (B) contienen quitosano. De forma particularmente preferida, la composición (B) contiene quitosano.

Una forma de realización particularmente preferida se refiere a un gel reticulado tal como se ha descrito anteriormente, en el que uno o varios o todos los polímeros catiónicamente reticulables de la composición (A) se seleccionan de entre el grupo constituido por polisacáridos, en particular polisacáridos con grupos funcionales desprotonados o desprotonables, preferentemente grupos carboxi, preferentemente polisacáridos de entre el grupo de los poliuronidos, de forma particularmente preferida polisacáridos de entre el grupo constituido por los alginatos y las pectinas.

A este respecto, tiene validez de forma correspondiente lo ya mencionado anteriormente para los polisacáridos de la composición (A).

Otra forma de realización preferida se refiere a un gel tal como se ha descrito anteriormente, en el que el uno o varios o todos los reticulantes de la composición (B) se seleccionan de entre el grupo constituido por cationes divalentes o trivalentes, preferentemente iones hierro y calcio.

También con respecto a los reticulantes de la composición (B) tiene validez de forma correspondiente lo mencionado anteriormente en la presente memoria.

En el marco del presente texto se describe en la presente memoria también un procedimiento para eliminar cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales de la región de un riñón que contiene cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales, que está constituido o que comprende las etapas siguientes:

(i) proporcionar

una composición (A) que contiene un polímero catiónicamente reticulable, preferentemente un polisacárido con grupos carboxi desprotonados, de forma particularmente preferida un polisacárido seleccionado de entre el grupo constituido por los polirónidos, en particular un alginato o una pectina,

y

una composición (B) que contiene un reticulante para reticular el o los polímeros catiónicamente reticulables, preferentemente cationes divalentes o trivalentes, en particular iones hierro y/o calcio,

en la que la composición (A) y/o la composición (B) contienen preferentemente, adicionalmente, partículas magnetizables, por ejemplo partículas de óxido de hierro,

o

en el que además se proporciona una composición (C) que contiene partículas magnetizables, por ejemplo nanopartículas de óxido de hierro,

(ii) introducir simultáneamente o con un desfase temporal las composiciones (A) y (B), así como dado el caso (C), en la región del riñón que contiene cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar, en el que la composición (B) se introduce preferentemente antes de la composición (A), en condiciones que posibilitan al poner en contacto la composición (A) con la composición (B) (así como dado el caso la composición (C)) la reticulación del o de los polímeros catiónicamente reticulables, de modo que se forme un gel reticulado, que encierra los fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar parcial o totalmente y además contiene partículas magnetizables,

(iii) eliminar el gel reticulado junto con los cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales encerrados por el mismo del riñón.

A continuación la presente invención se explicará con más detalles por medio de los ejemplos seleccionados.

Breve descripción de las figuras:

Figura 1: Estrategia de modificación para CMC (carboximetilcelulosa) con DOPA y uno de los aminoácidos recopilados en R (recuadros inferiores); los aminoácidos utilizados están parcialmente protegidos; de izquierda a derecha: 3,4-dihidroxifenilalanina, N-Boc-lisina, t-butil-cisteína, histidina.

Figura 2: Fotodocumentación de una mezcla de carboximetilcelulosa modificada con catecol (hidrogel marrón-negro, arriba) y del hidrogel de referencia exento de enzimas (color marfil, abajo, representado en la presente memoria en gris) sobre parafilm de la influencia de la fuerza de gravedad según el transcurso del tiempo.

Ejemplo 1: Preparación de las composiciones (A), (B) y (C)

Para preparar una composición (A) representativa se disuelven 2 g de alginato en 200 ml de agua.

5 Para la preparación de una composición (B) representativa se prepara en primer lugar una solución acuosa de FeCl_3 (1 M), así como una solución de quitosano basada en agua (0,32% en peso, pH 6) y una solución de ácido oxálico en agua (1 M). A 3 ml de solución de quitosano se añaden aproximadamente 5 gotas de solución de ácido oxálico y a esta mezcla se añaden 0,5 ml de solución de cloruro de hierro.

10 Para preparar una composición (C) representativa se prepara una suspensión de partículas que contiene hierro (0,35 a 3,5 g por litro) 4 a 40 mM en agua o tampón fisiológico (M. Geppert y col., Nanotechnology 22 (2011) 145101). Esta solución se añade al 1% al 50% a A o B.

15 **Ejemplo 2 (ensayo): Formación de gel con biopolímeros modificados como ejemplo de un híbrido de aminoácido-carboximetilcelulosa**

El derivado de azúcar similar al alginato carboximetilcelulosa sódica (CMC) se funcionalizó respectivamente con los aminoácidos DOPA, lisina, cisteína e histidina (figura 1). La CMC modificada con DOPA se mezcló con el polisacárido con funcionalidad amina quitosano y el hidrogel generado mediante interacción electrostática entre los azúcares cargados de forma diferente se analizó para determinar sus propiedades de adhesión. Además, se mezclaron todos los híbridos aminoácido-celulosa como geles y se examinó la fuerza de adhesión mediante adhesión a titanio. El objetivo de los ensayos era mejorar las propiedades adhesivas del híbrido (representativo) en medio húmedo, para modificar la incorporación de los cálculos renales o los fragmentos de cálculos renales y la flexibilidad del adhesivo.

25 Para la funcionalización con DOPA se obtuvieron dos grados de sustitución diferentes. Cada uno de los moles de CMC dispone de ocho moles de grupos acetato. Con respecto a los mismos se modificaron, por una parte, con una mitad por mil (PA-S6) y, por otra parte, con 0,3 equivalentes de DOPA (PA-S7).

30 La carboximetilcelulosa sódica (CMC) se funcionalizó en primer lugar según un procedimiento convencional con el aminoácido 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) [1]. Para ello se disolvieron en primer lugar 2 g de CMC (2 mmol) en 30 ml de agua bidestilada durante 90 min a 40 °C. El pH de la solución de aproximadamente 7 se ajustó con una solución de HCl acuoso (2 N) a un pH de 4-5. A la solución viscosa se añadieron 19 mg de EDC (0,1 mmol) y 12 mg de NHS (0,1 mmol). Después de 30 min se añadieron gota a gota lentamente 20 mg (0,1 mmol) de DOPA, disueltos en 1,5 ml de agua bidestilada, por medio de una cánula fina, mientras se agitaba continuamente la solución. La solución se agitó adicionalmente durante la noche.

40 De esta solución se extrajeron 10 ml (PA-S6). Otros 2 ml de la solución se liofilizaron para análisis por ATR. El resto remanente (aproximadamente 18 ml) de la solución se activó con 1,1 g de EDC (5,8 mmol) y 0,7 g de NHS (6,1 mmol) de nuevo durante 30 min. Se añadió lentamente una solución ácida de 0,6 g de DOPA (3 mmol) en 10 ml de agua bidestilada y 1 ml de una solución acuosa de HCl (2N), por medio de una cánula fina, al igual que para PA-S6, a la vez que se aseguraba un buen mezclado. De esta solución PA-S7 se realizó también un análisis por ATR.

45 El producto (PA-S6) se mezcló con una solución de quitosano al 0,3% en masa nueva en partes iguales. La mezcla se repartió entre dos recipientes. A una de las dos mezclas se añadió el 0,5% en volumen de una solución de lacasa (1 mg/ml) nueva. Las dos mezclas se mezclaron bien y a continuación se inmovilizaron disponiéndolas sobre una placa vibradora calentable. El vibrador se programó para un tiempo de operación de cuatro horas a 47 °C y 650 rpm.

50 La solución de DOPA-CMC-quitosano (PACHi) y la solución de DOPA-CMC-quitosano en presencia de peroxidasa lacasa (PACHiLA), que inicia la reticulación de catecol, se incubaron, para modificar las propiedades del hidrogel esperado. A este respecto, se producen hidrogeles elásticos en ambos recipientes de reacción.

55 Las dos muestras con lacasa (PACHiLA) y sin lacasa (PACHi) se analizaron después para determinar su diferente potencial de adhesión. Para ello se aplicó en cada caso una muestra (PACHiLA; PACHi) sobre parafilm y se orientó ortogonalmente la disposición de la muestra. Así, la fuerza de gravedad actuaba sobre la superficie de adhesión entre el hidrogel de celulosa y la superficie del parafilm. Las longitudes del camino que recorren hacia atrás las muestras como consecuencia de la fuerza de gravedad que actúa sobre las mismas con respecto al tiempo se registraron fotográficamente (figura 2).

60 El hidrogel de la referencia se caracterizaba por una coloración similar al marfil, mientras que el hidrogel que contenía catecol, que se polimerizó mediante lacasa, estaba coloreado de color marrón-negro. Este cambio de color es característico de polifenoles y corresponde a una oxidación del grupo DOPA en el esqueleto polimérico de la CMC. Mediante las aminas proporcionadas por el quitosano puede producirse la formación de una red covalente como consecuencia de reacciones de Michael con aminas y la adición radicalaria. La formación de un hidrogel para la referencia de la celulosa que contiene catecol con quitosano sin enzima se puede aclarar mediante interacciones electrostáticas entre los ácidos carboxílicos aún libres de la carboximetilcelulosa y las aminas del quitosano. Ambos hidrogeles se analizaron a continuación en un experimento funcional para determinar sus diferencias de adhesión

macroscópica al parafilm. Mediante la influencia del vector de fuerza fuerza de la gravedad las fuerzas de interacción se relajaron con diferente intensidad, tal como puede observarse en el camino recorrido hacia atrás. Los resultados de la fotodocumentación muestran una adhesión más fuerte del hidrogel reticulado sobre parafilm en comparación con la referencia reticulada de forma no covalente, que se incubó sin enzima.

Estos resultados potencian la suposición de que el DOPA-CMC-quitosano (PACHi) presente en forma oxidada no es un hidrogel reticulado de forma covalente. La asociación entre la adhesión y la modificación provocada por el catecol en la matriz de azúcar genera propiedades del hidrogel controlables. Las redes que interactúan de forma puramente electrostática se reordenan dentro del hidrogel y se relajan con la influencia de un vector de fuerza Este fenómeno se conoce como comportamiento plástico para termoplásticos.

El DOPA-CMC-quitosano (PACHiLA) oxidado enzimáticamente dispone de unas reticulaciones transversales covalentes dentro del hidrogel y está limitado en una reorientación como consecuencia de las fuerzas de cizallamiento actuantes. Además, esto puede desembocar en interacciones entre los polifenoles presentes en la red de hidrogel con las poliolefinas y ceras parafínicas.

La funcionalización de la carboximetilcelulosa se amplió mediante el catecol-DOPA hasta a tres aminoácidos adicionales (figura 1). El objetivo de esta diversificación era mejorar mediante combinación de estos híbridos las propiedades adhesivas en medio húmedo.

Para la síntesis se pesaron en primer lugar 13,5 g de CMC (14 mmol) en un vaso de 1L de precipitados y se disolvieron en 550 ml de agua bidestilada con una agitación ligera a 40 °C. Después de 90 minutos se enfrió la solución amarillenta clara con agitación a temperatura ambiente. Como se ha descrito anteriormente, la CMC presente se transformó utilizando EDC/NHS parcialmente a éster activo de N-succinimida. Después de aproximadamente 40 minutos la mezcla de reacción se repartió entre cinco matraces Erlenmeyer a 83 ml (aproximadamente 2 g de CMC). Ahora se proporcionaron en cada caso 40 mmol de aminoácido con agitación vigorosa en uno de los recipientes de reacción.

Se disolvieron 76 mg de DOPA o 60 mg de histidina anteriormente respectivamente en 100 µl de HCl (2N) y 1900 µl de agua bidestilada. Se debieron recoger 95 mg de H-Lis(Boc) u 83 de HCis(tBut)OH*HCl en 2 ml de agua bidestilada para obtener el grupo de protección. En la referencia se transfirió una muestra sin adición de un aminoácido. Después de 24 horas se interrumpió la reacción y se liofilizaron en cada caso 10 ml de la solución por etapas.

Se renunció a una extracción del producto frente a éter, dado que existen fallos debidos a impurezas evitables dentro del intervalo de error del experimento funcional. Con el aspecto de que este experimento se dedica a la valoración de interacciones adhesivas a nivel macroscópico, esto parece plausible. Los productos resultantes (PX) se almacenaron a -20 °C. La nomenclatura se resume en la tabla 1.

Tabla 1: Nomenclatura de CMC sintetizadas, PX; a) mezcla de PH, PC, PA y PK (15:20:30:35).

Aminoácido	DOPA	lisina	cisteína	histidina	mezcla ^a	-
Híbrido aminoácido-CMC	PA	PK	PC	PH	PHPAK	P0

Los híbridos de aminoácido-celulosa resultantes se mezclaron en cada caso como jaleas. Además, se utilizó una mezcla de las CMC modificadas cada cuatro aminoácidos con una relación PH: PC: PA: PK de 15:20:30:35 (PHCAK). Estas jaleas se aplicaron con espátula a una placa de cultivo celular y se sometieron a un estudio previo para determinar las condiciones de endurecimiento necesarias.

En base a los resultados de este estudio previo se realizaron dos estudios de resistencia de la adhesión para analizar la adhesión a titanio. En el estudio A la jalea pura (P0), además de la jalea que contiene catecol y la jalea modificada con cisteína (PC), así como la mezcla PHCAKV, se dispuso con agua salada sobre titanio. A la solución de agua salada, después de disponer las muestras, se añadió FeCl₃ como medio de oxidación.

En el estudio B se dispusieron muestras con las mismas jaleas. Anteriormente se sometieron éstas, no obstante, a tratamiento previo con FeCl₃ (se imprimaron), es decir, los sustratos se humedecieron con solución de FeCl₃ y se secaron. A continuación se procedió de forma análoga al estudio A, pero sin añadir FeCl₃ a la solución acuosa.

Después de cuatro días de almacenamiento se analizaron las muestras, mostrando las probetas del estudio B una falta de adhesión instantánea.

Las probetas del estudio A se valoraron con un aparato de ensayo de unión en una determinación séxtuple. La mezcla PHCAK mostró para las adhesiones una resistencia similar a las pruebas de la referencia (aproximadamente 2 N). El PA mostró una adhesión apenas medible (aproximadamente 1 N). Las muestras de adhesión que se mezclaron con PC condujeron en todos los casos a faltas de adhesión y no superaron el despegue del dispositivo de

unión.

5 Las superficies de rotura muestran en todos los casos un cambio de color naranja-marrón de las jaleas endurecidas. Este cambio de color aparece sobre todo en las regiones cercanas al borde. Además, no cambiaron de color grandes parte humedecidas con el gel y había presencia de las mismas con una consistencia aún en forma de gel. Las muestras que se mantuvieron más tiempo con fuerzas de cizallamiento presentan roturas de adhesión en grandes partes de las regiones humedecidas. Las roturas de cohesión se muestran solo de forma aislada (aproximadamente el 5%) en el borde.

10 La falta de adhesión prematura de las muestras de PC se puede aclarar por medio del fallo de los posibles asociados de reacción, tales como catecoles. No obstante, aún no se sabe por qué estas uniones, como también las de PA, se adhieren peor que la referencia.

15 Las muestras adhesivas analizadas presentaban en las superficies de rotura claros indicios por causa de la unión flexible. Solo en el borde se encuentran regiones rígidas, que pueden interpretarse en casos individuales como testigos de una rotura de cohesión. El cambio de color rojo-marrón se produce mediante los iones de hierro acomplejados. Las regiones que se encuentran muy separadas del borde están presentes de forma visible aún como gel. Estas regiones no proporcionan, por lo tanto, ninguna contribución de cohesión a la resistencia de la unión.

20 Esto se muestra también en el transcurso del diagrama de fuerza-tiempo del ensayo de cizallamiento (no se muestra) A partir de las funciones con forma de parábola puede comprobarse que se trataba de un adhesivo no endurecido. Este efecto se determinó también por Cha y col. [2]. Expresaron una proteína de molusco por medio de bacterias y se efectuó la modificación postraducciona de la tirosina en matraces. Las uniones adhesivas con proteínas no modificadas mostraron una curva con forma de parábola similar.

25 Las muestras que contenían catecol (después de oxidación postraducciona mediante tirosinasas) proporcionaron la típica curva en la que la rotura de la unión se fija en una disminución rápida de la fuerza que actúa frente a la fuerza de cizallamiento aplicada.

30 Una observación amplia de las superficies de rotura no aclara por qué esta unión no pudo endurecerse homogéneamente. El endurecimiento se controla por difusión como en un poliuretano. A partir de un espesor de capa crítico, en este caso la distancia al borde, se detiene el endurecimiento debido a la ausencia de los necesarios iones hierro. Esta dependencia de la dureza mediante formación de complejos se investigó en un experimento correspondiente, el estudio del hidrogel, de forma muy clara. Dado que en este caso ninguna parte de unión limita la jalea, pudo documentarse fotográficamente el progreso del endurecimiento. El resultado de la muestra para la mezcla PHCAK mostró en todas las muestras el proceso de endurecimiento homogéneo. Los resultados de la precipitación correspondiente de los sedimentos de gel en agua salada, a la que se añadió solución de FeCl₃, aportaron para los sedimentos de PHCAK como también en el estudio A para la resistencia de la unión los progresos de endurecimiento más homogéneos.

40 [1] Leung, A. C. W.; Hrapovic, S.; Lam, E.; Liu, Y.; Male, K. B.; Mahmoud, K. A.; Luong, J. H. T. Small 2011, 7, 302-305.

45 [2] Cha, H. J.; Hwang, D. S.; Lim, S.; White, J. D.; Matos-Perez, C. R.; Wilker, J. J. Biofouling 2009, 25, 99-107.

Ejemplo 3: Utilización de una composición gelificante que se utiliza según la invención

50 Se introduce un catéter a través del aparato urinario en una región del riñón que contiene fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar. Se introducen 50 ml de una composición (B) del ejemplo a través del catéter en la región del riñón. A continuación se introduce una composición (A) según el ejemplo 1 a través del catéter o de otro catéter en la región del riñón, produciéndose en un periodo de tiempo de aproximadamente 1 min la gelificación. Después se introduce un instrumento prensor endoscópico a través del aparato urinario. Con el instrumento prensor se agarra el gel solidificado y mediante la extracción a través del aparato urinario se elimina del organismo.

REIVINDICACIONES

1. Composición gelificante, que comprende una composición (A), que contiene uno o varios polímeros catiónicamente reticulables, y una composición (B), que contiene uno o varios reticulantes para la reticulación del o de los polímeros catiónicamente reticulables, para su utilización en un procedimiento destinado a embeber y a eliminar cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales en/de una región de un riñón, que contiene cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar, que comprende las etapas siguientes:
- (i) proporcionar las composiciones (A) y (B),
- (ii) introducir las composiciones (A) y (B) en una región del riñón, que contiene cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar,
- con la condición de que, por medio de la puesta en contacto de la composición (A) con la composición (B), se posibilite una reticulación del o de los polímeros catiónicamente reticulables, de modo que se forme un gel reticulado que encierre parcial o totalmente los cálculos renales y/o los fragmentos de cálculos renales que se van a eliminar, con lo cual se posibilita la eliminación de los cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales embebidos que se van a eliminar,
- (iii) eliminar del riñón el gel reticulado junto con los cálculos renales y/o fragmentos de cálculos renales encerrados por el mismo.
2. Composición gelificante para su utilización según la reivindicación 1, en la que uno o varios o todos los polímero(s) catiónicamente reticulable(s) de la composición (A) se seleccionan de entre el grupo constituido por polisacáridos, en particular polisacáridos con grupos funcionales desprotonados o desprotonables, preferentemente grupos carboxi, preferentemente polisacáridos del grupo de los poliurónidos, de forma particularmente preferible polisacáridos de entre el grupo constituido por alginatos, pectinas y carboximetilcelulosa sódica (CMC) funcionalizada con 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA).
3. Composición gelificante para su utilización según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que uno o varios o todos los reticulante(s) de la composición (B) se seleccionan de entre el grupo constituido por unos cationes divalentes o trivalentes, preferentemente iones hierro o calcio.
4. Composición gelificante para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición (B) presenta un valor del pH ácido, preferentemente un pH en el intervalo comprendido entre 3,5 y 4,5.
5. Composición gelificante para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición gelificante además contiene unas partículas magnetizables, en la que
- las partículas magnetizables son un componente de la composición (A) y/o un componente de la composición (B)
- y/o
- la composición gelificante comprende además una composición (C), que contiene unas partículas magnetizables, en la etapa (i), proporcionándose además de las composiciones (A) y (B) también la composición (C), e incorporándose en la etapa (ii) con un desfase temporal o simultáneamente con la composición (A) o la composición (B) también la composición (C),
- de modo que el gel reticulado contenga además unas partículas magnetizables.
6. Composición gelificante para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que las partículas magnetizables se seleccionan de entre unas partículas que contienen o que consisten en uno o varios elemento(s) ferromagnético(s), tales como hierro, níquel y cobalto, así como unas aleaciones, tales como AlNiCo, SmCo, Nd₂Fe₁₄B, Ni₈₀Fe₂₀, NiFeCo y/o sus óxidos, tales como partículas de óxido de hierro, en particular nanopartículas de óxido de hierro de Fe₃O₄ y/o γ-Fe₂O₃.
7. Composición gelificante para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición (A) y/o la composición (B) contienen adicionalmente quitosano, conteniendo preferentemente la composición (B) quitosano.
8. Composición gelificante para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que en la etapa (ii), las composiciones (A) y (B) se introducen una después de otra o juntas.
9. Composición gelificante para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que en la etapa (ii), la composición (B) se introduce antes que la composición (A).

10. Composición gelificante para su utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el procedimiento comprende la siguiente etapa adicional, que se realiza temporalmente antes de la etapa (ii):

- 5 fragmentar uno o varios cálculos renales en el riñón, de modo que se formen dos o más, preferentemente una pluralidad de fragmentos de cálculos renales.

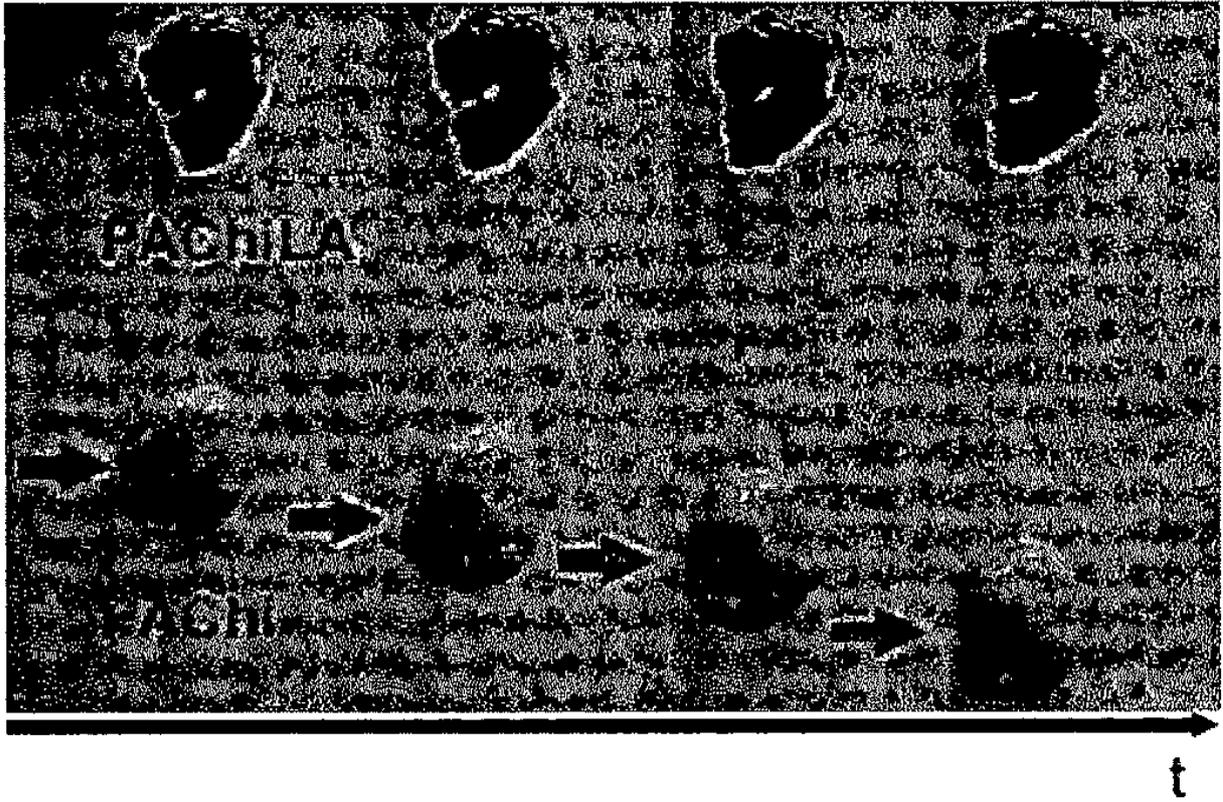


Fig. 2