

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 907**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/00** (2006.01)

**A61L 24/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2011 PCT/AT2011/000015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011 WO11085424**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11705422 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2523700**

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

30 Prioridad:

**13.01.2010 AT 252010**

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

**11.06.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BISCHOF, GEORG**

74 Agente/Representante:

**CAPITAN GARCÍA, Nuria**

ES 2 671 907 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición para la generación de una oclusión intestinal temporal

- 5 La presente invención se refiere al ámbito de la endoscopia médica y endocirugía, más exactamente a la enteroscopia y enterocirugía.

10 La endoscopia es desde hace varias décadas un procedimiento de diagnóstico consolidado en la medicina humana y veterinaria. Las endoscopias usadas para tal fin se han perfeccionado de forma continua y hacen posible hoy en día no solo el examen y reproducción del interior del cuerpo, por ejemplo con uso de fibras ópticas, sino que están preparadas también para la realización de intervenciones operatorias mínimamente invasivas. De este modo las endoscopias modernas comprenden además de fibra óptica, por ejemplo, insufladores de aire o bombas de gas, irrigadores, bombas de succión así como herramientas flexibles como por ejemplo cánulas para la inyección, herramientas de intervención o corte o 15 electrodos giratorios para la coagulación con corriente eléctrica. Para la introducción de los utensilios requeridos para la intervención quirúrgica el endoscopio presenta varios canales.

20 Especialmente en intervenciones enteroscópicas en el intestino del hombre y de animales, a pesar de la toma previa de laxantes, aparecen frecuentemente complicaciones debido al asiento que se ajusta al punto de tratamiento en estudio y/o operativo, lo que no solo dificulta y retrasa el proceso, sino que en el caso de intervenciones operatorias, por ejemplo, conlleva la retirada o eliminación de tejidos así como un riesgo de infección para los pacientes. Por tanto sería deseable poder sellar de forma temporal el intestino durante una intervención endoscópica.

25 En la bibliografía los inventores han localizado a tal efecto el documento WO 2008/103891, cuya reivindicación principal en concreto se refiere a la formación de un tapón polimérico «en un lugar en un mamífero», en el que una composición viscosa a la temperatura corporal se pueden solidificar, cuyo único fin de uso descrito en el resto de la solicitud sin embargo es para el cierre de arterias, es decir hemostasis. Son fundamentos de la presente publicación polímeros termosensibles inversos, es decir, 30 polímeros que son solubles en agua a temperatura ambiente, que se sales de la solución a temperatura corporal. Son ejemplos los poloxámeros, por ejemplo aquellos que son comercializados por BASF con los nombres comerciales de Pluronic®. El documento US 2006/0222596 A da a conocer el uso de biomateriales para la oclusión de alumina corporal como, por ejemplo, del intestino. A tal fin se mezcla un poliglicidiléter directamente antes de la inyección con una diamina como reticulante, lo que conduce a la 35 formación de un hidrogel en el lugar de uso.

Otras referencias bibliográficas que se ocupan de hemostasis con uso de polímeros naturales y sintéticos, en parte con gelificación adicional de soluciones poliméricas con cambio de temperatura, son: G.M. Stiel et al., Z. Kardiol. 81(10), 543-545 (1992) (Colágeno como polímero) y J. Raymond et al., Biomaterials 25, 40 3983 (2005) (Poloxámeros); CN 1273860 (Poloxámero 407); KR 2002/023441(copolímeros de N-isopropilacrilamida); y documento US 5.894.022 (Albúmina). No se menciona o se establece en ninguna de estas citas un uso de estos materiales para el cierre del intestino. Las dos primeras referencias bibliográficas se citan también en el documento WO 2008/103891, donde se cita que la formación de un tapón que cierra el vaso sanguíneo es desventajoso con acción de gelificación, ya que un tapón de este tipo tras su disolución conlleva el riesgo de un nuevo cierre en la zona de vasos estrechos (en lo que se refiere al colágeno en Stiel et al.) o se disuelve tras algunos minutos de forma no deseada (en lo que se refiere a los poloxámeros en Raymond et al.). 45

50 Para los fines de la presente invención tales materiales, que se mueven por un cambio de temperatura hasta la modificación del estado, solo serían condicionalmente adecuados, - al contrario que para el uso en vasos sanguíneos - en el lumen del intestino esencialmente vaciado antes de la intervención si no se alcanzase calentamiento suficientemente rápido de la solución polimérica para formar un tapón de polímero, antes de que la mayor proporción de solución se derrame por el punto de oclusión.

55 Fue objetivo de la invención a partir de estos antecedentes proporcionar un material adecuado para la formación de una oclusión temporal del intestino.

**REVELACIÓN DE LA INVENCION**

60 La presente invención se refiere por tanto a una composición que puede solidificar para uso para la generación de una oclusión temporal del intestino de un mamífero, pudiendo solidificar la composición que puede fluir y en un lugar deseado en el intestino en un tapón sólido, cuya estructura puede modificarse subsiguientemente con el fin de suprimir al menos parcialmente la oclusión, así como por otro

lado a una composición de este tipo propiamente. Una composición de acuerdo con la invención de este tipo se puede bombear, por ejemplo, mediante uno de los canales de un endoscopio habitual en el lugar deseado y solidificar ahí, sin estar limitados especialmente la forma y tipo de la solidificación ni el modo de separación del tapón tras finalización de la intervención, como se indica a continuación más detalladamente. Finalmente es esencial que el tapón presente tras la solidificación suficiente resistencia durante un periodo de tiempo suficientemente largo, para formar un asiento barrera para este punto, de modo que el médico tratante puede emprender sin impedimento aguas abajo del tapón la intervención endoscópica.

5 Para ello el tapón no necesariamente debe cerrar el intestino al 100%, pero el asiento al menos sólido o semisólido debe poder impedir el paso por el punto de aplicación, con lo que el tapón puede presentar también por ejemplo una estructura porosa. Preferiblemente se impide también sin embargo un paso de excrementos disueltos, lo que condiciona una consistencia más densa del tapón. Debido a que adicionalmente el ancho del lumen intestinal que se tiene que ocluir oscila fuertemente (por ejemplo, 10 intestino delgado aproximadamente 2,5 cm, intestino grueso aprox. 6 cm) la composición de la invención puede presentar tras su solidificación en el intestino por tanto -según cada requisito deseado y según la zona de intervención prevista en el intestino - un gran abanico de posibles características, que se discuten de forma detallada más adelante.

20 La composición es una solución, suspensión o dispersión al menos de un polímero natural o sintético y se puede solidificar preferiblemente mediante uno o varios procesos seleccionados del grupo constituido por hinchamiento, coagulación, polimerización y reticulación dando tapones sólidos. De esta forma se asegura por un lado el transporte anteriormente citado de la composición a la zona de intervención deseada en el intestino mediante un endoscopio convencional y por otro lado su solidificación en el lugar, 25 lo más rápida posible en un tapón, que está en situación de retener de forma efectiva en este lugar excrementos que lleguen. De acuerdo con la invención se usan polímeros, cuyas soluciones, suspensiones o dispersiones muestran comportamiento tixotrópico, es decir con aporte de energía pueden fluir, pero con la retirada de la fuente de energía se endurecen de nuevo hasta un estado de gel sólido y forman así los tapones. Ejemplos conocidos de estos son formulaciones líquidas 30 correspondientes de polietilenglicoles (PEG), polisacáridos como alginatos, dextranos o éteres de celulosa, por ejemplo, derivados de carboximetilcelulosa, así como algunos de los compuestos citados previamente como polímeros formadores de gel.

Con «punto de oclusión» se entiende en este documento cualquier punto en el que se debe emprender el cierre del intestino temporal. Debido a la capacidad de fluir de las composiciones de acuerdo con la invención estas deben transportarse a veces a una posición que se encuentra - prevista espacialmente - por ejemplo por encima de la posición posterior del tapón solidificado, por lo que en la definición de lugar de oclusión está contenida una zona de oscilación, por ejemplo de aproximadamente 10 cm. Además es evidente para el especialista en la técnica que la solidificación en todos los casos comprendidos por la 40 invención se debería salir bien lo más rápido posible, para impedir en gran medida un drenaje de la posición deseada. Por tanto deberían presentar también las composiciones de acuerdo con la invención del modo más general una viscosidad tal que apenas sean capaces de fluir, para poder bombearse en el intestino, pero pudiendo solidificar en el lugar muy rápidamente, preferiblemente en el plazo de segundos. Son excepciones, por ejemplo, composiciones viscoelásticas o tixotrópicas, cuya viscosidad también depende en estado que puede fluir de la cantidad de energía aportada.

La composición debe ser solidificable, como se cita anteriormente, en un tapón, cuya estructura puede cambiar subsiguientemente con el fin de revertir al menos parcialmente la oclusión, siendo el cambio de estructura preferiblemente una destructibilidad al menos parcial de modo mecánico, físico y/o químico. 50 Con destrucción al menos parcial la estructura se entiende en este documento en el sentido más amplio que el cambio de estructura del tapón que provoca que pueda pasar la zona una mayor cantidad de excrementos que inmediatamente tras la formación de la oclusión intestinal en este punto. Un cambio de estructura de este tipo puede tener lugar de por sí y/o ser provocado por efecto externo, pudiendo desencadenarse cambios sucedidos «de por sí» también por condiciones que imperan en el intestino como, por ejemplo, el valor del pH de la mucosa intestinal o enzimas que se excretan en el intestino. 55

Con «destrucción mecánica de la estructura del tapón» entiende cualquier médico tratante manipulaciones previstas con uso de herramientas adecuadas, mediante las que se revierte al menos parcialmente la oclusión intestinal y preferiblemente se altera o destruye la integridad estructural del tapón. Para este fin se pueden usar bien las diversas herramientas de intervención o de corte, con las 60 que se está equipado o se puede equipar convencionalmente para la endoscopia convencional, como ya se describió al comienzo, o se pueden para ello herramientas especiales. De este modo el tapón puede,

según su consistencia, por ejemplo cortarse con unas tenaza o un escalpelo, deshacerse con unas pinzas o perforarse con un mandril, para suprimir al menos parcialmente la oclusión intestinal.

5 Igualmente está comprendida la captura del tapón tras finalización de la intervención endoscópica con una herramienta de intervención montada en el extremo del endoscopio y a continuación sacar el tapón - casi esencialmente intacto - del intestino por la salida intestinal natural. Para este fin con el requerimiento anterior de una estructura modificable del tapón para la supresión al menos parcial de la oclusión se entiende una conformidad elástica simultáneamente con consistencia suficiente del material del tapón, para deshacer el tapón de cierre de la mucosa intestinal y se pueden transportar por el intestino, sin dañar la mucosa. También están comprendidos casos en los que el tapón se agarra con una herramienta y se desprende de la pared del intestino, tras lo cual el transporte hasta el ano no se realiza manualmente sino mediante la presión de excrementos que provienen sobre el tapón. Sin embargo debido al riesgo de una nueva oclusión intestinal no deseada en el camino hasta la salida del intestino no se prefiere esta forma de realización.

15 Igualmente es posible en primer lugar una destrucción mecánica del tapón, seguido de una disolución del mismo, realizándose la disolución a su vez por sí mismo o se puede iniciar por el facultativo encargado y puede realizarse de forma más o menos rápida. Un ejemplo preferido consiste en que debido al comportamiento viscoelástico o tixotrópico de tapones formados mediante aporte de energía mecánica en forma de esfuerzo de cizalla, es decir, mediante incorporación simple en el tapón y realización de un movimiento de giro, dado el caso con ejercicio de ligera presión sobre la pared del intestino, se transforma de nuevo en un estado que puede fluir, con lo que el material del tapón drena al menos parcialmente desde el lugar de oclusión, de modo que se suprime la oclusión y a continuación se deshace paulatinamente con la secreción intestinal y se retira por la salida natural del intestino o se resorbe por la mucosa intestinal, La resorción al menos parcial representa en todos los casos de separación del tapón una variante preferida de acuerdo con la invención.

30 Bajo modificaciones de estructura físicas del tapón se entienden todos los procesos en los que la estructura se modifica suficientemente sin ayuda de herramientas, para revertir la oclusión intestinal al menos parcialmente, sin que se llegue a cambios químicos sustanciales en el material del tapón. A estas pertenecen por ejemplo los cambios en estructura debidos al aumento o reducción de temperatura. Para los fines del presente documento se entiende con cambios estructurales físicos en sentido amplio de la definición también hinchamiento o contracción, con lo que se entiende el proceso opuesto al hinchamiento, aunque en estos procesos se llegue obligatoriamente a cambios claros de estados de unión química en el material del tapón.

40 Los cambios en temperatura provocados por el facultativo encargado se pueden llevar a cabo por ejemplo mediante irradiación del tapón con luz infrarroja, para lo que se tienen que usar conductores de luz previstos en endoscopias moderas con uso de fuentes de luz adecuadas, aunque se pueden conseguir mejores resultados con uso de cables conductores de luz especiales adaptados al espectro infrarrojo.

45 Aunque el hinchamiento/contracción espontáneo debido a las condiciones que imperan en el intestino, por ejemplo, con la implicación de excrementos que alcancen el tapón, no queda excluido, estos procesos requieren por lo general el aporte intencionado de un reactivo, en concreto un agente de hinchamiento, como por ejemplo agua o disolvente, o bien de un agente de contracción o «agente anti-hinchamiento», por tanto un agente que provoque que un polímero hinchado (por ejemplo un hidrogel) reduzca su grado de hinchamiento y por tanto también su volumen. Como agentes de hinchamiento pueden servir por ejemplo soluciones de sal u otras soluciones o suspensiones de sustancias disueltas iónicas, que penetran en el polímero hinchado y completan sus valencias secundarias, de modo que ya no tienen capacidad de unirse a agua o disolventes, con lo que se reduce el grado de hinchamiento y se desencadena una contracción del tapón.

55 Preferiblemente la estructura del tapón se puede destruir al menos parcialmente mediante hinchamiento o - en caso de que tenga lugar la solidificación de la composición de acuerdo con la invención para la formación del tapón en base al hinchamiento - , otro hinchamiento, de modo que sea suficiente el aporte de un agente de hinchamiento o bien de otros agentes de hinchamiento para provocar el cambio de estructura deseado. El otro agente de hinchamiento puede ser a este respecto el mismo que el usado para el primer proceso de hinchamiento o también otro agente. A modo de ejemplo puede realizarse el primer hinchamiento para la solidificación de la composición de acuerdo con la invención con uso de agua como agente de hinchamiento, y se destruye o se revierte (al menos parcialmente) la estructura del tapón así formado mediante uso de una mezcla de disolventes acuosos como segundo agente de hinchamiento.

- El cambio de estructura por hinchamiento puede comprender a este respecto tanto una transición a solución -más o menos completa- del material del tapón como también un mero reblandecimiento del mismo, de modo que el tapón blando, hinchado (de nuevo) se pueda destruir por ejemplo (más) fácilmente de forma mecánica, o bien llegue a ser tan blando y dilatado, que se pueda transportar mediante la presión de un asiento de acogida de forma natural fuera del intestino, sin que se de por el camino hasta el ano el riesgo de un nuevo cierre intestinal. La última variante representa por tanto un ejemplo para un cambio de estructura mediante una combinación de destrucción física o físico-química y retirada mecánica.
- 5
- 10 De forma alternativa o adicional para el hinchamiento descrito anteriormente se puede destruir al menos parcialmente la estructura del tapón también mediante irradiación con radiación electromagnética. A modo de ejemplo la composición de acuerdo con la invención puede comprender un polímero, que contiene un formador de fotoácido, que con irradiación con luz de longitud de onda adecuada libera un ácido, que provoca el cambio de estructura deseada del tapón. Pero el polímero puede comprender por ejemplo también un fotoiniciador, que con irradiación desencadena una polimerización o reticulación dentro del material del tapón, y de este modo provocar el cambio de estructura. Esto último puede basarse por ejemplo en que mediante tal fotopolimerización de tapón se genera una red polimérica porosa y con ello permeable o también un material con mayor hinchabilidad. Este último caso es un ejemplo de un cambio de estructura en base a una combinación de irradiación e hinchamiento.
- 15
- 20 De forma alternativa o adicional al hinchamiento e irradiación puede destruirse al menos parcialmente la estructura del tapón mediante escisión de enlaces químicos, entendiéndose en esta invención con enlaces químicos escindibles - para la delimitación a nivel de planteamiento frente a la definición anterior de cambios físicos de estructura - sobre todo enlaces covalentes, ya que en procesos como hinchamiento o contracción, pero también coagulación, se considera para una «escisión» de enlaces de valencia secundaria como por ejemplo de enlaces coordinativos, por ejemplo, enlaces de puentes de hidrógeno o de enlaces iónicos.
- 25
- 30 Para los fines de escisión de tales enlaces químicos la composición de acuerdo con la invención comprende preferiblemente uno o varios polímeros y/o uno o varios monómeros que se van a polimerizar en la solidificación mediante polimerización o reticulación en una red polimérica, que contienen respectivamente enlaces lábiles. Con «enlaces lábiles» se entiende en este documento en el sentido más amplio un enlace que se puede escindir químicamente de forma relativamente sencilla y preferiblemente en condiciones favorables. Preferiblemente los enlaces lábiles se seleccionan de enlaces sensibles a hidrólisis, luz y temperatura, y en concreto preferiblemente del grupo constituido por enlaces acetal, cetel, éster, ortoéster, azo, éter y anhídrido. Sin embargo se prefieren también enlaces escindibles enzimáticamente, seleccionándose con especial preferencia enlaces que se pueden escindir mediante enzimas digestivas secretadas en el intestino propias del cuerpo, dependiendo el tipo de enlace de la posición proyectada de la intervención y por tanto de la oclusión.
- 35
- 40 A modo de ejemplo se puede formar un ácido con uso de un formador de fotoácido anteriormente citado mediante irradiación, que conduce a la escisión de enlaces lábiles frente a ácido en el tapón, lo que representa por tanto un ejemplo de un cambio de estructura por una combinación de irradiación y escisión de enlaces químicos. Por motivos de inocuidad fisiológica un ácido liberado bien por un formador de fotoácido bajo irradiación o añadido de forma intencionada, por ejemplo como reactivo (solución), no debería ser demasiado fuerte, por lo que los enlaces lábiles (en este caso: lábiles frente a ácido) ya deberían poder escindirse en medio débilmente ácido. De forma análoga es válido el uso de bases para enlaces lábiles frente a bases, que representan igualmente ejemplos para enlaces sensibles a la hidrólisis.
- 45
- 50 Son especialmente preferidos por tanto compuestos con enlaces lábiles frente a ácidos o bases, que se pueden escindir también en presencia de ácidos o bases débiles, a estos pertenecen por ejemplo carbonatos, acetales, anhídridos u ortoésteres. De este modo se puede obtener un material de tapón que también se puede escindir -según cada composición del alimento metabolizado por el mamífero y situación del punto de operación en el intestino- con valor del pH débilmente ácido o débilmente básico de la pasta intestinal o de los excrementos, de modo que el tapón también se disuelve paulatinamente, al menos parcialmente, sin acción exterior. A modo de ejemplo el valor del pH oscila en el duodeno entre aproximadamente 5 y 8, en el intestino grueso entre aproximadamente 5,5 y 6,8.
- 55
- 60 En la práctica el valor del pH del intestino se puede controlar en el punto de oclusión planificada en un intervalo determinado, administrando al paciente durante un periodo de tiempo determinado antes del plazo de la intervención una dieta determinada para este fin.

Igualmente se prefieren compuestos con enlaces sensibles a la luz o a la temperatura, como por ejemplo grupos azo y diazo, para poder modificar o destruir fotolítica o termolíticamente la estructura del tapón formado por la composición de acuerdo con la invención. En ambos casos el desencadenante puede ser a su vez una irradiación por el conductor de luz del endoscopio.

5

Una gran ventaja de la composición de acuerdo con la invención consiste en que se puede aportar por la salida intestinal natural a la zona deseada en el intestino, por ejemplo, bombeando la misma por un canal de un endoscopio convencional a la zona de uso y solidificándose ahí de forma adecuada hasta el tapón. Por tanto no se necesita traumatizar la pared intestinal para implementar la oclusión intestinal con uso de la composición de acuerdo con la invención. El cierre del intestino se puede producir por tanto de forma no invasiva o mínimamente invasiva (según cada definición) y del modo lo más favorable para los pacientes en tratamiento.

10

También la retirada del tapón sólido formado por la composición se realiza preferiblemente, dado el caso tras destrucción al menos parcial previa de su estructura, por la salida intestinal natural. Si la destrucción al menos parcial de la estructura del tapón comprende una degradación química o biológica, puede realizarse, de forma alternativa o adicional a la retirada por la salida intestinal natural - también una resorción al menos parcial por la pared intestinal del paciente.

15

Aparte de los componentes discretos para la formación del tapón la composición de acuerdo con la invención puede contener otros componentes discrecionales, en tanto estos no impidan un funcionamiento en el intestino y no perjudique el efecto de la invención. De forma explícita son de citar aquí modificadores de la viscosidad como, por ejemplo, espesantes o adyuvantes de fluencia, solubilizantes o potenciadores de la solubilidad como, por ejemplo, tensioactivos y emulsionantes, agentes gelificantes, estabilizantes de espuma y adhesivos. Estos últimos deben promover de forma particular una buena adherencia del tapón en la pared intestinal, para lo cual por ejemplo se tienen en cuenta polímeros naturales fuertemente adhesivos, como por ejemplo las gomas de tragacanto y karaya ya citadas. Estas pueden estar contenidas en la composición mezclas, por ejemplo si se realiza la formación del tapón exclusivamente en base al hinchamiento, o pueden modificarse de modo que tomen parte en posibles reacciones de polimerización. A este respecto tales derivados pueden representar tanto los compuestos polimerizables individuales y polimerizarse en homopolímeros que forman el tapón, o bien pueden formar copolímeros con otros componentes polimerizables de la composición.

20

25

30

Los pacientes, en los que se debe usar las composiciones de acuerdo con la invención, son están limitados concretamente de forma especial y pueden ser por ejemplo animales domésticos o de aprovechamiento. Debido en parte a los costes de tratamiento no insignificantes para intervenciones endoscópicas se trata en el caso más habituales de pacientes humanos.

35

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

40

Las Fig. 1 a 3 son fotografías de un ensayo modelo de la realización de la invención en un intestino natural de cerdo.

A continuación se describe más detalladamente la presente invención en función de ejemplos no limitantes y ensayos modelo concretos con secciones de intestino de cerdo con referencia a las figuras.

45

#### **Ejemplos**

Debido a que tanto los componentes como también las propiedades de las composiciones de acuerdo con la invención se determinan esencialmente según el tipo y modo de formación del tapón polimérico que provoca la oclusión así como del tipo de retirada del mismo, los siguientes ejemplos resumen en grupos estos dos aspectos de aplicación. De este modo los ejemplos 1 a 13 describen distintos tipos de solidificación para la formación del tapón, mientras que los ejemplos 14 a 28 subsiguientes ilustran la supresión de la oclusión, siendo posible en la práctica combinaciones discrecionales de formación de tapón y retirada del tapón, también si esto no se indica de forma explícita para cada caso en los siguientes ejemplos. La incorporación de las composiciones de acuerdo con la invención al punto de oclusión se realiza en cada uno de los ejemplos de forma sencilla mediante los canales de un endoscopio, aunque existen otras opciones de transportar la composición respectiva al punto de oclusión, por ejemplo, mediante tubos o canales especiales o, por ejemplo, mediante una jeringuilla, a través de la pared intestinal. Sin embargo debido a su complejidad resultante en la práctica a penas se tiene en cuenta el uso de tales operaciones.

50

55

60

Como ya se citó previamente, las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener componentes adicionales discrecionales, con la posibilidad de que el facultativo pertinente conciba sin problemas en el ámbito de la química médica formulaciones adecuadas, cuyos componentes sean compatibles tanto entre sí como también con la mucosa intestinal que entra en contacto con ellos.

5

#### Distintos tipos de formación de la oclusión intestinal

##### A1 Solidificación de la composición mediante gelificación/coagulación

#### 10 Ejemplos 1 y 2 - sistemas de dos componentes

Se bombea una solución o suspensión coloidal acuosa de un polímero que pueda hincharse con una concentración en la proximidad del punto de gelificación como formulación A por un canal de un endoscopio convencional al punto de oclusión deseada. Mediante el mismo o un segundo canal del  
15 se aporta una cantidad suficiente de una formulación B que puede fluir de un agente gelificante a la misma zona en el intestino. Las viscosidades y la presión de la bomba se seleccionan respectivamente de modo que se aseguren el transporte rápido de las dos formulaciones a la zona de interés, para evitar por ejemplo fuertes cambios de temperatura de las respectivas formulaciones en el canal, y por otro lado una rápida mezcla de las mismas, sin que drenen cantidades reseñables de los dos  
20 líquidos desde el punto de oclusión.

##### *Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención) El polímero propiamente sirve como agente gelificante*

Las formulaciones A y B son soluciones coloidales de agar-agar, gelatina, carragenina o similares, que se modificaron dado el caso químicamente, realizándose la modificación opcional por ejemplo para el desplazamiento de la temperatura designada en adelante como «temperatura de gelificación» de la transición entre estado gel y estado sol de por ejemplo gelatina normalmente en aproximadamente 35° C y en agar-agar en aproximadamente 45° C, y puede servir para el aumento de la solubilidad ya que de otro modo ya se forman geles sólidos de solución al 1%. De forma alternativa o adicional a esto se  
30 puede añadir un tensioactivo, por ejemplo un tensioactivo no ionógeno como por ejemplo un copolímero de óxido de etileno-óxido de propileno, u otro agente adecuado como potenciador de la solubilidad, lo que provoca que la gelificación se realice primero con concentraciones elevadas.

Sin adición de un potenciador de la solubilidad de este tipo la formulación A puede ser una solución acuosa con una concentración poco por debajo del límite de gelificación, por ejemplo una solución de aproximadamente 0,09% como máximo con una mayor concentración, que depende de la relación de cantidades y mezcla de los dos componentes. A modo de ejemplo se añaden 100 ml de una formulación A al 0,9% y 10 ml de una formulación B al 15% caliente simultáneamente al punto de oclusión. Con «caliente» se entiende en esta invención una temperatura, que es suficiente para que la solución a pesar  
40 del eventual enfriamiento en el canal endoscópico a la salida de este último en el lumen intestinal presente una temperatura por encima de la temperatura de gelificación para evitar la gelificación en el canal. Según la velocidad de flujo, longitud de la ruta de flujo y dimensión de la transición térmica entre la solución transportada y el material del canal debería ser suficiente una temperatura de 50 a 60° C en la entrada en el canal. Preferiblemente la temperatura se encuentra a la salida solo en valores mínimos, por ejemplo < 5° C, por debajo de la temperatura de gelificación, realizándose un enfriamiento suficientemente rápido para formar el tapón, sin que drenen cantidades excesivas de la solución.  
45

Las dos soluciones producen una mezcla con una concentración por encima del límite de gelificación y a una temperatura por debajo de la temperatura de gelificación, de modo que el polímero forma inmediatamente un tapón de gel sólido con un diámetro de en torno a 4 a 5 cm, que cierra el intestino en esta zona.  
50

De forma alternativa se puede usar como formulación B también simplemente agua o solución de sal común fisiológica. La gelificación se inicia en este caso de modo que como formulación A se bombea una solución del polímero con una concentración claramente por encima del límite de gelificación, por ejemplo una solución al 5%, y a una temperatura por encima de la temperatura de gelificación en el punto de oclusión y como formulación B se añade por ejemplo agua a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo, por ejemplo de 10 a 15° C, para formar rápidamente una mezcla con una temperatura por debajo de la temperatura de gelificación.  
55

60

*Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención) Agente de gelificación adicional* La formulación A es una solución aproximadamente al 0,9% descrita en el ejemplo 1 de gelatina, agar-agar o un polipéptido o polisacárido dado el caso modificado, similar, y como formulación B sirve una solución de un agente de

gelificación a parte, como por ejemplo solución de sal común saturada. En la mezcla de los dos componentes se reduce la solubilidad del polímero mediante la sal, de modo que el polímero coagula y gelifica dando el tapón deseado.

5 Ejemplos 3 a 6 - sistemas de un componente

Con uso de mecanismos similares como sistemas de dos componentes descritos anteriormente y/o efectos reológicos se puede transformar en la práctica la invención también en forma de una única composición que puede fluir.

10

*Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención) Gelificación mediante cambio de temperatura espontáneo*

Se introduce una solución de un polipéptido o polisacárido citado anteriormente con una concentración por encima del límite de gelificación en estado caliente en el intestino, es decir con una temperatura que es suficiente para que la solución al alcanzar el punto de oclusión presente una temperatura poco por encima de la temperatura de gelificación. En el enfriamiento gelifica la composición y forma la oclusión. De forma alternativa se pueden usar sin embargo también soluciones o suspensiones de polímeros, cuya transición sol/gel se realiza en dirección inversa, es decir gelificación tras calentamiento. Ejemplos para tal fin son entre otros también los poloxámeros conocidos en el estado de la técnica y ya citados al comienzo, que se pueden añadir como soluciones frías, por ejemplo con una temperatura de aproximadamente 15° C y pueden gelificar con calentamiento a la temperatura de gelificación respectiva, por ejemplo 20° C. Sin embargo se debe prestar atención a que una formación de gel se realice con calentamiento normalmente claramente más lento que aquel con enfriamiento, de modo que esta variante no es preferida de acuerdo con la invención.

25

*Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención) Gelificación mediante calentamiento específico*

Una solución de la problemática ya descrita de polímeros gelificantes con aumento de temperatura consiste en calentamiento adicional de soluciones in situ. De este modo como se cita en el ejemplo 3 se puede bombear una solución enfriada a aproximadamente 15° C en el punto de oclusión y se irradia mediante el cable conductor de luz del endoscopio inmediatamente con luz infrarroja, para provocar un calentamiento y gelificación suficientemente rápidos. Este ejemplo ilustra por tanto una formación de tapón mediante una combinación de gelificación e irradiación.

30

35 *Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención) Gelificación mediante eliminación de agua*

Se bombeó al punto de oclusión una solución de gelatina o similar aproximadamente al 0,9% descrita como en el ejemplo 1, que se ajustó dado el caso mediante adición de un espesante como por ejemplo un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, o de poli(alcohol vinílico) hasta una viscosidad tal que esta ya puede fluir a temperatura corporal. Preferiblemente se precalienta la composición a este respecto antes de la introducción en el canal endoscópico hasta la temperatura corporal. Mediante la resorción requerida en el intestino de agua de la composición aumenta la viscosidad de la composición, hasta que su concentración supera finalmente el límite de gelificación y gelifica en el tapón.

40

45 *Ejemplo 6: Gelificación debida a la viscoelasticidad o tixotropía*

Aquí se llega a usar una solución, suspensión o dispersión coloidal de un polímero compatible con el cuerpo, natural o sintético, que muestra comportamiento viscoelástico o tixotrópico. La formulación contiene preferiblemente uno o varios polímeros adecuados, como por ejemplo polietilenglicoles, polisacáridos correspondientes como alginatos, dextranos o éter de celulosa, por ejemplo derivados de carboximetilcelulosa, en una concentración tal que la formulación no puede fluir sin aporte energético externo, pero se puede bombear por el canal del endoscopio con menor aporte energético. Adicionalmente o alternativamente a esto la formulación puede contener una cantidad de un agente tixotrópico fisiológicamente inocuo.

50

55

En la práctica se licua una solución, suspensión o dispersión que se presenta como gel de un polímero correspondiente mediante agitación y se bombea con una presión y velocidad de flujo pertinente por un canal de endoscopio al lugar de oclusión, de modo que la fuerza de empuje resultante proporciona suficiente energía, con lo que obtiene la fluencia de la formulación. Tras la salida del canal y supresión correspondiente del aporte energético se endurece de nuevo la formulación rápidamente hasta un gel sólido que cierra el lumen del intestino.

60

A2 Solidificación de la composición mediante polimerización



Ejemplos 7 a 10 - sistemas de un componente

En estos casos se bombea una composición polimerizable de la invención como formulación en el punto de oclusión y se solidifica mediante polimerización en un tapón sólido. La polimerización se realiza concretamente en todos los casos esencialmente in situ, es decir en el punto de oclusión, pero a veces puede ser también durante el transporte de la composición por el canal, en tanto se mantenga la fluencia. Adicionalmente se constata de nuevo por lo general para ejemplos de polimerización completos - independientemente de si se trata de sistemas de uno o dos componentes -, que el polimerizado formado debería ser hinchable bien con disolvente dado el caso presente o bien con agua de las secreciones intestinales o ambos.

*Ejemplo 7 (no de acuerdo con la invención) Polimerización a temperatura ambiente*

Se forma una formulación polimerizable mediante mezcla de un monómero o prepolímero adecuado con un iniciador que reacciona ya a temperatura ambiente y dado el caso un disolvente, preferiblemente agua. Como iniciadores son adecuados a tal fin sobre todo iniciadores redox de polimerización por radicales como, por ejemplo, los sistemas  $Fe^{2+}/H_2O_2$ , peroxisulfato/metabisulfato, peróxido/tiosulfato o peroxisulfato/tiosulfato, que son en su totalidad solubles en agua. Para copolimerizaciones por injerto de distintos derivados de polisacárido como, por ejemplo, celulosa modificada, sirve también por ejemplo el uso de una sal de cerio (IV), ya que el poliazúcar propiamente sirve como asociado redox reductor. También son posibles iniciadores aniónicos o catiónicos, pero no se prefieren debido al lento transcurso de reacción de polimerizaciones iónicas.

Los monómeros y prepolímeros polimerizables no se encuentran limitados. Preferiblemente se seleccionan compuestos fisiológicamente inocuos, solubles en agua, que reaccionan dando polímeros hinchables con agua, más preferiblemente aquellos con enlaces dobles etilénicos, de forma particular aquellos cuyos polimerizados se pueden degradar en el intestino dando compuestos que se pueden resorber como nutrientes, como por ejemplo ésteres vinílicos de ácidos grasos, aminoácidos o ácidos de frutas, por ejemplo, de ácido láctico, ácido cítrico o ácido tartárico. Estos dan lugar en la polimerización a derivados de poli(alcohol vinílico), que se pueden escindir mediante efecto de ácidos o bases y/o esterases en poli(alcohol vinílico) (PVAL) y los ácidos correspondientes. Con uso de ácido aspártico o bien de ácido cítrico o ácido tartárico o ácidos policarboxílicos similares se pueden usar sus ésteres di- o trivinílicos solos o adicionalmente a ésteres monovinílicos, que sirven como reticulantes. A este respecto se puede controlar mediante la relación entre monómeros de mono- y di- o tri-ésteres el grado de reticulación y con ello también la hinchabilidad del polimerizado. Debido a que por lo general se desea el hinchamiento fuerte por los motivos citados previamente, la proporción reticulada alcanza preferiblemente no más de aproximadamente 10% en moles, más preferiblemente no más de 5% en moles.

Con uso de prepolímeros en lugar de o adicionalmente a monómeros se debe prestar atención igualmente a la compatibilidad y degradabilidad. Ejemplos preferidos son representantes modificados de polímeros naturales como, por ejemplo, de polipéptidos, polisacáridos y similares como los ya citados previamente, de forma particular por ejemplo derivados viniloxicarbonilo de gelatina, ácido hialurónico o glicogén, es decir éster monovinílico de ácido carboxílico - por ejemplo aquellos de grupos OH, NH o  $NH_2$  libres en el prepolímero - que se pueden escindir mediante descarboxilación fácilmente dando PVAL y el polímero natural correspondiente.

En cualquier caso la polimerización del iniciador efectivo a temperatura ambiente procede ya en la mezcla, pero puede suprimirse por ejemplo mediante enfriamiento de la formulación antes del bombeo al canal del endoscopio o adición de pequeñas cantidades de estabilizadores a bajo nivel. En consecuencia el aporte al punto de oclusión debe ser lo más rápida posible, es decir realizarse con presión relativamente alta y por tanto elevada velocidad de flujo para no obstruir el canal. Mediante el calentamiento de la composición en el cuerpo se acelera la reacción de polimerización y transcurre rápidamente hasta que se completa. El producto de polimerización s hincha a continuación con agua hasta el tapón que forma la oclusión.

*Ejemplo 8 (no de acuerdo con la invención) Polimerización iniciada térmicamente*

Una composición similar a la descrita en el ejemplo 7, es decir por ejemplo con uso de derivados de éster vinílico o carbonato de vinilo como monómeros o prepolímeros, pero con un iniciador de polimerización térmico, como por ejemplo un peróxido orgánico, por ejemplo, peróxido de dibenzoilo o peróxido de di-terc-butilo, o un compuesto azo. En el punto de oclusión tiene lugar inmediatamente una irradiación con luz infrarroja por un conductor de luz en un segundo canal del endoscopio, lo mejor simultáneamente con la salida de la formulación del primer canal, para poner en marcha la polimerización, antes de que se

escurran cantidades reseñables de composición. En la irradiación se debe prestar atención detenidamente a que la mucosa intestinal se mantenga a salvo de la irradiación para no provocar quemadura alguna.

5 *Ejemplo 9 (no de acuerdo con la invención): Fotopolimerización*

Se prepara una composición similar a la descrita en los dos ejemplos precedentes con un fotoiniciador, dado el caso con uso adicional de un sensibilizante o co-iniciador. En el punto de oclusión se irradia de nuevo la formulación inmediatamente, en este caso con luz de longitud de onda adecuada en el intervalo UV/VIS, donde los fotoiniciadores habituales muestran absorción. A este respecto se debe prestar atención a su vez por parte del médico tratante que la mucosa intestinal del entorno se mantenga en lo posible a salvo de la irradiación para no provocar irritación alguna.

De modo ilustrativo se usa como iniciador una hidroxialquilfenona simple como, por ejemplo, 2-hidroxi-2-metil-1-fenil-1-propanona (que se adquiere como Darocur® 1173 de Ciba), que posibilita velocidades de reacción muy rápidas y se irradia con luz entre 200 y 340 nm. La longitud de onda exacta depende de la concentración del iniciador, que se encuentra preferiblemente entre 0,001% y 0,1%, y en concreto preferiblemente en una mezcla de agua y disolvente orgánico como por ejemplo agua/alcohol o agua/glicol(éter). En pocos segundos reacciona la mayor parte de los grupos polimerizables y se forma un polimerizado hinchado que forma el tapón deseado.

*Ejemplo 10 (no de acuerdo con la invención): Polimerización con contracción*

Se polimeriza en el punto de oclusión una composición como la descrita en uno de los ejemplos 7 a 9, pero que contiene adicionalmente un agente de expansión, donde el agente de expansión provoca que el polímero formado se espume y de este modo cierre por completo el lumen del intestino. Como agente de expansión puede servir, por ejemplo, con uso de compuestos azo como iniciadores el iniciador propiamente, y/o uno o varios monómeros o prepolímeros contienen grupos funcionales que liberan un gas durante la polimerización, por ejemplo carbonatos o poliuretano, que suministran en la descarboxilación, por ejemplo con la acción de calor, CO<sub>2</sub>, con lo que el polimerizado se expande hasta la espuma. Adicionalmente la composición puede contener estabilizadores de espuma para aumentar la resistencia y elasticidad de la espuma polimérica. Son ejemplos alcanolamidas de ácido graso o polisiloxanos etoxilados.

35 Ejemplos 11 a 13 - sistemas de dos componentes

También mediante polimerización composiciones endurecibles de acuerdo con la invención pueden presentar como sistemas de dos componentes dos formulaciones A y B, debiendo contener los dos componentes preferiblemente el iniciador de polimerización, pero no (o no solo). En lugar de o adicionalmente al iniciador el segundo componente puede contener por ejemplo también agente de hinchamiento, uno o varios monómeros o prepolímeros adicionales, inhibidores de polimerización para detener la polimerización, soluciones protectoras para la pared intestinal en contacto con el sistema de polimerización o similares. Se describen a continuación a título ilustrativo tres formas de realización preferidas.

45 *Ejemplo 11 (no de acuerdo con la invención): El segundo componente contiene iniciador de polimerización*

Se usa aquí una composición polimerizable como la descrita en el ejemplo 7, es decir con un iniciador endurecible a temperatura ambiente, por ejemplo el iniciador redox Fe<sup>2+</sup>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, en forma de un sistema de dos componentes, en donde la formulación B contiene el iniciador, disuelto en una cantidad mínima de disolvente, preferiblemente agua, y la formulación A contiene todos los componentes de la composición. Las dos formulaciones se bombean separadas, de forma similar a como se describe en los ejemplos 1 y 2, por dos canales del endoscopio hasta el punto de oclusión y ahí se mezclan, donde se pone en marcha la polimerización. La ventaja frente al sistema de un componente idéntico por lo demás consiste en que la polimerización se impide de forma efectiva en el canal, por lo que se pueden usar también iniciadores reactivos sin que la composición tenga que inhibirse mediante enfriamiento o inhibidores. No obstante están comprendidos por la invención también casos en los que ambas formulaciones contienen una determinada cantidad del mismo iniciador o también segundos iniciadores distintos, por ejemplo, un iniciador redox o un fotoiniciador.

*Ejemplo 12 (no de acuerdo con la invención) El segundo componente contiene agente de hinchamiento*

Se bombea una composición polimerizable similar a la descrita en el ejemplo 9, es decir con fotoiniciador, por ejemplo, 2-hidroxi-2-metil-1-fenil-1-propanona, pero de una cantidad mínima en disolvente, preferiblemente una mezcla agua/glicoléter, para disolver todos los componentes, como formulación A en el punto de oclusión y ahí se polimeriza con radiación UV. Al mismo tiempo o con un pequeño retraso de algunos segundos, por ejemplo de 2 a 3 segundos, se bombea como formulación B agua pura o mezcla de agua/disolvente, por ejemplo, de nuevo agua/glicoléter, al punto de oclusión, para suministrar suficiente hinchamiento del polimerizado formado. Esta segunda formulación B puede bombearse bien mediante un canal propio del endoscopio o bien mediante el mismo que para la formulación A previamente, por ejemplo si en el endoscopio no se encuentran disponibles tres canales libres. La ventaja de un sistema de este tipo consiste en la polimerización aún más rápida de la formulación A que en el caso del ejemplo 9.

*Ejemplo 13 (no de acuerdo con la invención): El segundo componente contiene un agente protector*

Se bombea una formulación polimerizable como la descrita en uno de los ejemplos 7 a 11 en el punto de oclusión y se polimeriza ahí. Previamente se reviste no obstante la zona de la mucosa intestinal en torno al punto de oclusión, por ejemplo, respectivamente de 5 a 10 cm en dirección oral y aboral, con una película de un agente protector que protege la mucosa del contacto con el material del tapón pero también de la eventual radiación. Adicionalmente el agente protector puede complementar la función de un agente de adhesividad para proporcionar mejor adherencia del tapón a la pared intestinal. Ejemplos ilustrativos son a su vez las gomas ya citadas como tragacanto y karaya, pero también distintas soluciones de otras soluciones, suspensiones y geles compatibles con la mucosa, por ejemplo gelatinas, glicoles y otros polímeros, preferiblemente naturales. Un tipo de revestimiento precedente de la mucosa puede tener lugar no obstante también en combinación con otros ejemplos de realización discrecionales de la invención.

A continuación se describen distintas variantes para retirar el tapón tras la intervención endoscópica realizada, encontrándose también en el ámbito de protección de la invención también todas las combinaciones planteables de los siguientes ejemplos así como las medidas descritas en general previamente.

#### B) Distintos modos de supresión de la oclusión

##### B1. Supresión de la oclusión de forma mecánica

##### Ejemplos 14 y 15 - Desprendimiento mecánico del tapón

Estos ejemplos ilustran el desprendimiento simple del tapón polimérico de la mucosa intestinal, pudiendo realizarse la retirada definitiva subsiguiente del intestino principalmente de forma discrecional.

##### *Ejemplo 14: Arranque del tapón*

Se retira mediante unas pinzas en el extremo del endoscopio en dirección aboral desde el punto de oclusión un tapón con resistencia suficiente, por ejemplo un gel viscoso, que se obtuvo mediante hinchamiento o polimerización de gelatina bien gelatina modificada, o una espuma polimérica producida elásticamente con un estabilizador de espuma, de modo que el tapón ya no se adhiera a la mucosa intestinal, lo que es suficiente sobre todo en esos casos en los que se ha provisto el punto de oclusión en el preparatorio con un revestimiento adhesivo y el material del tapón no muestre sin este revestimiento adhesivo adherencia suficiente alguna a la mucosa. La retirada subsiguiente del intestino se realiza por la salida intestinal natural mediante la presión de los excrementos que sobrevienen y/o mediante disolución con la secreción intestinal (opcionalmente con resorción al menos parcial).

##### *Ejemplo 15: Aporte de esfuerzo de cizalla*

En esos casos preferidos de acuerdo con la invención donde el tapón se conformó en base al comportamiento viscoelástico o tixotrópico en el punto de oclusión, el médico tratante penetra para la retirada del tapón por sí mismo con el endoscopio, preferiblemente con una extensión correspondiente en ese extremo, el tapón y completa un movimiento giratorio, dado el caso con dotación de una ligera presión sobre la pared intestinal, para conseguir así un efecto de cizalla. Mediante el esfuerzo de cizalla así aportado se transfiere el material del tapón viscoelástico/tixotrópico de nuevo a un estado que pueda fluir y se escurre al menos parcialmente desde el punto de oclusión, con lo que se suprime la oclusión. El médico puede ayudar en el escurrido mediante un movimiento de raspado con el endoscopio. La retirada definitiva del intestino se puede realizar como en el ejemplo 14 mediante salida natural y/o mediante

disolución al menos parcial y dado el caso resorción. Este ejemplo representa exactamente una combinación de supresión mecánica y física de la oclusión.

Ejemplos 16 y 19 - Destrucción mecánica del tapón

5

En contraposición a los ejemplos 14 y 15 anteriores, donde la integridad estructural del tapón se suprime por medios mecánicos ya sea de forma no completa o por completo, los siguientes ejemplos describen formas de realización con destrucción parcialmente mecánica de la estructura del tapón.

10 *Ejemplo 16: Perforación del tapón*

15 Sobre todo en casos en los que el tapón se compone de una espuma plástica o de un gel, que se basa en material degradable en el intestino, como por ejemplo basado en polipéptido o en polisacárido como se indica previamente, es suficiente un deterioro de la oclusión mediante perforación del tapón con un punzón o extensión similar en el extremo del endoscopio para suprimir la oclusión y posibilitar de nuevo el paso de excrementos. A continuación se realiza una degradación química paulatina, por ejemplo enzimática (o digestiva) del material de cierre.

20 *Ejemplo 17: Desgarro del tapón*

25 En casos de muy buena adherencia de un material de tapón en la pared intestinal inestable estructuralmente en comparación con el ejemplo 14 pero que se puede degradar en el intestino como en el ejemplo 15, por ejemplo un gel o espuma tras aplicación precedente de un adhesivo, una captura del tapón con una herramienta correspondiente en el endoscopio también puede conducir al desgarro del tapón. Esto significa que tras supresión de la oclusión permanece adherido una porción más o menos grande en la pared intestinal y a continuación se degrada químicamente (por ejemplo, se digiere).

*Ejemplo 18: Corte del tapón*

30 De forma similar al ejemplo 15, pero especialmente en esos casos en los que se usó material de cierre viscoso y/o elástico, biológicamente degradable, el tapón puede destruirse mediante corte con un escalpelo o herramienta de corte similar en el endoscopio. Los endoscopios modernos se pueden equipar con tales herramientas de forma convencional. La retirada se realiza preferiblemente de nuevo mediante degradación enzimática.

35

B2. Supresión de la oclusión de forma física

Ejemplos 19 y 20 - retirada del tapón mediante aumento de la temperatura

40 De forma similar a lo descrito en los ejemplos 4 y 8 para la conformación puede tener lugar también la retirada del tapón mediante irradiación con luz infrarroja y con esta el calentamiento resultante.

*Ejemplo 19: Disolución del tapón mediante transición sol/gel*

45 Se calienta un tapón de una composición similar a la descrita en el ejemplo 1, es decir, un gel de un polímero natural como agar-agar, mediante irradiación con luz infrarroja por encima de la temperatura de gelificación, por ejemplo por encima de 45° C, con lo que se llega a licuación y se suprime la oclusión. La retirada definitiva del intestino puede realizarse a su vez mediante salida natural o preferiblemente degradación enzimática.

50

*Ejemplo 20: Retirada del tapón mediante contracción térmica*

55 Se calienta mediante irradiación con luz infrarroja un tapón obtenido mediante polimerización de un hidrogel con respuesta térmica como, por ejemplo, poli-N-isopropilacrilamida y copolímeros de la misma, con lo que el hidrogel por desprendimiento de agua se concentra y se contrae considerablemente, por ejemplo de 20 a 30 por ciento de su volumen original, con lo que puede realizarse una retirada de modo natural, ya que para nuevo hinchamiento se encuentra disponible muy poca agua.

Ejemplos 21 a 23 - retirada del tapón mediante hinchamiento o disolución

60

Como ya se citó previamente puede cambiarse decisivamente la estructura de geles mediante adición de otros agentes de hinchamiento, soluciones de electrolito o disolventes.

*Ejemplo 21: Hinchamiento adicional*

5 Se bombea por un canal de endoscopio agua adicional sobre un tapón de un hidrogel hinchable sin límite, por ejemplo de gelatina, agar-agar u otros polipéptidos o polisacáridos, por ejemplo como se describe en el ejemplo 1, preferiblemente un volumen varias veces el volumen del tapón original, por ejemplo de dos tres veces, por ejemplo de 200 a 300 ml, con lo que el gel finalmente baja del límite de concentración requerido para la gelificación, por ejemplo aproximadamente 1% y por tanto licúa.

*Ejemplo 22: Contracción*

10 Se adiciona a un hidrogel, por ejemplo de gelatina como en el ejemplo 1, una solución de electrolito bombeada por el canal del endoscopio, por ejemplo, solución de sal común saturada o fisiológica, con lo que se saturan los puntos de unión en el polímero mediante iones de sal y se concentra y contrae el gel y se retira de forma natural y/o por digestión y resorción del intestino.

15 *Ejemplo 23: Adición de un disolvente*

Se adiciona a un hidrogel, por ejemplo de gelatina como en el ejemplo 1, un disolvente bombeado por el canal del endoscopio, en el caso de gelatina por ejemplo con ácido acético fuertemente diluido o un glicol como, por ejemplo, etilenglicol, con lo que se lleva la gelatina a disolución y drena.

20

B3. Supresión de la oclusión mediante escisión de enlaces químicos

Ejemplos 24 y 25 - escisión de enlace mediante irradiación

25 Los dos ejemplos siguientes ilustran procedimientos físico-químicos combinados para la escisión de enlaces en el material del tapón.

*Ejemplo 24: Irradiación con luz infrarroja*

30 Por contraposición al ejemplo 20 en el presente caso no se proyecta calentamiento alguno del tapón como un todo por irradiación infrarroja y relacionado con ello un cambio en estructura, sino la escisión de enlaces químicos sensibles a la temperatura como, por ejemplo, de enlaces azo en la red polimérica. A modo de ejemplo para la generación de la oclusión puede copolimerizarse un compuesto azo como monómero bifuncional, es decir, como reticulante, con un polímero «principal» monofuncional como, por ejemplo, un monómero de éster vinílico o gelatina modificada o agar-agar modificado, con iniciación fotoquímica (por ejemplo, con Darocur® 1173). Si para el tapón así formado tras la intervención endoscópica realizada se suspende la irradiación infrarroja, se escinde el enlace azo con desprendimiento de N<sub>2</sub> de forma intencionada en los puntos de reticulación, con lo que se cambia considerablemente la integridad estructural del tapón.

40

Esto puede provocar por una parte que el material así escindido ya no se pueda hinchar de forma suficiente y se licue con el agua presente o en su defecto disolvente o al menos se contraiga considerablemente, o por otro lado, que el material presente debido al grado de reticulación reducido mayor hinchabilidad, por ejemplo, si antes de la escisión un grado de reticulación muy alto y como consecuencia de esto la gran rigidez de la red hubiesen limitado fuertemente la capacidad de hinchamiento. En ambos casos el aporte consiguiente de agente de hinchamiento, por ejemplo agua, de forma similar al ejemplo 21, puede inducir la disolución del material de tapón escindido. Esto último, como se describe previamente en algunos ejemplos, puede ser escindible de nuevo enzimáticamente y dado el caso puede resorberse.

50

*Ejemplo 25: Irradiación con luz IVNIS*

Aquí se describen casos en los que está contenido un formador de fotoácido que puede escindir con luz UV o visible como, por ejemplo, un éster nitrobenílico o una sal de sulfonio o sulfato de yodonio, en la red polimérica del tapón. Este puede presentarse como aditivo o, en modificación correspondiente, estar integrado en la estructura polimérica, es decir copolimerizado. Como (otro) monómero puede servir a su vez, por ejemplo, un éster vinílico o gelatina modificada o agar-agar, debiendo estar contenido no obstante un comonómero con enlaces lábiles frente a ácido como, por ejemplo, enlaces acetal o anhídrido, preferiblemente un comonómero que sirva como reticulante como, por ejemplo, anhídrido de ácido metacrílico o preferiblemente dicarbonato de divinilo. La polimerización para la generación del tapón puede realizarse bien térmicamente o mediante iniciador redox o también mediante un fotoiniciador, cuya absorción tiene lugar a longitud de onda claramente distinta que la del formador de fotoácido.

60

Para la destrucción de la estructura del tapón tras la intervención endoscópica se realiza una irradiación con una longitud de onda que puede ser absorbida por el formador de fotoácido, con lo que se libera ácido, que provoca la escisión del enlace lábil frente a ácidos, lo que - según el grado de reticulación- puede tener consecuencias similares a las descritas previamente en el ejemplo 24.

5

Ejemplos 26 a 28 - escisión de enlace con ácido, base o enzimas

En lugar de generar en el material tapón un ácido por irradiación de un formador de fotoácido, se puede incorporar uno también de forma intencionada desde el exterior. De forma similar es válido para otros tipos de enlaces químicos lábiles como, por ejemplo, enlaces escindibles mediante bases o enzimáticamente.

10

*Ejemplo 26: Adición de ácido o base diluida*

Se adiciona a un tapón constituido por un material similar al del ejemplo 25 una solución acuosa de un ácido o base preferiblemente débil, compatible con el cuerpo, es decir, la solución se bombea por el canal del endoscopio al punto de oclusión. Debido a la acción del ácido o base se escinden correspondientemente enlaces lábiles, preferiblemente aquellos en puntos de reticulación, lo que puede provocar a su vez mayor o menor capacidad de hinchamiento o también mejor accesibilidad para la subsiguiente escisión enzimática.

20

*Ejemplo 27: Adición de una solución de enzima*

En lugar de o adicionalmente a una solución de ácido o base como en el ejemplo 26 se puede adicionar al tapón una solución de un enzima que ataque la red polimérica. En el caso de una gelatina-hidrogel se tienen en cuenta por ejemplo peptidasas o peptidohidrolasas como, por ejemplo, amino- o carboxipeptidasas, para agar-agar u otros geles de polisacárido por contra glicosidasas correspondientes, para aga-agar por ejemplo galactosidasas y para glicoproteínas y proteoglicanos mezclas de ambos tipos de enzimas. Preferiblemente se usan enzimas propias del cuerpo de la especie respectiva del paciente, es decir, particularmente enzimas endógenas del cuerpo humano.

30

*Ejemplo 28: Escisión del tapón mediante la secreción intestinal*

Como ya se citó varias veces, son formas de realización especialmente preferidas de la composición de acuerdo con la invención aquellas que dan lugar a un tapón que se pueda degradar dado el caso tras acción exterior previa, en el entorno natural del intestino, es decir, sobre todo con acción de la secreción del intestino. Bajo lo anterior se encuentran tanto el valor de pH del jugo intestinal, mediante el cual se pueden escindir enlaces lábiles frente a ácido, más raros también lábiles frente a bases, así como también el entorno enzimático en el tramo intestinal respectivo, debido a puede desarrollar la degradación enzimática del tapón. Preferiblemente el material del tapón se degrada en componentes de alimentación del paciente resorbibles por la pared del intestino.

35

40

Otra variante de la degradación natural en el intestino consiste sin embargo también en una degradación periférica, es decir, en la escisión y disolución parcial del material de tapón en la superficie de contacto con la mucosa intestinal, con lo que por una parte se suprime la adhesión a la pared intestinal, pero también por otro lado - durante el transporte posterior debido a la presión de excrementos que provienen en dirección aboral - se puede reducir el volumen tras y en una medida tal que no existe objeción alguna en relación a la salida natural del tapón por el ano. Como materiales del tapón se tienen en cuenta a tal fin a su vez sobre todo polímeros naturales y derivados de los mismos, como ya se describió varias veces en este documento.

50

Ejemplos 29 a 31 - ensayos modelo en intestino de cerdo

En la actualidad formas de realización especialmente preferidas de la presente invención comprenden soluciones gelificantes de polipéptidos o polisacáridos, como se han descrito previamente en los ejemplos 1 y 2, ya que de este modo se asegura la forma más favorable para los pacientes en tratamiento de formación del tapón y al mismo tiempo se posibilita el uso de componentes exclusivamente naturales, sobre todo de aquellos que se pueden admitir como aditivos de alimentos. De forma particular se prefiere un sistema de dos componentes según el ejemplo 2 con agente gelificante a parte, ya que de este modo se puede provocar la gelificación más dirigida - tanto en lo referente al punto e oclusión en el intestino como también al punto temporal exacto de formación del tapón.

60

La lista de polipéptidos y polisacáridos que se pueden usar es larga. Como ejemplos de productos que se admiten en alimentos son de citar por tanto como polipéptidos solo las proteínas animales gelatina y caseína (proteína de la leche) y como polisacáridos alginatos (E 400-405), agar-agar (E 406), carragenina (E 407), carubina (goma de algarrobo; E 410), goma guaré (goma guaré; E 412), tragacanto (E 413),  
 5 goma arábica (E 414), xantano (E 415), karaya (E 416) y pectina (E 440), indicándose entre paréntesis respectivamente el número de registro en la Unión Europea. Estos productos son fisiológicamente completamente inocuos, pudiendo degradarse y resorberse en parte proteína con uso en el intestino - según cada tiempo de residencia -, mientras que los polisacáridos no son absorbidos en su mayor parte por el cuerpo y son excretados.

10

Se llevó a cabo una serie de ensayos con gelatina así como con los polisacáridos extraídos de algas rojas carragenina y alginato de sodio, rellenando soluciones, cuyas concentraciones se fijaban respectivamente en valores en la proximidad del punto de gelificación, en segmentos de intestino natural de cerdo obtenidos de un matadero (respectivamente con aprox. 50 cm de longitud) y se mezclaron ahí con una  
 15 segunda solución que sirve como agente gelificante, para formar respectivamente de forma espontánea un tapón de gel.

*Ejemplo 29 (no de acuerdo con la invención) - alginato de sodio*

20 Soluciones acuosas de alginato de sodio gelifican en presencia de iones de calcio igualmente de forma espontánea. Los iones de calcio difunden a este respecto por la membrana de gel primaria formada espontáneamente solo hasta un espesor de capa de gel definido. El alginato de sodio que se encuentra  
 25 bajo esta capa de gel no gelifica y se mantiene por tanto líquido. Por tanto se forma con la introducción adecuada del alginato de sodio acuoso en una solución de iones de calcio acuosa una burbuja de gel estable, que está compuesta en el interior de alginato de sodio no gelificado. El espesor de la membrana de gel se determina mediante la concentración de partida de la solución de alginato de sodio y la concentración de la solución de calcio. Como sal de calcio se ofrece cloruro de calcio que se puede adquirir exactamente como el alginato de sodio con pureza farmacéutica.

30 Para conversión del 100% en la reacción de reticulación reaccionan 0,5 mol de iones de calcio con 1 equivalente de alginato. En general se puede dosificar por tanto una cantidad suficientemente alta de solución de sal de calcio en agua a concentración suficientemente alta para conversión de al menos 20% por una cánula de un endoscopio en la zona deseada del intestino por encima del punto planteado de  
 35 tratamiento para conformar ahí una zona rellena de líquido.

35

A modo de ejemplo se dosifica una solución de alginato de sodio con una concentración preferida entre 0,1 y 5% en peso en esta zona rellena de líquido, conformándose la burbuja de gel constituida por una pared de alginato de calcio gelificado espontáneamente, que se rellena con solución de sal de alginato no  
 40 gelificada. Se inyecta luego la solución de alginato a la burbuja de gel hasta que esta haya formado la oclusión deseada, es decir el tapón de gel en el punto deseado.

La burbuja de gel generada tiene un tamaño que conduce a un cierre completo a corto plazo del intestino. A este respecto la burbuja de gel entra en contacto con la pared de intestino que la rodea y cierra mecánicamente el intestino. El tamaño necesario de la burbuja de gel y por tanto la cantidad necesaria de  
 45 las dos soluciones se rigen por la situación respectiva en la zona objetivo del intestino.

Para facilitar la conformación del espacio relleno de líquido se puede regular a alta viscosidad la solución de calcio con agentes espesantes adecuados como, por ejemplo, derivados de almidón. Para el aumento de la adherencia de la burbuja de gel a la pared del intestino se puede añadir a la solución de alginato  
 50 adicionalmente un aditivo que favorezca la adhesión a la pared del intestino (mucosa), por ejemplo una proteína soluble como por ejemplo caseína. Las dos soluciones pueden además ser estables al almacenamiento con un estabilizante, como por ejemplo sorbato de potasio.

En tanto impere una concentración de calcio suficientemente alta en el entorno de la burbuja de gel formada, cualquier lesión de la membrana de gel de la burbuja de gel (ocasionalmente accidental, no deseada) conduce a una salida de la solución de alginato no gelificada con formación inmediata de una membrana de gel fresca, con lo que se subsana la lesión de la burbuja de gel. La cánula del endoscopio está configurada en el extremo de la salida preferiblemente de modo que se favorezca la formación de la burbuja de gel, es decir, por ejemplo extendida en forma de embudo o rebordeado.  
 55

60

Concretamente se rellenaron 100 ml de una solución acuosa al 1% de cloruro de calcio dihidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) en un intestino de cerdo anudado en el extremo. A continuación se introdujeron por una cánula insertada en el cuerpo líquido así formado 50 ml de una solución acuosa al 2% de alginato de

- sodio en la solución de cloruro de calcio. Las dos soluciones presentan temperatura ambiente, es decir 21° C, y la solución de alginato se coloreó en oscuro (azul) para mejor visualización. El alginato de calcio que se forma espontáneamente al comienzo de la introducción en la interfaz formaba dentro del cuerpo líquido de solución de cloruro de calcio una membrana sólida, que se hinchaba durante el aporte adicional de solución de alginato a una burbuja de gel que cierra el segmento de intestino en su totalidad. En la Fig. 1 se reconoce claramente esta burbuja de gel de color oscuro como el resto de solución de cloruro de calcio. Esta burbuja de gel se adhería en el subsiguiente giro del intestino sólidamente a la pared del intestino, como se representa en la Fig. 2, y permanecía también estable durante varias horas.
- 5
- 10 Para la retirada del tapón así formado se arrastró en primer lugar la solución de cloruro de calcio que lo rodea con 200 ml de agua desionizada. Después se perforó el tapón con un mandril de modo que la solución de alginato no gelificada fluyó fuera de la burbuja de gel. La membrana de gel se agarró luego con los dedos y pudo desprenderse fácilmente de la pared del intestino y se retiró del segmento de intestino. La Fig. 3 muestra la burbuja de gel vaciada en un segmento de intestino recortado en longitud, desprendiéndose una parte de la membrana de gel ya del intestino, sin desgarrar. Este ejemplo representa por tanto una combinación de los ejemplos 2, 14 y 16 anteriores.
- 15

*Ejemplo 30 (no de acuerdo con la invención) - carragenina*

- 20 La carragenina es fácilmente soluble en agua caliente, pero gelifica con enfriamiento a partir de una concentración de aproximadamente 2% en peso dando hidrogeles, por lo que sería muy adecuada para sistemas de un componente como se describe en el ejemplo 1. También soluciones frías diluidas de carragenina en agua se reticulan espontáneamente, de forma similar a soluciones de alginato, en presencia de iones de calcio dando geles. Con carragenina se puede conseguir una reticulación de este tipo pero además también con iones de potasio.
- 25

- A título aclaratorio de la efectividad general del principio de formación de tapón mediante gelificación como forma de realización de la presente invención se seleccionó con el uso de carragenina el modo inverso respecto al ejemplo 29 anterior y se dispuso la solución de polisacárido en el intestino de cerdo, tras lo cual se inyectó en esta la solución de iones metálicos para conformar la burbuja de gel. Esta inversión de la secuencia (que hubiese funcionado naturalmente también en el ejemplo 29 precedente) aprovecha la ventaja de que soluciones de formadores de gel fijadas poco por debajo del punto de gelificación como polisacáridos y proteínas pueden presentarse sin una viscosidad elevada, por lo que ocasionalmente no se requieren espesantes adicionales para evitar que la solución introducida en primer lugar drene del punto de oclusión.
- 30
- 35

- Concretamente se rellenaron 100 ml de una solución acuosa viscosa de carragenina con una concentración de 1% en peso en un intestino de cerdo, tras lo cual se introdujeron por una cánula introducida en el centro del cuerpo líquido 50 ml de una solución al 1% de cloruro de calcio dihidratado (CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O) en la solución de carragenina. También la carragenina se reticuló en la interfaz espontáneamente con formación de un gel blando elástico, que se hinchó mediante aporte adicional de solución de cloruro de calcio a su vez dando una burbuja de gel que rellenaba el lumen intestinal. El gel permaneció igualmente en las curvas del intestino adherido fuertemente a la pared del intestino y permaneció estable durante varias horas.
- 40
- 45

- Luego se arrastró en este caso la solución de carragenina no reticulada con agua desionizada, se agarró el tapón de gel formado con los dedos y se retiró de la pared de intestino, rasgándose - debido a la mayor adherencia del gel de carragenina que en el ejemplo precedente - la membrana de gel y fluyó la solución de cloruro de calcio no reticulada. Este ejemplo representa por tanto una combinación de los ejemplos 2 y 17 anteriores.
- 50

*Ejemplo 31 (no de acuerdo con la invención) - Gelatina*

- 55 Soluciones acuosas de gelatina con una concentración de aproximadamente 1% en peso o superior gelifican espontáneamente a temperaturas por debajo de 35° C. Mediante degradación de la solubilidad por aumento de la fuerza iónica de la solución de gelatina se puede conseguir el mismo efecto de gelificación. La gelatina se puede hinchar sin limitación, tales hidrogeles se pueden retornar a solución mediante incorporación de más agua.
- 60 Por tanto se rellenaron 100 ml de una solución viscosa de gelatina en agua con una concentración de aproximadamente 0,9% en peso a una temperatura (21° C) en un intestino de cerdo, después de lo cual se introdujeron en la solución de gelatina mediante cánulas incorporadas en el centro del cuerpo líquido 50 ml de una solución de sal común saturada preparada a 35° C. La gelatina gelificó espontáneamente



con formación de un gel blando. También este gel se adhirió en las curvas del intestino sólidamente a la pared intestinal y permaneció estable varias horas.

5 El tapón así formado dio lugar a continuación a hinchamiento adicional mediante introducción lenta de agua precalentada a 40° C desionizada (en total 750 l), a este respecto se licuó paulatinamente y se arrastró fuera del intestino. Este ejemplo representa por tanto una combinación de los ejemplos 2 y 21 anteriores.

10 Como resultado de los ensayos de modelo anteriores el ejemplo 29 se pone de relieve con uso de alginato de sodio como el más prometedor. El ajuste de ambos geles de polisacáridos al lumen intestinal que se tiene que ocluir mediante formación de una burbuja de gel sería posible - entre otros ciertamente debido a la presión ejercida por la burbuja de gel sobre la pared intestinal - de modo más sencillo que con gelatina, con lo que también se puede conseguir una oclusión más densa del lumen intestinal. Con el uso de alginato de sodio se podría desprender además más fácilmente d la pared intestinal que con el uso de carragenina, lo que se atribuye tanto a su afinidad natural por las proteínas y por tanto de forma  
15 consecuyente a la mayor adherencia a la mucosa. Por tanto la combinación de alginato de sodio/Ca<sup>2+</sup> representa en la actualidad la forma de realización más preferida de la presente invención.

20 La presente invención proporciona por tanto una serie de nuevas composiciones que con uso de modo diverso, pero consecuentemente sencillo y efectivo puede generar una oclusión temporal del intestino, para poder llevar a cabo sin alteraciones una intervención endoscópica, pudiendo retirarse la oclusión tras la finalización de la intervención de una pluralidad de modos. Para la generación de la oclusión se pueden usar endoscopios convencionales.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición para el uso para la generación de una oclusión intestinal temporal de un mamífero durante una intervención endoscópica, siendo la composición una solución, suspensión o dispersión al menos de un polímero natural o sintético, que es solidificable en un tapón sólido en un punto deseado en el intestino, cuya estructura puede cambiar subsiguientemente para suprimir al menos parcialmente la oclusión,
- 5
- caracterizado por que**
- 10
- la composición muestra comportamiento tixotrópico;
- la composición es sólida inicialmente, pero puede hacerse fluir mediante agitación;
- 15
- la composición en estado que pueda fluir se puede bombear con aporte de energía adicional en forma de esfuerzo de cizalla por un canal de un endoscopio al punto deseado en el intestino; y
- la composición es solidificable en el tapón sólido mediante interrupción del aporte de energía.
- 20
2. Composición para uso según la reivindicación 1, caracterizada por que la composición es solidificable para formar un tapón, cuya estructura se puede destruir al menos parcialmente mediante medios mecánicos, físicos y/o químicos para suprimir la oclusión.
- 25
3. Composición para uso según la reivindicación 2, caracterizado por que la estructura del tapón se puede destruir al menos parcialmente mediante aporte de energía mecánica.
- 30
4. Composición para uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la estructura del tapón se puede destruir al menos parcialmente mediante hinchamiento.
- 35
5. Composición para uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la estructura del tapón se puede destruir al menos parcialmente mediante irradiación con radiación electromagnética.
- 40
6. Composición para uso según una de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizada por que la estructura del tapón se puede destruir al menos parcialmente mediante escisión de enlaces químicos.
7. Composición para uso según la reivindicación 6, caracterizada por que el polímero contiene enlaces lábiles, seleccionados de enlaces sensibles a hidrólisis, luz y temperatura así como enlaces escindibles enzimáticamente, y la estructura del tapón se puede destruir al menos parcialmente mediante escisión de estos enlaces.
- 45
8. Composición para uso según la reivindicación 7, caracterizada por que los enlaces lábiles se seleccionan del grupo constituido por enlaces de acetal, cetal, éster, ortoéster, azo, éter y anhídrido.
- 50
9. Composición para el uso según una de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizada por que el tapón sólido se puede transformar mediante escisión de enlaces químicos en productos de escisión, que se pueden retirar mediante resorción por la pared del intestino.
10. Composición para el uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el mamífero es un humano.
- 55
11. Composición para el uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la composición contiene un agente de tixotropía.
- 60
12. Composición para el uso según la reivindicación 11, caracterizada por que el polímero propiamente sirve como agente de tixotropía.
13. Composición para el uso según la reivindicación 11 o 12, caracterizada por que el agente de tixotropía comprende uno o varios polietilenglicoles o polisacáridos.
14. Composición para el uso según la reivindicación 13, caracterizada por que el agente de tixotropía se selecciona de alginatos, dextranos y éteres de celulosa.



Figura 1



Figura 2

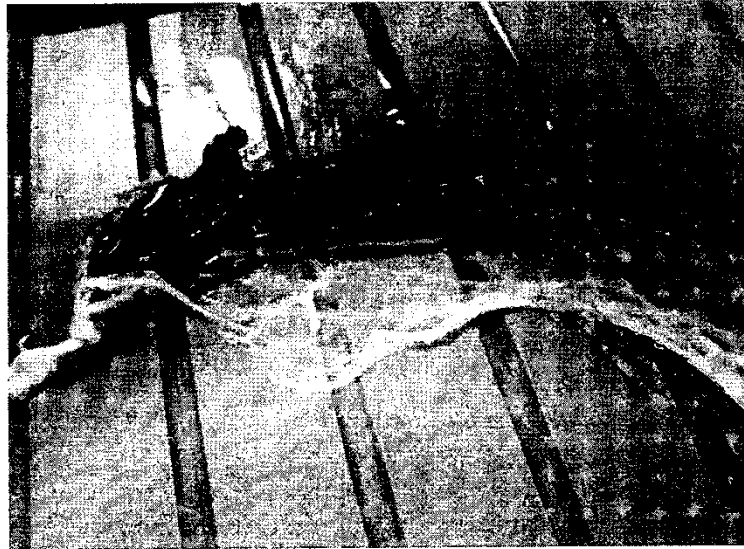


Figura 3