



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 34 341 T2** 2006.05.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 799 051 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 34 341.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/16028**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 943 396.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/019233**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.12.1995**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **27.06.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.10.1997**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **27.07.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 38/08** (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 38/55 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

353775 **12.12.1994** **US**

(73) Patentinhaber:

Omeros Corp., Seattle, Wash., US

(74) Vertreter:

L. Meyer und Kollegen, 20354 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**DEMOPULOS, A., Gregory, Mercer Island, US;
PIERCE, Anne, Pamela, San Francisco, US; HERZ,
M., Jeffrey, Mill Creek, US**

(54) Bezeichnung: **BESPÜLLUNGSLÖSUNG UND DEREN VERWENDUNG ZUR PERIOPERATIVEN HEMMUNG VON SCHMERZEN, ENTZÜNDUNGEN UND SPASMEN AN EINER WUNDE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

I Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft chirurgische Spüllösungen und insbesondere chirurgische antientzündliche, schmerzhemmende und krampflösende Spüllösungen, zusammen mit ihrer Verwendung bei der perioperativen Verhinderung von Schmerz und/oder Spasmus an einer Wunde während eines Eingriffes.

II. Hintergrund der Erfindung

[0002] Arthroskopie ist eine chirurgische Vorgehensweise, bei der eine Kamera, verbunden mit einer entfernten Lichtquelle und einem Videomonitor, in ein anatomisches Gelenk (z.B. Knie, Schulter, etc.) durch eine kleine Zugangsinzision in der darüber liegenden Haut und der Gelenkkapsel eingeführt wird. Durch ähnliche Zugangsinzisionen können chirurgische Instrumente in dem Gelenk plaziert werden, wobei ihre Verwendung durch arthroskopische Bildgebung geleitet wird. So wie sich die Fähigkeiten der Arthroskopierer verbessert haben, kann jetzt eine zunehmende Anzahl operativer Eingriffe, die ehemals durch "offene" operative Technik durchgeführt wurden, arthroskopisch vollbracht werden. Solche Eingriffe beinhalten zum Beispiel partielle Menishektomien und Bänderrekonstruktionen in dem Knie, Schulterakromioplastiken und Rotatorenmanschetten-Debridements und Ellbogensynovektomien. Als ein Ergebnis der sich ausweitenden chirurgischen Indikationen und der Entwicklung von Arthroskopen mit kleinen Durchmessern, sind Handgelenks- und Sprunggelenksarthroskopen ebenfalls Routine geworden.

[0003] Bei jeder Arthroskopie wird durchgehend physiologische Spülflüssigkeit (z.B. normale Kochsalzlösung oder Ringer-Lactat) kontinuierlich durch das Gelenk gespült, wobei die Gelenkkapsel ausgeweitet und operativer Debris entfernt wird, wodurch für eine klarere intraartikuläre Bildgebung gesorgt wird. US-Patent 4,504,493 an Marshall offenbart eine isomolare Lösung von Glycerol in Wasser für eine nicht-leitende und optisch klare Spüllösung für die Arthroskopie.

[0004] Spülung wird auch bei anderen Eingriffen, wie bei intravaskulären diagnostischen und therapeutischen Eingriffen, urologischen Eingriffen und der Behandlung von Verbrennungen und jedweden operativen Wunden, verwendet. In jedem Fall wird eine physiologische Flüssigkeit verwendet, um eine Wunde oder eine Körperhöhle oder eine Passage zu spülen. Konventionelle physiologische Spülflüssigkeiten stellen keine analgetischen oder antientzündlichen Effekte bereit.

[0005] Die Linderung von Schmerz und Leiden bei postoperativen Patienten ist ein Gebiet spezieller Fokussierung in der klinischen Medizin, insbesondere bei der wachsenden Anzahl von ambulanten Operationen die jedes Jahr durchgeführt werden. Die am meisten verwendeten Mittel, Cyclooxygenaseinhibitoren (z.B. Ibuprofen) und Opiode (z.B. Morphin, Fentanyl), besitzen signifikante Nebenwirkungen, einschließlich gastrointestinaler Reizung/Blutung und Atemdepression. Die hohe Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen, die mit Opioiden in Zusammenhang steht, ist in dem postoperativen Zeitraum besonders problematisch. Therapeutische Mittel, die auf die Behandlung postoperativen Schmerzes gerichtet sind, während sie schädliche Nebenwirkungen vermeiden, sind nicht einfach zu entwickeln, da die molekularen Ziele für diese Mittel durch den Körper weit verteilt sind und verschiedenartige physiologische Wirkungen vermitteln. Trotz des signifikanten klinischen Bedarfes, Schmerz und Entzündung wie auch Vasospasmus und Spasmus der glatten Muskulatur zu inhibieren, wurden Verfahren für die Abgabe von Inhibitoren von Schmerz, Entzündung und Spasmus in effektiven Dosierungen, während schädliche systemische Nebenwirkungen minimiert werden, nicht entwickelt. Als ein Beispiel sind konventionelle (sprich intravenöse, orale oder intramuskuläre) Verfahren der Verabreichung von Opioidagonisten in therapeutischen Dosierungen häufig mit signifikanten schädlichen Nebenwirkungen verbunden, einschließlich schwerer Atemdepression, Stimmungsänderungen und mentaler Trübung und schwerwiegender Übelkeit und Erbrechen.

[0006] Vorhergehende Studien haben die Fähigkeit endogener Wirkstoffe, wie Serotonin (5-Hydroxytryptamin, hier manchmal als "5-HT" bezeichnet), Bradykinin und Histamin, Schmerz und Entzündung hervorzurufen, gezeigt. Sicuteri F., et al., Serotonin-Bradykinin Potentiation in the Pain Receptors in Man, *Life Sci.* 4, Seiten 309-316 (1965); Rosenthal S.R., Histamine as the Chemical Mediator for Cutaneous Pain, *J. Invest. Dermat.* 69, Seiten 98-105 (1977); Richardson B.P., et al., Identification of Serotonin M-Receptor Subtypes and their Specific Blockade by a New Class of Drugs, *Nature* 316, Seiten 126-131 (1985); Whalley E.T., et al., The Effect of Kinin Agonists and Antagonists, *Naunyn-Schmiedeb Arch. Pharmacol.* 36, Seiten 652-57 (1987); Lang E., et al., Chemo-Sensitivity of Fine Afferents from Rat Skin In Vitro, *J. Neurophysiol.* 63, Seiten 887-901 (1990).

[0007] Es wurde zum Beispiel gezeigt, dass 5-HT, das auf einen menschlichen Blasengrund (abgetragene Haut) aufgebracht wird, Schmerz hervorruft, der durch 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten inhibiert werden kann. Richardson, et al., (1985). Ähnlich ruft peripher angewandtes Bradykinin Schmerz hervor, der durch Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten blockiert werden kann. Sicuteri, et al., 1965; Whalley, et al., 1987; Dray A., et al., Bradykinin and Inflammatory Pain, Trends Neurosci. 16, Seiten 99-104 (1993). Peripher aufgebracht Histamin ruft Vasodilatation, Jucken und Schmerz hervor, was durch Histamin-Rezeptor-Antagonisten inhibiert werden kann. Rosenthal, 1977; Douglas W.W., "Histamine and 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) and their Antagonists", in Goodman L.S., et al., Ausgabe The Pharmacological Basis of Therapeutics, MacMillan Publishing Company, New York, Seiten 605-638 (1985); Rumore M.M., et al., Analgesic Effects of Antihistaminics, Life Sci. 36, Seiten 403-416 (1985). Es wurde gezeigt, dass Kombinationen dieser drei Agonisten (5-HT, Bradykinin und Histamin) zusammen angewendet einen synergistischen, Schmerz hervorrufenden Effekt zeigen, wobei sie ein lang anhaltendes und intensives Schmerzsignal bewirken. Sicuteri, et al., 1965; Richardson, et al., 1985; Kessler W., et al., Excitation of Cutaneous Afferent Nerve Endings In Vitro by a Combination of Inflammatory Mediators and Conditioning Effect of Substance P, Exp. Brain Res. 91, Seiten 467-476 (1992).

[0008] Im Körper ist 5-HT in Thrombozyten und zentralen Neuronen lokalisiert, Histamin wird in Mastzellen gefunden und Bradykinin wird aus einem großen Vorläufermolekül während Gewebetrauma, pH-Änderungen, Temperaturänderungen etc. hergestellt. Da 5-HT in großen Mengen aus Thrombozyten an Orten von Gewebeverletzung freigesetzt werden kann, wobei Plasmaspiegel, die 20-fach höher liegen als die Ruhespiegel, produziert werden (Ashton J.H., et al., Serotonin as a Mediator of Cyclic Flow Variations in Stenosed Canine Coronary Arteries, Circulation 73, Seiten 572-578 (1986)), ist es möglich, dass endogenes 5-HT eine Rolle bei dem Hervorrufen von postoperativem Schmerz, Hyperalgesie und Entzündung spielt. Tatsächlich wurde gezeigt, dass aktivierte Thrombozyten periphere Nozizeptoren in vitro erregen. Ringkamp M., et al., Activated Human Platelets in Plasma Excite Nociceptors in Rat Skin, In Vitro, Neurosci. Lett. 170, Seiten 103-106 (1994). Ähnlich werden Histamin und Bradykinin auch in die Gewebe während eines Traumes freigesetzt. Kimura E., et al., Changes in Bradykinin Level in Coronary Sinus Blood After the Experimental Occlusion of a Coronary Artery, Am Heart J. 85, Seiten 635-647 (1973); Douglas, 1985; Dray et al. (1993).

[0009] Zusätzlich sind auch Prostaglandine dafür bekannt, dass sie Schmerz und Entzündung hervorrufen. Cyclooxygenaseinhibitoren, z.B. Ibuprofen, werden allgemein verwendet, um die Produktion von Prostaglandinen zu blockieren, wodurch der Prostaglandin-vermittelte Schmerz und die Entzündung reduziert werden. Flower R.J., et al., Analgesic Antipyretics and Anti-Inflammatory Agents; Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman L.S., et al., Herausgeber, The Pharmacological Basis of Therapeutics, MacMillan Publishing Company, New York, Seiten 674-715 (1985). Cyclooxygenaseinhibitoren sind mit einigen schädlichen systemischen Nebenwirkungen verbunden, wenn sie konventionell angewendet werden. Indometacin und Ketorolac besitzen zum Beispiel gut bekannte schädliche gastrointestinale und renale Nebenwirkungen.

[0010] Wie diskutiert, rufen 5-HT, Histamin, Bradykinin und Prostaglandine Schmerz und Entzündung hervor. Die verschiedenen Rezeptoren, durch die diese Wirkstoffe ihre Effekte auf periphere Gewebe vermitteln, sind bekannt und/oder wurden für die letzten zwei Jahrzehnte diskutiert. Die meisten Studien wurden an Ratten oder anderen Tiermodellen durchgeführt. Es gibt jedoch Unterschiede in der Pharmakologie und den Rezeptorsequenzen zwischen menschlichen und tierischen Arten. Es gab keine Studien, die schlüssig die Bedeutung von 5-HT, Bradykinin oder Histamin bei der Hervorrufung von postoperativem Schmerz bei Menschen zeigten.

[0011] Darüber hinaus werden Antagonisten dieser Mediatoren zurzeit nicht für die postoperative Schmerzbehandlung verwendet. Eine Klasse von Medikamenten, bezeichnet als 5-HT und Norepinephrin-Wiederaufnahme-Antagonisten, die Amitriptylin beinhaltet, wurde oral mit mäßigem Erfolg für chronische Schmerzzustände verwendet. Man denkt jedoch, dass sich die Mechanismen chronischer gegenüber akuten Schmerzzuständen erheblich unterscheiden. Tatsächlich haben zwei Studien in dem Rahmen akuten Schmerzes, die Amitriptylin perioperativ verwandten, keinen schmerzlindernden Effekt von Amitriptylin gezeigt. Levine J.D., et al., Desipramine Enhances Opiate Postoperative Analgesia, Pain 27, Seiten 45-49 (1986); Kerrick J.M., et al., Low-Dose Amitriptylin as an Adjunct to Opioids for Postoperative Orthopedic Pain: a Placebo-Controlled Trial Period, Pain 52, Seiten 325-30 (1993). In beiden Studien wurde das Medikament oral gegeben. Die zweite Studie bemerkte, dass orales Amitriptylin tatsächlich ein allgemein schlechteres Gefühl des Wohlbefindens bei postoperativen Patienten hervorrief, was auf die Affinität des Medikamentes zu multiplen Amin-Rezeptoren in dem Gehirn zurückzuführen sein kann.

[0012] Amitriptylin ist, zusätzlich zu der Blockade der Wiederaufnahme von 5-HT und Norepinephrin, ein starker 5-HT-Rezeptor-Antagonist. Daher scheint der Mangel an Effektivität bei der Reduktion von postoperativem Schmerz in den zuvor erwähnten Studien mit dem Vorschlag einer Rolle für endogenes 5-HT bei akutem

Schmerz in Konflikt zu stehen. Es gibt eine Anzahl von Gründen für den Mangel an akuter Schmerzlinderung, der mit Amitriptylin in diesen zwei Studien gefunden wurde. (1) Die erste Studie verwendete Amitriptylin präoperativ für eine Woche bis zu der Nacht vor der Operation, während die zweite Studie Amitriptylin nur postoperativ verwendete. Daher lag kein Amitriptylin in den Geweben des Operationsortes während der tatsächlichen Gewebeverletzungsphase vor, der Zeit, in der 5-HT angeblich freigesetzt wird. (2) Es ist bekannt, dass Amitriptylin durch die Leber beträchtlich metabolisiert wird. Bei oraler Verabreichung mag die Konzentration von Amitriptylin in den Geweben des Operationsortes für einen genügend langen Zeitraum nicht ausreichend hoch gewesen sein, um die Aktivität von postoperativ freigesetztem 5-HT in der zweiten Studie zu inhibieren. (3) Da multiple Entzündungsmediatoren existieren und Studien einen Synergismus zwischen den Entzündungsmediatoren gezeigt haben, mag das Blockieren von nur einem Wirkstoff (5-HT) die entzündliche Antwort auf die Gewebeverletzung nicht ausreichend inhibieren.

[0013] Es gab einige wenige Studien, die die Fähigkeit von extrem hohen Konzentrationen (1 % – 3%ige Lösungen – sprich 10 – 30 mg pro Milliliter) von Histamin₁ (H₁)-Rezeptor-Antagonisten zeigten, als lokale Anästhetika für operative Eingriffe zu wirken. Man glaubt nicht, dass dieser anästhetische Effekt durch H₁-Rezeptoren vermittelt wird, sondern eher auf eine unspezifische Wechselwirkung zwischen neuronalen Membran-Natriumkanälen zurückzuführen ist (ähnlich der Wirkung von Lidocain). Die Nebenwirkungen (z.B. Sedierung), die mit diesen hohen "anästhetischen" Konzentrationen von Histamin-Rezeptor-Antagonisten verbunden sind, gegeben, wird die lokale Verabreichung von Histamin-Rezeptor-Antagonisten zurzeit im perioperativen Rahmen nicht verwendet.

[0014] US Patent Nr. 5,272,139 offenbart die Verwendung von Cortison bei der postoperativen Behandlung einer Wunde für die Behandlung von postoperativem Schmerz. Ein separates lokalanästhetisches Mittel kann vor oder während der Cortison-Behandlung verwendet werden.

[0015] Die Europäische Patentanmeldung Nr. 364226 betrifft Zusammensetzungen für die Heilung kornealer endothelialer Wunden und offenbart eine Spüllösung, die die Wundheilung fördert. Die bevorzugten Lösungen umfassen einen epidermalen Wachstumsfaktor und Indometacin.

[0016] Die Europäische Patentanmeldung Nr. 0715855 offenbart Zusammensetzungen aus einem 5-HT-Rezeptorantagonist und einem NK-1-Rezeptorantagonist für die Verwendung bei der Behandlung zur Verhinderung von Erbrechen.

[0017] Die Europäische Patentanmeldung Nr. 0710479 offenbart Kombinationen aus einem Tachykinin-Rezeptorantagonist und einem Serotonin-Rezeptorantagonist für die Behandlung von Migräne.

[0018] Die Europäische Patentanmeldung Nr. 0916346 offenbart die Verwendung von Tachykinin-Antagonisten bei der Behandlung von Erbrechen.

[0019] Keine der vorangehenden Patente und Anmeldungen betreffen Wundspüllösungen, die eine Vielzahl von Wirkstoffen enthalten, die durch verschiedene molekulare Mechanismen auf unterschiedliche molekulare Ziele, die Schmerz und Entzündung und/oder Spasmus vermitteln, wirken.

III. Zusammenfassung der Erfindung

[0020] Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikamentes zur perioperativen Inhibition von Schmerz und Entzündung und/oder Spasmus an einer Wunde während eines arthroskopischen, urologischen, oralen/dentalen, allgemein chirurgischen, offenen chirurgischen oder Körperhöhlen-Eingriffes bereit, indem die Zusammensetzung während des Eingriffes lokal an die Wunde verabreicht wird, wahlweise wobei das Medikament für die kontinuierliche Spülung der Wunde mit der Lösung während des Eingriffes ist und wobei die Zusammensetzung eine Lösung aus einer Vielzahl von Schmerz/Entzündungs- und/oder Spasmus-inhibierenden Wirkstoffen in einem physiologischen flüssigen Träger umfasst, wobei die Vielzahl der Wirkstoffe aus einer Vielzahl von Wirkstoffklassen ausgewählt wird, die durch verschiedene molekulare Mechanismen auf unterschiedliche molekulare Ziele, die Schmerz und Entzündung und/oder Spasmus vermitteln, wirken, wobei die Wirkstoffe kollektiv effektiv bei der Inhibition von Schmerz und Entzündung und/oder Spasmus an der Wunde sind, wobei jeder Wirkstoff in einer Konzentration für die lokale Abgabe eingeschlossen ist, die relativ geringer ist als die Konzentration von jedem Wirkstoff, die systemisch abgegeben würde, um den gleichen therapeutischen Effekt an der Wunde bereit zu stellen.

[0021] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine niedrig dosierte (sprich verdünnte) Lösung, die aus einer

Mischung zahlreicher Wirkstoffe besteht, die auf die lokale Inhibition der Mediatoren von Schmerz und Entzündung gerichtet sind, in einer physiologischen Trägerflüssigkeit bereit. Die Antischmerz/Antientzündungswirkstoffe in der Lösung zielen auf unterschiedliche molekulare Ziele und beinhalten Wirkstoffe, die aus den folgenden Klassen von Rezeptor-Antagonisten, Rezeptor-Agonisten und Enzym-Inhibitoren ausgewählt werden, wobei jede Klasse durch einen unterschiedlichen molekularen Wirkmechanismus für Schmerz- und Entzündungsinhibition wirkt: (1) Serotonin-Rezeptor-Antagonisten; (2) Serotonin-Rezeptor-Agonisten; (3) Histamin-Rezeptor-Antagonisten; (4) Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten; (5) Kallikreininhibitoren; (6) Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Neurokinin₁- und Neurokinin₂-Rezeptorsubtyp-Antagonisten; (7) Calcitoningenverwandte Peptid (CGRP)-Rezeptor-Antagonisten; (8) Interleukin-Rezeptor-Antagonisten; (9) Inhibitoren von Enzymen, die auf dem Syntheseweg für Arachidonsäuremetabolite aktiv sind, einschließlich (a) Phospholipaseinhibitoren, einschließlich PLA₂-Isoforminhibitoren und PLC_γ-Isoforminhibitoren; (b) Cyclooxygenaseinhibitoren und (c) Lipooxygenaseinhibitoren; (10) Prostanoid-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Eicosanoid EP-1- und EP-4-Rezeptorsubtyp-Antagonisten und Thromboxan-Rezeptorsubtyp-Antagonisten; (11) Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Leukotrien B₄-Rezeptorsubtyp-Antagonisten und Leukotrien D₄-Rezeptorsubtyp-Antagonisten; (12) Opioid-Rezeptor-Agonisten, einschließlich mu-Opioid, delta-Opioid und kappa-Opioid-Rezeptorsubtyp-Agonisten; (13) Purinoceptor-Agonisten und -Antagonisten, einschließlich P_{2X}-Rezeptor-Antagonisten und P_{2Y}-Rezeptoragonisten, (14) Adenosintriphosphat (ATP)-sensitive Kaliumkanalöffner und (15) Calciumkanal-Antagonisten. Jeder der obigen Wirkstoffe wirkt sowohl als ein antientzündlicher Wirkstoff wie auch als ein antinozizeptiver, sprich schmerzhemmender oder analgetischer Wirkstoff. Die Auswahl der Wirkstoffe aus diesen Klassen von Verbindungen ist auf die spezielle Anwendung zugeschnitten.

[0022] Einige vorzuziehende Ausführungsarten der Lösung der vorliegenden Erfindung beinhalten auch krampflösende Wirkstoffe für spezielle Anwendungen. Es können zum Beispiel krampflösende Wirkstoffe in Lösungen, die für vaskuläre Eingriffe verwendet werden, um Vasospasmus zu begrenzen, und für urologische Eingriffe, um Spasmen in dem Harntrakt und der Blasenwand zu begrenzen, eingeschlossen sein. Für solche Anwendungen wird ein krampflösender Wirkstoff in der Lösung verwendet. Zum Beispiel kann ein Antischmerz/Antientzündungswirkstoff, der auch als ein krampflösender Wirkstoff dient, eingeschlossen werden. Geeignete Antientzündungs/Antischmerzwirkstoffe, die auch als krampflösende Wirkstoffe wirken, beinhalten Serotonin-Rezeptor-Antagonisten, Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten, ATP-sensitive Kaliumkanalöffner und Calciumkanal-Antagonisten. Andere Wirkstoffe, die spezifisch für ihre krampflösenden Eigenschaften in der Lösung verwendet werden können, schliessen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Stickoxidendonatoren (Enzymaktivatoren) mit ein.

[0023] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren für die Herstellung eines Medikamentes bereit, das als eine verdünnte Spüllösung für die Verwendung bei der kontinuierlichen Spülung eines Operationsortes oder einer Wunde während eines operativen Eingriffes zusammengesetzt ist. Das Verfahren bringt die Auflösung einer Vielzahl von Antischmerz-/Antientzündungswirkstoffen und für einige Anwendungen krampflösenden Wirkstoffen in einer physiologischen Elektrolytträgerflüssigkeit mit sich, wobei jeder Wirkstoff in einer Konzentration von vorzugsweise nicht mehr als 100 000 nanomolar und mehr vorzuziehen von nicht mehr als 10 000 nanomolar eingeschlossen wird.

[0024] Die Verwendung der vorliegenden Erfindung sorgt für die Abgabe einer niedrig dosierten Kombination aus zahlreichen Antagonisten gegen die Mediatoren von Schmerz, Entzündung und Spasmus und inhibitorischen Rezeptor-Agonisten direkt an die Wunde, wie an das Kniegewebe während arthroskopischer Eingriffe. Da die aktiven Bestandteile in der Lösung lokal direkt an die operierten Gewebe auf eine kontinuierliche Weise abgegeben werden, können die Medikamente in extrem niedrigen Dosen, relativ zu den Dosen, die für einen therapeutischen Effekt erforderlich sind, wenn die gleichen Medikamente oral, intramuskulär oder intravenös abgegeben werden, wirksam verwendet werden. Die Vorteile der niedrigen Dosierungen von Wirkstoffen sind dreifach. Der wichtigste ist das Fehlen von systemischen Nebenwirkungen, die oft die Nützlichkeit dieser Wirkstoffe limitieren. Die niedrigen therapeutischen Dosierungen, die in der Lösung der vorliegenden Erfindung verwendet werden, minimieren die intravaskuläre Absorption der eingeschlossenen Wirkstoffe, wodurch auch systemische Effekte minimiert werden. Zusätzlich sind die Wirkstoffe, die für besondere Anwendungen in den Lösungen der vorliegenden Erfindung ausgewählt werden, hochspezifisch im Hinblick auf die Mediatoren, auf die sie einwirken. Diese Spezifität wird durch die verwendeten niedrigen Dosierungen erhalten. Schließlich sind die Kosten für diese aktiven Wirkstoffe pro Liter extrem niedrig.

[0025] Die lokale Verabreichung der Wirkstoffe durch Spülung garantiert auch eine bekannte Konzentration an dem peripheren Zielort, unabhängig von der Variabilität des Metabolismus, des Blutflusses, etc., zwischen den Patienten. Wegen der direkten Art der Abgabe, wird die therapeutische Konzentration sofort erlangt. So wird eine verbesserte Dosierungskontrolle bereitgestellt. Die lokale Verabreichung der aktiven Wirkstoffe direkt

an die Wunde oder den Operationsort erniedrigt auch wesentlich den Abbau der Wirkstoffe durch extrazelluläre Prozesse, sprich First und Second Pass-Metabolismus, der anderenfalls auftreten würde, wenn die Wirkstoffe oral, intravenös oder intramuskulär gegeben werden würden. Dies trifft besonders für diejenigen aktiven Wirkstoffe zu, die Peptide sind, die schnell metabolisiert werden. Zum Beispiel sind einige Wirkstoffe in den folgenden Klassen peptidisch: Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten; Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten; Opioid-Rezeptor-Agonisten; CGRP-Rezeptor-Antagonisten und Interleukin-Rezeptor-Antagonisten. Die lokale kontinuierliche Abgabe an die Wunde oder den Operationsort minimiert den Abbau, während sie auch für den kontinuierlichen Ersatz des Teiles des Wirkstoffes, der abgebaut werden könnte, sorgt, um eine lokale therapeutische Konzentration, die ausreicht, um die Rezeptorbesetzung zu erhalten, für die gesamte Zeit des operativen Eingriffes zu sichern.

[0026] Die durchgehende lokale Verabreichung der Lösung während eines chirurgischen Eingriffes gemäß der vorliegenden Erfindung ruft einen „präventiv analgetischen“ Effekt hervor. Durch Besetzen der Ziel-Rezeptoren oder Inaktivierung von Zielenzymen vor dem Setzen eines signifikanten lokalen operativen Traumas, modulieren die Wirkstoffe der vorliegenden Lösung die Signalübertragung, um präventiv den pathologischen Zielprozess zu inhibieren. Wenn Entzündungsmediatoren und -Prozesse inhibiert werden, bevor sie einen Gewebeschaden bewirken können, ist der Vorteil tiefgreifender, als wenn sie gegeben werden, nachdem der Schaden bereits entstanden ist.

[0027] Man glaubt, dass die Inhibition von mehr als einem Entzündungsmediator durch Anwendung der Lösung mit einer Vielzahl von Wirkstoffen der vorliegenden Erfindung den Grad der Entzündung und des Schmerzes dramatisch reduziert. Die Spüllösungen der vorliegenden Erfindung beinhalten Kombinationen von Medikamenten, wobei jedes gegen eine Vielzahl von anatomischen Rezeptoren oder Enzymen wirksam ist. Die Medikamentenwirkstoffe sind so simultan effektiv gegen eine Kombination von pathologischen Prozessen, einschließlich Schmerz und Entzündung, Vasospasmus und Spasmus der glatten Muskulatur. Die Wirkung dieser Mediatoren wird als synergistisch betrachtet, insofern, als dass zahlreiche Rezeptor-Antagonisten und inhibitorischen Agonisten der vorliegenden Erfindung eine unproportional gesteigerte Effektivität in Kombination im Vergleich zu der Effektivität der einzelnen Wirkstoffe bereitstellen. Die synergistische Wirkung von mehreren der Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung wird auf dem Wege von Beispielen unten in den ausführlichen Beschreibungen dieser Wirkstoffe diskutiert.

[0028] Zusätzlich zu der Arthroskopie, kann die Lösung der vorliegenden Erfindung auch lokal in jeder menschlichen Körperhöhle oder Passage, Operationswunde, traumatischen Wunde (z.B. Verbrennungen) oder bei irgendeinem operativen/interventionellem Eingriff, bei dem Spülung durchgeführt werden kann, angewendet werden. Diese Eingriffe beinhalten urologische Eingriffe, interventionelle kardiovaskuläre diagnostische und/oder therapeutische Eingriffe und orale, dentale und periodontale Eingriffe. Wie hier durchgehend verwendet, soll der Begriff "Wunde", außer anders angegeben, chirurgische Wunden, operative/interventionelle Orte, traumatische Wunden und Verbrennungen beinhalten.

[0029] Bei intraoperativer Verwendung sollte die Lösung in einer klinisch signifikanten Abnahme von Schmerz und Entzündung am Operationsort in Relation zu den zur Zeit verwendeten Spülflüssigkeiten resultieren, wodurch der postoperative analgetische (sprich Opiat) Bedarf des Patienten abnimmt und, wenn angezeigt, eine frühere Patientenmobilisierung des Operationsortes erlaubt wird. In Relation zu konventionellen Spülflüssigkeiten ist keine Extraanstrengung von dem Chirurgen oder dem Personal des Operationssaales erforderlich, um die vorliegende Lösung zu verwenden.

IV. Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0030] Die vorliegende Erfindung wird nun ausführlicher auf dem Wege von Beispielen mit Bezug auf die begleitenden Zeichnungen beschrieben werden, in denen:

[0031] [Fig. 1](#), [Fig. 2A](#) und [Fig. 2B](#) Diagramme für das Prozent an Vasokonstriktion gegen die Zeit in Kontrollarterien, in dem proximalen Segment von untersuchten Arterien bzw. in dem distalen Segment von untersuchten Arterien, für die Tierstudie, die in Beispiel VII beschrieben wird, bereit stellen, wobei der Effekt von Infusion mit Histamin- und Serotonin-Antagonisten, die in den Lösungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden, auf die Vasokonstriktion während Ballonangioplastie gezeigt wird, und

[0032] [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) Diagramme von Plasmaextravasation gegen die Dosierung von Amitriptylin, das in den Lösungen der vorliegenden Erfindung verwendet wird, wobei es intravenös bzw. intraartikulär an Kniegelenke abgegeben wird, in denen Extravasation durch Einführung von 5-Hydroxytryptamin in der Tierstudie, die

in BEISPIEL VIII hierin beschrieben wird, induziert wurde, bereit stellen.

V. Ausführliche Beschreibung der vorzuziehenden Ausführungsart

[0033] Die Spüllösung der vorliegenden Erfindung ist eine niedrig dosierte Lösung zahlreicher schmerz-/entzündungshemmender Wirkstoffe und krampflösender Wirkstoffe in einem physiologischen Träger. Der Träger ist eine Flüssigkeit, die physiologische Elektrolyte wie normale Kochsalzlösung oder Ringer-Lactatlösung enthält. Der Träger ist vorzugsweise eine Flüssigkeit, aber er kann für einige Anwendungen, z.B. Verbrennungen, als eine Paste oder Salbe aufgebaut sein.

[0034] Die Antientzündungs-/Antischmerzwirkstoffe werden ausgewählt aus: (1) Serotonin-Rezeptor-Antagonisten; (2) Serotonin-Rezeptor-Agonisten; (3) Histamin-Rezeptor-Antagonisten; (4) Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten; (5) Kallikreininhibitoren; (6) Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Neurokinin₁- und Neurokinin₂-Rezeptorsubtyp-Antagonisten; (7) Calcitonin- verwandte Peptid (CGRP)-Rezeptor-Antagonisten; (8) Interleukin-Rezeptor-Antagonisten; (9) Inhibitoren von Enzymen, die auf dem Syntheseweg für Arachidonsäuremetabolite aktiv sind, einschließlich (a) Phospholipaseinhibitoren, einschließlich PLA₂-Isoforminhibitoren und PLC γ -Isoforminhibitoren; (b) Cyclooxygenaseinhibitoren und (c) Lipooxygenaseinhibitoren; (10) Prostanoid-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Eicosanoid EP-1- und EP-4-Rezeptorsubtyp-Antagonisten und Thromboxan-Rezeptorsubtyp-Antagonisten; (11) Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Leukotrien B₄-Rezeptorsubtyp-Antagonisten und Leukotrien D₄-Rezeptorsubtyp-Antagonisten; (12) Opioid-Rezeptor-Agonisten, einschließlich μ -Opioid, δ -Opioid und κ -Opioid-Rezeptorsubtyp-Agonisten; (13) Puri-noceptor-Agonisten und -Antagonisten, einschließlich P_{2X}-Rezeptor-Antagonisten und P_{2Y}-Rezeptoragonisten, (14) Adenosintriphosphat (ATP)-sensitiven Kaliumkanalöffnern und (15) Calciumkanal-Antagonisten. Geeignete Antientzündungs-/Antischmerzwirkstoffe, die auch als krampflösende Wirkstoffe wirken, beinhalten Serotonin-Rezeptor-Antagonisten, Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten, ATP-sensitiven Kaliumkanalöffner und Calciumkanal-Antagonisten. Andere Wirkstoffe, die in der Lösung spezifisch für ihre krampflösenden Eigenschaften verwendet werden können, beinhalten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und die Stickoxidendonatoren (Enzymaktivatoren).

[0035] In jeder der chirurgischen Lösungen der vorliegenden Erfindung sind die Wirkstoffe in niedrigen Konzentrationen eingeschlossen und werden lokal in niedrigen Dosen relativ zu den Konzentrationen und Dosen, die bei konventionellen Verfahren der Medikamentenverabreichung erforderlich sind, um den erwünschten therapeutischen Effekt zu erreichen, abgegeben. Es ist unmöglich, einen äquivalenten therapeutischen Effekt durch Abgabe ähnlich dosierter Wirkstoffe über andere (sprich intravenöse, intramuskuläre oder orale) Wege der Medikamentenverabreichung zu erhalten, da Medikamente, die systemisch gegeben werden, einem First und Second Pass-Metabolismus unterworfen sind. Jeder Wirkstoff wird vorzugsweise in einer niedrigen Konzentration von 0,1 bis 10 000 nanomolar eingeschlossen, ausgenommen Cyclooxygenaseinhibitoren, die abhängig von dem ausgewählten besonderen Inhibitor in größerer Konzentration erforderlich sein können. Die genauen Wirkstoffe, die für die Verwendung in der Lösung ausgewählt werden, und die Konzentration der Wirkstoffe, variieren in Übereinstimmung mit der besonderen Anwendung, wie unten beschrieben wird.

[0036] Eine Lösung gemäß der vorliegenden Erfindung beinhaltet zahlreiche schmerz-/entzündungshemmende und/oder krampflösende Wirkstoffe aus den aufgezählten Klassen in niedriger Konzentration. Aufgrund des zuvor erwähnten synergistischen Effektes von zahlreichen Wirkstoffen und dem Wunsch, Schmerz und Entzündung breit zu blockieren, ist es notwendig, dass eine Vielzahl von Wirkstoffen verwendet wird.

[0037] Die chirurgischen Lösungen bilden einen neuen therapeutischen Ansatz für die Abgabe zahlreicher pharmakologischer Wirkstoffe, die auf verschiedene molekulare Rezeptor- und Enzymziele wirken. Bis zum jetzigen Zeitpunkt konzentrierten sich die pharmakologischen Strategien auf die Entwicklung von hochspezifischen Medikamenten, die nur für individuelle Rezeptorsubtypen und Enzymisofomere, die Antworten auf individuelle Signalneurotransmitter und Hormone vermitteln, selektiv sind. Als ein Beispiel sind Endothelinpeptide einige der stärksten bekannten Vasokonstriktoren. Es werden selektive Antagonisten, die spezifisch für Subtypen von Endothelin (ET)-Rezeptoren sind, von verschiedenen pharmazeutischen Firmen für die Verwendung bei der Behandlung von zahlreichen Erkrankungen, die mit erhöhten Endothelinspiegeln in dem Körper einhergehen, gesucht. Die potentielle Rolle des Rezeptorsubtyps ET_A bei dem Bluthochdruck erkennend, zielen diese Pharmafirmen spezifisch auf die Entwicklung von selektiven Antagonisten gegen den ET_A-Rezeptorsubtyp für die erwartete Behandlung von koronarem Vasospasmus. Diese pharmakologische Standardstrategie ist, obwohl sie gut akzeptiert ist, nicht optimal, da viele andere Vasokonstriktorstoffe (z.B. Serotonin, Prostaglandin, Eicosanoid, etc.) gleichzeitig für die Auslösung und Unterhaltung der vasospastischen Episode verantwortlich sein können. Darüber hinaus kann, trotz Inaktivierung eines einzelnen Rezeptorsubtyps oder Enzyms,

die Aktivierung von anderen Rezeptorsubtypen oder Enzymen und die resultierende Signaltransmission oft einen Kaskadeneffekt auslösen. Dies erklärt die signifikante Schwierigkeit bei der Verwendung eines einzelnen Rezeptor-spezifischen Medikamentes, um einen pathophysiologischen Prozess, bei dem eine Vielzahl von Transmittern eine Rolle spielt, zu blockieren. Daher ist es wahrscheinlich, dass das Zielen auf nur einen spezifischen individuellen Rezeptorsubtyp, wie ET_A , ineffektiv ist.

[0038] Im Gegensatz zu dem Standardansatz der pharmakologischen Therapie basiert der therapeutische Ansatz der vorliegenden chirurgischen Lösungen auf der logischen Grundlage, dass eine Kombination von Medikamenten, die gleichzeitig auf verschiedene molekulare Ziele wirken, erforderlich ist, um das gesamte Spektrum an Ereignissen, das der Entwicklung eines pathophysiologischen Zustandes zugrunde liegt, zu inhibieren. Darüber hinaus sind die chirurgischen Lösungen aus Medikamenten zusammengesetzt, die, anstelle des Zielens auf einen spezifischen Rezeptorsubtyp allein, auf gemeinsame molekulare Mechanismen zielen, die bei verschiedenen zellulären physiologischen Prozessen wirken, die bei der Entwicklung von Schmerz, Entzündung, Vasospasmus und Spasmus der glatten Muskulatur eine Rolle spielen. Auf diese Weise wird die Kaskade von zusätzlichen Rezeptoren und Enzymen bei den nozizeptiven, entzündlichen und spasmodischen Stoffwechselwegen durch die chirurgischen Lösungen minimiert. Bei diesen pathophysiologischen Stoffwechselwegen inhibieren die chirurgischen Lösungen den Kaskadeneffekt sowohl "stromaufwärts" wie auch "stromabwärts".

[0039] Ein Beispiel für "stromaufwärts"-Inhibition sind die Cyclooxygenase-Antagonisten in dem Rahmen von Schmerz und Entzündung. Die Cyclooxygenaseenzyme (COX_1 und COX_2) katalysieren die Konversion von Arachidonsäure zu Prostaglandin H, welches ein Zwischenprodukt bei der Biosynthese von entzündlichen und nozizeptiven Mediatoren, einschließlich Prostaglandinen, Leukotrienen und Thromboxanen, ist. Die Cyclooxygenaseinhibitoren blockieren "stromaufwärts" die Bildung dieser entzündlichen und nozizeptiven Mediatoren. Diese Strategie schließt die Notwendigkeit, die Wechselwirkung der sieben beschriebenen Subtypen von Prostanoid-Rezeptoren mit ihren natürlichen Liganden zu blockieren, aus. Ein ähnlicher "stromaufwärts"-Inhibitor, der in den chirurgischen Lösungen enthalten ist, ist Aprotinin, ein Kallikreininhibitor. Das Enzym Kallikrein, eine Serinprotease, spaltet die Kininogene mit hohem Molekulargewicht im Plasma, um Bradykinine herzustellen, wichtige Mediatoren von Schmerz und Entzündung. Durch die Inhibition von Kallikrein, inhibiert Aprotinin effektiv die Synthese von Bradykininen, wodurch eine effektive "stromaufwärts"-Inhibition dieser entzündlichen Mediatoren bereitgestellt wird.

[0040] Die chirurgischen Lösungen verwenden auch "stromabwärts"-Inhibitoren, um die pathophysiologischen Stoffwechselwege zu kontrollieren. Bei glatten Gefäßmuskelpräparaten, die mit einer Auswahl an Neurotransmittern (z.B. Serotonin, Histamin, Endothelin und Thromboxan), die an koronarem Vasospasmus beteiligt sind, vorkontrahiert wurden, erzeugten ATP-sensitive Kaliumkanalöffner (KCOs), Relaxation der glatten Muskulatur, die konzentrationsabhängig ist (Quast et al., 1994; Kashiwabara et al., 1994). Die KCOs stellen daher einen signifikanten Vorteil für die chirurgischen Lösungen in den Rahmen von Vasospasmus und Spasmus der glatten Muskulatur bereit, indem sie "stromabwärts" antispasmodische Effekte bereitstellen, die unabhängig von der physiologischen Kombination von Agonisten sind, die das spasmodische Ereignis auslösen. Ähnlich können NO-Donatoren und spannungsgesteuerte Calciumkanal-Antagonisten Vasospasmus und Spasmus der glatten Muskulatur, die durch eine Vielzahl von Mediatoren, von denen bekannt ist, dass sie früher in dem spasmodischen Stoffwechselweg wirken, limitieren, ausgelöst werden-. Diese gleichen Calciumkanal-Antagonisten können auch eine „stromabwärts“-Blockade der Entzündung bereitstellen. Moncada, S., Flower, R. und Vane, J. in Goodman's and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, (7. Ausgabe), MacMillan Publ. Inc., Seiten 660-5 (1995).

[0041] Das Folgende ist eine Beschreibung von geeigneten Medikamenten, die in die zuvor erwähnten Klassen von antientzündlichen/schmerzhemmenden Wirkstoffen fallen, wie auch von geeigneten Konzentrationen für die Verwendung in Lösungen der vorliegenden Erfindung. Während es nicht erwünscht ist, durch Theorie beschränkt zu werden, wird die Rechtfertigung hinter der Auswahl der verschiedenen Klassen von Wirkstoffen, von der geglaubt wird, dass sie die Wirkstoffe wirksam macht, ebenfalls dargelegt.

A. Serotonin-Rezeptor-Antagonisten

[0042] Man denkt, dass Serotonin Schmerz durch Stimulierung von Serotonin₂ (5-HT₂)- und/oder Serotonin₃ (5-HT₃)-Rezeptoren auf nozizeptiven Neuronen in der Peripherie hervorruft. Die meisten Forscher stimmen darin überein, dass 5-HT₃-Rezeptoren auf peripheren Nozizeptoren die unmittelbare Schmerzsensation, die durch 5-HT hervorgerufen wird, vermitteln (Richardson et al., 1985). Zusätzlich zu der Inhibition von durch 5-HT induziertem Schmerz, können 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten durch Inhibition der Nozizeptoraktivierung

auch neurogene Entzündung inhibieren. Barnes P.J. et al., Modulation of Neurogenic Inflammation: Novel Approaches to Inflammatory Disease, Trends in Pharmacological Sciences 11, Seiten 185-189 (1990). Eine Studie an Sprunggelenken von Ratten behauptet jedoch, dass der 5-HT₂-Rezeptor für die Nozizeptoraktivierung durch 5-HT verantwortlich ist. Grubb B.D., et al., A Study of 5-HT-Receptors Associated with Afferent Nerves Located in Normal and Inflamed Rat Ankle Joints, Agents Actions 25, Seiten 216-18 (1988). Daher kann auch die Aktivierung von 5-HT₂-Rezeptoren eine Rolle bei peripherem Schmerz und neurogener Entzündung spielen.

[0043] Ein Ziel der Lösung der vorliegenden Erfindung ist es, Schmerz und eine Vielzahl von entzündlichen Prozessen zu blockieren. So werden sowohl 5-HT₂- wie auch 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten in der Lösung der vorliegenden Erfindung entweder einzeln oder zusammen geeignet verwendet, wie im Folgenden beschrieben werden soll. Amitriptylin (ElavilTM) ist ein geeigneter 5-HT₂-Rezeptor-Antagonist für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung. Amitriptylin wurde klinisch für viele Jahre als ein Antidepressivum verwendet und es wurde herausgefunden, dass es günstige Effekte auf bestimmte chronische Schmerzpatienten aufweist. Metoclopramid (ReglanTM) wird klinisch als ein antiemetisches Medikament verwendet, aber weist eine mäßige Affinität für den 5-HT₃-Rezeptor auf und kann die Wirkungen von 5-HT an diesem Rezeptor inhibieren, wodurch möglicherweise der Schmerz aufgrund der 5-HT-Freisetzung aus Thrombozyten inhibiert wird. So ist es auch für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet.

[0044] Andere geeignete 5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten beinhalten Imipramin, Trazodon, Desipramin und Ketanserin. Ketanserin wurde klinisch für seine antihypertensiven Effekte verwendet. Hedner T., et al., Effects of a New Serotonin Antagonist, Ketanserin, in Experimental and Clinical Hypertension, Am J of Hypertension, Seiten 317s-23s (Juli 1988). Andere geeignete 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten beinhalten Cisaprid und Ondansetron. Geeignete Serotonin_{1B}-Rezeptor-Antagonisten beinhalten Yohimbin, N-[Methoxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)[1,1-biphenyl]-4-carboxamid ("GR127935") und Methiothepin. Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen für die Verwendung dieser Medikamente in der Lösung der vorliegenden Erfindung werden in Tabelle 1 dargelegt.

Tabelle 1

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Serotonin₂-Rezeptor-Antagonisten:</u>		
Amitriptylin	0,1 – 1 000	50 – 500
Imipramin	0,1 – 1 000	50 – 500
Trazodon	0,1 – 1 000	50 – 500
Desipramin	0,1 – 1 000	50 – 500
Ketanserin	0,1 – 1 000	50 – 500
<u>Serotonin₃-Rezeptor-Antagonisten:</u>		
Metoclopramid	10 – 10 000	200 – 2 000
Cisaprid	0,1 – 1 000	20 – 200
Ondansetron	0,1 – 1 000	20 – 200
<u>Serotonin_{1B} (menschliche 1Dβ)-Antagonisten:</u>		
Yohimbin	0,1 – 1 000	50 – 500
GR127935	0,1 – 1 000	10 – 500
Methiothepin	0,1 – 500	1 – 100

B. Serotonin-Rezeptor-Agonisten

[0045] Es ist bekannt, dass 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren die Adenylatcyclaseaktivität inhibieren. So sollte der Einschluss einer niedrigen Dosis dieser Serotonin_{1A}-, Serotonin_{1B}- und Serotonin_{1D}-Rezeptor-Agonisten in die Lösung Neurone inhibieren, die Schmerz und Entzündung vermitteln. Die gleiche Wirkung wird von Serotonin_{1E}- und Serotonin_{1E}-Rezeptoragonisten erwartet, weil diese Rezeptoren auch die Adenylatcyclase inhibieren.

[0046] Buspiron ist ein geeigneter 1A-Rezeptoragonist für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung. Sumatriptan ist ein geeigneter 1A-, 1B-, 1D- und 1F-Rezeptoragonist. Ein geeigneter 1B- und 1D-Rezeptoragonist ist Dihydroergotamin. Ein geeigneter 1E-Rezeptoragonist ist Ergonovin. Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen für diese Rezeptor-Agonisten werden in Tabelle 2 bereitgestellt.

Tabelle 2

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Serotonin_{1A}-Agonisten:</u>		
Buspiron	1 – 1 000	10 – 200
Sumatriptan	1 – 1 000	10 – 200
<u>Serotonin_{1B}-Agonisten:</u>		
Dihydroergotamin	0,1 – 1 000	10 – 100
Sumatriptan	1 – 1 000	10 – 200
<u>Serotonin_{1D}-Agonisten:</u>		
Dihydroergotamin	0,1 – 1 000	10 – 100
Sumatriptan	1 – 1 000	10 – 200
<u>Serotonin_{1E}-Agonisten:</u>		
Ergonovin	10 – 2 000	100 – 1 000
<u>Serotonin_{1F}-Agonisten:</u>		
Sumatriptan	1 – 1 000	10 – 200

C. Histamin-Rezeptor-Antagonisten

[0047] Histamin-Rezeptoren werden im Allgemeinen in Histamin₁(H₁)- und Histamin₂(H₂)-Subtypen eingeteilt. Die klassische entzündliche Antwort auf die periphere Verabreichung von Histamin wird über den H₁-Rezeptor vermittelt. Douglas, 1985. Daher beinhaltet die Lösung der vorliegenden Erfindung vorzugsweise einen Histamin H₁-Rezeptor-Antagonisten. Promethazin (Phenergan™) ist ein allgemein verwendetes antiemetisches Medikament, das stark die H₁-Rezeptoren blockiert, und das für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet ist. Interessanterweise wurde auch gezeigt, dass dieses Medikament lokalanästhetische Effekte besitzt, aber die Konzentrationen, die für diesen Effekt notwendig sind, liegen um ein mehrfaches höher als diejenigen, die notwendig sind, um H₁-Rezeptoren zu blockieren, so dass man glaubt, dass die Effekte durch verschiedene Mechanismen auftreten. Die Histamin-Rezeptor-Antagonist-Konzentration in der Lösung ist ausreichend, um H₁-Rezeptoren, die bei der Nozizeptoraktivierung eine Rolle spielen, zu inhibieren, aber nicht um einen "lokanästhetischen" Effekt zu erreichen, wodurch die Besorgnis hinsichtlich systemischer Nebenwirkungen beseitigt wird.

[0048] Es ist auch bekannt, dass Histamin-Rezeptoren den vasomotorischen Tonus in den Koronararterien vermitteln. In vitro-Studien in dem menschlichen Herz haben gezeigt, dass der Histamin₁-Rezeptorsubtyp die Kontraktion von glatter Koronarmuskulatur vermittelt. Ginsburg R., et al., Histamine Provocation of Clinical. Coronary Artery Spasm: Implications Concerning Pathogenesis of Variant Angina Pectoris, American Heart J.,

Band 102, Seiten 819-822, (1980). Einige Studien legen nahe, dass die Histamin-induzierte Hyperkontraktilität im menschlichen Koronarsystem am stärksten in den proximalen Arterien in dem Rahmen von Atherosklerose und der assoziierten Freilegung des arteriellen Endothels ausgeprägt ist. Keitoku M., et al., Different Histamine Actions in Proximal and Distal Human Coronary Arteries in Vitro, Cardiovascular Research 24, Seiten 614-622, (1990). Daher können Histamin-Rezeptor-Antagonisten in die kardiovaskuläre Spüllösung eingeschlossen werden.

[0049] Andere geeignete H₁-Rezeptor-Antagonisten beinhalten Terfenadin, Diphenhydramin und Amitriptylin. Da Amitriptylin auch als Serotonin₂-Rezeptor-Antagonist wirksam ist, besitzt es bei der Verwendung in der vorliegenden Erfindung eine doppelte Funktion. Geeignete therapeutische und bevorzugte Konzentrationen für jeden dieser H₁-Rezeptor-Antagonisten werden in Tabelle 3 dargelegt.

Tabelle 3

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Histamin₁-Rezeptor-Antagonisten:</u>		
Promethazin	0,1 – 1 000	50 – 200
Diphenhydramin	0,1 – 1 000	50 – 200
Amitriptylin	0,1 – 1 000	50 – 500
Terfenadin	0,1 – 1 000	50 – 500

D. Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten

[0050] Bradykinin-Rezeptoren werden im Allgemeinen in Bradykinin₁(B₁)- und Bradykinin₂(B₂)-Subtypen eingeteilt. Studien haben gezeigt, dass der akute periphere Schmerz und die Entzündung, die durch Bradykinin hervorgerufen werden, durch den B₂-Subtyp vermittelt werden, während der Bradykinin-induzierte Schmerz in dem Rahmen chronischer Entzündung über den B₁-Subtyp vermittelt wird. Perkins M.N., et al., Antinociceptive Activity of the Bradykinin 81 and 82 Receptor Antagonists, des-Arg⁹, [Leu⁸]-BK and HOE 140, in Two Models of Persistent Hyperalgesia in the Rat, Pain 53, Seiten 191-97 (1993); Dray A., et al., Bradykinin and Inflammatory Pain, Trends Neurosci 16, Seiten 99-104 (1993).

[0051] Zurzeit werden Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten klinisch nicht verwendet. Diese Medikamente sind Peptide (kleine Proteine) und können daher nicht oral eingenommen werden, da sie verdaut werden würden. Antagonisten gegen B₂-Rezeptoren blockieren Bradykinin-induzierten akuten Schmerz und Entzündung. Dray et al., 1993. B₁-Rezeptor-Antagonisten inhibieren Schmerz bei chronischen entzündlichen Zuständen. Perkins et al., 1993; Dray et al., 1993. Daher beinhaltet die Lösung der vorliegenden Erfindung abhängig von der Anwendung vorzugsweise entweder einen oder beide Bradykinin B₁- und B₂-Rezeptor-Antagonisten. Arthroskopie wird zum Beispiel für sowohl akute wie auch chronische Zustände durchgeführt und daher könnte eine Spüllösung für Arthroskopie sowohl B₁- wie auch B₂-Rezeptor-Antagonisten mit einschließen.

[0052] Geeignete Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung beinhalten die folgenden Bradykinin₁-Rezeptor-Antagonisten: Das [des-Arg¹⁰]-Derivat von D-Arg-(Hyp³-Thi⁵-D-Tic⁷-Oic⁸)-BK ("das [des-Arg¹⁰]-Derivat von HOE 140", erhältlich von Hoechst Pharmaceuticals) und [Leu⁸] des-Arg⁹-BK. Geeignete Bradykinin₂-Rezeptor-Antagonisten beinhalten: [D-Phe⁷]-BK; D-Arg-(Hyp³-Thi^{5,8}-D-Phe⁷)-BK ("NPC 349"); D-Arg-(Hyp³-D-Phe⁷)-BK ("NPC 567") und D-Arg-(Hyp³-Thi⁵-D-Tic⁷-Oic⁸)-BK ("HOE 140"). Diese Verbindungen werden in dem zuvor zitierten Perkins et al. 1993- und Dray et al. 1993-Verweisen ausführlicher beschrieben. Geeignete therapeutische und bevorzugte Konzentrationen werden in Tabelle 4 bereitgestellt.

Tabelle 4

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Bradykinin₁-Rezeptor-Antagonisten:</u>		
[Leu ⁸]des-Arg ⁹ -BK	1 – 1 000	50 – 500
[des-Arg ¹⁰]-Derivat von HOE 140	1 – 1 000	50 – 500
<u>Bradykinin₂-Rezeptor-Antagonisten:</u>		
[D-Phe ⁷]-BK	100 – 10 000	200 – 5 000
NPC 349	1 – 1 000	50 – 500
NPC 567	1 – 1 000	50 – 500
HOE 140	1 – 1 000	50 – 500

E. Kallikreininhibitoren

[0053] Das Peptid Bradykinin ist ein wichtiger Mediator von Schmerz und Entzündung, wie zuvor angemerkt wurde. Bradykinin wird als ein Spaltprodukt durch die Wirkung von Kallikrein auf Kininogene mit hohem Molekulargewicht im Plasma hergestellt. Man glaubt daher, dass Kallikreininhibitoren therapeutisch bei der Inhibition der Bradykininproduktion und des resultierenden Schmerzes und der Entzündung sind. Ein geeigneter Kallikreininhibitor für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung ist Aprotinin. Geeignete Konzentrationen für die Verwendung in den Lösungen der vorliegenden Erfindung werden in Tabelle 5 unten dargelegt.

Tabelle 5

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Kallikreininhibitor:</u>		
Aprotinin	0,1 – 1 000	50 – 500, am besten: 200

F. Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten

[0054] Tachykinine (TKs) sind eine Familie von strukturell verwandten Peptiden, die die Substanz P, Neurokinin A (NKA) und Neurokinin B (NKB) beinhalten. Neurone sind die Hauptquelle für TKs in der Peripherie. Ein wichtiger allgemeiner Effekt von TKs ist die neuronale Stimulation, aber andere Effekte beinhalten Endothel-abhängige Vasodilatation, Plasmaproteinextravasation, Mastzelldegranulierung und -rekrutierung und Stimulation von Entzündungszellen. Maggi C.A., Gen. Pharmacol., Band 22, Seiten 1–24 (1991). Aufgrund der obigen Kombination von physiologischer Wirkung, die durch die Aktivierung von TK-Rezeptoren vermittelt wird, ist das Zielen auf TK für die Förderung von Analgesie und die Behandlung von neurogener Entzündung vorteilhaft.

1. Neurokinin₁-Rezeptorsubtyp-Antagonisten

[0055] Substanz P aktiviert den Neurokinin-Rezeptorsubtyp, der als NK₁ bezeichnet wird. Substanz P ist ein Undecapeptid, das in sensorischen Nervenendigungen vorliegt. Es ist bekannt, dass Substanz P eine Vielzahl von Wirkungen besitzt, die Entzündung und Schmerz in der Peripherie nach C-Faseraktivierung hervorrufen, einschließlich Vasodilatation, Plasmaextravasation und Degranulierung von Mastzellen. Levine J.D., et al.,

Peptides and the Primary Afferent Nociceptor, J. Neurosci. 13, Seite 2273 (1993). Ein geeigneter Substanz P-Antagonist ist ([D-Pro⁹[spiro-gamma-lactam]Leu¹⁰,TRP¹¹]physalaemin-(1-11)) ("GR 82334"). Andere geeignete Antagonisten für die Verwendung bei der vorliegenden Erfindung, die auf den NK₁-Rezeptor wirken, sind: 1-Imino-2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl-7,7-diphenyl-4-perhydroisindolon(3aR,7aR) ("RP 67580") und 2s,3s-cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-benzhydrylchinuklidin ("CP 96,345"). Geeignete Konzentrationen für diese Wirkstoffe werden in der Tabelle 6 dargelegt.

Tabelle 6

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Neurokinin₁-Rezeptorsubtyp-Antagonisten:</u>		
GR 82334	1 – 1 000	10 – 500
CP 96,345	1 – 10 000	100 – 1 000
RP 67580	0,1– 1 000	100 – 1 000

2. Neurokinin₂-Rezeptorsubtyp-Antagonisten

[0056] Neurokinin A ist ein Peptid, das zusammen mit Substanz P in sensorischen Neuronen lokalisiert ist, und das auch Entzündung und Schmerz fördert. Neurokinin A aktiviert den spezifischen Neurokinin-Rezeptor, der als NK₂ bezeichnet wird. Edmonds-Alt S., et al., A Potent Selective Non-Peptide Antagonist of the Neurokinin A (NK₂) Receptor, Life Sci. 50:PL101 (1992). In dem Harntrakt sind TKs starke Spasmogene, die nur durch den NK₂-Rezeptor in der menschlichen Blase wie auch der menschlichen Urethra und dem Ureter wirken. Maggi C.A., Gen. Pharmacol., Band 22, Seiten 1–24 (1991). So würden die erwünschten Medikamente für den Einschluss in eine chirurgische Lösung für die Verwendung bei urologischen Eingriffen einen Antagonisten gegen den NK₂-Rezeptor enthalten, um Spasmus zu reduzieren. Beispiele für geeignete NK₂-Antagonisten beinhalten: ((S)-N-Methyl-N-[4-(4-acetylamino-4-phenylpiperidino)-2-(3,4-dichlorphenyl)butyl]benzamid ("±)-SR 48968"); Met-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu ("MEN 10,627") und cyc(Gln-Trp-Phe-Gly-Leu-Met) ("L 659,877"). Geeignete Konzentrationen dieser Wirkstoffe werden in Tabelle 7 bereitgestellt.

Tabelle 7

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Neurokinin₂-Rezeptorsubtyp-Antagonisten:</u>		
MEN 10,627	1 – 1 000	10 – 1 000
L 659,877	10 – 10 000	100 – 10 000
(±)-SR 48968	10 – 10 000	100 – 10 000

G. CGRP-Rezeptor-Antagonisten

[0057] Calcitoningen-verwandtes Peptid (CGRP) ist ein Peptid, das auch zusammen mit Substanz P in sensorischen Neuronen vorliegt und das als ein Vasodilatator wirkt und die Wirkungen von Substanz P potenziert. Brain S.D., et al., Inflammatory Oedema Induced by Synergism Between Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Mediators of Increased Vascular Permeability, Br. J. Pharmacol. 99, Seite 202 (1985). Ein Beispiel

für einen geeigneten CGRP-Rezeptor-Antagonisten ist alpha-CGRP-(8-37), eine verkürzte Version von CGRP. Dieses Polypeptid inhibiert die Aktivierung von CGRP-Rezeptoren. Geeignete Konzentrationen für diesen Wirkstoff werden in Tabelle 8 bereitgestellt.

Tabelle 8

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>CGRP-Rezeptor-Antagonist:</u>		
alpha-CGRP-(8-37)	1 – 1 000	10 – 500

H. Interleukin-Rezeptor-Antagonist

[0058] Interleukine sind eine Familie von Peptiden, klassifiziert als Cytokine, die durch Leukozyten und andere Zellen in Antwort auf Entzündungsmediatoren produziert werden. Interleukine (IL) können peripher starke hyperalgetische Wirkstoffe sein. Ferriera S.H., et al., Interleukin-1beta as a Potent Hyperalgesic Agent Antagonized by a Tripeptide Analogue, Nature 334, Seite 698 (1988). Ein Beispiel für einen geeigneten IL-1 beta-Rezeptor-Antagonist ist Lys-D-Pro-Thr, das eine verkürzte Version von IL-1 beta ist. Dieses Tripeptid inhibiert die Aktivierung von IL-1 beta-Rezeptoren. Geeignete Konzentrationen für diesen Wirkstoff werden in Tabelle 9 bereitgestellt.

Tabelle 9

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Interleukin-Rezeptor-Antagonist:</u>		
Lys-D-Pro-Thr	1 – 1 000	10 – 500

I. Inhibitoren von Enzymen, die aktiv in dem Syntheseweg für Arachidonsäuremetaboliten sind

1. Phospholipase-Inhibitoren

[0059] Die Herstellung von Arachidonsäure durch Phospholipase A₂ (PLA₂) resultiert in einer Kaskade von Reaktionen, die zahlreiche Entzündungsmediatoren, bekannt als Eicosanoide, erzeugen. Es gibt eine Anzahl von Stufen innerhalb dieses Stoffwechselweges, die inhibiert werden können, wodurch die Erzeugung dieser Entzündungsmediatoren verringert wird. Beispiele für die Inhibition auf diesen verschiedenen Stufen werden unten gegeben.

[0060] Die Inhibierung der Enzym PLA₂-Isoform inhibiert die Freisetzung von Arachidonsäure aus Zellmembranen und inhibiert dadurch die Herstellung von Prostaglandinen und Leukotrienen, was zu den antientzündlichen und schmerzhemmenden Eigenschaften dieser Verbindungen führt. Glaser K.B., Regulation of Phospholipase A2 Enzymes: Selective Inhibitors and Their Pharmacological Potential, Adv. Pharmacol. 32, Seite 31 (1995). Ein Beispiel für einen geeigneten PLA₂-Isoformagonist ist Manoalid. Geeignete Konzentrationen für diesen Wirkstoff werden in Tabelle 10 eingeschlossen. Die Inhibition von PLC_γ wird auch in verringerter Herstellung von Prostanoiden und Leukotrienen resultieren und wird daher in verringertem Schmerz und verringerter Entzündung resultieren. Ein Beispiel für einen PLC_γ-Isoform-Inhibitor ist 1-[6-((17β-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-yl)amino)hexyl]-1H-pyrrol-2,5-dion.

Tabelle 10

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

Wirkstoff	Therapeutische Konzentrationen (<u>nanomolar</u>)	Bevorzugte Konzentrationen (<u>nanomolar</u>)
<u>PLA₂-Isoform-Inhibitor</u>		
Manoalid	100 – 100 000	500 – 10 000

2. Cyclooxygenase-Inhibitoren

[0061] Nicht-steroidale antientzündliche Medikamente (NSAIDs) werden als antientzündliche, antipyretische, antithrombotische und analgetische Wirkstoffe breit angewendet. Lewis R.A., Prostaglandins and Leukotrienes, In: Textbook of Rheumatology, 3. Ausgabe (Kelley W.N., et al., Herausgeber), S.258 (1989). Die Zielmoleküle für diese Medikamente sind Typ I- und Typ II-Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2). Diese Enzyme sind auch als Prostaglandin H-Synthase 1 (konstitutiv) und 2 (induzierbar) (PGHS) bekannt und katalysieren die Konversion von Arachidonsäure zu Prostaglandin H, das ein Zwischenprodukt bei der Biosynthese von Prostaglandinen und Thromboxanen ist. Das COX-2-Enzym wurde in endothelialen Zellen, Makrophagen und Fibroblasten identifiziert. Dieses Enzym wird durch IL-1 und Endotoxin induziert und seine Expression wird an Orten von Entzündungen heraufgeregt. Sowohl die konstitutive Aktivität von COX-1 wie auch die induzierte Aktivität von COX-2 führen zu der Synthese von Prostaglandinen, die zu Schmerz und Entzündung beitragen.

[0062] Zur Zeit auf dem Markt befindliche NSAIDs (Diclofenac, Naproxen und Indometacin, Ibuprofen, etc.) sind im allgemeinen nicht-selektive Inhibitoren für beide Isoformen von COX, aber sie zeigen eine größere Selektivität gegenüber COX-1 als gegenüber COX-2, obwohl dieses Verhältnis für die verschiedenen Verbindungen variiert. Die Verwendungen von COX-1 und -2-Inhibitoren für die Blockierung der Bildung von Prostaglandinen stellen eine bessere therapeutische Strategie dar, als der Versuch, die Wechselwirkungen der natürlichen Liganden mit den sieben beschriebenen Subtypen von Prostanoid-Rezeptoren zu blockieren. Antagonisten für die Eicosanoid-Rezeptoren (EP1, EP2, EP3), über die berichtet wurde, sind sehr selten und es wurde nur über spezifische hochaffine Antagonisten des Thromboxan A₂-Rezeptors berichtet. Wallace J. und Cirino G. Trends in Pharm. Sci., Band 15, Seiten 405-406 (1994).

[0063] Die Verwendung von Cyclooxygenaseinhibitoren ist bei Patienten mit Ulkus-Erkrankung, Gastritis oder renaler Beeinträchtigung kontraindiziert. In den Vereinigten Staaten ist die einzige erhältliche injizierbare Form dieser Medikamentenklasse Ketorolac (Toradol™), erhältlich von Syntex Pharmaceuticals, das konventionell intramuskulär oder intravenös bei postoperativen Patienten verwendet wird, aber wiederum für die oben erwähnten Kategorien von Patienten kontraindiziert ist. Die Verwendung von Ketorolac oder irgendeinem anderen Cyclooxygenase-Inhibitor/anderen Cyclooxygenase-Inhibitoren in der Lösung in wesentlich niedrigeren Konzentrationen, als sie zur Zeit perioperativ verwendet werden, kann die Verwendung dieses Medikamentes bei Patienten, die anderenfalls Kontraindikationen aufweisen würden, erlauben. Die Zugabe eines Cyclooxygenase-Inhibitors zu den Lösungen der vorliegenden Erfindung steuert einen unterschiedlichen Mechanismus für die Inhibition der Entstehung von Schmerz und Entzündung während Arthroskopie oder einem anderen operativem/interventionellem Eingriff bei.

[0064] Bevorzugte Cyclooxygenase-Inhibitoren für die Verwendung bei der vorliegenden Erfindung sind Ketorolac und Indometacin. Von diesen zwei Wirkstoffen wird Indometacin weniger vorgezogen, da relativ hohe Dosierungen erforderlich sind. Die therapeutischen und bevorzugten Konzentrationen für die Verwendung in der Lösung werden in Tabelle 11 bereitgestellt.

Tabelle 11

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Cyclooxygenase-Inhibitoren:</u>		
Ketorolac	100 – 10 000	800 – 5 000
Indometacin	1 000 – 500 000	10 000 – 200 000 (am besten: 10.000-100.000)

3. Lipooxygenase-Inhibitoren

[0065] Inhibition der Enzymlipooxygenase inhibiert die Herstellung von Leukotrienen, wie Leukotrien B₄, das als ein wichtiger Mediator von Entzündung und Schmerz bekannt ist. Lewis R.A., Prostaglandins and Leukotrienes, In: Textbook of Rheumatology, 3. Ausgabe (Kelley W.N., et al., Herausgeber), Seite 258 (1989). Ein Beispiel für einen 5-Lipooxygenase-Antagonisten ist 2,3,5-Trimethyl-6-(12-hydroxy-5-10-dodecadienyl)-1,4-benzochinon ("AA 861"), wofür geeignete Konzentrationen in Tabelle 12 aufgeführt werden.

Tabelle 12

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Lipooxygenase-Inhibitor</u>		
AA 861	100 – 10 000	500 – 5 000

J. Prostanoid-Rezeptor-Antagonisten

[0066] Spezifische Prostanoid, die als Metabolite von Arachidonsäure hergestellt werden, vermitteln ihre entzündlichen Wirkungen durch Aktivierung von Prostanoid-Rezeptoren. Beispiele für Klassen spezifischer Prostanoid-Antagonisten sind die Eicosanoid EP-1- und EP-4-Rezeptorsubtyp-Antagonisten und die Thromboxan-Rezeptorsubtyp-Antagonisten. Ein geeigneter Prostaglandin E₂-Rezeptor-Antagonist ist 8-Chlordibenz[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-carbonsäure, 2-Acetylhydrazid ("SC 19220"). Ein geeigneter Thromboxan-Rezeptorsubtyp-Antagonist ist [15-[1 α , 2 β (5Z),3 β , 4 α]-7-[3-[2-(phenylamino)carbonyl]hydrazino]methyl]7-oxobicyclo-[2,2,1]-hept-2-yl]-5-heptansäure ("SQ 29548"). Geeignete Konzentrationen für diese Wirkstoffe werden in Tabelle 13 dargelegt.

Tabelle 13

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Eicosanoid EP-1-Antagonist:</u>		
SC 19220	100 – 10 000	500 – 5 000

K. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten

[0067] Die Leukotriene (LTB₄, LTC₄ und LTD₄) sind Produkte des 5-Lipooxygenase-Stoffwechselweges des Arachidonsäure-Metabolismus, die enzymatisch generiert werden und wichtige biologische Eigenschaften aufweisen. Leukotriene sind in einer Anzahl von pathologischen Zuständen einschließlich Entzündung verwickelt. Zurzeit werden spezifische Antagonisten durch viele pharmazeutische Firmen für eine mögliche therapeutische Intervention bei diesen Pathologien gesucht. Halushka P.V., et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29: 213-239 (1989); Ford-Hutchinson A., Crit. Rev. Immunol. 10: 1-12 (1990). Der LTB₄-Rezeptor wird in bestimmten Immunzellen einschließlich Eosinophilen und Neutrophilen gefunden. Die Bindung von LTB₄ an beteiligt G-Protein-vermittelte Stimulierung des Phosphatidyl(P1)-Metabolismus und Erhöhung von intrazellulärem Calcium.

[0068] Ein Beispiel eines geeigneten Leukotrien B₄-Rezeptor-Antagonisten ist SC(+)-(S)-7-(3-(2-(cyclopropylmethyl)-3-methoxy-4-[(methylamino)carbonyl]phenoxy)propoxy)-3,4-dihydro-8-propyl-2H-1-benzopyran-2-propionsäure ("SC 53228"). Die Konzentrationen für diesen Wirkstoff, die für die praktische Anwendung der vorliegenden Erfindung geeignet sind, werden in Tabelle 14 bereitgestellt. Andere geeignete Leukotrien B₄-Rezeptor-Antagonisten beinhalten [3-[2-(7-Chlor-2-chinoliny)ethenyl]phenyl]-[[3-(dimethylamino-3-oxopropyl)thio]methyl]thiopropionsäure ("MK 0571 ") und die Medikamente LY 66,071 und ICI 20,3219. MK 0571 wirkt auch als ein LTD₄-Rezeptorsubtyp-Antagonist.

Tabelle 14

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Leukotrien B₄-Antagonist</u>		
SC 53228	100 – 10 000	500 – 5 000

L. Opioid-Rezeptor-Agonisten

[0069] Opioid-Rezeptoren sind antinozizeptiv und daher sind Agonisten für diese Rezeptoren erwünscht. Opioid-Rezeptoren beinhalten die mu-, delta- und kappa-Opioid-Rezeptorsubtypen. Die mu-Rezeptoren sind auf sensorischen Neuronenendigungen in der Peripherie lokalisiert und die Aktivierung dieser Rezeptoren inhibiert sensorische Neuronenaktivität. Basbaum A.I., et al., Opiate analgesia: How Central is a Peripheral Target?, N. Engl. J. Med., 325:1168 (1991). Delta- und kappa-Rezeptoren sind auf den sympathischen efferenten Endigungen lokalisiert und inhibieren die Freisetzung von Prostaglandinen, wodurch Schmerz und Entzündung inhibiert wird. Taiwo Y.O., et al., Kappa- and Delta-Opioids Block Sympathetically Dependent Hyperalgesia, J. Neurosci., Band 11, Seite 928 (1991). Beispiele für geeignete mu-Opioid-Rezeptor-Agonisten sind Fentanyl und Try-D-Ala-Gly-[N-MePhe]-NH(CH₂)₂ ("DAMGO"). Ein Beispiel für einen geeigneten delta-Opioid-Rezeptor-Agonisten ist [D-Pen²,D-Pen⁵]enkephalin ("DPDPE"). Ein Beispiel für einen geeigneten kappa-Opioid-Rezeptor-Agonisten ist (trans)-3,4-Dichlor-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidonyl)cyclohexyl]benzolacetamid ("U50,488"). Geeignete Konzentrationen für jeden dieser Wirkstoffe werden in Tabelle 15 dargelegt.

Tabelle 15

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>mu-Opioid-Agonist:</u>		
DAMGO	0,1 – 100	0,5 – 20
Fentanyl	0,1 – 100	0,5 – 20
<u>delta-Opioid-Agonist:</u>		
DPDPE	0,1 – 500	1,0 – 100
<u>kappa-Opioid-Agonist:</u>		
U50,488	0,1 – 500	1,0 – 100

M. Purinozeptor-Antagonisten und Agonisten

[0070] Extrazelluläres ATP wirkt als ein Signalmolekül durch Wechselwirkungen mit P_2 -Purinozeptoren. Eine Hauptklassen von Purinozeptoren sind die P_{2X} -Purinozeptoren, die Liganden-gesteuerte Ionenkanäle sind, die intrinsische Ionenkanäle besitzen, die für Na^+ , K^+ , und Ca^{++} durchlässig sind. P_{2X} -Rezeptoren, die in sensorischen Neuronen beschrieben sind, sind wichtig für die primäre afferente Neurotransmission und Nozizeption. Es ist bekannt, dass ATP sensorische Neurone depolarisiert und eine Rolle bei der Nozizeptoraktivierung spielt, da ATP, das aus beschädigten Zellen freigesetzt wird, P_{2X} -Rezeptoren stimuliert, was zur Depolarisierung von nozizeptiven Nervenfasern führt. Der P_{2X}^2 -Rezeptor weist eine stark beschränkte Verteilung auf (Chen C.C. et al., Nature, Band 377, Seiten 428-431 (1995)), da er selektiv in sensorischen C-Fasern exprimiert wird, die zu dem Rückenmark laufen und viele dieser C-Fasern sind dafür bekannt, dass sie die Rezeptoren für schmerzhafte Reize tragen. So macht die stark beschränkte Lokalisierung der Expression für die P_{2X_3} -Rezeptor-Unterheften diese Subtypen zu ausgezeichneten Zielen für eine analgetische Wirkung.

[0071] Geeignete Antagonisten für P_{2X} /ATP-Purinozeptoren für die Verwendung bei der vorliegenden Erfindung beinhalten zum Beispiel Suramin und Pyridoxylphosphat-6-azophenyl-2,4-disulfonsäure ("PPADS"). Geeignete Konzentrationen für diese Wirkstoffe werden in Tabelle 16 bereitgestellt.

[0072] Es ist bekannt, dass Agonisten des P_{2Y} -Rezeptors, einem G-Protein-gekoppelten Rezeptor, Relaxation der glatten Muskulatur durch Erhöhung der IP_3 -Spiegel mit einer darauffolgenden Zunahme an intrazellulärem Calcium bewirken. Ein Beispiel für einen P_{2Y} -Rezeptor-Agonisten ist 2-me-S-ATP.

Tabelle 16

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Purinozeptor-Antagonisten:</u>		
Suramin	100 – 100 000	10 000 – 100 000
PPADS	100 – 100 000	10 000 – 100 000

N. Adenosintriphosphat (ATP)-sensitive Kaliumkanalöffner

[0073] ATP-sensitive Kaliumkanäle wurden in zahlreichen Geweben einschließlich des Gehirnes entdeckt und Bindungsstudien unter Verwendung radiomarkierter Liganden haben ihre Existenz bestätigt. Die Öffnung dieser Kanäle bewirkt Kalium (K^+)-Ausstrom und hyperpolarisiert die Zellmembran. Diese Hyperpolarisierung

induziert eine Reduktion von intrazellulärem freiem Calcium durch Inhibition von spannungsabhängigen Calcium (Ca^{2+})-Kanälen und Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanälen. Diese vereinten Wirkungen überführen die Zelle in einen relaxierten Zustand, sprich in einen, der gegenüber Aktivierung widerstandsfähiger ist. Es wurde gezeigt, dass K^+ -Kanalöffner (KCOs) Stimulus-gekoppelte Sekretion verhindern und man geht davon aus, dass sie auf präjunctionale neuronale Rezeptoren wirken und dadurch die Wirkungen, die aufgrund der Nervenstimulation und Freisetzung von Entzündungsmediatoren entstehen, inhibieren werden. Quast U. et al., Cellular Pharmacology of Potassium Channel Openers in Vascular Smooth Muscle, Cardiovasc. Res., Band 28, Seiten 805-810 (1994).

[0074] Es wurden ATP-sensitive Kaliumkanalöffner in vaskulärer und nicht vaskulärer glatter Muskulatur entdeckt und Bindungsstudien mit radioaktiv markierten Liganden haben ihre Existenz bestätigt. Die Öffnung dieser Kanäle hyperpolarisiert die Zellmembran und überführt dadurch die glatte Muskelzelle in einen relaxierten Zustand oder in einen, der gegenüber Aktivierung widerstandsfähiger ist, wodurch Vasorelaxation erreicht wird. K^+ -Kanalöffner (KCO) wurden als eine starke antihypertensive Wirkung in vivo und vasorelaxierende Wirkung in vitro aufweisend charakterisiert. Es gibt keinen bekannten Präzedenzfall in der medizinischen Literatur, der die therapeutische Verwertung dieser Wirkstoffe als antientzündliche, antinozizeptive und an der Blase krampflösende Wirkstoffe zeigt.

[0075] Es werden synergistische Wechselwirkungen zwischen Endothelin (ET_A)-Antagonisten und Öffnern der ATP-sensitiven Kaliumkanäle (KCOs) beim Erreichen von Vasorelaxation oder Relaxation glatter Muskulatur erwartet. Eine logische Grundlage für die gemeinsame Verwendung basiert auf der Tatsache, dass diese Medikamente verschiedene molekulare Wirkmechanismen bei der Förderung von Relaxation der glatten Muskulatur und der Prävention von Vasospasmus aufweisen. Eine initiale intrazelluläre Calciumerhöhung in glatten Muskelzellen, induziert durch den ET_A -Rezeptor, löst darauffolgend die Aktivierung von spannungsabhängigen Kanälen und den Einstrom von extrazellulärem Calcium, das für die Kontraktion erforderlich ist, aus. Antagonisten des ET_A -Rezeptors werden spezifisch diesen Rezeptor-vermittelten Effekt blockieren, aber nicht Calciumerhöhungen, die durch Aktivierung von anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren auf der Muskelzelle ausgelöst werden, blockieren.

[0076] Kaliumkanalöffner-Medikamente wie Pinacidil, werden diese Kanäle öffnen, wodurch sie K^+ -Ausstrom und Hyperpolarisierung der Zellmembran hervorrufen. Diese Hyperpolarisierung wirkt so, dass Kontraktion, die durch andere Rezeptoren durch die folgenden Mechanismen vermittelt werden, reduziert wird: (1) Sie wird eine Reduktion an intrazellulärem freien Calcium durch Inhibition von spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen durch Reduktion der Öffnungswahrscheinlichkeit sowohl von L-Typ- wie auch T-Typ-Calciumkanälen induzieren, (2) sie schränkt Agonist-induzierte (Rezeptor-gesteuerte Kanäle) Ca^{2+} -Freisetzung aus intrazellulären Quellen durch Inhibition der IP_3 -Bildung ein und (3) sie erniedrigt die Effizienz von Calcium als einem Aktivator von kontraktile Proteinen. Daraus folgend werden die vereinten Wirkungen dieser zwei Medikamentenklassen die Zielzellen in einem relaxierten Zustand oder einem, der gegenüber Aktivierung widerstandsfähiger ist, festsetzen.

[0077] Geeignete ATP-sensitive K^+ -Kanalöffner für die Ausübung der vorliegenden Erfindung beinhalten: (-)Pinacidil; Cromakalin; Nicorandil; Minoxidil; N-Cyano-N'-[1,1-dimethyl-[2,2,3,3- ^3H]propyl]-N''-(3-pyridinyl)guanidin ("P 1075") und N-Cyano-N'-(2-nitroxyethyl)-3-pyridincarboximidamid-monomethansulphonat ("KRN 2391"). Konzentrationen für diese Wirkstoffe werden in Tabelle 17 dargelegt.

Tabelle 17

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz-/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>ATP-sensitive K⁺-Kanalöffner:</u>		
Cromakalin	10 – 10 000	100 – 10 000
Nicorandil	10 – 10 000	100 – 10 000
Minoxidil	10 – 10 000	100 – 10 000
P 1075	0,1 – 1 000	10 – 1 000
KRN 2391	1 – 10 000	100 – 1 000
(-)-Pinacidil	1 – 10 000	100 – 1 000

O. Calcium-Kanal-Antagonisten

[0078] Calciumkanal-Antagonisten sind eine eigene Gruppe von Medikamenten, die den transmembranösen Fluss von Calciumionen, die für die Aktivierung von zellulären Antworten, die Neuroentzündung vermitteln, erforderlich sind, beeinflussen. Der Calciumeintritt in Thrombozyten und weiße Blutzellen ist ein Schlüsselereignis, das die Aktivierung von Antworten in diesen Zellen vermittelt. Darüber hinaus beinhaltet die Rolle von Bradykinin-Rezeptoren und Neurokinin-Rezeptoren (NK₁ und NK₂) bei der Vermittlung der Neuroentzündung Zunahmen an intrazellulärem Calcium, was zu der Aktivierung von Calciumkanälen auf der Plasmamembran führt. In vielen Geweben können Calciumkanal-Antagonisten wie Nifedipin die Freisetzung von Arachidonsäure, Prostaglandinen und Leukotrienen, die durch verschiedene Stimuli hervorgerufen werden, reduzieren. Moncada S., Flower R. und Vane J. in Goodman's and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, (7. Ausgabe), MacMillan Publ. Inc., Seiten 660-5 (1995).

[0079] Calciumkanal-Antagonisten beeinflussen auch den transmembranösen Fluss von Calciumionen, die von der vaskulären glatten Muskulatur für Kontraktionen benötigt werden. Dieser Effekt stellt die logische Grundlage für die Verwendung von Calciumkanal-Antagonisten bei der vorgeschlagenen Verwendung bei perioperativen Eingriffen bereit, wobei das Ziel ist, Vasospasmus und Relaxation der glatten Muskulatur abzuschwächen. Die Dihydropyridine einschließlich Nisoldipin wirken als spezifische Inhibitoren (Antagonisten) der spannungsabhängigen Steuerung des L-Typ-Subtyps von Calciumkanälen. Es wurde zuvor systemische Verabreichung des Calciumkanalantagonisten Nifedipin während kardialen Operationen verwendet, um Koronararterien-Vasospasmus zu verhindern oder zu minimieren. Seitelberger R., et al., Circulation, Band 83, Seiten 460-468 (1991). Wieder gibt es keinen bekannten Präzedenzfall, der die therapeutische Verwertung dieser Wirkstoffe als antientzündliche, antinozizeptive und an der Blase krampf lösende Wirkstoffe zeigt.

[0080] Calciumkanal-Antagonisten, die unter den anti-Schmerz/Entzündung/Spasmus-Wirkstoffen sind, die für die vorliegende Erfindung nützlich sind, zeigen einen synergistischen Effekt, wenn sie mit anderen Wirkstoffen der vorliegenden Erfindung kombiniert werden. Calcium (Ca²⁺)-Kanal-Antagonisten und Stickoxid (NO)-Donatoren treten bei dem Erreichen von Vasorelaxation oder Relaxation glatter Muskulatur, sprich bei der Inhibition von Krampfaktivität, in Wechselwirkung. Eine logische Grundlage für die gemeinsame Verwendung basiert auf der Tatsache, dass diese Medikamente verschiedene molekulare Wirkmechanismen aufweisen, bei alleiniger Verwendung nicht ausreichend effektiv bei dem Erreichen der Relaxation sein könnten und verschiedene Zeitspannen der Wirksamkeit aufweisen könnten. Tatsächlich gibt es zahlreiche Studien, die zeigen, dass Calciumkanal-Antagonisten allein nicht die vollständige Relaxation von Gefäßmuskulatur, die mit einem Rezeptor-Agonisten vorkontrahiert wurde, erreichen können.

[0081] Der Effekt von Nisoldipin, allein und in Kombination mit Nitroglyzerin verwendet, auf Spasmus der Arteria mammaria interna (IMA) zeigte, dass die Kombination der zwei Medikamente einen großen positiven synergistischen Effekt bei der Prävention von Kontraktion hervorrief (Liu et al., 1994). Diese Studien stellen eine wissenschaftliche Basis für die Kombination eines Calciumkanal-Antagonisten und Stickoxid (NO)-Donatoren für die wirksamste Prävention von Vasospasmus und für die Relaxierung glatter Muskulatur bereit. Es wurde über Beispiele von systemischer Verabreichung von Nitroglyzerin und Nifedipin während kardialer Operationen

berichtet, um Myokardischämie oder Koronararterien-Vasospasmus zu verhindern oder zu behandeln (Cohen et al., 1983; Seitelberger et al., 1991).

[0082] Calciumkanal-Antagonisten zeigen auch eine synergistische Wirkung mit Endothelin-Rezeptor-Subtyp A (ET_A)-Antagonisten. Yanagisawa und Mitarbeiter beobachteten, dass Dihydropyridin-Antagonisten, Calciumkanal-Antagonisten, die Wirkungen von ET-1, einem endogenen Agonisten an dem ET_A -Rezeptor im koronararteriellen glatten Muskel, blockierten und spekulierten daher, dass ET-1 ein endogener Agonist von spannungssensitiven Calciumkanälen ist. Es wurde herausgefunden, dass die länger anhaltende Phase der intrazellulären Calciumerhöhung in glatten Muskelzellen, die durch ET_A -Rezeptoraktivierung induziert wird, extrazelluläres Calcium erforderlich macht und dass sie zumindest teilweise durch Nifedipin blockiert werden kann. So würde erwartet werden, dass der Einschluss von Calciumkanal-Antagonist die Wirkungen eines ET_A -Antagonisten synergistisch verstärkt, wenn sie in einer chirurgischen Lösung verbunden werden.

[0083] Calciumkanal-Antagonisten und ebenso ATP-sensitive Kaliumkanalöffner zeigen synergistische Wirkung. Kaliumkanäle, die ATP-sensitiv (K_{ATP}) sind, koppeln das Membranpotential einer Zelle über die Sensibilität gegenüber Adenosinnukleotiden an den metabolischen Zustand der Zelle. K_{ATP} -Kanäle werden durch intrazelluläres ATP inhibiert, aber durch intrazelluläre Nukleotiddiphosphate stimuliert. Die Aktivität dieser Kanäle wird durch die elektrochemische Antriebskraft von Kalium und intrazelluläre Signale (z.B. ATP oder ein G-Protein) kontrolliert, aber nicht durch das Membranpotential per se gesteuert. K_{ATP} -Kanäle hyperpolarisieren die Membran und erlauben es ihnen so, das Ruhepotential der Zelle zu kontrollieren. ATP-sensitive Kaliumströme wurden in der Skelettmuskulatur, im Gehirn und vaskulärer und einer nicht-vaskulären glatten Muskulatur entdeckt und Bindungsstudien mit radiomarkierten Liganden haben die Existenz dieser Kanäle, die die Rezeptorziele für die Kaliumkanalöffner-Medikamente wie Pincidil sind, bestätigt. Die Öffnung dieser Kanäle ruft Kaliumausstrom hervor und hyperpolarisiert die Zellmembran. Diese Hyperpolarisierung induziert (1) eine Reduktion an intrazellulärem freiem Calcium durch Inhibition von spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen durch Reduktion der Öffnungswahrscheinlichkeit von sowohl L-Typ- wie auch T-Typ-Calciumkanälen, beschränkt (2) die Agonist-induzierte (an Rezeptor kontrollierten Kanälen) Ca^{2+} -Freisetzung aus intrazellulären Quellen durch Inhibition von Inositoltriphosphat (IP_3)-Bildung und erniedrigt (3) die Effizienz von Calcium als einem Aktivator von kontraktilen Proteinen. Diese kombinierten Wirkungen dieser zwei Medikamentenklassen werden die Zielzellen in einem relaxierten Zustand oder in einem, das widerstandsfähiger gegenüber Aktivierung ist, festsetzen.

[0084] Schließlich zeigen Calciumkanal-Antagonisten und Tachykinin- und Bradykinin-Antagonisten synergistische Effekte bei der Vermittlung von Neuroentzündung. Die Rolle von Neurokinin-Rezeptoren bei der Vermittlung von Neuroentzündung wurde festgestellt. Der Neurokinin₁ (NK_1)- und Neurokinin₂ (NK_2)-Rezeptor (Mitglieder der G-Protein-gekoppelten Überfamilie)-Signaltransduktionsweg beinhaltet Zunahmen vom intrazellulären Calcium, was so zu der Aktivierung von Calciumkanälen auf der Plasmamembran führt. Ähnlich ist die Aktivierung von Bradykinin₂ (BK_2)-Rezeptoren an Zunahmen von intrazellulärem Calcium gekoppelt. So beeinflussen Calciumkanal-Antagonisten einen gemeinsamen Mechanismus, der die Erhöhung von intrazellulärem Calcium, das zum Teil über L-Typ-Kanäle eindringt, involviert. Das ist die Basis für die synergistische Wechselwirkung zwischen Calciumkanal-Antagonisten und Antagonisten für diese Rezeptoren.

[0085] Geeignete Calciumkanal-Antagonisten für die Ausübung der vorliegenden Erfindung beinhalten Nisoldipin, Nifedipin, Nimodipin, Lacidipin und Isradipin. Geeignete Konzentrationen für diese Wirkstoffe werden in Tabelle 18 dargelegt.

Tabelle 18

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Calciumkanal–Antagonisten:</u>		
Nisoldipin	1 – 10 000	100 – 1 000
Nifedipin	1 – 10 000	100 – 5 000
Nimodipin	1 – 10 000	100 – 5 000
Lacidipin	1 – 10 000	100 – 5 000
Isradipin	1 – 10 000	100 – 5 000

P. Krampflösende Wirkstoffe

1. Multifunktionelle Wirkstoffe

[0086] Einige der oben beschriebenen Antischmerz-/Antientzündungswirkstoffe dienen auch der Inhibition von Vasokonstriktion oder Spasmus der glatten Muskulatur. Als solche erfüllen diese Wirkstoffe auch die Funktion als ein krampflösender Wirkstoff und werden so nutzbringend bei vaskulären und die Harnwege betreffenden Anwendungen verwendet. Antientzündungs-/Antischmerzwirkstoffe, die auch als krampflösende Wirkstoffe dienen, beinhalten: Serotonin-Rezeptor-Antagonisten, insbesondere Serotonin₂-Antagonisten; Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten, ATP-sensitive Kaliumkanalöffner und Calciumkanal-Antagonisten.

2. Stickoxid-Donatoren

[0087] Stickoxid-Donatoren können in die Lösungen der vorliegenden Erfindung insbesondere wegen ihrer krampflösenden Aktivität eingeschlossen werden. Stickoxid (NO) spielt eine kritische Rolle als ein molekularer Mediator für viele physiologische Prozesse, einschließlich Vasodilatation und Regulierung des normalen vaskulären Tonus. Innerhalb der endothelialen Zellen katalysiert ein Enzym, das als NO-Synthase (NOS) bekannt ist, die Konversion von L-Arginin zu NO, das als ein diffundibler zweiter Messenger wirkt und Antworten in benachbarten glatten Muskelzellen vermittelt. NO wird kontinuierlich gebildet und durch das vaskuläre Endothel unter Basalbedingungen freigesetzt, was Kontraktionen inhibiert und den basalen Koronartonus kontrolliert und es wird in dem Endothel in Antwort auf verschiedene Antagonisten (wie Acetylcholin) und andere Endothel-abhängige Vasodilatoren hergestellt. So sind die Regulierung der NO-Synthaseaktivität und die resultierenden Spiegel von NO molekulare Schlüsselziele, die den vaskulären Tonus kontrollieren. Muramatsu K., et al., Coron. Artery Dis., Band 5, Seiten 815-820 (1994).

[0088] Es wird erwartet, dass synergistische Wechselwirkungen zwischen NO-Donatoren und Öffnern von ATP-sensitiven Kaliumkanälen (KCOs) Vasorelaxation oder Relaxation der glatten Muskulatur erreichen. Eine logische Grundlage für die gemeinsame Verwendung basiert auf der Tatsache, dass diese Medikamente verschiedene molekulare Wirkmechanismen bei der Förderung der Relaxation der glatten Muskulatur und der Prävention von Vasospasmus aufweisen. Es gibt Beweise aus kultivierten koronararteriellen glatten Muskelzellen, dass die Vasokonstriktoren: Vasopressin, Angiotensin II und Endothelin alle die K_{ATP}-Ströme durch Inhibition von Proteinkinase A inhibieren. Zusätzlich wurde berichtet, dass der K_{ATP}-Strom in glatter Blasenmuskulatur durch muskarinerge Agonisten inhibiert wird. Die Wirkungen von NO bei der Vermittlung von Muskelrelaxation treten über unabhängige molekulare Stoffwechselwege (oben beschrieben), die Proteinkinase G mit beteiligen, auf. Dieses legt nahe, dass die Kombination der zwei Medikamente wirksamer bei der Relaxierung glatter Muskulatur sein wird, als wenn ein einzelnes Medikament alleine angewendet wird.

[0089] Geeignete Stickoxid-donatoren für die Ausübung der vorliegenden Erfindung beinhalten Nitroglyzerin, Natriumnitroprussid, das Medikament FK 409, 3-Morpholinopyridonimin oder Linsidominchlorhydrat ("SIN-1") und S-Nitroso-N-acetylpenicillamin ("SNAP"). Konzentrationen für diese Wirkstoffe werden in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Stickoxid–Donatoren:</u>		
Nitroglyzerin	10 – 10 000	100 – 1 000
Natriumnitroprussid	10 – 10 000	100 – 1 000
SIN-1	10 – 10 000	100 – 1 000
SNAP	10 – 10 000	100 – 1 000
FK 409	1 – 1 000	10 – 100

3. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

[0090] Endothelin ist ein 21 Aminosäurepeptid, das eines der am stärksten wirksamen Vasokonstriktoren ist, die bekannt sind. Es wurden drei verschiedene menschliche Endothelinpeptide, bezeichnet als ET1, ET2 und ET3, beschrieben, die ihre physiologischen Effekte durch mindestens zwei Rezeptorsubtypen vermitteln, die als ET_A- und ET_B-Rezeptoren bezeichnet werden. Das Herz und die glatte Gefäßmuskulatur enthalten hauptsächlich ET_A-Rezeptoren und dieser Subtyp ist für die Kontraktion in diesen Geweben verantwortlich. Darüber hinaus wurde herausgefunden, dass ET_A-Rezeptoren häufig kontraktile Antworten in isolierten Präparaten glatter Muskulatur vermitteln. Es wurde gefunden, dass Antagonisten von ET_A-Rezeptoren stark wirksame Antagonisten der menschlichen Koronararterienkontraktionen sind. So sollten Antagonisten gegen den ET_A-Rezeptor therapeutisch nutzbringend bei der perioperativen Inhibition von koronarem Vasospasmus sein und sie könnten zusätzlich nützlich bei der Inhibition von glatter Muskelkontraktion bei urologischen Anwendungen sein. Miller R.C., et al., Trends in Pharmacol. Sci., Band 14, Seiten 54-60 (1993).

[0091] Geeignete Endothelin-Rezeptor-Antagonisten beinhalten: Cyclo(D-Asp-Pro-D-Val-Leu-D-Trp) ("BQ 123"); (N,N-Hexamethylen)-carbamoyle-Leu-D-Trp-(CHO)-D-Trp-OH ("BQ 610"); (R)2-([R-2-[(s)-2-([1-Hexahydro-1H-azepinyl]carbonyl)amino-4-methyl-pentanoyl]-amino-3-(3[1-methyl-1H-indolyl])propionylamino-3-(2-pyridyl)-propionsäure ("FR 139317"); Cyclo(D-Asp-Pro-D-Ile-Leu-D-Trp) ("JKC 301"); Cyclo(D-Ser-Pro-D-Val-Leu-D-Trp) ("JK 302") und 5-(Dimethylamino)-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-1-naphthalinsulphonamid ("BMS 182874"). Konzentrationen für repräsentative zwei dieser Wirkstoffe werden in Tabelle 20 dargelegt.

Tabelle 20

Therapeutische und bevorzugte Konzentrationen von Schmerz/Entzündung-inhibierenden Wirkstoffen

<u>Wirkstoff</u>	<u>Therapeutische Konzentrationen (nanomolar)</u>	<u>Bevorzugte Konzentrationen (nanomolar)</u>
<u>Endothelin–Rezeptor–Antagonisten:</u>		
BQ 123	0,01 – 1 000	10 – 1 000
FR 139317	1 – 100 000	100 – 10 000

VI. Anwendungsverfahren

[0092] Die Lösung der vorliegenden Erfindung besitzt Anwendungsmöglichkeiten für eine Auswahl von operativen/interventionellen Eingriffen, einschließlich operativen und diagnostischen und therapeutischen Techniken. Die Anwendungen beinhalten die Verwendung als eine perioperativ angewendete Spüllösung während anthropischer Operation von anatomischen Gelenken, urologischen Eingriffen und intravaskulären diagnostischen und therapeutischen Eingriffen. Wie hier durchgehend verwendet, soll der Begriff "perioperativ" die

Anwendung der Lösung während des Verlaufes eines operativen oder interventionellen Eingriffes bedeuten und für viele Eingriffe wird er auch vorzugsweise die Anwendung der Lösung vor dem Beginn des Eingriffes mit sich bringen. Solche Eingriffe verwenden konventionell physiologische Spülflüssigkeiten, wie normale Kochsalzlösung oder Ringerlactat, die an dem Operationsort durch Techniken, die denjenigen, die normale Erfahrungen auf dem Fachgebiet besitzen, gut bekannt sind, angewendet werden. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung involviert den Ersatz von konventionell angewendeten Spülflüssigkeiten durch die Antischmerz-/Antientzündungs-/Antispasmus-Spülflüssigkeiten der vorliegenden Erfindung. Die Spüllösung wird auf die Wunde oder den Operationsort vor dem Beginn des Eingriffes, vorzugsweise vor dem Gewebetrauma und kontinuierlich über die gesamte Zeitdauer des Eingriffes angewendet, um präventiv Schmerz und Entzündung und/oder Spasmus zu blockieren. Wie hier durchgehend verwendet, soll die Bezeichnung "Spülung" das Spülen einer Wunde oder anatomischen Struktur mit einem Flüssigkeitsstrom bedeuten. Wie hier durchgehend verwendet, soll der Begriff "kontinuierlich" auch Situationen beinhalten, in denen wiederholte und häufige Spülung von Wunden in einer Frequenz auftritt, die ausreicht, um eine zuvor bestimmte therapeutische lokale Konzentration der angewendeten Wirkstoffe zu erhalten und Anwendungen beinhalten, bei denen ein intermittierendes Pausieren des Spülflüssigkeitsflusses, wie es durch die Operationstechnik erforderlich wird, auftreten kann.

[0093] Arthroskopische Techniken, für die die vorliegende Lösung verwendet werden können, beinhalten partielle Menishektomien und Bandrekonstruktionen im Knie, Schulter-Akromioplastiken, Rotatorenmanschetten-Debridements, Ellbogen-Synovektomien und Handgelenks- und Sprunggelenksarthroskopien. Die Spüllösung wird intraoperativ kontinuierlich mit einer Flussgeschwindigkeit, die ausreicht, um die Gelenkkapsel zu dehnen, den operativen Debris zu entfernen und ungehinderte intraartikuläre Visualisierung zu ermöglichen, an das Gelenk verabreicht.

[0094] Eine geeignete Spüllösung für die Kontrolle von Schmerz und Ödem während solcher arthroskopischer Techniken wird hier in Beispiel I unten bereitgestellt. Für Arthroskopie wird es vorgezogen, dass die Lösung eine Kombination und vorzugsweise alle oder irgendeinen der folgenden mit einschließt: einen Serotonin₂-Rezeptorantagonisten, einen Serotonin₃-Rezeptorantagonisten, einen Histamin₁-Rezeptorantagonisten, einen Serotonin-Rezeptoragonisten, der auf die 1A, 1B, 1D, 1F und/oder 1E-Rezeptoren wirkt, einen Bradykinin₁-Rezeptorantagonisten, einen Bradykinin₂-Rezeptorantagonisten und einen Cyclooxygenase-Inhibitor und vorzugsweise alle der obigen Wirkstoffe.

[0095] Diese Lösung verwendet, aufgrund der lokalen Anwendung dieser Wirkstoffe direkt an dem Operationsort während des Eingriffes, extrem niedrige Dosen für diese Schmerz- und Entzündungsinhibitoren. Zum Beispiel werden weniger als 0,05 mg Amitriptylin (ein geeigneter Serotonin₂- und Histamin₁- "doppelter" Rezeptor-Agonist) pro Liter Spülflüssigkeit gebraucht, um substantielle lokale Gewebekonzentrationen bereitzustellen, die 5-HT₂- und H₁-Rezeptoren inhibieren würden. Diese Dosierung ist extrem niedrig in Relation zu den 10–25 mg an oralem Amitriptylin, das die normale Anfangsdosierung für dieses Medikament ist.

[0096] Bei jeder der chirurgischen Lösungen der vorliegenden Erfindung werden die Wirkstoffe in niedrigen Konzentrationen eingeschlossen und werden lokal in niedrigen Dosierungen in Relation zu den Konzentrationen und Dosierungen, die bei konventionellen Verfahren der Medikamentenverabreichung erforderlich sind, um den erwünschten therapeutischen Effekt zu erreichen, abgegeben. Es ist unmöglich, einen äquivalenten therapeutischen Effekt durch Abgabe ähnlich dosierter Wirkstoffe über andere (sprich intravenöse, intramuskuläre oder orale) Wege der Medikamentenverabreichung zu erhalten, da Medikamente, die systemisch gegeben werden, First- und Second-Pass-Metabolismus unterworfen sind.

[0097] Die Erfinder untersuchten zum Beispiel unter Verwendung eines Rattenmodells der Arthroskopie die Fähigkeit von Amitriptylin, einem 5-HT₂-Antagonisten, 5-HT-induzierte Plasmaextravasation in dem Rattenknie in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung zu inhibieren. Diese Studie, ausführlicher beschrieben in Beispiel VIII unten, verglich die therapeutische Dosierung von Amitriptylin, lokal abgegeben (sprich intraartikulär) an dem Knie und intravaskulär. Die Ergebnisse zeigten, dass die intraartikuläre Verabreichung von Amitriptylin ungefähr 200-fach geringere Gesamtdosierungsspiegel erforderlich machte, als über den intravenösen Weg erforderlich waren, um den gleichen therapeutischen Effekt zu erhalten. Gegeben, dass nur ein kleiner Anteil des Medikamentes, das intraartikulär gegeben wird, durch das lokale synoviale Gewebe absorbiert wird, ist der Unterschied bei den Medikamentenplasmaspiegeln zwischen den zwei Verabreichungswegen viel größer als der Unterschied bei den Amitriptylin-Gesamtdosierungsspiegeln.

[0098] Die praktische Ausübung der vorliegenden Erfindung sollte von konventionellen intraartikulären Injektionen von Opiaten und/oder Lokalanästhetika am Ende von arthroskopischen oder "offenen" Gelenk (z.B.

Knie, Schulter, etc.)-Eingriffen unterschieden werden. Die Lösung der vorliegenden Erfindung wird für die kontinuierliche Infusion während der ganzen Zeit des chirurgischen Eingriffes verwendet, um präventiv Inhibition von Schmerz und Entzündung bereitzustellen. Im Gegensatz dazu würden die hohen Konzentrationen, die notwendig wären, um eine therapeutische Wirksamkeit mit einer konstanten Infusion von Lokalanästhetika wie Lidocain (0,5–2%ige Lösungen) zu erzielen, in starker systemischer Toxizität resultieren.

[0099] Bei Abschluss des Eingriffes der vorliegenden Erfindung kann es wünschenswert sein, eine höhere Konzentration der gleichen Schmerz- und Entzündungs-Inhibitoren, wie sie in der Spüllösung an dem Operationsort verwendet werden, als eine Alternative oder Ergänzung zu Opiaten zu injizieren.

[0100] Die Lösung der vorliegenden Erfindung besitzt auch die Anwendung bei intravaskulären und therapeutischen Eingriffen, um möglicherweise Gefäßwandspasmus, Thrombozytenaggregation und Nozizeptoraktivierung, die durch Gefäßmanipulation hervorgerufen wird, zu verringern. Eine geeignete Lösung für solche Techniken wird hier unten in Beispiel II offenbart. Die intravaskuläre Lösung beinhaltet vorzugsweise irgendeine Kombination und vorzugsweise alle der Folgenden: einen 5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten (Saxena P.R., et al., Cardiovascular Effects of Serotonin Inhibitory Agonists and Antagonists, J Cardiovasc Pharmacol 15 (Suppl. 7), Seiten S17-S34 (1990); Douglas, 1985); einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, um die Aktivierung dieser Rezeptoren auf sympathischen Neuronen und nozizeptiven C-Faser-Neuronen in den Gefäßwänden, wovon gezeigt wurde, dass es Brady- und Tachykardie hervorruft (Saxena et al. 1990), zu blockieren; einen Bradykinin₁-Rezeptor-Antagonisten und einen Cyclooxygenaseinhibitor, um die Produktion von Prostaglandinen an Orten von Gewebeverletzung zu verhindern, was Schmerz und Entzündung verringert. Zusätzlich wird die intravaskuläre Lösung auch einen Serotonin_{1B} (auch bekannt als Serotonin_{1DB})-Antagonisten enthalten, da gezeigt wurde, dass Serotonin einen signifikanten vaskulären Spasmus über Aktivierung der Serotonin_{1B}-Rezeptoren bei Menschen hervorruft. Kaumann A.J., et al., Variable Participation of 5-HT₁-Like Receptors and 5-HT₂ Receptors in Serotonin-Induced Contraction of Human Isolated Coronary Arteries, Circulation 90, Seiten 1141-53 (1994). Diese exzitatorische Wirkung von Serotonin_{1B}-Rezeptoren in Gefäßwänden, die in Vasoconstriktion resultiert, steht im Gegensatz zu der zuvor diskutierten inhibitorischen Wirkung von Serotonin_{1B}-Rezeptoren in Neuronen. Für die Zwecke der intravaskulären Lösung, soll der Begriff „Schmerz/Entzündungs-inhibitorische Wirkstoffe“ auch Wirkstoffe, die Gefäßwandspasmus und Thrombozytenaggregation inhibieren, mit einschließen.

[0101] Die Lösung der vorliegenden Erfindung besitzt auch den Nutzen, Schmerz und Entzündung, die mit urologischen Eingriffen wie transurethraler Prostataresektion und ähnlichen urologischen Eingriffen, die einen Laser verwenden, vergesellschaftet sind, zu reduzieren. Studien haben gezeigt, dass Serotonin, Histamin und Bradykinin Entzündung in Geweben des unteren Harntraktes hervorrufen. Schwartz M.M., et al., Vascular Leakage in the Kidney and Lower Urinary Tract: Effects of Histamine, Serotonin and Bradykinin, Proc Soc Exp Biol Med 140, Seiten 535-539 (1972). Eine geeignete Spüllösung für urologische Eingriffe wird in Beispiel III hier unten offenbart. Die Lösung beinhaltet vorzugsweise eine Kombination und vorzugsweise alle der Folgenden: einen Histamin-Rezeptor-Antagonisten, um Histamin-induzierten Schmerz und Entzündung zu inhibieren; einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, um Aktivierung dieser Rezeptoren auf peripheren nozizeptiven C-Faser-Neuronen zu blockieren; einen Bradykinin₁-Antagonisten; einen Bradykinin₂-Antagonisten und einen Cyclooxygenaseinhibitor, um Schmerz/Entzündung zu verringern, die durch Prostaglandine an den Orten von Gewebeverletzung produziert werden. Vorzugsweise wird auch ein krampflösender Wirkstoff eingeschlossen, um Spasmus in dem urethralen Kanal und Blasenwandspasmus zu verhindern.

[0102] Die Lösung der vorliegenden Erfindung kann auch perioperativ für die Inhibition von Schmerz und Entzündung in chirurgischen Wunden, wie auch für die Reduktion von Schmerz und Entzündung, die mit Verbrennungen vergesellschaftet sind, verwendet werden. Verbrennungen führen zu der Freisetzung einer signifikanten Menge von biogenen Aminen, die nicht nur Schmerz und Entzündung hervorrufen, sondern auch zu einer hochgradigen Plasmaextravasation (Flüssigkeitsverlust) führen, häufig eine lebensgefährliche Komponente bei schweren Verbrennungen. Holliman, C.J., et al., The Effect of Ketanserin, a Specific Serotonin Antagonist, on Burn Shock Hemodynamic Parameters in a Porcine Burn Model, J Trauma 23, Seiten 867-871 (1983). Die Lösung, die in Beispiel I für Arthroskopie offenbart wird, kann auch geeignet für die Kontrolle von Schmerz und Entzündung an einer Wunde oder bei Verbrennungen verwendet werden. Die Wirkstoffe der Lösung aus Beispiel I können alternativ in den gleichen Konzentrationen von einer Paste oder einer Salbenbasis für die Anwendung an der Wunde oder Verbrennung getragen werden.

VII. Beispiele

[0103] Das Folgende sind verschiedene Formulierungen in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung,

die für bestimmte operative Eingriffe geeignet sind, gefolgt von einer Zusammenfassung von zwei klinischen Studien, die die Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung verwenden.

A. Beispiel I

Spüllösung für Arthroskopie

[0104] Die folgende Zusammensetzung ist für die Verwendung bei anatomischer Gelenkspülung während arthroskopischer Eingriffen geeignet. Jedes Medikament ist in einer Trägerflüssigkeit, die physiologische Elektrolyte, wie normale Kochsalzlösung oder Ringer-Lactatlösung, enthält, löslich gemacht, wie es auch die übrigen Lösungen sind, die in den folgenden Beispielen beschrieben werden.

<u>Wirkstoffklasse</u>	<u>Medikament</u>	Konzentration (nanomolar):		Am <u>besten</u>
		<u>Therapeutisch</u>	<u>Bevorzugt</u>	
Serotonin ₂ -Antagonist	Amitriptylin	0,1 – 1 000	50 – 500	100
Serotonin ₃ -Antagonist	Metoclopramid	10 – 10 000	200 – 2 000	1 000
Histamin ₁ -Antagonist	Amitriptylin	0,1 – 1 000	50 – 500	200
Serotonin _{1A, 1B, 1D, 1F} - inhibitorischer Agonist	Sumatriptan	1 – 1 000	10 – 200	50
Bradykinin ₁ -Antagonist	[des-Arg ¹⁰] Derivat von HOE 140	1 – 1 000	50 – 500	200
Bradykinin ₂ -Antagonist	HOE 140	1 – 1 000	50 – 500	200

B. Beispiel II

Spüllösung für intravaskuläre therapeutische Eingriffe

[0105] Die folgenden Medikamente und Konzentrationsbereiche in Lösung in einer physiologischen Trägerflüssigkeit sind für die Verwendung bei der Spülung von Operationsorten während intravaskulärer Eingriffe geeignet.

<u>Wirkstoffklasse</u>	<u>Medikament</u>	Konzentration (nanomolar):		Am <u>besten</u>
		<u>Therapeutisch</u>	<u>Bevorzugt</u>	
Serotonin ₂ -Antagonist	Trazodon	0,1 – 1 000	50 – 500	200
Serotonin ₃ -Antagonist	Metoclopramid	10 – 10 000	200 – 2 000	1 000
Serotonin _{1B} -Antagonist	Yohimbin	0,1 – 1 000	50 – 500	200
Bradykinin ₁ -Antagonist	[des-Arg ¹⁰] Derivat von HOE 140	1 – 1 000	50 – 500	200
Cyclooxygenase-Inhibitor	Ketorolac	100 – 10 000	800 – 5 000	3 000

C. Beispiel III

Spüllösung für urologische Eingriffe

[0106] Die folgenden Medikamente und Konzentrationsbereiche in Lösung in einer physiologischen Trägerflüssigkeit sind für die Verwendung bei der Spülung von Operationsorten während urologischer Eingriffe geeignet.

net.

<u>Wirkstoffklasse</u>	<u>Medikament</u>	Konzentration (nanomolar):		Am <u>besten</u>
		<u>Therapeutisch</u>	<u>Bevorzugt</u>	
Histamin ₁ -Antagonist	Terfenadin	0,1 – 1 000	50 – 500	200
Serotonin ₃ -Antagonist	Metoclopramid	10 – 10 000	200 – 2 000	1 000
Bradykinin ₁ -Antagonist	[des-Arg ¹⁰] Derivat von HOE 140	1 – 1 000	50 – 500	200
Bradykinin ₂ -Antagonist	HOE 140	1 – 1 000	50 – 500	200
Cyclooxygenase-Inhibitor	Ketorolac	100 – 10 000	800 – 5 000	3 000

D. Beispiel IV

Spüllösung für Arthroskopie, Verbrennungen, allgemeine chirurgische Wunden und orale/dentale Anwendungen

[0107] Die folgende Zusammensetzung wird für die Verwendung bei anatomischer Spülung während arthroskopischen und oralen/dentalen Eingriffen und der Behandlung von Verbrennungen und allgemeinen chirurgischen Wunden bevorzugt. Während die Lösung, die in Beispiel I dargelegt wird, für die Verwendung bei der vorliegenden Erfindung geeignet ist, wird die folgende Lösung sogar mehr vorgezogen, da von ihr eine höhere Effektivität erwartet wird.

<u>Wirkstoffklasse</u>	<u>Medikament</u>	Konzentration (nanomolar):		Am <u>besten</u>
		<u>Therapeutisch</u>	<u>Bevorzugt</u>	
Serotonin ₂ -Antagonist	Amitriptylin	0,1 – 1 000	50 – 500	200
Serotonin ₃ -Antagonist	Metoclopramid	10 – 10 000	200 – 2 000	1 000
Histamin ₁ -Antagonist	Amitriptylin	0,1 – 1 000	50 – 500	200
Serotonin _{1A, 1B, 1D, 1F} - Agonist	Sumatriptan	1 – 1 000	10 – 200	100
Cyclooxygenase- Inhibitor	Ketorolac	100 – 10 000	800 – 5 000	3 000
Neurokinin ₁ -Antagonist	GR 82334	1 – 1 000	10 – 500	200
Neurokinin ₂ -Antagonist	(±) SR 48968	1 – 1 000	10 – 500	200
Purin _{2X} -Antagonist	PPADS	100 – 100 000	10 000 – 100 000	50 000
ATP-sensitiver K ⁺ - Kanal-Agonist	(-) Pinacidil	1 – 10 000	100 – 1 000	500
Ca ²⁺ -Kanal-Antagonist	Nifedipin	1 – 10 000	100 – 5 000	1 000
Kallikrein-Inhibitor	Aprotinin	0,1 – 1 000	50 – 500	200

E. Beispiel V

Spüllösung für intravaskuläre therapeutische Eingriffe

[0108] Die folgenden Medikamente und Konzentrationsbereiche in Lösung in einer physiologischen Trägerflüssigkeit werden für die Verwendung bei der Spülung von Operationsorten während intravaskulärer Eingriffe bevorzugt. Wieder wird diese Lösung relativ zu der Lösung, die in Beispiel II oben dargelegt wird, aufgrund höherer Effizienz vorgezogen.

<u>Wirkstoffklasse</u>	<u>Medikament</u>	Konzentration (nanomolar):		<u>Am besten</u>
		<u>Therapeutisch</u>	<u>Bevorzugt</u>	
Serotonin ₂ -Antagonist	Trazodon	0,1 – 1 000	50 – 500	200
Cyclooxygenase-Inhibitor	Ketorolac	100 – 10 000	800 – 5 000	3 000
Endothelin-Antagonist	BQ 123	0,01 – 1 000	10 – 1 000	500
ATP-sensitiver K ⁺ - Kanal-Agonist	(-) Pinacidil	1 – 10 000	100 – 1 000	500
Ca ²⁺ -Kanal-Antagonist	Nisoldipin	1 – 10 000	100 – 1 000	500
Stickoxiddonator	SIN-1	10 – 10 000	100 – 1 000	500

F. Beispiel VI

Spüllösung für urologische Eingriffe

[0109] Die folgenden Medikamente und Konzentrationsbereiche in Lösung in einer physiologischen Trägerflüssigkeit werden für die Verwendung bei der Spülung operativer Orte während urologischer Eingriffe bevorzugt. Man glaubt, dass die Lösung sogar eine noch höhere Effizienz besitzt, als die Lösung, die zuvor in Beispiel III dargelegt wird.

<u>Wirkstoffklasse</u>	<u>Medikament</u>	Konzentration (nanomolar):		<u>Am besten</u>
		<u>Therapeutisch</u>	<u>Bevorzugt</u>	
Serotonin ₂ -Antagonist	LY 53857	0,1 – 500	1 – 100	50
Histamin ₁ -Antagonist	Terfenadin	0,1 – 1 000	50 – 500	200
Cyclooxygenase-Inhibitor	Ketorolac	100 – 10 000	800 – 5 000	3 000
Neurokinin ₂ -Antagonist	SR 48968	1 – 1 000	10 – 500	200
Purin _{2X} -Antagonist	PPADS	100 – 100 000	10 000 – 100 000	50 000
ATP-sensitiver K ⁺ - Kanal-Agonist	(-) Pinacidil	1 – 10 000	100 – 1 000	500
Ca ²⁺ -Kanal-Antagonist	Nifedipin	1 – 10 000	100 – 5 000	1 000
Kallikrein-Inhibitor	Aprotinin	0,1 – 1 000	50 – 500	200
Stickoxiddonator	SIN-1	10 – 10 000	100 – 1 000	500

G. Beispiel VII

Ballondilatation von normalen Iliakalarterien bei dem weißen Neuseeland-Kaninchen und der Einfluss von Histamin/Serotonin-Rezeptor-Blockade auf die Antwort

[0110] Der Zweck dieser Studie war zweifach. Erstens wurde ein neues in vivo-Modell für die Studie des ar-

teriellen Tonus angewendet. Der Zeitverlauf von arteriellen Dimensionsänderungen vor und nach Ballonangioplastie wird unten beschrieben. Zweitens wurde dann die Rolle von Histamin und Serotonin zusammen bei der Kontrolle des arteriellen Tonus in diesem Rahmen durch die selektive Infusion von Histamin und Serotonin-Rezeptor-blockierenden Wirkstoffen in die Arterien vor und nach der Angioplastieverletzung untersucht.

1. Design-Überlegungen

[0111] Diese Studie sollte den Zeitverlauf der Änderung in arteriellen Lumendimensionen in einer Gruppe von Arterien beschreiben und den Effekt der Histamin/Serotonin-Rezeptorblockade auf diese Änderungen in einer zweiten Gruppe von ähnlichen Arterien beurteilen. Um den Vergleich zwischen den zwei verschiedenen Gruppen zu erleichtern, wurden beide Gruppen auf eine identische Weise behandelt, mit der Ausnahme des Inhaltes einer Infusion, die während des Experimentes durchgeführt wurde. Bei Kontrolltieren (Arterien) war die Infusion normale Kochsalzlösung (der Träger für die Testlösung). Die mit Histamin/Serotonin-Rezeptorblockade behandelten Arterien erhielten Kochsalzlösung, die die Blockierungswirkstoffe enthielten, in der gleichen Geschwindigkeit und in dem gleichen Teil des Protokolls wie die Kontrolltiere. Konkret beinhaltete die Testlösung: (a) den Serotonin₃-Antagonisten Metoclopramid in einer Konzentration von 16,0 µM; (b) den Serotonin₂-Antagonisten Trazodon in einer Konzentration von 1,6 µM und (c) den Histamin-Antagonisten Promethazin in Konzentrationen von 1,0 µM, alle in normaler Kochsalzlösung. Die Medikamentenkonzentrationen innerhalb der Testlösung war 16-mal größer als die Medikamentenkonzentrationen, die an die operative Stelle abgegeben wurden, aufgrund eines 16:1-Flussratenverhältnisses zwischen der Iliakalarterie (80 cc pro Minute) und dem Lösungsabgabekatheter (5 cc pro Minute). Diese Studie wurde in einer prospektiven, randomisierten Weise und als Blindstudie durchgeführt. Die Zuteilung zu den spezifischen Gruppen war zufällig und die Untersucher waren gegenüber den Infusionslösungsinhalten (Kochsalzlösung alleine oder Kochsalzlösung, die die Histamin/Serotonin-Rezeptor-Antagonisten enthielt) bis zu der Vervollständigung der angiographischen Analyse blind.

2. Tier-Protokoll

[0112] Dieses Protokoll wurde von dem Seattle Veteran Affairs Medical Center Committee on Animal Use genehmigt und die Einrichtung ist von der American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care voll anerkannt. Es wurden die Iliakalarterien von 3–4 kg schweren, männlichen weißen Neuseeland-Kaninchen, denen ein reguläres Kaninchenfutter verfüttert wurde, studiert. Die Tiere wurden unter Verwendung von intravenösen Xylazin (5 mg/kg) und Ketamin (35 mg/kg), dosiert bis zur Wirksamkeit, sediert und es wurde ein Einschnitt in der ventralen Mittellinie des Genickes durchgeführt, um eine Karotisarterie zu isolieren. Die Arterie wurde distal legiert, es wurde eine Arteriotomie durchgeführt und eine 5 French-Hülle wurde in die Aorta descendens eingeführt. Es wurden der basale Blutdruck und die Herzfrequenz aufgezeichnet und dann wurde ein Angiogramm der distalen Aorta und der bilateralen Iliakalarterien auf 35 mm Schmalfilm (Bildfrequenz 15 pro Sekunde) unter Verwendung von Handinjektion von Iopamidol 76% (Squibb Diagnostics, Princeton, NJ) in die Aorta descendens aufgezeichnet. Für jedes Angiogramm wurde ein Kalibrationsobjekt in das radiographische Gesichtsfeld platziert, um eine Korrektur für die Vergrößerung zu erlauben, wenn Durchmessermessungen gemacht wurden. Ein 2,5 French-Infusionskatheter (Advanced Cardiovascular Systems, Santa Clara, CA) wurde durch die Karotidhülle platziert und 1–2 cm oberhalb der aortalen Bifurkation positioniert. Die Infusion der Testlösung – entweder Kochsalzlösung alleine oder Kochsalzlösung, die die Histamin/Serotonin-Rezeptor-Antagonisten enthielt – wurde mit einer Geschwindigkeit von 5 cc pro Minute begonnen und für 15 Minuten fortgesetzt. 5 Minuten nach Beginn der Infusion wurde ein zweites Angiogramm unter Verwendung der zuvor beschriebenen Technik durchgeführt, dann wurde ein 2,5 mm Ballonangioplastiekatheter (the Lightning, Cordis Corp., Miami, FL) schnell unter fluoroskopischer Führung in die linke und dann die rechte Iliakalarterie vorgeschoben. In jeder Iliakalarterie wurde der Ballonkatheter sorgfältig zwischen den proximalen und distalen tiefen Femoralästen unter Verwendung von knöchernen Orientierungspunkten positioniert und der Ballon wurde für 30 Sekunden auf 12 ATM Druck ausgedehnt. Der Ballonkatheter wurde unter Verwendung einer verdünnten Lösung des radiographischen Kontrastmittels erweitert, so dass der erweiterte Ballondurchmesser auf Schmalspurfilm aufgezeichnet werden konnte. Der Angioplastiekatheter wurde schnell entfernt und ein anderes Angiogramm wurde auf Schmalfilm mit einem Mittelwert von 8 Minuten nachdem die Infusion begonnen wurde, aufgezeichnet. Die Infusion wurde bis zu dem 15 Minuten-Zeitpunkt fortgesetzt und ein anderes Angiogramm (das vierte) wurde durchgeführt. Dann wurde die Infusion gestoppt (ein Gesamt von 75 cc Lösung war infundiert worden) und der Infusionskatheter wurde entfernt. An dem 30 Minuten-Zeitpunkt (15 Minuten nachdem die Infusion gestoppt wurde), wurde ein letztes Angiogramm wie zuvor aufgezeichnet. Blutdruck und Herzfrequenz wurden an den 15 und 30 Minuten-Zeitpunkten direkt vor den Angiogrammen aufgezeichnet. Nach dem letzten Angiogramm wurde das Tier mit einer Überdosis der intravenös verabreichten anästhetischen Mittel euthanasiert und die Iliakalarterien wurden entnommen und für die histologische Analyse in Formalin immersionsfixiert.

3. Angiographische Analyse

[0113] Die Angiogramme wurden auf 35 mm Schmalfilm mit einer Bildfrequenz von 15 pro Sekunde aufgezeichnet. Für die Analyse wurden die Angiogramme von einem Vanguard-Projektor in einer Entfernung von 5,5 Fuß projiziert. Die Durchmesser der Iliakalarterien an zuvor spezifizierten Lokalisierungen relativ zu dem Ort der Ballonangioplastie wurden basierend auf handgehaltener Zirkelmessung nach der Korrektur für die Vergrößerung durch Messung des Kalibrationsobjektes aufgezeichnet. Messungen wurden an der Basislinie (bevor die Testlösungsinfusion begonnen wurde), 5 Minuten nach Beginn der Infusion, direkt nach der Ballonangioplastie (ein Mittelwert von 8 Minuten nachdem die Testlösung begonnen wurde), bei 15 Minuten (kurz bevor die Infusion gestoppt wurde) und bei 30 Minuten (15 Minuten nachdem die Infusion gestoppt wurde) durchgeführt. Durchmessermessungen wurden an drei Stellen in jeder Iliakalarterie durchgeführt: proximal zu der Stelle der Ballondilatation, an der Stelle der Ballondilatation und gerade distal zu der Stelle der Ballondilatation.

[0114] Die Durchmessermessungen wurden dann zu Bereichsmessungen konvertiert, durch die Formel:

$$\text{Bereich} = (\text{Pi})(\text{Durchmesser}^2)/4.$$

[0115] Für die Berechnung der Vasokonstriktion wurden Basislinienwerte verwendet, um den maximalen Bereich der Arterie darzustellen und das Prozent Vasokonstriktion wurde als:

$$\text{Vasokonstriktion} = \{(\text{Basislinienbereich} - \text{späterer Zeitpunktbereich})/\text{Basislinienbereich}\} \times 100$$

berechnet.

4. Statistische Methoden

[0116] Alle Werte wurden als Mittel \pm 1 Standardfehler des Mittels ausgedrückt. Der Zeitverlauf der vasomotorischen Antwort in den Kontrollarterien wurde unter Verwendung einseitiger Varianzanalyse mit Korrektur für wiederholte Messungen beurteilt. Post hoc-Vergleich von Daten zwischen spezifischen Zeitpunkten wurde unter Verwendung des Scheffe-Tests durchgeführt. Nachdem einmal die Zeitpunkte, an denen signifikante Vasokonstriktion auftrat, in den Kontrollarterien bestimmt worden waren, wurden die Kontroll- und Histamin/Serotonin-Rezeptor-Antagonistbehandelten Arterien zu diesen Zeitpunkten, an denen signifikante Vasokonstriktion in den Kontrollarterien auftrat, unter Verwendung multipler Varianzanalyse verglichen, wobei die Behandlungsgruppe als eine unabhängige Variable identifiziert wurde. Um für die Abwesenheit einer einzelnen a priori festgesetzten Hypothese zu kompensieren, wurde ein p-Wert $< 0,01$ als signifikant betrachtet. Die Statistiken wurden unter Verwendung von Statistika für Windows, Version 4.5 (Statsoft, Tulsa, OK) durchgeführt.

5. Ergebnisse

[0117] Es wurde der Zeitverlauf von Änderungen in der arteriellen Dimension vor und nach Ballonangioplastie in normalen Arterien, die Kochsalzlösungsinfusion erhielten, in 16 Arterien von 8 Tieren beurteilt (Tabelle 23). Es wurden drei Segmente von jeder Arterie untersucht: das proximale Segment, direkt stromaufwärts von dem Ballondilatierten Segment, das Ballon-dilatierte Segment und das distale Segment, direkt stromabwärts von dem Ballon-dilatierten Segment. Die proximalen und distalen Segmente zeigten ähnliche Änderungsmuster in den arteriellen Dimensionen: in jedem gab es signifikante Änderungen im arteriellen Durchmesser, wenn alle Zeitpunkte verglichen wurden (proximales Segment, $p = 0,0002$ und distales Segment, $p < 0,001$, ANOVA). Post hoc-Testung zeigte an, dass die Durchmesser an dem Zeitpunkt direkt nach der Angioplastie signifikant geringer waren als die Durchmesser an der Basislinie oder an dem 30 Minuten-Zeitpunkt in jedem dieser Segmente. Auf der anderen Seite waren die arteriellen Durchmesser in jedem Segment zu den 5 Minuten-, 15 Minuten- und 30 Minuten-Zeitpunkten ähnlich zu den Basisliniendurchmessern. Das Ballon-dilatierte Segment zeigte weniger Änderungen in der arteriellen Dimension als die proximalen und distalen Segmente. Der Basisliniendurchmesser dieses Segmentes betrug $1,82 \pm 0,05$ mm; der nominale erweiterte Durchmesser des Ballons, der für die Angioplastie verwendet wurde, betrug 2,5 mm und der tatsächlich gemessene erweiterte Durchmesser des Ballons betrug $2,20 \pm 0,03$ mm ($p < 0,0001$ gegen die Basisliniendurchmesser des Ballonbehandelten Segmentes). So rief der erweiterte Ballon eine kreisförmige Dehnung des Ballon-dilatierten Segmentes hervor, aber es gab nur eine geringe Erhöhung im Lumendurchmesser von der Basislinie zu dem 30 Minuten-Zeitpunkt ($1,82 \pm 0,05$ mm zu $1,94 \pm 0,07$ mm, $p = \text{NS}$ durch post hoc-Testung).

Tabelle 21

Angiographisch bestimmte Lumendurchmesser zu den spezifizierten Zeiten vor und nach Ballondilatation von normalen Iliakalarterien

Segment	Basislinie	5 Minuten	Direkt nach PTA	15 Minuten	30 Minuten
Proximal ¹	2,18 ± 0,7	2,03 ± 0,7	1,81 ± 0,08*	2,00 ± 0,08	2,23 ± 0,08
Ballon ²	1,82 ± 0,05	1,77 ± 0,03	1,79 ± 0,05	1,70 ± 0,04	1,94 ± 0,07
Distal ³	1,76 ± 0,04	1,68 ± 0,04**	1,43 ± 0,04*	1,54 ± 0,03	1,69 ± 0,06

Alle Messungen in mm. Mittel ± Standardfehler des Mittels. PTA = Perkutane transluminale Angioplastie.

¹ p = 0,0002 (ANOVA im Gruppenvergleich),

² p = 0,03 (ANOVA im Gruppenvergleich),

³ p < 0,0001 (ANOVA im Gruppenvergleich). N = 16 zu allen Zeitpunkten.

* p < 0,01 gegen die Basislinie und 30 Minuten Durchmessermessungen (Scheffe-Test für post hoc-Vergleiche).

** p < 0,01 gegen die Messungen direkt nach PTA (Scheffe-Test für post hoc-Vergleiche). Alle anderen post hoc-Vergleiche waren unter Verwendung der p < 0,01-Schwelle nicht signifikant.

[0118] Es wurden arterielle Lumendurchmesser verwendet, um den Lumenbereich zu berechnen, dann wurden die Bereichsmessungen verwendet, um das Prozent Vasokonstriktion durch Vergleich der 5 Minuten, direkt nach Angioplastie, 15 und 30 Minuten-Daten mit den Basislinienmessungen zu berechnen. Die proximalen und distalen Segmentdaten, ausgedrückt als Prozent Vasokonstriktion, werden in [Fig. 1](#) gezeigt; die Änderungen in dem Ausmaß der Vasokonstriktion über die Zeit sind signifikant (in dem proximalen Segment, p = 0,0008; in dem distalen Segment, p = 0,0001, ANOVA). Post hoc-Testung identifiziert die Vasokonstriktion an dem Zeitpunkt direkt nach Angioplastie als signifikant unterschiedlich von derjenigen, die an dem 30 Minuten-Zeitpunkt vorliegt (p < 0,001 in beiden Segmenten). In dem distalen Segment war die Vasokonstriktion direkt nach Angioplastie ebenfalls signifikant geringer als die bei 5 Minuten (p < 0,01); keine anderen Unterschiede bei den Vergleichen zwischen den Zeitpunkten waren durch post hoc-Testung signifikant.

[0119] Die luminalen Änderungen in den Kontrollarterien können wie folgt zusammengefasst werden: 1) Vasokonstriktion mit Verlust von annähernd 30% des Basislinien-Luminalbereiches tritt in den Segmenten der Arterie proximal und distal zu dem Ballon-dilatierten Segment direkt nach Ballondilatation auf. Es bestehen Trends zu geringerem Ausmaß an Vasokonstriktion in den proximalen und distalen Segmenten vor Dilatation und auch an dem 15 Minuten-Zeitpunkt (ungefähr 7 Minuten nach Dilatation), aber an dem 30 Minuten-Zeitpunkt (ungefähr 22 Minuten nach Dilatation) hat ein Trend in Richtung Vasodilatation die vorherige Vasokonstriktion ersetzt; 2) in dem Ballon-dilatierten Segment liegen nur geringe Änderungen in den Lumendimensionen vor und trotz der Verwendung eines Ballons mit einem signifikant größeren erweiterten Durchmesser, als in diesem Segment an der Basislinie vorlag, gab es keine signifikante Zunahme im Lumendurchmesser des dilatierten Segmentes. Diese Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass irgendwelche Effekte der vermeintlichen Histamin/Serotoninbehandlung nur in den proximalen und distalen Segmenten zu den Zeitpunkten, an denen Vasokonstriktion vorlag, nachweisbar sein würden.

[0120] Die Histamin/Serotonin-Rezeptorblockadelösung wurde in 16 Arterien (8 Tiere) infundiert; angiographische Daten waren zu allen Zeitpunkten in 12 Arterien erhältlich. Herzfrequenz- und systolische Blutdruckmessungen waren bei einer Teilmenge der Tiere erhältlich (Tabelle 22). Es gab keine Unterschiede in der Herzfrequenz oder dem systolischen Blutdruck, wenn die zwei Tiergruppen innerhalb spezifischer Zeitpunkte verglichen wurden. Histamin/Serotonin-behandelte Tiere zeigten Trends zu einer Abnahme im systolischen Blutdruck von der Basislinie bis 30 Minuten (-14 ± 5 mm Hg, p = 0,04) und eine geringere Herzfrequenz (-26 ± 10 , p = 0,05). Innerhalb der Kontrolltiere gab es keine Änderung in der Herzfrequenz oder dem systolischen Blutdruck über die Zeitdauer des Experimentes.

Tabelle 22

Systolische Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen in Kontroll- und Histamin/Serotonin-behandelten Tieren

Gruppe	Basislinie (N)	5 Minuten (N)	15 Minuten (N)	30 Minuten (N)
Systolischer Blutdruck				
Kontrolle	83 ± 4 (8)	84 ± 4 (8)	82 ± 6 (8)	80 ± 4 (8)
Histamin/Serotonin	93 ± 5 (6)	87 ± 9 (4)	82 ± 9 (6)	80 ± 8 (6)*
Herzfrequenz				
Kontrolle	221 ± 18 (5)	234 ± 18 (4)	217 ± 23 (5)	227 ± 22 (5)
Histamin/Serotonin	232 ± 8 (5)	232 ± 8 (5)	209 ± 14 (5)	206 ± 12 (5)**

Systolischer Blutdruck in mm Hg und Herzfrequenz in Schlägen pro Minute. Mittel ± Standardfehler des Mittels.

* p = 0,04 für die Abnahme im systolischen Blutdruck von der Basislinie bis 30 Minuten und

** p = 0,05 für die Abnahme in der Herzfrequenz von der Basislinie bis 30 Minuten innerhalb der Histamin/Serotonin-behandelten Tiere.

[0121] Die proximalen und distalen Segmente von Histamin/Serotonin-behandelten Arterien wurden mit Kontrollarterien unter Verwendung der Prozent Vasokonstriktionsmessung verglichen. [Fig. 2A](#) zeigt die Effekte der Histamin/Serotonin-Infusion auf proximale Segment-Vasokonstriktion relativ zu der Vasokonstriktion, die in den Kontrollarterien vorliegt. Als die Ergebnisse in den zwei Behandlungsgruppen an dem Basislinien-, direkt nach Angioplastie und 15 Minuten-Zeitpunkt verglichen wurden, resultierte die Histamin/Serotonin-Infusion in signifikant geringerer Vasokonstriktion im Vergleich zu der Kontrollkochsalzinfusion (p = 0,003, 2-seitige ANOVA). Der Vergleich der zwei Behandlungsgruppen in dem distalen Segment wird in [Fig. 2B](#) veranschaulicht. Trotz beobachteter Unterschiede in den Messungen des mittleren Durchmessers in dem distalen Segment, mit Lösung behandelte Gefäße zeigten weniger Vasokonstriktion als mit Kochsalzlösung behandelte Kontrollgefäße an dem Basislinien-, direkt nach Angioplastie und 15 Minuten-Zeitpunkt, erreichte dieses Muster jedoch nicht statistische Signifikanz (p = 0,32, 2-seitige ANOVA). Das Fehlen statistischer Signifikanz kann den Vasokonstriktionswerten in den Kontrollgefäßen zugeschrieben werden, die kleiner waren als erwartet.

H. Beispiel VIII

Amitriptylininhibierung von 5-Hydroxytryptamin-induzierter Kniegelenks-Plasmaextravasation – Vergleich von intraartikulären

gegen intravenöse Wege der Verabreichung

[0122] Die folgende Studie wurde vorgenommen, um zwei Wege der Verabreichung des 5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten, Amitriptylin, in einem Rattenkniesynovialmodell der Entzündung zu vergleichen: 1) kontinuierliche intraartikuläre Infusion gegen 2) intravenöse Injektion. Es wurde die Fähigkeit von Amitriptylin, die 5-HT-induzierte Gelenkplasmaextravasation zu inhibieren, durch Vergleich sowohl der Effizienz wie auch der Medikamentengesamtdosis von Amitriptylin, die auf dem jeweiligen Wege verabreicht wurde, bestimmt.

1. Tiere

[0123] Es wurde die Genehmigung von dem Institutional Animal Care Committee at the University of California, San Francisco, für diese Studien erhalten. Männliche Sprague-Dawley-Ratten (Bantin and Kingman, Fremont, CA), die 300 – 450 g wogen, wurden in diesen Studien verwendet. Die Ratten wurden unter kontrollierten Belichtungsbedingungen (Licht an 6 Uhr bis 18.00 Uhr) untergebracht, wobei Futter und Wasser ad libitum erhältlich waren.

2. Plasmaextravasation

[0124] Die Ratten wurden mit Natriumpentobarbital (65 mg/kg) anästhesiert und dann wurde ihnen eine Injektion von Evans Blue-Färbung (50 mg/kg in einem Volumen von 2,5 ml/kg) in die Schwanzvene gegeben, die als ein Marker für Plasmaprotein-Extravasation verwendet wird. Die Kniegelenkscapsel wurde durch Exzision

der darüberliegenden Haut freigelegt und es wurde eine 30-Gauge-Nadel in das Gelenk eingeführt und für die Infusion von Flüssigkeit verwendet. Die Infusionsgeschwindigkeit (250 µl/min) wurde durch eine Sage Instruments-Spritzenpumpe (Modell 341B, Orion Research Inc., Boston, MA) kontrolliert. Es wurde auch eine 25-Gauge-Nadel in den Gelenkraum eingeführt und Perfusionsflüssigkeit wurde mit 250 µl/min extrahiert, kontrolliert durch eine Sage Instruments-Spritzenpumpe (Modell 351).

[0125] Die Ratten wurden zufällig drei Gruppen zugeordnet: 1) diejenige, die nur intraartikulär (IA) 5-HT (1 µM) erhielt, 2) diejenige, die Amitriptylin intravenös (IV) (Dosierungen in dem Bereich von 0,01 bis 1,0 mg/kg), gefolgt von IA 5-HT (1 mM) erhielt und 3) diejenige, die Amitriptylin intraartikulär (IA) (Konzentrationen in dem Bereich von 1 bis 100 nM), gefolgt von IA 5-HT (1 µM) plus IA-Amitriptylin erhielten. In allen Gruppen erhielt man Basislinien-Plasmaextravasationsspiegel zu Beginn jeden Experimentes durch Perfusion von 0,9% Kochsalzlösung intraartikulär und Sammlung von drei Perfusionsproben über einen 15-minütigen Zeitraum (eine alle 5 Minuten). Der ersten Gruppe wurde dann 5-HT IA für insgesamt 25 Minuten verabreicht. Perfusatsproben wurden alle 5 Minuten für insgesamt 25 Minuten gesammelt. Die Proben wurden dann auf Evans Blue-Färbungs-Konzentrationen durch spektrophotometrische Messung der Absorption bei 620 nm analysiert, die in linearer Beziehung zu ihrer Konzentration steht (Carr und Wilhelm, 1964). Der IV-Amitriptylingruppe wurde das Medikament während der Injektion der Evans Blue-Färbung in die Schwanzvene verabreicht. Die Kniegelenke wurden dann für 15 Minuten mit Kochsalzlösung (Basislinie) perfundiert, gefolgt von 25 Minuten Perfusion mit 5-HT (1 µM). Perfusatsproben wurden alle 5 Minuten für insgesamt 25 Minuten gesammelt. Die Proben wurden dann unter Verwendung von Spektrophotometrie analysiert. In der IA-Amitriptylingruppe wurde Amitriptylin intraartikulär für 10 Minuten nach der 15-minütigen Kochsalzperfusion perfundiert, dann wurde Amitriptylin in Kombination mit 5-HT für zusätzliche 25 Minuten perfundiert. Es wurden Perfusatsproben alle 5 Minuten gesammelt und wie oben analysiert.

[0126] Einige Rattenkniee wurden aus der Studie aufgrund von physikalischem Schaden am Kniegelenk oder Nichtübereinstimmung von Einfluss und Ausfluss (nachweisbar durch Anwesenheit von Blut im Perfusat und hohe Basislinien-Plasmaextravasationsspiegel oder Kniegelenksschwellung aufgrund von ungenauer Nadelplatzierung) ausgeschlossen.

a. 5-HT-induzierte Plasmaextravasation

[0127] Die Basislinien-Plasmaextravasation wurde in allen getesteten Kniegelenken gemessen (gesamt n = 22). Die Basislinien-Plasmaextravasationsspiegel waren niedrig, durchschnittlich $0,022 \pm 0,003$ Absorptionseinheiten bei 620 nm (Durchschnitt \pm Standardfehler vom Mittel). Dieser Basislinien-Extravasationsspiegel wird in den [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) als eine gestrichelte Linie gezeigt.

[0128] 5-HT (1 µM), perfundiert in das Rattenkniegelenk, produziert eine zeitabhängige Zunahme der Plasmaextravasation über die Basislinienspiegel. Während der 25-minütigen intraartikulären Perfusion von 5-HT wurden maximale Spiegel an Plasmaextravasation bei 15 Minuten erreicht und sie hielten an, bis die Perfusion bei 25 Minuten beendet wurde (Daten nicht gezeigt). Daher sind die 5-HT-induzierten Plasmaextravasationsspiegel, über die berichtet wird, der Durchschnitt der 15-, 20- und 25-Minutenzeitpunkte während jedes Experimentes. 5-HT-induzierte Plasmaextravasation betrug im Durchschnitt $0,192 \pm 0,011$, ungefähr eine 8-fache Stimulierung über die Basislinie. Diese Daten werden in den [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) graphisch dargestellt, korrespondierend zu der "0"-Dosis von IV-Amitriptylin bzw. der "0"-Konzentration von IA-Amitriptylin.

b. Effekt von intravenösem Amitriptylin auf die 5-HT-induzierte Plasmaextravasation

[0129] Über Schwanzveneninjektion verabreichtes Amitriptylin rief eine dosisabhängige Abnahme in der 5-HT-induzierten Plasmaextravasation hervor, wie in [Fig. 3](#) gezeigt wird. Die IC_{50} für IV-Amitriptylin-Inhibition von 5-HT-induzierter Plasmaextravasation liegt bei ungefähr 0,025 mg/kg. 5-HT-induzierte Plasmaextravasation wird vollständig durch eine IV-Amitriptylindosis von 1 mg/kg inhibiert, die Plasmaextravasation beträgt durchschnittlich $0,034 \pm 0,010$.

c. Effekt von intraartikulärem Amitriptylin auf die 5-HT-induzierte Plasmaextravasation

[0130] In zunehmenden Konzentrationen intraartikulär verabreichtes Amitriptylin allein beeinflusste nicht die Plasmaextravasationsspiegel in Relation zu der Basislinie, wobei die Plasmaextravasation im Durchschnitt $0,018 \pm 0,002$ betrug (Daten nicht gezeigt). In aufsteigenden Konzentrationen zusammen mit 5-HT perfundiertes Amitriptylin rief eine konzentrationsabhängige Abnahme in der 5-HT-induzierten Plasmaextravasation hervor, wie in [Fig. 4](#) gezeigt wird. 5-HT-induzierte Plasmaextravasation in der Gegenwart von 3 nM IA-Amitriptylin

unterschied sich nicht signifikant von der, die durch 5-HT-allein hervorgerufen wurde, 30 nM Amitriptylin, das zusammen mit 5-HT perfundiert wurde, rief jedoch eine größer als 50%ige Inhibition hervor, während 100 nM Amitriptylin eine vollständige Inhibition von 5-HT induzierter Plasmaextravasation hervorrief. Die IC_{50} für IA-Amitriptylin-Inhibition von 5-HT-induzierter Plasmaextravasation beträgt ungefähr 20 nM.

[0131] Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist, dass 5-HT (1 μ M), intraartikulär in das Rattenkniegelenk perfundiert, eine Stimulation der Plasmaextravasation hervorruft, die ungefähr 8-fach über den Basislinienspiegel liegt, und dass sowohl intravenöse wie auch intraartikuläre Verabreichung des 5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten, Amitriptylin, die 5-HT-induzierte Plasmaextravasation inhibieren kann. Die Gesamtdosis des verabreichten Amitriptylin unterscheidet sich jedoch dramatisch zwischen den zwei Verfahren der Medikamentenabgabe. Die IC_{50} für IV-Amitriptylin-Inhibition von 5-HT-induzierter Plasmaextravasation beträgt 0,025 mg/kg oder $7,5 \times 10^{-3}$ mg bei einer erwachsenen Ratte von 300 g. Die IC_{50} für IA-Amitriptylin-Inhibition von 5-HT-induzierter Plasmaextravasation beträgt ungefähr 20 nM. Da 1 ml dieser Lösung alle 5 Minuten für insgesamt 35 Minuten während des Experimentes abgegeben wurde, betrug die Gesamtdosis, die in das Knie perfundiert wurde, 7 ml, für eine Gesamtdosis von $4,4 \times 10^{-5}$ mg, die in das Knie perfundiert wurde. Diese IA-Amitriptylindosis ist ungefähr 200-fach geringer als die IV-Amitriptylindosis. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass nur ein kleiner Anteil des IA-perfundierten Medikamentes systemisch absorbiert wird, was in einer noch größeren Differenz in der abgegebenen Gesamtdosis des Medikamentes resultiert.

[0132] Da 5-HT eine wichtige Rolle bei chirurgischem Schmerz und Entzündung, wie früher diskutiert wurde, spielen könnte, können 5-HT-Antagonisten wie Amitriptylin nutzbringend sein, wenn sie während des perioperativen Zeitraumes verwendet werden. Eine Studie der letzten Zeit versuchte, die Effekte von oralem Amitriptylin auf postoperativen orthopädischen Schmerz zu bestimmen (Kerrick et al., 1993). Eine orale Dosis, die so niedrig wie 50 mg war, rief unerwünschte Nebenwirkungen am ZNS, wie eine "Abnahme des Wohlfühlens", hervor. Ihre Studie zeigte zusätzlich auch, dass orales Amitriptylin höhere Schmerzskalabewertungen bei den postoperativen Patienten hervorrief als Placebo (P 0,05). Ob dies aufgrund der allgemeinen Unerfreulichkeit, die durch orales Amitriptylin hervorgerufen wird, bedingt war, ist nicht bekannt. Im Gegensatz dazu erlaubt ein intraartikulärer Verabreichungsweg, eine extrem niedrige Konzentration des Medikamentes lokal an dem Ort der Entzündung abzugeben, was möglicherweise zu einem maximalen Nutzen mit minimalen Nebenwirkungen führt.

Patentansprüche

1. Die Verwendung einer Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikamentes zur perioperativen Inhibition von Schmerz und Entzündung und/oder Spasmus an einer Wunde während eines arthroskopischen, urologischen, oralen/dentalen, allgemein chirurgischen, offenen chirurgischen oder Körperhöhlen-Eingriffes durch lokale Anwendung der Zusammensetzung an der Wunde während des Eingriffes, wobei das Medikament optional der kontinuierlichen Spülung der Wunde mit der Lösung während des Eingriffes dient, und wobei die Zusammensetzung eine Lösung aus einer Vielzahl von Schmerz/Entzündung hemmenden und/oder krampflösenden Wirkstoffen in einem physiologischen flüssigen Träger umfasst, und die Vielzahl der Wirkstoffe aus einer Vielzahl von Wirkstoffklassen ausgewählt wird, die durch verschiedene molekulare Mechanismen auf verschiedene molekulare Ziele, die Schmerz und Entzündung und/oder Spasmus vermitteln, wirken, und die Wirkstoffe kollektiv wirksam bei der Inhibition von Schmerz und Entzündung und/oder Krampf an der Wunde sind, wobei jeder Wirkstoff in einer Konzentration für die lokale Abgabe enthalten ist, die relativ zu der Konzentration von jedem Wirkstoff, die systemisch gegeben würde, um den gleichen therapeutischen Effekt an der Wunde zu erzielen, niedriger ist.

2. Die Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung eine Vielzahl von Wirkstoffen umfasst, die aus Schmerz/Entzündung hemmenden Wirkstoffen ausgewählt werden.

3. Die Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung eine Vielzahl von Wirkstoffen umfasst, die aus Schmerz/Entzündung hemmenden Wirkstoffen und krampflösenden Wirkstoffen ausgewählt werden.

4. Eine Verwendung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Wirkstoffklassen in der Zusammensetzung in den Schmerz/Entzündung hemmenden Wirkstoffklassen ausgewählt werden aus: Serotonin-Rezeptor-Antagonisten; Serotonin-Rezeptor-Agonisten; Histamin-Rezeptor-Antagonisten; Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten; Kallikrein-Inhibitoren; Neurokinin-Rezeptor-Antagonisten einschließlich Neurokinin₁-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten und Neurokinin₂-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten; Calcitonin-Gen-verwandte Peptid-Rezeptor-Antagonisten; Interleukin-Rezeptor-Antagonisten; Phospholipase-Inhibitoren einschließlich

PLA₂-Isoform- und PLC_γ-Isoform-Inhibitoren; Cyclooxygenase-Inhibitoren; Lipooxygenase-Inhibitoren; Prostanoid-Rezeptor-Antagonisten einschließlich Eicosanoid EP-1- und EP-4-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten und Thromboxan-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten; Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten einschließlich Leukotrien B₄- und D₄-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten; Opioid-Rezeptor-Agonisten einschließlich μ-Opioid-Rezeptor-Subtyp-Agonisten, δ-Opioid-Rezeptor-Subtyp-Agonisten und κ-Opioid-Rezeptor-Subtyp-Agonisten; Purinoceptor-Agonisten und Antagonisten einschließlich P_{2y}-Rezeptor-Agonisten und P_{2x} Rezeptor-Antagonisten und ATP-sensitiven Kaliumkanalöffnern.

5. Eine Verwendung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Wirkstoffklassen in der Zusammensetzung ausgewählt werden aus: Serotonin₂-Rezeptor-Antagonisten; Serotonin₃-Rezeptor-Antagonisten; Serotonin-Rezeptor-Agonisten, die auf 1A, 1B, 1D, 1F und/oder 1E-Rezeptoren wirken; Histamin-Rezeptor-Antagonisten, vorzugsweise ein Histamin₁-Rezeptor-Antagonist; Bradykinin₁-Rezeptor-Antagonisten; Bradykinin₂-Rezeptor-Antagonisten und Cyclooxygenase-Inhibitoren.

6. Eine Verwendung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die ausgewählten Schmerz/Entzündung hemmenden Wirkstoffe in der Zusammensetzung eingeschlossen sind in Konzentrationen von: 0,1 bis 10.000 nanomolar für Serotonin-Rezeptor-Antagonisten; 0,1 bis 2.000 nanomolar für Serotonin-Rezeptor-Agonisten; 0,1 bis 1000 nanomolar für Histamin-Rezeptor-Antagonisten; 1 bis 10.000 nanomolar für Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten; 0,1 bis 1.000 nanomolar für Kallikrein-Inhibitoren; 0,1 bis 10.000 nanomolar für Neurokinin₁-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten; 1,0 bis 10.000 nanomolar für Neurokinin₂-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten; 1 bis 1.000 nanomolar für Calcitonin-Gen-verwandte Peptid-Antagonisten; 1 bis 1.000 nanomolar für Interleukin-Rezeptor-Antagonisten; 100 bis 100.000 nanomolar für PLA₂-Isoform-Inhibitoren; 100 bis 200.000 nanomolar für Cyclooxygenase-Inhibitoren; 100 bis 10.000 nanomolar für Lipooxygenase-Inhibitoren; 100 bis 10.000 nanomolar für Eicosanoid EP-1-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten; 100 bis 10.000 nanomolar für Leukotrien B₄-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten; 0,1 bis 100 nanomolar für μ-Opioid-Rezeptor-Subtyp-Agonisten, 0,1 bis 500 nanomolar für δ-Opioid-Rezeptor-Subtyp-Agonisten; 0,1 bis 500 nanomolar für κ-Opioid-Rezeptor-Subtyp-Agonisten; 100 bis 100.000 nanomolar für Purinoceptor-Antagonisten und 0,1 bis 10.000 nanomolar für ATP-sensitive Kaliumkanalöffner.

7. Eine Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei ein Wirkstoff, der in der Lösung enthalten ist, einen Cyclooxygenase-Inhibitor umfasst.

8. Eine Verwendung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei jeder Wirkstoff in der Lösung in einer Konzentration von nicht mehr als 100.000 nanomolar, vorzugsweise nicht mehr als 10.000 nanomolar enthalten ist.

9. Eine Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei ein Wirkstoff, der in der Lösung enthalten ist, ein Histamin H₁-Rezeptor-Antagonist ist, wobei die Zusammensetzung bevorzugt Amitriptylin beinhaltet.

10. Eine Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei ein Wirkstoff, der in der Lösung enthalten ist, ein Serotonin-Rezeptor-Antagonist ist, wobei die Zusammensetzung bevorzugt Amitriptylin beinhaltet.

11. Eine Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei ein Wirkstoff, der in der Lösung enthalten ist, einen Kalziumkanal-Antagonisten, geeignet Nisoldipin, Nifedipin, Nimodipin, Lacidipin oder Isradipin umfasst, wobei der Kalziumkanal-Antagonist vorzugsweise in einer Konzentration von nicht mehr als 100.000 nanomolar enthalten ist.

12. Eine Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1–10, wobei die Wirkstoffklassen in der Zusammensetzung ausgewählt werden aus: einem Histamin-Rezeptor-Antagonisten, vorzugsweise einem Histamin₁-Rezeptor-Antagonisten; einem Serotonin-Rezeptor-Antagonisten, vorzugsweise einem Serotonin₃-Rezeptor-Antagonisten; Bradykinin₁-Rezeptor-Antagonisten; Bradykinin₂-Rezeptor-Antagonisten und Cyclooxygenase-Inhibitoren.

13. Eine Verwendung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei ein Wirkstoff, der in der Lösung enthalten ist, ein krampflösender Wirkstoff ist, der aus Serotonin-Rezeptor-Antagonisten, vorzugsweise Serotonin₂-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten, Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten, ATP-sensitiven Kalium-Kanal-Öffnern und Kalziumkanal-Antagonisten ausgewählt wird.

14. Eine Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3 bis 13, wobei ein Wirkstoff, der in der Lösung enthalten ist, eine Klasse von krampflösenden Wirkstoffen für die Inhibition von Spasmus der glatten Musku-

latur umfasst; wobei vorzugsweise das oder die krampflösenden Mittel aus Serotonin₂-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten; Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten; Stickoxid-Donatoren; ATP-sensitiven Kaliumkanal-Öffnern und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt werden.

15. Eine Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei das oder die ausgewählten krampflösenden Mittel in Konzentrationen von: 0,1 bis 10.000 nanomolar für Serotonin₂-Rezeptor-Antagonisten; 0,1 bis 10.000 nanomolar für Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten; 1 bis 10.000 nanomolar für Stickoxid-Donatoren; 0,1 bis 10.000 nanomolar für ATP-sensitiven Kaliumkanal-Öffner und 0,01 bis 100.000 nanomolar für Endothelin-Rezeptor-Antagonisten eingeschlossen werden.

16. Eine Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Lösung ausgewählte Schmerz/Entzündung hemmende Wirkstoffe beinhaltet, die ausgewählt werden aus: einem Serotonin₂-Rezeptor-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 50 bis 500 nanomolar; einem Serotonin₃-Rezeptor-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 200 bis 2.000 nanomolar; einem Histamin₁-Rezeptor-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 50 bis 500 nanomolar; einem Serotonin-Rezeptor-Agonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 10 bis 200 nanomolar; einem Cyclooxygenase-Inhibitor, eingeschlossen in einer Konzentration von 800 bis 5.000 nanomolar, einem Neurokinin₁-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 10 bis 50% nanomolar; einem Neurokinin₂-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 10 bis 500 nanomolar; einem Purinoceptor-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 10.000 bis 100.000 nanomolar; einem ATP-sensitiven Kaliumkanal-Öffner, eingeschlossen in einer Konzentration von 100 bis 1.000 nanomolar und einem Kallikrein-Inhibitor, eingeschlossen in einer Konzentration von 50 bis 500 nanomolar.

17. Eine Verwendung gemäß dem vorangehenden Anspruch, wobei ein Serotonin_{1A,1B,1D,1E} oder _{1F}-Rezeptor-Agonist in einer Konzentration von 10–200 nM vorliegt.

18. Eine Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der Anwendungsschritt so ist, dass er die Spülung zumindest eines Teiles des Harntraktes während eines urologischen Eingriffes umfasst und die Spüllösung des Medikamentes mindestens einen ausgewählten krampflösenden Wirkstoff und mindestens einen ausgewählten Schmerz/Entzündung hemmenden Wirkstoff beinhaltet, wobei die ausgewählten Wirkstoffe ausgewählt werden aus: einem Serotonin₂-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 1 bis 100 nanomolar; einem Histamin₁-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 50 bis 500 nanomolar; einem Cyclooxygenase-Inhibitor, eingeschlossen in einer Konzentration von 800 bis 5.000 nanomolar; einem Neurokinin₂-Rezeptor-Subtyp-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 10 bis 500 nanomolar; einem Purinoceptor-Antagonisten, eingeschlossen in einer Konzentration von 10.000 bis 100.000 nanomolar; einem ATP-sensitiven Kaliumkanal-Öffner, eingeschlossen in einer Konzentration von 100 bis 1.000 nanomolar; einem Kallikrein-Inhibitor, eingeschlossen in einer Konzentration von 50 bis 500 nanomolar und einem Stickoxid-Donator, eingeschlossen in einer Konzentration von 100 bis 1000 nanomolar.

19. Eine Verwendung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei ein Kalziumkanal-Antagonist in einer Konzentration von 100–5000 nM vorliegt.

20. Eine Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Lösung einen Kalziumkanal-Antagonisten in einer Konzentration von nicht mehr als 100.000 nanomolar, einen Serotonin-Rezeptor-Antagonisten oder einen ATP-sensitiven Kaliumkanal-Agonisten einschließt.

21. Die Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung eine Vielzahl von Wirkstoffen, die aus krampflösenden Wirkstoffen ausgewählt werden, umfasst.

22. Eine Lösung für die perioperativen Inhibition von Schmerz und Entzündung und/oder Spasmus für die Verwendung während des Eingriffes bei der lokalen Anwendung an einer Wunde während eines arthroskopischen, urologischen, oralen/dentalen, allgemein chirurgischen, offenen chirurgischen oder Körperhöhlen-Eingriffes, umfassend eine Lösung aus einer Vielzahl von Schmerz/Entzündung hemmenden und/oder krampflösenden Wirkstoffen in einem physiologischen flüssigen Spülungsträger, wobei die Vielzahl der Wirkstoffe aus einer Vielzahl von Wirkstoffklassen ausgewählt wird, die durch verschiedene molekulare Mechanismen auf verschiedene molekulare Ziele, die Schmerz und Entzündung und/oder Spasmus vermitteln, wirken, und die Wirkstoffe kollektiv wirksam bei der Inhibition von Schmerz und Entzündung und/oder Krampf an der Wunde sind, wobei jeder Wirkstoff in einer Konzentration für die lokale perioperative Abgabe durch Spülung der Wunde während des Eingriffes enthalten ist, die relativ zu der Konzentration von jedem Wirkstoff, die systemisch

gegeben würde, um den gleichen therapeutischen Effekt an der Wunde zu erzielen, niedriger ist.

23. Eine Lösung gemäß Anspruch 22, wobei die Lösung so ist, wie in einem der Ansprüche 2 bis 21 definiert.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

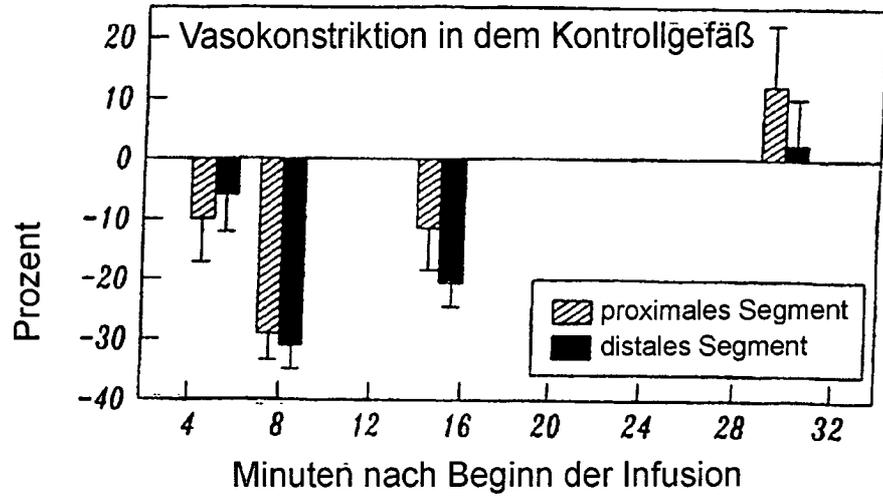


Fig. 1

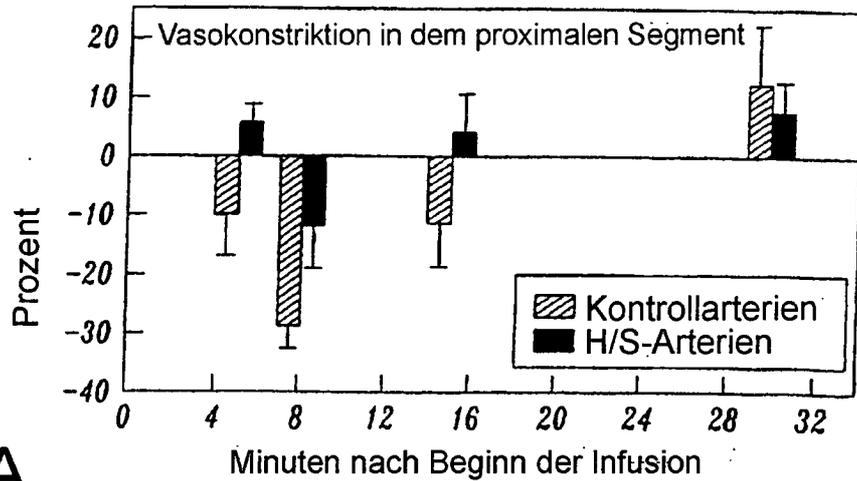


Fig. 2A

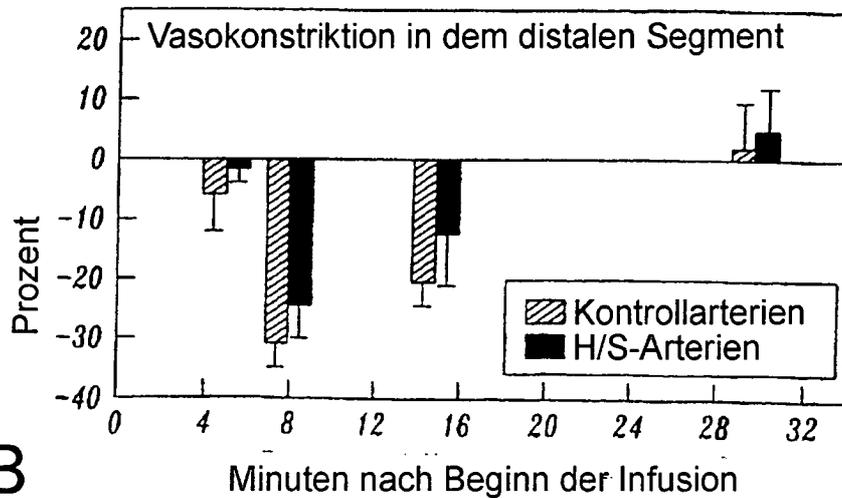


Fig. 2B

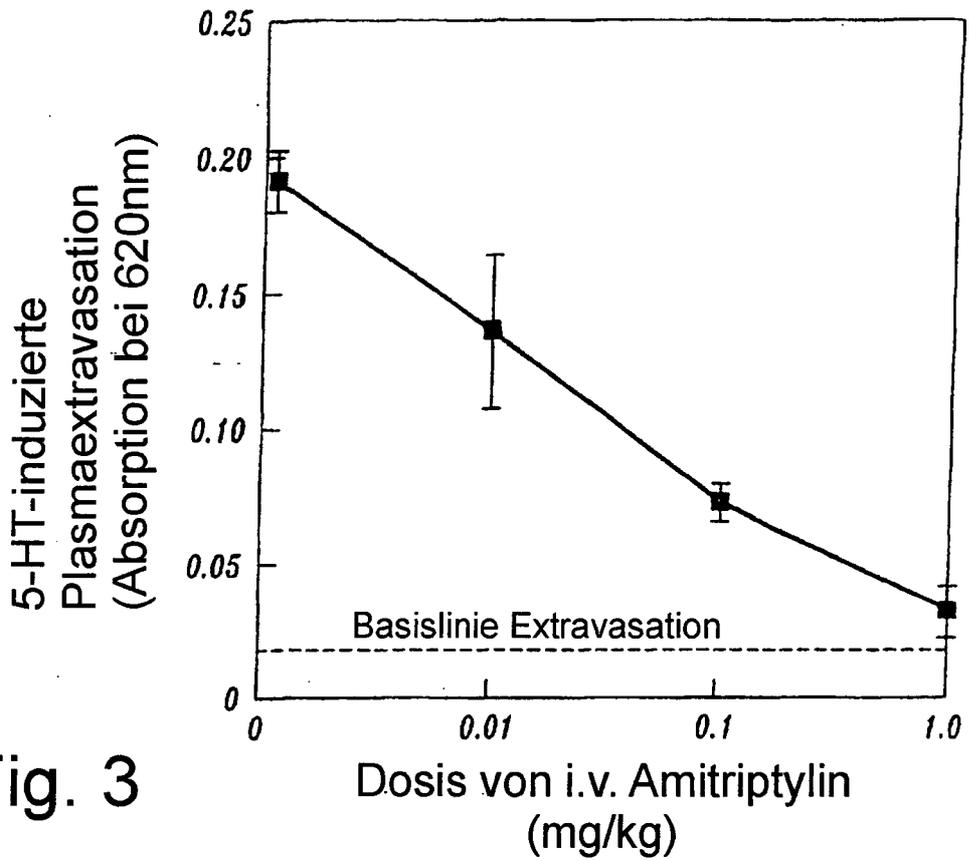


Fig. 3

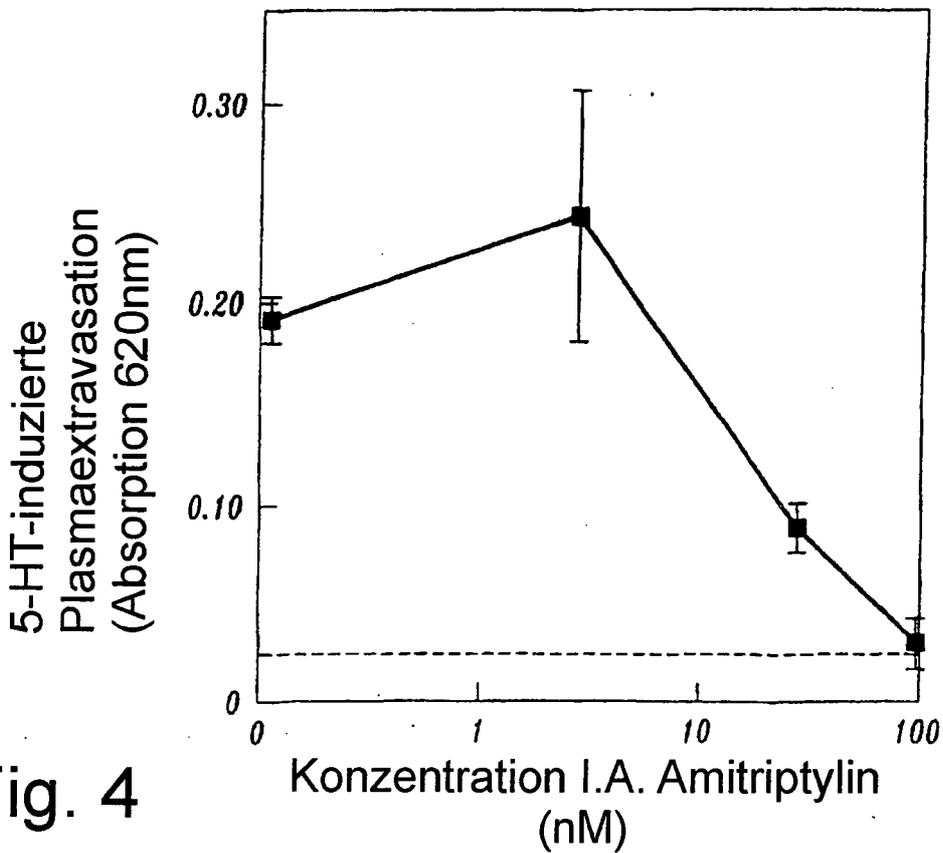


Fig. 4