

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. März 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/022602 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C08B 30/20**, (74) Anwalt: ACKERMANN, Joachim; Postfach 11 13 26, 60048 Frankfurt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008411 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 30. Juli 2003 (30.07.2003) (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 37 442.2 16. August 2002 (16.08.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, 61352 Bad Homburg (DE).
- (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HENNING, Klaus [DE/DE]; Landrat-Beckmann Strasse 21, 61250 Usingen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** HIGHLY BRANCHED, UNSUBSTITUTED OR LOW-SUBSTITUTED STARCH PRODUCTS, DIALYSIS SOLUTION AND PLASMA EXPANDER CONTAINING THE SAME, AND THE USE THEREOF

(54) **Bezeichnung:** HOCHVERZWEIGTE, NICHT ODER NIEDRIG SUBSTITUIERTE STÄRKEPRODUKTE, DIALYSELÖSUNG UND PLASMAEXPANDER ENTHALTEND DIESE UND DEREN VERWENDUNG

(57) **Abstract:** Known hydroxyethylated or hydroxypropylated types of starch for use as a colloid osmotic agent in peritoneal dialysis or as a volume substitute (plasma expander) are disadvantageous in that a complete break-down by amylase is not possible by the more or less intense substitution by hydroxyethyl groups or hydroxypropyl groups. As a consequence, residual fragments remain behind in the organism that are eliminated only very slowly or are stored in diverse organs/tissues, particularly when administered in a high and/or long-term dose. According to the invention, these disadvantageous properties can be avoided to the greatest possible extent by using a highly branched, unsubstituted or low-substituted starch product, i.e. using a starch having a significantly higher degree of branching than amylopecin or having the α -1,6 degree of branching of glycogen or even exceeding this and, if substituted, having a degree of substitution MS of no greater than 0.3.

(57) **Zusammenfassung:** Die bekannten hydroxyethylierten bzw. -propylierten Stärketypen zur Verwendung als kolloidosmotisches Agens in der Peritonealdialyse oder als Volumenersatzmittel (Plasmaexpander) weisen den Nachteil auf, dass durch die mehr oder weniger starke Substitution durch Hydroxyethyl- bzw. Hydroxypropylgruppen ein vollständiger Abbau durch Amylase nicht möglich ist. In Folge davon bleiben im Organismus Restfragmente zurück, welche nur sehr langsam eliminiert werden oder in diversen Organen/Geweben, insbesondere bei höherer und/oder längerfristiger Dosierung, gespeichert werden. Diese nachteiligen Eigenschaften lassen sich erfindungsgemäß mit einem hochverzweigten, nicht oder niedrig substituierten Stärkeprodukt, d.h. mit einer Stärke, die einen signifikant höheren Verzweigungsgrad als Amylopecin aufweist, bzw. über den α -1,6-Verzweigungsgrad von Glykogen verfügt bzw. diesen noch übertrifft und - falls substituiert - mit einem Substitutionsgrad MS von nur bis zu 0,3 weitestgehend vermeiden.

WO 2004/022602 A1

Beschreibung

Hochverzweigte, nicht oder niedrig substituierte Stärkeprodukte, Dialyselösung und Plasmaexpander enthaltend diese und deren Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft hochverzweigte, nicht oder niedrig substituierte Stärkeprodukte, die sich insbesondere für den Einsatz als kolloidosmotisches Agens in der Peritonealdialyse sowie als Volumenersatzmittel (Plasmaexpander) eignen.

Als osmotisches Agens in der Peritonealdialyse wurde bislang überwiegend Glucose eingesetzt. Diese hat sich insbesondere bei kurzzeitig intermittierender Anwendung (Verweilzeit ca. 2 bis 3 Stunden) bewährt, ist nicht giftig, verträgt sich gut mit den anderen Inhaltsstoffen der Dialyselösung und ist unter nicht alkalischen Bedingungen dampfsterilisierbar. Darüber hinaus ist Glucose relativ kostengünstig. Dennoch stellt Glucose kein ideales Agens dar, da es im Verlauf einer Peritonealdialyse zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen kann. So führen notwendigerweise unphysiologisch niedrige pH-Werte und hyperosmolare Lösungen zu Irritationen. Wegen schneller Reabsorption ins Blut stellen sich hohe Blutzucker- und Blutfettwerte ein. Daher lässt sich die Ultrafiltrationsleistung nur über relativ kurze Zeitspannen aufrechterhalten.

Außer der Vermeidung von Nebenwirkungen und einer zu hohen Belastung der Peritonealmembran (durch häufigen Wechsel der Dialyselösung nimmt das Risiko einer Peritonitis zu) war es gerade bei der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (nachstehend auch CAPD genannt) angezeigt, Glucose durch ein Agens zu ersetzen, welches eine längere Verweilzeit der Dialyselösung im Peritonealraum zulässt und damit die Belastung des Patienten reduziert. Man machte sich dabei die Erkenntnis zunutze, dass eine ausreichende Ultrafiltrationsleistung und Abreicherung („Clearance“) von Lösungen nicht allein durch Einstellen eines osmotischen Drucks erzielt wird, sondern auch durch den von

Makromolekülen hervorgerufenen sog. kolloidosmotischen Druck. Dadurch wurden Dialyselösungen auch im isoosmolaren bzw. hypoosmolaren Bereich anwendbar.

Hierzu werden u.a. Glucose-Polymere eingesetzt, welche mittels Hydrolyse nichtmodifizierter Kornstärke gewonnen werden und Molekulargewichte von ca. 20.000 aufweisen (Icodextrin).

Die Verweilzeiten solcher Dialyselösungen betragen etwa 8 bis 12 Stunden. Mittels aktiver Aufnahme über das lymphatische System werden zwar auch Makromoleküle reabsorbiert und sodann abgebaut, die Abbauprodukte in Form von Maltose und Glucose-Oligomeren werden jedoch als unkritisch angesehen.

Ein wesentlicher Nachteil solcher hydrolysierten Stärkefraktionen ist jedoch darin zu sehen, dass das Molekulargewicht limitiert wird durch die mit wachsendem Molekulargewicht abnehmende Wasserlöslichkeit und damit nicht im für die angestrebte Anwendung optimalen Bereich liegt. Ferner neigen gering verzweigte oder unverzweigte Stärkefragmente zur Retrogradation - allgemein bekannt für den Amyloseanteil von Stärke – und können zu unerwünschten Ausfällungen führen. Dies trifft umso mehr zu, wenn amylosereiche Stärken als Ausgangsbasis der Hydrolysate gewählt werden. Außerdem neigen maltodextrinähnliche Stärkeprodukte unter Autoklavierungsbedingungen zur Bildung von unerwünschten und u.U. schädlichen Nebenprodukten, wie Formaldehyd und Aldonsäuren.

Ein weiteres im Stand der Technik für die Ausbildung eines kolloidosmotischen Drucks prinzipiell einsetzbares Agens ist die als onkotisches Medium wirksame Hydroxyethylstärke (HES).

HES stellt das derzeit modernste und am weitesten verbreitete Volumenersatzmittel dar. Neben unterschiedlichen Zusammensetzungen des Fertigproduktes wird der Wirkstoff in verschiedenen Varianten eingesetzt, welche sich durch ihr Molekulargewicht sowie durch Substitutionsgrad und -muster unterscheiden.

Hydroxyethylstärken zeichnen sich grundsätzlich gegenüber anderen Volumenersatzmitteln, wie Gelatine, Dextranen oder künstlichen Kolloiden, durch eine hohe Verträglichkeit aus, die darauf beruht, dass als Ausgangsmaterial für HES Wachsmaisstärke dient, ein spezieller Stärketypr, der zu über 98% aus Amylopektin besteht, das in seinem chemischen Aufbau Ähnlichkeit mit dem körpereigenen Reservestoff Glykogen aufweist. Die restlichen ca. 2% bestehen aus wenig bzw. kaum verzweigter Amylose.

Wie Glykogen ist Amylopektin aus Glucoseeinheiten aufgebaut, welche im Grundgerüst über α -1,4-Verknüpfungen und an den Verzweigungsstellen über α -1,6-Verknüpfungen miteinander verbunden sind. Amylopektin mit ca. 5% α -1,6-Verknüpfungen (an etwa jeder 20. Glucoseeinheit) ist jedoch noch deutlich weniger verzweigt als Glykogen mit 10 bis 16% α -1,6-Verknüpfungen (jede 6. bis 10. Glucoseeinheit). Amylopektin ist nicht wasserlöslich. Wäre es dies, würde es durch körpereigene Amylasen rasch abgebaut werden und wirkungslos bleiben. Durch beispielsweise mit Ethylenoxid oder Propylenoxid erfolgte Veretherung wird das Amylopektin wasserlöslich, wobei zusätzlich - in Abhängigkeit vom Substitutionsgrad (Veretherungsgrad) - der Abbau durch Amylase verlangsamt wird, was dann zusammen mit dem eingestellten Molekulargewicht die erwünschte Wirkungsdauer im Einsatz z.B. als Volumenersatzmittel von HES bestimmt.

Ein gravierender Nachteil aller bekannten hydroxyethylierten bzw. -hydroxypropylierten Stärketypen ist also darin zu sehen, dass durch die mehr oder weniger starke Substitution durch Hydroxyethyl- bzw. Hydroxypropylgruppen ein vollständiger Abbau durch Amylase erschwert wird oder nicht möglich ist. In Folge davon bleiben im Organismus Restfragmente zurück, welche nur sehr langsam eliminiert werden oder in diversen Organen/Geweben, wie z.B. Milz, Leber und Lunge gespeichert werden. Dies kann sich besonders kritisch bei höherer und/oder längerfristiger Dosierung auswirken. Es wird vermutet, dass die bekannten Nebenwirkungen, wie Flankenschmerz oder Juckreiz, darauf zurückzuführen sind. Untersuchungen mit HES-Typen im Molekulargewichtsbereich von 40.000 bis 450.000 und Substitutionsgraden von 0,5 und 0,7 zum Einsatz in der Peritonealdialyse ergaben, dass reabsorbierbare HES und Bruchstücke davon in Milz,

Lunge und Leber gespeichert werden, so dass der Einsatz von HES als kolloidosmotisches Agens als nicht unproblematisch einzustufen ist. Diese unerwünschte Speicherung von HES ist darauf zurückzuführen, dass auf Grund der hohen Substitution kein vollständiger Abbau von HES durch die körpereigene Amylase gewährleistet ist.

Eine Verbesserung hinsichtlich des Speicherproblems brachte ein HES-Typ der Spezifikation 130/0,4, dessen Substitutionsmuster durch ein spezielles Herstellungsverfahren so optimiert werden konnte, dass der für den Angriff von Amylase relevante Anteil an Hydroxyethyl-Seitengruppen beibehalten, gleichzeitig jedoch der Gesamtsubstitutionsgrad erniedrigt wurde.

Die Speicherung von HES-Restfragmenten in Organen/Geweben liess sich damit zwar deutlich reduzieren, konnte jedoch nicht vollständig unterdrückt werden.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zu Grunde, ein Agens zur Verfügung zu stellen, welches über die vorteilhaften Eigenschaften der im Stand der Technik bekannten Hydroxyethyl- bzw. Hydroxypropylstärken verfügt, daneben jedoch die nachteiligen Eigenschaften der Speicherung von Restfragmenten in Organen und Geweben nicht mehr aufweist.

Es wurde gefunden, dass die Aufgabe mit einem hochverzweigten, nicht oder niedrig substituierten Stärkeprodukt gelöst werden kann, d.h. mit einer Stärke, die einen signifikant höheren Verzweigungsgrad als Amylopektin aufweist bzw. über den α -1,6-Verzweigungsgrad von Glykogen verfügt bzw. diesen noch übertrifft und – falls substituiert – einen Substitutionsgrad MS von nur bis zu 0,3, vorzugsweise von 0,05 bis 0,3 aufweist.

Unter dem Begriff MS (molare Substitution) wird die durchschnittliche Anzahl der Hydroxyethyl- bzw. Hydroxypropylgruppen pro Anhydrogluoseeinheit verstanden. Die MS wird üblicherweise ermittelt über die Bestimmung des Gehaltes an Hydroxyethyl- bzw. Hydroxypropylgruppen einer Probe und der rechnerischen

Umlegung auf die darin enthaltenen Anydroglucoseeinheiten. Die MS kann auch gaschromatographisch bestimmt werden.

Der Verzweigungsgrad kann über eine gaschromatographische Methylierungsanalyse als Mol% der α -1,4,6-glykosidisch verknüpften Anhydroglucosen im Polymer bestimmt werden. Bei dem Verzweigungsgrad handelt es sich in jedem Falle um einen Mittelwert, da die erfindungsgemäßen Stärkeprodukte polydisperse Verbindungen sind.

Die Glukoseeinheiten in Stärke und Glycogen bzw. im erfindungsgemäßen Produkt sind über α -1,4 und α -1,6-Bindungen verknüpft. Unter dem Verzweigungsgrad versteht man den Anteil der α -1,4,6-verknüpften Glucoseeinheiten in mol% der Gesamtheit aller Anhydroglucosen.

Das C_2/C_6 -Verhältnis drückt das Verhältnis oder Substitution an C-2 zu der an C-6 aus.

Die erfindungsgemäßen Stärkeprodukte weisen einen Verzweigungsgrad von 8% bis zu 20 % auf, was man durch einen Transglucosidierungsschritt mit Hilfe von Verzweigungsenzymen erreichen kann. Als Startmaterial hierzu kann im Prinzip jede Stärke herangezogen werden, bevorzugt jedoch Wachsstärken mit einem hohen Anteil an Amylopektin bzw. die Amylopektinfraktion selbst. Der für den erfindungsgemäßen Einsatz erforderliche Verzweigungsgrad der Stärkeprodukte liegt im Bereich von 8 % bis 20 %, ausgedrückt als mol-% der Anhydroglukosen. Dies bedeutet, dass die im Sinne der Erfindung nützlichen Stärkeprodukte im Mittel alle 12,5 bis 5 Glukoseeinheiten eine α -1,6-Bindung und damit einen Verzweigungspunkt aufweisen.

Bevorzugt werden Stärkeprodukte mit einem Verzweigungsgrad von mehr als 10% bis 20% und insbesondere von 11 bis 18%. Je höher der Verzweigungsgrad desto höher ist die Löslichkeit der erfindungsgemäßen Stärkeprodukte, sowie die biologische Verfügbarkeit dieser gelösten Stärkeprodukte im Körper.

Besonders bevorzugt sind nicht modifizierte Stärkeprodukte mit einem Verzweigungsgrad von mehr als 10%, insbesondere von 11% bis 18%.

Die erfindungsgemäßen Stärkeprodukte können durch gezielten enzymatischen Aufbau mittels sogenannter Verzweigungs- oder Transfer-Enzyme gegebenenfalls gefolgt von einer teilweisen Derivatisierung freier Hydroxylgruppen mit Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylgruppen hergestellt werden. Anstelle davon kann eine hydroxyethylierte oder hydroxypropylierte Stärke durch enzymatischen Aufbau mittels sogenannter Verzweigungs- oder Transfer-Enzyme in ein erfindungsgemäßes Stärkeprodukt übergeführt werden. Die enzymatische Gewinnung verzweigter Stärkeprodukte aus Weizenstärke mit einem Verzweigungsgrad bis 10% ist an sich bekannt und beispielsweise in der WO-A-00/66,633 beschrieben. Geeignete Verzweigungs- oder Transfer-Enzyme und deren Gewinnung sind aus der WO-A-00/18,893, der US-A-4,454,161 der EP-A-418,945, der JP-A-2001/294,601 oder der US-A-2002/65,410 bekannt. Diese letztere Schrift beschreibt unmodifizierte Stärkeprodukte mit Verzweigungsgraden von mehr als 4 % bis zu über 10%.

Die Durchführung der enzymatischen Transglycosilierung kann in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Inkubation von Wachsmaisstärke mit den entsprechenden Enzymen unter schonenden Bedingungen bei pH-Werten zwischen 6 und 8 und Temperaturen zwischen 25 und 40 °C in wässriger Lösung erfolgen.

Wie bei den im Stand der Technik klinisch eingesetzten HES-Typen liegt das mittlere Molekulargewicht (M_w) – je nach Anwendung – vorzugsweise im Bereich von 10.000 bis 450.000 und gegebenenfalls das C_2/C_6 -Verhältnis im Bereich von 4 bis 20. Vorzugsweise werden für einen Einsatz in der CAPD Molekulargewichte im Bereich von 10.000 bis 200.000, insbesondere 20.000 bis 40.000 und für einen Einsatz als Plasmaexpander Molekulargewichte im Bereich von 40.000 bis 450.000 herangezogen.

Als Molekulargewicht M_w wird im Sinne dieser Beschreibung das Gewichtsmittel des Molekulargewichts verstanden. Dieses kann in an sich bekannter Weise durch

unterschiedliche Methoden bestimmt werden, z.B. durch Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) oder Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) in Verbindung mit Lichtstreuung und RI-Detektion ermittelt werden.

Bei substituierten Stärken liegt das bevorzugte C₂/C₆-Verhältnis im Bereich von 5 bis 9. Die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten, wie beispielsweise Aldonsäuren und Formaldehyd lässt sich durch dem Fachmann bekannte Verfahren zur Reduktion oder Oxidation der Aldehydgruppen am reduzierenden Ende vermeiden.

Durch den hohen Verzweigungsgrad der erfindungsgemäßen Stärkeprodukte wird deren Wasserlöslichkeit so erhöht, dass auf eine Hydroxyethyl- bzw. Hydroxypropylsubstitution ganz oder weitgehend verzichtet werden kann, um das Stärkeprodukt in Lösung zu halten.

Ein großer Vorteil besteht dadurch besonders darin, dass das mittlere Molekulargewicht in geeigneter Weise über die Durchlässigkeitsgrenze des Peritoneums angehoben werden kann. Als Kenngröße kann hierzu auch der GPC-Wert der sogenannten Bodenfraktion BF90% (Molekulargewicht bei 90% der Peakfläche als Maß des Anteils kleinerer Molekülfraktionen) dienen. Durch entsprechendes Anheben des Molekulargewichtes kann eine höhere UF-Leistung erzielt werden bei gleichzeitig drastisch reduzierter Resorption über die Peritonealmembran. Gleichzeitig treten wegen fehlender bzw. der nur geringen Substitution durch Hydroxyethyl- bzw. Hydroxypropylgruppen durch den Abbau durch körpereigene Amylase erzeugte höhermolekulare Restfragmente, die durch Amylase nicht mehr weiter abbaubar sind und in Organen oder Geweben gespeichert werden, nicht mehr bzw. nur noch in geringfügigem Umfang auf. Darüber hinaus sind wegen der hohen physiologischen Ähnlichkeit mit dem körpereigenen Glykogen im Vergleich mit HES-Typen im Stand der Technik keine bzw. wesentlich weniger Nebenwirkungen zu erwarten. Zusätzlich wird die Möglichkeit zur Retrogradation und damit verbundene Ausfällungen vermieden, da diese nur an wenig oder unverzweigten amyloseähnlichen Strukturbestandteilen, die nicht oder nur sehr schwach substituiert sind, zu beobachten waren.

Ausgehend von geeigneter hochverzweigter Stärke lässt sich nach an sich im Stand der Technik bekannten Verfahren mit minimalem Aufwand ein für die Peritonealdialyse geeignetes kolloidosmotisches Agens herstellen, welches sich problemlos auf ebenfalls bekannte Weise mit diversen Elektrolyten, Aminosäuren, Lactat, Acetat, Bicarbonat u.ä. sowie mit anderen osmotisch wirksamen Agentien, wie z.B. Glucose, kombinieren lässt. Ebenso lässt sich durch geeignete Wahl des Molekulargewichts ein Produkt zur Anwendung als Volumenersatzmittel erhalten, dessen Volumenwirkung durch die räumliche Aufweitung eines derart hochverzweigten Stärkeprodukts noch zusätzlich begünstigt wird. Darüber hinaus lässt sich durch die Wahl der Molekulargewichtsverteilung die Verweilzeit im Körper einstellen.

Die erfindungsgemäßen Produkte zeichnen sich dadurch aus, dass sie über die im Stand der Technik bekannten Vorteile von in der Volumentherapie eingesetzten Hydroxyethylstärken verfügen, deren typische Nachteile jedoch nicht mehr aufweisen. Damit werden sie insbesondere für die Anwendung in der Peritonealdialyse hochinteressant. Ihre Vorteile zeigen sich besonders vorteilhaft in Anwendungsbereichen, wo Volumenersatzmittel in kurzer Zeit in größeren Mengen oder, wie z.B. bei einem Hörsturz, über längere Zeiträume intravenös appliziert werden müssen. Denn während bei einer Anwendung in der Peritonealdialyse nur Fraktionen, die das Peritoneum passieren können oder auf lymphatischem Weg aufgenommen werden, ins Blut gelangen können, wird HES in der Volumentherapie direkt in die Blutbahn gegeben. Während beispielsweise für eine HES der Spezifikation 130/0,4 die Obergrenze für eine Verabreichung derzeit bei 3 g pro kg Körpergewicht und Tag liegt, lassen sich von den erfindungsgemäßen Produkten größere Mengen problemlos applizieren.

Die erfindungsgemäßen Produkte zeichnen sich darüber hinaus dadurch aus, dass sie die Vorteile bekannter kolloid-osmotisch wirkender Agentien für die Peritonealdialyse zeigen, ohne die Nachteile der Bildung schädlicher Nebenprodukte bzw. der Tendenz zur Retrogradation aufzuweisen.

Die erfindungsgemäßen Produkte können durch Modifizierung des mittleren Molekulargewichts sowohl in der Volumentherapie als auch in der Peritonealdialyse Einsatz finden.

Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls Dialyselösungen enthaltend Wasser, die erfindungsgemäßen Stärkeprodukte und weitere für Dialyselösungen übliche Zusätze. Bei letzteren handelt es sich beispielsweise um Elektrolyte, Aminosäuren, Lactat, Acetat oder Bicarbonat, sowie um andere osmotisch wirksamen Agenzien, wie z.B. Glucose.

In den erfindungsgemäßen Dialyselösungen liegt das erfindungsgemäße Stärkeprodukt üblicherweise in einer Konzentration von 2 bis 10, vorzugsweise 4 bis 7,5 Gew. %, bezogen auf die Dialyselösung, vor.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Volumenersatzmittel (Plasmaexpander) enthaltend Wasser, die erfindungsgemäßen Stärkeprodukte und weitere für Plasmaexpander übliche Zusätze. Bei letzteren handelt es sich beispielsweise um Natriumchlorid zur Erzeugung einer physiologisch verträglichen Infusionslösung.

In den erfindungsgemäßen Plasmaexpandern liegt das erfindungsgemäße Stärkeprodukt üblicherweise in einer Konzentration von 2 bis 12, vorzugsweise 4 bis 10 Gew.%, bezogen auf den Plasmaexpander, vor.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Stärkeprodukte in der Dialyse, vorzugsweise in der Peritonealdialyse.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Stärkeprodukte als Plasmaexpander.

Die Leistungsfähigkeit des erfindungsgemäßen Stärkeprodukts wird nun an Hand des folgenden Beispiels näher erläutert.

Beispiel:**Untersuchung zur Gewebespeicherung nach wiederholter Verabreichung**

An 48 weiblichen Ratten wurde eine kontrollierte Studie durchgeführt. Nach täglicher Infusion eines ¹⁴ C-markierten erfindungsgemäßen Stärkeprodukts (mittleres Molekulargewicht Mw 25.500 Da; molare Substitution 0,15; Verzweigungsgrad 12,4 mol-%) bzw. ¹⁴ C-markierter HES 130/0,4 (mittleres Molekulargewicht 135.600; molare Substitution 0,41; Verzweigungsgrad 6,29 mol-%; jeweils 1g pro kg Körpergewicht) an 24 aufeinanderfolgenden Tagen wurden 2, 10, 22 und 46 Tage nach der letzten Verabreichung Leber, Lunge, Milz und Niere auf Gewebespeicherungen untersucht. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurde gegenüber HES 130/0,4 eine signifikant niedrigere Speicherung des erfindungsgemäßen Produkts ($P < 0,01$) in allen untersuchten Geweben erhalten. Diese Ergebnisse belegen klar, dass das erfindungsgemäße Produkt gegenüber dem Vergleichsprodukt zu einer deutlich reduzierten Gewebespeicherung führt.

Gemessene Radioaktivität in den untersuchten Geweben (in % der verabreichten Gesamtaktivität)

Gewebe	Stärke- produkt	HES 130/0,4	Stärke- produkt 130/0,4	HES 130/0,4	Stärke- produkt 130/0,4	HES 130/0,4	Stärke- produkt 130/0,4	HES 130/0,4
Leber	0,20	1,30	0,06	0,31	0,02	0,20	0,01	0,06
Milz	0,01	0,06	0,01	0,04	0,00	0,02	0,00	0,02
Lunge	0,02	0,08	0,01	0,04	0,01	0,03	0,00	0,03
Niere	0,02	0,13	0,01	0,05	0,00	0,01	0,00	0,01

Patentansprüche

1. Modifiziertes, unsubstituiertes oder hydroxyethyl- oder hydroxypropyl-substituiertes Stärkeprodukt zum klinischen Einsatz dadurch gekennzeichnet, dass das hydroxyethyl- oder hydroxypropyl-substituierte Stärkeprodukt einen Verzweigungsgrad im Bereich von 8 bis 20 mol-% und einen Substitutionsgrad MS von bis zu 0,3 aufweist und dass das unsubstituierte Stärkeprodukt einen Verzweigungsgrad im Bereich von 11 bis 20 mol-%, aufweist.
5
2. Stärkeprodukt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es hydroxyethyl- oder hydroxypropyl-substituiert ist und einen Substitutionsgrad MS im Bereich von 0,05 bis 0,3 aufweist.
10
3. Stärkeprodukt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es ein mittleres Molekulargewicht (M_w) im Bereich von 10.000 bis 450.000 aufweist.
15
4. Stärkeprodukt nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es ein mittleres Molekulargewicht (M_w) im Bereich von 10.000 bis 40.000 aufweist.
20
5. Stärkeprodukt nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es ein mittleres Molekulargewicht (M_w) im Bereich von 40.000 bis 450.000 aufweist.
25
6. Stärkeprodukt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es hydroxyethyl- oder hydroxypropyl-substituiert ist und dass das C_2/C_6 -Verhältnis im Bereich von 4 bis 20 liegt.
30
7. Stärkeprodukt nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das C_2/C_6 -Verhältnis im Bereich von 5 bis 9 liegt.

8. Stärkeprodukt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es hydroxyethylierte Stärke ist.
9. Stärkeprodukt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass seine 5 reduzierenden Enden mittels Oxidation oder Reduktion inaktiviert sind.
10. Dialyselösung enthaltend Wasser, ein modifiziertes, unsubstituiertes oder hydroxyethyl- oder hydroxypropyl-substituiertes Stärkeprodukt, das einen Verzweigungsgrad im Bereich von 8 bis 20 mol-%, sowie im Falle der 10 Substitution einen Substitutionsgrad MS von bis zu 0,3 aufweist sowie übliche Zusätze.
11. Plasmaexpander enthaltend Wasser, ein modifiziertes, unsubstituiertes oder hydroxyethyl- oder hydroxypropyl-substituiertes Stärkeprodukt, das 15 einen Verzweigungsgrad im Bereich von 8 bis 20 mol-%, sowie im Falle der Substitution einen Substitutionsgrad MS von bis zu 0,3 aufweist sowie übliche Zusätze.
12. Verwendung eines modifizierten, unsubstituierten oder hydroxyethyl- oder 20 hydroxypropyl-substituierten Stärkeprodukts, das einen Verzweigungsgrad im Bereich von 8 bis 20 mol-%, sowie im Falle der Substitution einen Substitutionsgrad MS von bis zu 0,3 aufweist als kolloid-osmotisches Agens in der Dialyse, insbesondere in der Peritonealdialyse.
- 25 13. Verwendung eines modifizierten, unsubstituierten oder hydroxyethyl- oder hydroxypropyl-substituierten Stärkeprodukts, das einen Verzweigungsgrad im Bereich von 8 bis 20 mol-%, sowie im Falle der Substitution einen Substitutionsgrad MS von bis zu 0,3 aufweist als Plasmaexpander.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/08411A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C08B30/20 C08B35/04 A61K47/36 A61K9/00 A61M1/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03 018639 A (SOMMERMAYER KLAUS ; SUPRAMOL PARENTERAL COLLOIDS G (DE)) 6 March 2003 (2003-03-06) page 3, line 8 - line 19 page 4, line 15 - line 18 page 5, line 14 -page 6, line 19 page 7, line 19 -page 9, line 9 -----	1-3, 5, 6, 8, 11, 13
A	EP 0 402 724 A (FRESENIUS AG) 19 December 1990 (1990-12-19) page 3, line 45 -page 4, line 9 page 4, line 36 - line 37 page 5, line 3 - line 4 -----	1-3, 5, 6, 8, 10-13
A	EP 1 075 839 A (SUEDZUCKER AG) 14 February 2001 (2001-02-14) page 4, line 32 - line 39 claims 1, 6, 7, 10, 11 -----	1-13
-/-		

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

5 November 2003

14/11/2003

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08411

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 66633 A (BACKER DANIEL ;COMINI SERGE (FR); FLECHE GUY (FR); LOOTEN PHILIPPE) 9 November 2000 (2000-11-09) cited in the application page 7, line 27 - line 32 page 13, line 21 -page 15, line 12 page 17 -page 19; examples 1,2 page 22 -page 23; example 4 claims ---	1,10-13
A	EP 0 602 585 A (FRESENIUS AG) 22 June 1994 (1994-06-22) page 2, line 46 - line 51 example 1 claims ---	1-8,10, 12
A	GB 2 342 656 A (ML LAB PLC ;N M ROTHSCHILDS & SONS LIMITED (GB)) 19 April 2000 (2000-04-19) page 1, line 20 - line 25 claims ---	1,4,10, 12
A	WO 00 33851 A (BAXTER INT) 15 June 2000 (2000-06-15) page 4, line 2 -page 11, line 12 ---	1,9,10, 12
A	US 2002/065410 A1 (ANTRIM RICHARD L) 30 May 2002 (2002-05-30) cited in the application page 1, paragraphs 9,10 column 2, paragraphs 12-16 ---	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08411

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03018639	A	06-03-2003		DE 10235954 A1 WO 03018639 A1		06-03-2003 06-03-2003
EP 0402724	A	19-12-1990		DE 3919729 A1 AT 134196 T DE 59010127 D1 EP 0402724 A1 ES 2082800 T3 GR 3019382 T3 JP 3026701 A LU 90636 A9 US 5218108 A		20-12-1990 15-02-1996 28-03-1996 19-12-1990 01-04-1996 30-06-1996 05-02-1991 15-12-2000 08-06-1993
EP 1075839	A	14-02-2001		AT 409928 B AT 137499 A EP 1075839 A1		27-12-2002 15-05-2002 14-02-2001
WO 0066633	A	09-11-2000		FR 2792941 A1 AU 4305200 A CA 2371185 A1 CN 1349544 T EP 1177216 A1 WO 0066633 A1 JP 2002543248 T NO 20015224 A		03-11-2000 17-11-2000 09-11-2000 15-05-2002 06-02-2002 09-11-2000 17-12-2002 25-10-2001
EP 0602585	A	22-06-1994		DE 4242926 A1 AU 664927 B2 AU 5202293 A DE 59304193 D1 EP 0602585 A2 ES 2093907 T3 JP 2540101 B2 JP 7025788 A US 6284140 B1		23-06-1994 07-12-1995 30-06-1994 21-11-1996 22-06-1994 01-01-1997 02-10-1996 27-01-1995 04-09-2001
GB 2342656	A	19-04-2000		NONE		
WO 0033851	A	15-06-2000		AU 762933 B2 AU 1738400 A BR 9909095 A CA 2319561 A1 CN 1290170 T EP 1051183 A1 JP 2002531226 T WO 0033851 A1 US 2001044424 A1		10-07-2003 26-06-2000 05-12-2000 15-06-2000 04-04-2001 15-11-2000 24-09-2002 15-06-2000 22-11-2001
US 2002065410	A1	30-05-2002	US	2003005922 A1		09-01-2003

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08411

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C08B30/20 C08B35/04 A61K47/36 A61K9/00 A61M1/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C08B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 03 018639 A (SOMMERMAYER KLAUS ; SUPRAMOL PARENTERAL COLLOIDS G (DE)) 6. März 2003 (2003-03-06) Seite 3, Zeile 8 - Zeile 19 Seite 4, Zeile 15 - Zeile 18 Seite 5, Zeile 14 -Seite 6, Zeile 19 Seite 7, Zeile 19 -Seite 9, Zeile 9 ---	1-3, 5, 6, 8, 11, 13
A	EP 0 402 724 A (FRESENIUS AG) 19. Dezember 1990 (1990-12-19) Seite 3, Zeile 45 -Seite 4, Zeile 9 Seite 4, Zeile 36 - Zeile 37 Seite 5, Zeile 3 - Zeile 4 ---	1-3, 5, 6, 8, 10-13
A	EP 1 075 839 A (SUEDZUCKER AG) 14. Februar 2001 (2001-02-14) Seite 4, Zeile 32 - Zeile 39 Ansprüche 1,6,7,10,11 ---	1-13
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

5. November 2003

14/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Mazet, J-F

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08411

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 66633 A (BACKER DANIEL ; COMINI SERGE (FR); FLECHE GUY (FR); LOOTEN PHILIPPE) 9. November 2000 (2000-11-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 27 – Zeile 32 Seite 13, Zeile 21 – Seite 15, Zeile 12 Seite 17 – Seite 19; Beispiele 1,2 Seite 22 – Seite 23; Beispiel 4 Ansprüche ---	1,10-13
A	EP 0 602 585 A (FRESENIUS AG) 22. Juni 1994 (1994-06-22) Seite 2, Zeile 46 – Zeile 51 Beispiel 1 Ansprüche ---	1-8,10, 12
A	GB 2 342 656 A (ML LAB PLC ; N M ROTHSCHILDS & SONS LIMITED (GB)) 19. April 2000 (2000-04-19) Seite 1, Zeile 20 – Zeile 25 Ansprüche ---	1,4,10, 12
A	WO 00 33851 A (BAXTER INT) 15. Juni 2000 (2000-06-15) Seite 4, Zeile 2 – Seite 11, Zeile 12 ---	1,9,10, 12
A	US 2002/065410 A1 (ANTRIM RICHARD L) 30. Mai 2002 (2002-05-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Absätze 9,10 Spalte 2, Absätze 12-16 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/08411

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03018639	A	06-03-2003	DE WO	10235954 A1 03018639 A1	06-03-2003 06-03-2003
EP 0402724	A	19-12-1990	DE AT DE EP ES GR JP LU US	3919729 A1 134196 T 59010127 D1 0402724 A1 2082800 T3 3019382 T3 3026701 A 90636 A9 5218108 A	20-12-1990 15-02-1996 28-03-1996 19-12-1990 01-04-1996 30-06-1996 05-02-1991 15-12-2000 08-06-1993
EP 1075839	A	14-02-2001	AT AT EP	409928 B 137499 A 1075839 A1	27-12-2002 15-05-2002 14-02-2001
WO 0066633	A	09-11-2000	FR AU CA CN EP WO JP NO	2792941 A1 4305200 A 2371185 A1 1349544 T 1177216 A1 0066633 A1 2002543248 T 20015224 A	03-11-2000 17-11-2000 09-11-2000 15-05-2002 06-02-2002 09-11-2000 17-12-2002 25-10-2001
EP 0602585	A	22-06-1994	DE AU AU DE EP ES JP JP US	4242926 A1 664927 B2 5202293 A 59304193 D1 0602585 A2 2093907 T3 2540101 B2 7025788 A 6284140 B1	23-06-1994 07-12-1995 30-06-1994 21-11-1996 22-06-1994 01-01-1997 02-10-1996 27-01-1995 04-09-2001
GB 2342656	A	19-04-2000	KEINE		
WO 0033851	A	15-06-2000	AU AU BR CA CN EP JP WO US	762933 B2 1738400 A 9909095 A 2319561 A1 1290170 T 1051183 A1 2002531226 T 0033851 A1 2001044424 A1	10-07-2003 26-06-2000 05-12-2000 15-06-2000 04-04-2001 15-11-2000 24-09-2002 15-06-2000 22-11-2001
US 2002065410	A1	30-05-2002	US	2003005922 A1	09-01-2003