



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 11 921 T2** 2006.07.20

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 248 636 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 11 921.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/00193**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 901 267.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/052866**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.01.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **26.07.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.10.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **13.07.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.07.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/715** (2006.01)

**A61K 48/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**0001352**      **21.01.2000**      **GB**

**0015035**      **21.06.2000**      **GB**

(73) Patentinhaber:

**Innovata PLC, Ruddington, Nottinghamshire, GB**

(74) Vertreter:

**Freischem, S., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 50667 Köln**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**CONROY, Susan, St. Albans, Herts AL1 3HW, GB**

(54) Bezeichnung: **DEXTRINHALTIGE ZUSAMMENSETZUNG ZUR VERMEIDUNG VON ADHÄSIONEN**

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

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Prävention von Adhäsionen und insbesondere von Adhäsionen, die in serösen Höhlen wie dem Peritoneum, dem Pericardium, der Pleura und Gelenkhöhlen wie Gelenken und Sehnen gebildet werden, wobei die Adhäsionen als Folge einer Entzündungsreaktion entstehen. Es wird hierin unten Bezug genommen auf die Prävention von Adhäsionen im Peritoneum, es sollte jedoch begreiflich sein, dass die vorliegende Erfindung Anwendbarkeit hat im Zusammenhang mit anderen serösen Höhlen sowohl bei Menschen als auch bei Tieren.

### Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Adhäsionen werden gewöhnlich als Reaktion auf mechanische/chirurgische Verletzung gebildet. Sie sind gut belegte post-chirurgische Ereignisse. Es ist bekannt, dass der Zustand verbessert wird, indem ein filmbildendes biokompatibles Agens in die Körperhöhle rund um den Bereich der Wunde eingeführt wird. Wir haben jedoch überraschenderweise gefunden, dass Adhäsionen auch bei Patienten auftreten können, die an Eierstockkrebs leiden, welche Chemotherapeutika über den IP-Weg erhalten. Mit anderen Worten ausgedrückt, werden die Adhäsionen nicht als Reaktion auf post-operative Ereignisse gebildet. Wir glauben, dass es eher die chemische Verletzung des Chemotherapeutikums selbst ist, als die mögliche mechanische Verletzung durch IP-Verabreichung, welche die Bildung von Adhäsionen bei diesen Patienten induziert. Wir glauben, dass diese unerwarteten Beobachtungen bei diesen Patienten auf einer Entzündungsreaktion auf die Arzneimittel beruhen, die sie erhalten. Die vorliegende Erfindung beabsichtigt eine Zusammensetzung bereitzustellen zur Verwendung bei der Prävention von Adhäsionen, die als Folge einer Entzündungsreaktion gebildet werden.

**[0003]** WO 99 58168 A offenbart Dextrin-Zusammensetzungen zur Behandlung oder Prävention von chirurgischen Adhäsionen.

**[0004]** Die Behandlung von Patienten mit Entzündung hat zwei Hauptziele; das erste ist es, den Schmerz zu lindern, der gewöhnlich der Behandlungsanlass ist, und das zweite ist es, den gewebsschädigenden Prozess zu reduzieren/zu stoppen. Die konventionelle Behandlung von akuter und/oder chronischer Entzündung ist die Verabreichung nicht-steroidaler Entzündungshemmer oder Glucocorticoide, jedoch kann die Verabreichung dieser Klassen von Pharmazeutika bei einigen Individuen unerwünschte Nebenwirkungen und sogar Abhängigkeit verursachen.

### Darstellung der Erfindung

**[0005]** Gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer Zusammensetzung bereitgestellt, die eine wässrige Dextrin-Zubereitung umfasst, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Adhäsionen, die als Folge einer Entzündungsreaktion auf ein Agens gebildet werden, das aus einem Chemotherapeutikum oder Genterapie-Mittel oder antibiotischem oder antiviralen Agens ausgewählt ist, das eine Entzündungsreaktion verursacht.

**[0006]** Die hierin vorgenommene Bezugnahme auf eine Entzündungsreaktion beabsichtigt chronische Entzündungszustände einzuschließen wie, und ohne Einschränkung auf, Adnexitis, Arthritis, chronische entzündliche Darmerkrankung, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Reizdarm-Syndrom und/oder akute Entzündungszustände wie jene, die durch Gewebsverletzungen induziert werden, wobei die Gewebsverletzung eine Folge einer chemischen Verletzung ist.

**[0007]** Der Begriff "Dextrin" bedeutet ein Glucosepolymer, welches bei der Hydrolyse von Stärke erzeugt wird und welches aus Glucose-Einheiten besteht, die miteinander hauptsächlich durch  $\alpha$ -1,4-Bindungen verknüpft sind. Gewöhnlich werden Dextrine durch die Hydrolyse von Stärke erzeugt, die aus verschiedenen Naturprodukten wie Weizen, Reis, Mais und Tapioka erhalten wird. Zusätzlich zu den  $\alpha$ -1,4-Bindungen kann ein Anteil von  $\alpha$ -1,6-Bindungen in einem speziellen Dextrin enthalten sein, wobei die Menge von dem Stärke-Ausgangsmaterial abhängt. Weil die Rate der biologischen Abbaubarkeit von  $\alpha$ -1,6-Bindungen gewöhnlich geringer ist als die für  $\alpha$ -1,4-Bindungen, ist es für viele Anwendungen bevorzugt, dass der Prozentsatz von  $\alpha$ -1,6-Bindungen weniger als 10% und stärker bevorzugt weniger als 5% ist.

**[0008]** Jedes Dextrin ist eine Mischung aus Polyglucose-Molekülen von unterschiedlicher Kettenlänge. Folglich kann keine einzelne Zahl das Molekulargewicht eines solchen Polymers angemessen charakterisieren. Dementsprechend werden verschiedene Mittelwerte verwendet, wobei die gängigsten die massengemittelte Molekülmasse (Mw) und das Molekulargewicht-Zahlenmittel (Mn) sind. Mw ist besonders empfindlich gegen-

über Änderungen im Hochmolekulargewichts-Gehalt eines Polymers, während Mn stark beeinflusst wird durch Änderungen im Niedrigmolekulargewichts-Gehalt des Polymers. Es ist bevorzugt, dass das Mn des Dextrins im Bereich von 1000 bis 30000 liegt und das Mw idealerweise im Bereich von 3000 bis 50000 liegt. Stärker bevorzugt ist Mn von 3000 bis 8000 und Mw von 5000 bis 50000.

**[0009]** Der Begriff "Polymerisationsgrad" (DP) kann auch in Verbindung mit Polymermischungen verwendet werden. Bei einem einzelnen Polymermolekül bedeutet DP die Anzahl von Polymer-Einheiten. Bei einer Mischung von Molekülen verschiedener DP korrespondieren massengemittelter DP und zahlengemittelter DP mit Mw und Mn. Zusätzlich kann DP auch verwendet werden, um ein Polymer unter Bezugnahme auf die Polymermischung zu charakterisieren, die einen bestimmten Prozentsatz Polymere besitzt mit DP größer als eine bestimmte Zahl oder kleiner als eine bestimmte Zahl.

**[0010]** Es ist bevorzugt, dass das Dextrin mehr als 15% Polymere mit DP größer als 12 und stärker bevorzugt mehr als 50 Polymere mit DP größer als 12 besitzt.

**[0011]** Das in der vorliegenden Erfindung verwendete Dextrin ist wasserlöslich oder bildet zumindest eine Suspension in Wasser oder eine Gel-Zubereitung. Das in dieser Erfindung verwendete Dextrin kann entweder als unsubstituiertes Dextrin vorliegen (wie es durch die Hydrolyse von Stärke erhalten wird) oder es kann durch eine oder mehrere verschiedene Gruppen substituiert sein. Die Substituenten können negativ geladene Gruppen, zum Beispiel Sulfatgruppen, neutrale Gruppen oder positiv geladene Gruppen, zum Beispiel quartäre Ammoniumgruppen, sein. In dem Fall, dass die Substituenten-Gruppe Sulfat ist, ist es bevorzugt, dass das sulfatierte Polysaccharid wenigstens eine Sulfatgruppe pro Saccharid-Einheit (Glucose) enthält.

**[0012]** Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Zusammensetzung bei der Prävention oder Reduktion des Auftretens von Adhäsionen bereit, die als Folge einer Entzündungsreaktion gebildet werden, im Gegensatz zu post-operativen Adhäsionen, wobei die Zusammensetzung eine wässrige Lösung oder Suspension oder Gel-Zubereitung des Polysaccharids Dextrin umfasst.

**[0013]** Dextrin ist ein geeignetes Material für die Herstellung einer Adhäsions-Präventions-Zusammensetzung weil es unter anderem nicht toxisch ist, preiswert ist und die Fähigkeit hat, Flüssigkeit in einer Körperhöhle zu halten. Es wird auch leicht im Körper metabolisiert.

**[0014]** In dem Fall, dass die Entzündungsreaktion eine Folge einer chemischen Verletzung ist, kann die für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignete Zusammensetzung in der Körperhöhle vor der Verabreichung des Chemotherapeutikums appliziert werden, alternativ kann sie gleichzeitig mit oder nach der Verabreichung des Chemotherapeutikums appliziert werden.

**[0015]** Bevorzugt wird die Zusammensetzung in der Art, wie es oben beschrieben wurde, mit einem oder mehr Agenzien co-verabreicht, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Chemotherapeutikum, einem Gentherapie-Mittel, einem antibiotischen oder antiviralen Agens oder irgendeinem anderen Agens, das eine Entzündungsreaktion verursacht.

**[0016]** Mit der hierin vorgenommene Bezugnahme auf ein Gentherapie-Mittel ist beabsichtigt einen viralen Vektor einzuschließen, wobei der Vektor ein Adenovirus, ein Retrovirus, ein Herpesvirus, ein Plasmid, ein Phage, ein Phagemid oder ein Liposom oder jedes andere Vehikel ist, in welches das Gentherapie-Produkt eingeführt wurde.

**[0017]** Bevorzugt belässt man die Zusammensetzung für ein Minimum von 2 bis 3 Tagen und insbesondere über die Periode, während der sich die Entzündungsreaktion auf einem Maximum befindet, in der Körperhöhle verbleiben. Stärker bevorzugt sollte die Zusammensetzung in der Körperhöhle für eine Periode von bis zu 7 bis 8 Tagen verbleiben.

**[0018]** Die Zusammensetzung muss in die Körperhöhle in einem Volumen appliziert werden, das groß genug ist um die Oberflächen voneinander getrennt zu halten und/oder die an der Entzündungsreaktion beteiligten chemotaktischen Signale/Zellen zu mildern. Für das Peritoneum sollte das Volumen bevorzugt im Bereich von 500–2000 ml und stärker bevorzugt von ungefähr 1000 ml–1500 ml liegen.

**[0019]** Die Zusammensetzung muss der geeigneten Körperhöhle oder dem Bereich in verschiedenen Konzentrationen appliziert werden, idealerweise über einen Konzentrationsbereich von 2,5–20% und noch idealer über einen Konzentrationsbereich von 3–5% und am idealsten mit ungefähr 4 Gewichts-%, wobei dieser Kon-

zentrationsbereich für eine spezifische Zeitspanne ausgewählt wird, und sogar noch idealer wird der Konzentrationsbereich über einen Zeitraum selektiv verändert.

**[0020]** Die für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignete Zusammensetzung sollte eine Dextrin-Konzentration einschließen, die derart ist, dass die Flüssigkeit über die Periode, für die sie in der Höhle bleibt, größtenteils an dem Ort verbleibt. Wenn eine Zusammensetzung 4 Gewichts-% Dextrin einschließt, dann könnte eine geeignete Verweilperiode für eine Infusion in der Größenordnung von 2 bis 3 Tagen sein. Eine hohe Konzentration sorgt dafür, dass das Eindringen von Flüssigkeit bewirkt wird. Eine zweite Infusion am Tag 3 kann die Gesamtverweildauer von 6 auf 7 Tage verlängern.

**[0021]** Alternativ kann eine Zusammensetzung, die eine Dextrin-Konzentration von 12 bis 15 Gewichtsprozent besitzt, in einem geringeren Volumen verwendet werden (vielleicht ungefähr 750 ml) und wird einem Eindringen von Flüssigkeit unterliegen. Jedoch könnte eine einzige Infusion ausreichend sein für die ganze Periode von 6 bis 7 Tagen.

**[0022]** Es wird verständlich sein, dass die Konzentration der Zusammensetzung, die Zeiteinteilung der Verabreichung und die Verweildauer variabel sind und gemäß den Anforderungen des Verwenders gewählt werden können. Wenn beispielsweise ein Chemotherapeutikum über einen Zeitraum von mehreren Wochen verabreicht werden musste, dann kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung für die gleiche oder verlängerte Dauer der Therapie gegeben werden und wenigstens bis die Entzündungsreaktion abgeklungen/beendet ist. Durch die Variationen eines Dosierungsregimes wird nicht beabsichtigt, den Umfang der Anmeldung einzuschränken.

**[0023]** Beim Vergleich von Dextrin mit Dextran besitzt Letzteres eine relativ schwache Biokompatibilität. Es neigt zu immunologischer Hypersensitivität aufgrund seiner Konzentration in den Lymphknoten und seinem Mangel an Metabolisierbarkeit. Bestenfalls wird eine Dextran-Lösung oder Suspension nicht so sehr die Trennung der Oberflächen bewirken und deshalb Adhäsionen verhindern, sondern schlicht als Gleitmittel wirken. Dextrin dient vorteilhafterweise als osmotisches Agens, welches das Volumen einer Lösung in der Peritonealhöhle erhalten kann. Die kontinuierliche Anwesenheit der Dextrin-Lösung innerhalb der Höhle dient dazu, Gewebe zu trennen, die anderenfalls miteinander verkleben können, zusätzlich zur Abschwächung der Entzündungsreaktion.

**[0024]** Die Zusammensetzung kann einen oder mehrere der Folgenden einschließen: ein geeignetes Schmiermittel, wie ein Phospholipid, einen Calciumbinder, wie EDTA oder Natriumcitrat, ein Hyaluronat, ein Prostacyclin oder eines seiner Analoga, ein Glycosaminoglycan, ein antibiotisches Agens oder ein Material/Agens, welches mit der Verhinderung einer Infektion oder dem Anstieg von Bakterien oder Antikörpern oder dergleichen in Zusammenhang steht.

**[0025]** Die Zusammensetzung kann auch ein fibrinolytisches Agens oder eines seiner Analoga, einen Entzündungshemmer oder eines seiner Analoga, Dextrinsulfat und/oder Methylenblau einschließen.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0026]** Die Erfindung wird nun nur beispielhaft unter Bezugnahme auf die folgenden Figuren und Tabellen beschrieben, worin:

**[0027]** Tabelle 1 Bewertungen der Adhäsion bei Adriamycin-Behandlungsgruppen zeigt, die unterschiedliche Konzentrationen von Icodextrin erhalten, im Vergleich zu Kontrollen; und

**[0028]** Tabelle 2 die Anzahl (%) jeder Bewertung bei Adriamycin-Behandlungsgruppen zeigt, die unterschiedlichen Konzentrationen von Icodextrin erhalten, im Vergleich zu Kontrollen.

**[0029]** Tabelle 3 Gesamt-Adhäsions-Bewertungen bei der Behandlungsgruppe zeigt, die kontinuierlich 0,77 U/ml Bleomycin in Anwesenheit von Ringers Laktatlösung (RLS) mittels Pumpe erhält.

**[0030]** Tabelle 4 Gesamt-Adhäsions-Bewertungen bei der Behandlungsgruppe zeigt, die kontinuierlich 0,77 U/ml Bleomycin in Anwesenheit von 4% Icodextrin mittels Pumpe erhält.

**[0031]** Tabelle 5 Gesamt-Adhäsions-Bewertungen bei der Behandlungsgruppe zeigt, die 0,77 U/Tier Bleomycin als Einzel-Bolus in 15 ml Ringers Laktatlösung (RLS) erhält.

**[0032]** Tabelle 6 Gesamt-Adhäsions-Bewertungen bei der Behandlungsgruppe zeigt, die 0,77 U/Tier Bleomycin als Einzel-Bolus in 15 ml 4% Icodextrin erhält.

**[0033]** Tabelle 7 Gesamt-Adhäsions-Bewertungen bei der Behandlungsgruppe zeigt, die 0,077 U/Tier Bleomycin als Einzel-Bolus in 15 ml Ringers Laktatlösung (RLS) erhält.

**[0034]** Tabelle 8 Gesamt-Adhäsions-Bewertungen bei der Behandlungsgruppe zeigt, die 0,077 U/Tier Bleomycin als Einzel-Bolus in 15 ml 4% Icodextrin erhält.

**[0035]** [Fig. 1](#) ein Balkendiagramm der Anzahl von Tieren mit spezifischen Adhäsions-Bewertungen bei Adriamycin-Behandlungsgruppen repräsentiert, die unterschiedliche Konzentrationen von Icodextrin enthalten, verglichen mit Kontrollen;

**[0036]** [Fig. 2](#) ein Balkendiagramm der Gesamt-Adhäsions-Bewertungen pro Tier bei sechs verschiedenen Behandlungsprotokoll-Gruppen repräsentiert, die Bleomycin erhalten.

**[0037]** [Fig. 3](#) ein Balkendiagramm der Adhäsions-Bewertung von: jedem Tier in jeder der sechs Behandlungsprotokoll-Gruppen repräsentiert, die Bleomycin erhalten.

#### Detaillierte Beschreibung der Ausführungsbeispiele der Erfindung

**[0038]** Wir haben Versuche durchgeführt, um den Effekt der Verabreichung von drei verschiedenen Konzentrationen (4%, 15% oder 20%) Icodextrin im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) erhält, auf die Bildung von Adhäsionen als Reaktion auf IP-Verabreichung von Adriamycin bei Ratten zu evaluieren. Zusätzlich stellen wir Werte bereit für den Effekt von Adhäsionsbildung bei Ratten als Folge der Verabreichung von Bleomycin in Verbindung mit Ringers Laktatlösung (RLS) oder 4% Icodextrin, entweder über kontinuierliche Dosierung mittels Pumpe oder als Einzel-Bolus-Dosis.

#### Protokoll

**[0039]** Tiere: Weibliche Sprague-Dawley-Ratten, 175 bis 200 Gramm, wurden von USC Vivaria bezogen und dort für mindestens 2 Tage vor der Verwendung unter Quarantäne gehalten. Die Tiere wurden bei einem 12:12 Licht:Dunkel-Zyklus mit Futter und Wasser ad libitum gehalten. Dreißig Tiere wurden für die Adriamycin-Versuche verwendet und vierzig für die Bleomycin-Versuche.

**[0040]** Materialien: Das 4% [Gewicht/Volumen], 15% oder 20% Icodextrin wurden von ML Laboratories PLC geliefert. Das Nahtmaterial, das verwendet wurde um Muskel und Haut zu schließen, war 4-0 Ethilon (Ethicon, Somerville, NJ). Das Nahtmaterial zur Befestigung des Schlauchmaterials und der Pumpe war 5-0 Ethilon. Osmotische Alzet-Minipumpen (10 µl/Stunde, 2 ml, Model 2M1) wurden von Alza Corporation (San Francisco, CA) bezogen. Polyethylenschläuche wurden von Clay Adams (VWR, Irvine CA) bezogen.

**[0041]** Chirurgisches Verfahren: Die Tiere wurden mit einer Mischung aus 85 mg/kg Ketaminhydrochlorid und 5 mg/kg Rompum intramuskulär betäubt. Nach der Vorbereitung für sterile Chirurgie wurde ein kleiner Schnitt an der Mittellinie gemacht. Bei Tieren, in welche eine Pumpe eingesetzt wurde, wurde ein Polyethylenkatheter (Clay Adams Polyethylenschlauch PE-60 ID 0,76 mm (0,030") OD 1,22 mm (0,048")) in die Peritonealhöhle eingeführt und an der Seitenwand mit 5-0 Ethilon festgenäht. Die Pumpe wurde mit 23,2 µg/ml Adriamycin (10 µl/Stunde über die Lebendphase) oder mit 0,77 U/ml Bleomycin (0,0077 U/Stunde) gefüllt und in dem subkutanen Raum platziert. Das Katheter wurde dann mit der Pumpe verbunden und der Medianmuskelschnitt wurde um das Katheter geschlossen. Vor dem letzten Stich des Verschlusses wurde ein 21-Gauge-Katheter in die Peritonealhöhle eingeführt und eine Tabaksbeutelnaht wurde durch den Muskel um den Katheter gesetzt. Bei den Adriamycin-Versuchen wurden 20 ml Lösung (4%, 15% oder 20% Icodextrin oder PBS) verabreicht. Bei den Bleomycin-Versuchen wurden 15 ml RLS oder 4% Icodextrin den Behandlungsgruppen verabreicht, wie unten angegeben wird. Anschließend wurden die Hautschnitte dann mit 4-0 Ethilon Nahtmaterial geschlossen.

Gruppe	Bleomycin-Konz.	Verabreichungsart	co-verabreichte Verbindung
1	0,77 U/ml	Pumpe	RLS
2	0,77 U/ml	Pumpe	Icodextrin
3	0,77 U/ml	Flüssig (Bolus)	RLS
4	0,77 U/ml	Flüssig (Bolus)	Icodextrin
5	0,077 U/ml	Flüssig (Bolus)	RLS
6	0,077 U/ml	Flüssig (Bolus)	Icodextrin

**[0042]** Sieben Tage nach der Einleitung der Adriamycin-Behandlung und neun Tage nach der Bleomycin-Behandlung wurden die Ratten mittels CO<sub>2</sub> euthanasiert und das Ausmaß der Adhäsionsbildung wurde evaluiert. Es wurden Adhäsionen in den Bereichen um den Katheter, zwischen dem Katheter und den Eingeweiden oder der Leber und zwischen den Leberlappchen erwartet. Die Gesamt-Bewertung basierte auf dem Ausmaß der Adhäsionsbildung und der Anzahl von Stellen, die in die Adhäsionsbildung involviert waren. Dieses war eine qualitative Beurteilung, die auf dem Erscheinungsbild des Abdomens basierte. Das Bewertungssystem, das eingesetzt wurde, um bei diesen Untersuchungen Adhäsionen anzugeben, ist wie folgt:

- 0 Keine Adhäsionen in der Peritonealhöhle gefunden.
- 0,5+ Nur wenige, ganz hauchdünne Adhäsionen zwischen der Seitenwand und dem Katheter. Im Wesentlichen keine oder sehr wenig Fibrin-artige Substanz, die das Katheter bedeckt.
- 1,0+ Adhäsionen vorliegend zwischen der Seitenwand und dem Katheter mit leichten Darm- oder Leber-Adhäsionen (aneinander, nicht mit dem Katheter). Leichte Fibrin-artige Bedeckung um den Katheter.
- 1,5+ Adhäsionen, welche die Leber und/oder den Darm und Katheter einschließen. Die Bedeckung am Katheter ist stärker ausgedehnt als 1,0+.
- 2,0+ Adhäsionen wie bei 1,5+ mit steigender Fibrin-Bedeckung an dem Katheter und steigender Dichte von Leber- und/oder Darm-Adhäsionen mit dem Katheter.
- 2,5+ Adhäsionen wie bei 2,0+ beschrieben, sie sind jedoch dichter.
- 3,0+ Mehr Stellen sind in die Adhäsionen involviert als bei den Tieren, die mit 2,5+ bewertet wurden.
- 4,0+ Stellen (Katheter an Seitenwand, Leber, Darm und die Organe selbst aneinander) wie bei 3,0+, aber mehr als seine Stelle schließt dichte, nicht trennbare Adhäsionen ein.

**[0043]** Die Tiere wurden durch zwei unabhängige, verblindete Beobachter ("blinded observer") evaluiert. Wenn eine Unstimmigkeit in Bezug auf die Bewertung auftrat, wurde die höhere vergeben. Es wurden Gesamt-Adhäsions-Bewertungen vergeben, bei denen alle oben aufgeführten Adhäsions- und Fibrose-Bewertungen berücksichtigt wurden.

#### Statistische Methoden

**[0044]** Es wurde verteilungsfreie Statistik verwendet, um die Adriamycin-Daten zu analysieren, weil es 10 Ratten pro Behandlungsgruppe gab und die Ergebnisse Vergleichsdaten aus einem Bewertungssystem waren.

**[0045]** Der Gesamt-Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests geprüft. Durch weitere Untersuchungen bei Vorliegen eines Behandlungseffekts sollte jede Icodextrin-Konzentration untersucht werden, verglichen mit der Kontrollgruppe, unter Verwendung der Wilcoxon Rangsummen-Statistik.

#### Adriamycin: Ergebnisse

**[0046]** Zehn Tiere, Vorbehandlungsgruppe, wurden untersucht. Bei der Kontrollgruppe und der 4% Icodextrin-Gruppe wurden alle Tiere auf Adhäsionsbildung beurteilt. Bei der 15% Icodextrin-Gruppe wurde eine Ratte nicht beurteilt. Fünf (50%) der Ratten in der 20% Icodextrin-Gruppe wurden aufgrund von abdominalen Anschwellung vorzeitig euthanasiert und wurden nicht bewertet. Die Anzahl der Tiere (%) bei jeder Bewertung wird in Tabelle 2 gezeigt.

**[0047]** Es ergab sich ein Gesamt-Behandlungseffekt ( $p < 0,001$ ), unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests.

Unter Verwendung der Wilcoxon Rangsummen-Statistik wurden Unterschiede zwischen jeder Icodextrin-Gruppe und der Kontroll-Gruppe untersucht. Es gab signifikante Unterschiede zwischen der 4% Icodextrin-Gruppe ( $p < 0,01$ ), der 15% Icodextrin-Gruppe ( $p < 0,01$ ), der 20% Icodextrin-Gruppe ( $p < 0,05$ ) und der Kontroll-Gruppe. Die Adhäsions-Bewertungen waren bei allen Icodextrin-Gruppen niedriger als bei den Kontroll-Gruppen ([Fig. 1](#)). alle Adhäsionsbewertungen bei den Icodextrin-Gruppen waren 1,5 oder weniger (Tabelle 1).

**[0048]** Durch unsere Untersuchungen haben wir gezeigt, dass alle drei Icodextrin-Gruppen signifikant geringere Adhäsions-Bewertungen hatten als die Kristalloid-Lösung und dass die Verabreichung von Icodextrin am Ende der Prozedur die Bildung von Adhäsionen reduzierte, die als Folge von Chemotherapie auftreten. Die Wirksamkeit der Reduktion von Adhäsionsbildung stieg an, wenn der Prozentsatz von Icodextrin erhöht wurde. Jedoch wurde bei der Gruppe von Tieren, die 20% Icodextrin erhielten, die Hälfte der Tiere aufgrund von abdominalen Anschwellung vorzeitig euthanasiert und sie wurden nicht bewertet.

#### Bleomycin Ergebnisse

**[0049]** Kontinuierliche Verabreichung von Bleomycin führte zu wesentlichen Adhäsionen in Anwesenheit von Ringers-Laktatlösung (RLS), Tabelle 3 Gruppe 1, Rang  $7,8 \pm 0,9$ . In Anwesenheit von Icodextrin wurden diese signifikant reduziert (Tabelle 4, Rang  $3,2 \pm 1,0$ ,  $p = 0,02$ ). Die Verabreichung von Bleomycin in einem Einzel-Bolus resultierte in weniger Fibrose (Tabelle 5, Rang  $8,0 \pm 0,0$  und Tabelle 7, Rang  $6,5 \pm 1,4$ ). Jedoch reduzierte bei der höheren Konzentration von Bleomycin die Verabreichung des Chemotherapeutikums in Anwesenheit von Icodextrin signifikant die Adhäsionsbildung (Tabelle 6, Rang  $3,0 \pm 0,0$ ,  $p = 0,004$  und Tabelle 8, Rang  $4,5 \pm 0,0$ ,  $p = 0,18$ ). Die angegebenen p-Werte dienen dem Vergleich der Ränge der am besten vergleichbaren RLS- und Icodextrinbehandelten Gruppen unter Verwendung des Wilcoxon Ranggruppentests. Die Ergebnisse sind unten tabelliert:

Bleomycin-Konz.	Dosis-Regime	Rang-Bewertung RLS	Rang-Bewertung 4% Icodextrin	P-Wert
0,77 U/ml	Pumpe	$7,8 \pm 0,9$	$3,2 \pm 1,0$	$P = 0,02$
0,77 U/ml	Bolus	$8,0 \pm 0,9$	$3,0 \pm 0,0$	$P = 0,004$
0,077 U/ml	Bolus	$6,5 \pm 1,4$	$4,5 \pm 0,0$	$P = 0,18$

**[0050]** Zusammenfassend wurde der adhäsino gene Effekt einer hohen Dosis Bleomycin (0,77 U/ml) entweder kontinuierlich mittels Pumpe in RLS oder 4% Icodextrin (Gruppen 1 und 2) oder als Einzel-Bolus-Dosis (Gruppen 3 und 4) verglichen. Zusätzlich wurde ein Vergleich zwischen hoher Dosis (Gruppen 3 und 4) und einer zehnmal niedrigeren Dosis Bleomycin (0,077 U/ml; Gruppen 5 und 6) als Einzel-Bolus-Dosen verglichen. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass 4% Icodextrin signifikant effektiver ist als RLS bei der Prävention von Adhäsionsbildung als Folge einer Dosierung mit 0,77 U/ml Bleomycin, ungeachtet dessen ob das Dosierungs-Regime kontinuierlich oder mittels eines Einzel-Bolus erfolgt. Es wurde keine Unterschiede zwischen 4% Icodextrin und RLS bei niedrigerer Dosis Bleomycin (0,077 U/ml) beobachtet, weil so gut wie keine Adhäsionen durch diese Bleomycin-Konzentration gebildet wurden.

**[0051]** Die offenbarte Dextrin-Zusammensetzung ist deshalb nützlich, da sie die Adhäsion verhindert, die als Folge von chemotherapeutischer Verletzung und Entzündungsreaktionen auftritt.

Tabelle 1.

Adhäsions-Bewertungen bei Ratten, die 20 ml phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) oder Icodextrin erhalten haben

PBS	4 % Icodextrin	15% Icodextrin	20 % Icodextrin
1	0,5	0	0
1,5	0,5	0	0
1,5	0,5	0,5	0,5
2	1	0,5	0,5
2	1	1	1,5
2	1	1	
2,5	1,5	1,5	
2,5	1,5	1,5	
3	1,5	1,5	
4	1,5		

Tabelle 2:

Anzahl (%) bei jeder Bewertung

Bewertung	Kontrolle	4 % Icodextrin	15 % Icodextrin	20 % Icodextrin
0	0	0	2 (22 %)	2 (40 %)
0,5	0	3 (30 %)	2 (22 %)	2 (40 %)
1	1 (10 %)	3 (30 %)	2 (22 %)	0
1,5	2 (20 %)	4 (40 %)	3 (33 %)	1 (20 %)
2	3 (30 %)	0	0	0
2,5	2 (20 %)	0	0	0
3	1 (10 %)	0	0	0
4	1 (10 %)	0	0	0

Tabelle 3: Gruppe 1: Bleomycin 0,77 U/ml in RLS mit Pumpe

Kathe- ter	Leber	Sei- ten- wand	Darm	Leber- Kathe- ter	Darm- Kathe- ter	Verkap- selung	Omentum	Horn- Kathe- ter	Be- wer- tung
3	1	-	-	-	-	2	-	2	2
3	-	-	1	-	-	2	-	3	3
2	-	-	-	-	1	1	-	2	2,0
2	2	-	-	-	3	-	-	-	2,5
3	2	-	-	-	-	2	-	2	2,5

Tabelle 4: Gruppe 2: Bleomycin 0,77 U/ml in 4% Icodextrin mit Pumpe

Kathe- ter	Leber	Sei- ten- wand	Darm	Leber- Kathe- ter	Darm- Kathe- ter	Verkap- selung	Omentum	Horn- Kathe- ter	Be- wer- tung
2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5
-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
3	-	-	-	-	-	-	2	1	2,0
2	-	-	-	-	-	-	-	-	1
1	-	-	-	-	-	1	1**	-	1

Tabelle 5: Gruppe 3: Bleomycin 0,77 U/Ratte in RLS 15 ml IP

Kathe- ter	Leber	Sei- ten- wand	Darm	Leber- Kathe- ter	Darm- Kathe- ter	Verkap- selung	Omentum	Horn- Kathe- ter	Be- wer- tung
-	1*	1	-	-	-	-	-	-	0,5
-	1*	-	1	-	-	-	1**	-	0,5
-	1*	-	-	-	-	-	-	-	0,5
-	1*	-	-	-	-	-	1**	-	0,5
-	1*	-	-	-	-	-	1**	-	0,5

Tabelle 6: Gruppe 4: Bleomycin 0,77 U/Ratte in 4% Icodextrin 15 ml IP

Kathe- ter	Leber	Sei- ten- wand	Darm	Leber- Kathe- ter	Darm- Kathe- ter	Verkap- selung	Omentum	Horn- Kathe- ter	Be- wer- tung
-	-	-	1**	-	-	-	-	-	0
-	-	-	1**	-	-	-	-	-	0
-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
-	1*	-	-	-	-	-	-	-	0
-	-	-	1 (SI+)**	-	-	-	-	-	0

+SI bezieht sich auf die Beteiligung des Dünndarms

Tabelle 7: Gruppe 5: Bleomycin 0,077 U/Ratte in RLS 15 ml IP

Kathe- ter	Leber	Sei- ten- wand	Darm	Leber- Kathe- ter	Darm- Kathe- ter	Verkap- selung	Omentum	Horn- Kathe- ter	Be- wer- tung
-	-	-	-	-	-	-	1**	-	0
-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
-	-	-	1**	-	-	-	1**	-	0
-	-	-	1	-	-	-	-	-	0,5
-	-	-	1	-	-	-	-	-	0,5

Tabelle 8: Gruppe 6: Bleomycin 0,077 U/Ratte in 4% Icodextrin 15 ml IP

Kathe- ter	Leber	Sei- ten- wand	Darm	Leber- Kathe- ter	Darm- Kathe- ter	Verkap- selung	Omentum	Horn- Kathe- ter	Be- wer- tung
-	1	-	-	-	-	-	-	-	0
-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
-	-	-	-	-	-	-	-	-	0

\* bezieht sich auf Fibrose nicht Adhäsion

\*\* bezieht sich auf Entzündung nicht Adhäsion

### Patentansprüche

1. Verwendung einer Zusammensetzung, die eine wässrige Dextrin-Zubereitung umfasst, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Adhäsionen, die als Folge einer Entzündungsreaktion auf ein Agens gebildet werden, das ausgewählt ist aus einem Chemotherapeutikum oder Genterapie-Mittel oder antibiotischen oder antiviralen Agens oder einem Agens, das eine Entzündungsreaktion verursacht.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die wässrige Zubereitung eine Lösung ist.
3. Verwendung gemäß einem der beiden vorangehenden Ansprüche, worin der Prozentsatz von  $\alpha$ -1,6-Bindungen im Dextrin weniger als 10% beträgt.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, worin der Prozentsatz von  $\alpha$ -1,6-Bindungen im Dextrin weniger als 5% beträgt.
5. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin das Molekulargewicht-Zahlenmittel (Mn) von Dextrin im Bereich von 1.000 bis 30.000 liegt.
6. Verwendung gemäß Anspruch 5, worin das Mn von Dextrin im Bereich von 3.000 bis 8.000 liegt.
7. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin die massengemittelte Molekülmasse (Mw) von Dextrin im Bereich von 3.000 bis 50.000 liegt.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Mw von Dextrin von 5.000 bis 50.000 ist.
9. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin das Dextrin mehr als 15% Polymere mit einem Polymerisationsgrad (DP) größer als 12 enthält.
10. Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1–8, worin das Dextrin mehr als 50% Polymere mit einem Polymerisationsgrad (DP) größer als 12 enthält.
11. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin das Dextrin unsubstituiertes Dextrin ist.
12. Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1–10, worin das Dextrin substituiert ist durch eine oder mehrere verschiedene Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus negativ geladenen Gruppen, Sulfatgruppen, neutralen Gruppen, positiv geladenen Gruppen und quartären Ammoniumgruppen.
13. Verwendung gemäß Anspruch 12, worin das Dextrin sulfatiertes Dextrin ist, das mindestens eine Sulfatgruppe pro Saccharid-Einheit (Glucose) enthält.
14. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, bei welcher das Dextrin in der Zusammensetzung in einer Menge von 2,5–18 Gewichts-% vorliegt.
15. Verwendung gemäß Anspruch 14, bei welcher das Dextrin in der Zusammensetzung in einer Menge von 3–5 Gewichts-% vorliegt.
16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 oder 15, bei welcher das Dextrin in der Zusammensetzung in einer Menge von ungefähr 4 Gewichts-% vorliegt.
17. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin die Zusammensetzung weiterhin einen Calciumbinder einschließt.
18. Verwendung gemäß Anspruch 17, worin der Calciumbinder entweder EDTA oder Natriumcitrat ist.
19. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin die Zusammensetzung weiterhin ein geeignetes Gleitmittel einschließt.

20. Verwendung gemäß Anspruch 19, worin das Gleitmittel ein Phospholipid ist.

21. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin die Zusammensetzung weiterhin ein Hyaluronat einschließt.

22. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin die Zusammensetzung weiterhin eine Verbindung einschließt, die aus einer oder mehreren der folgenden Verbindungen ausgewählt ist, Glycosaminoglycan, einem antibiotischen Agens, Prostacyclin oder einem seiner Analoga, einem fibrinolytischen Agens oder einem seiner Analoga, einem entzündungshemmenden Agens oder einem seiner Analoga, Dextrinsulfat, Vehikel und/oder Methylenblau.

23. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin das Medikament einer Behandlung dient, bei der das Dextrin vor diesem Agens verabreicht wird.

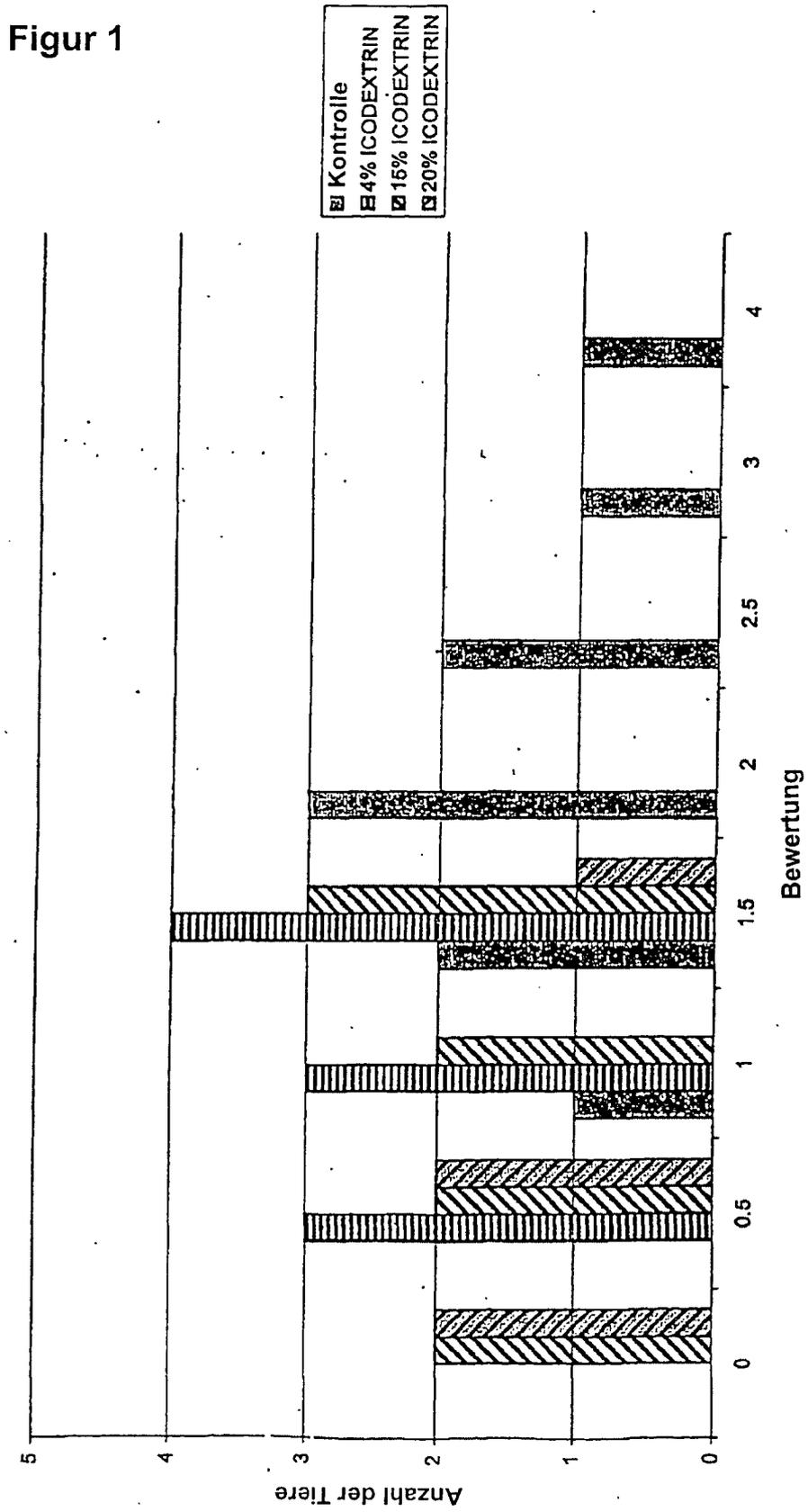
24. Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 22, worin das Medikament einer Behandlung dient, bei der das Dextrin mit diesem Agens verabreicht wird.

25. Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 22, worin das Medikament einer Behandlung dient, bei der das Dextrin nach diesem Agens verabreicht wird.

26. Verwendung gemäß irgendeinem vorangehenden Anspruch, worin das Medikament zur Verabreichung in eine Körperhöhle dient.

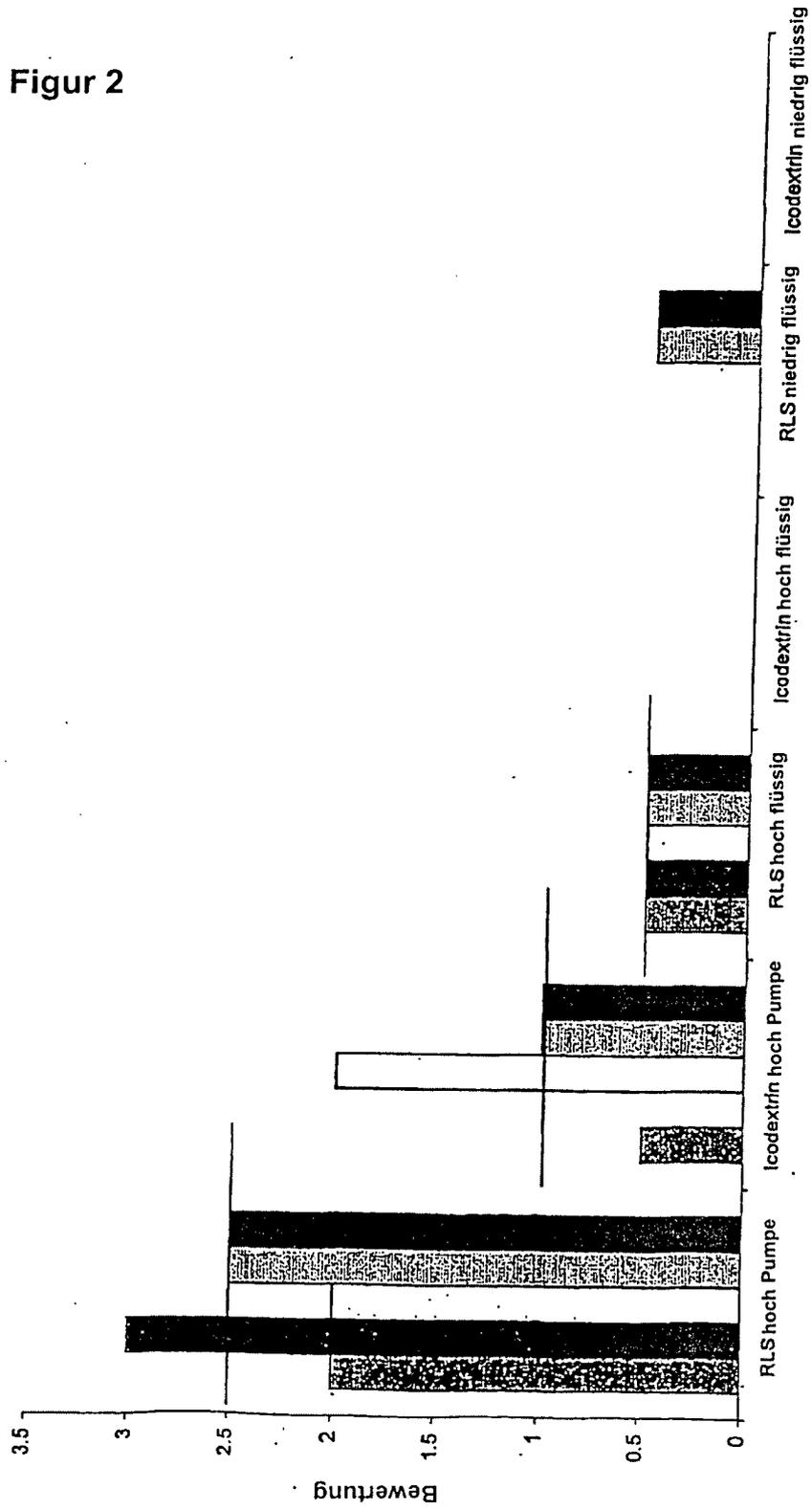
Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Adhäsions-Bewertungen bei Ratten



Figur 2

Bleomycin



Adhäsions-Bewertungen nach Bleomycin-Verabreichung

