

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 1026/2011
(22) Anmeldetag: 13.07.2011
(43) Veröffentlicht am: 15.01.2013

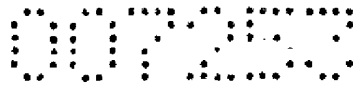
(51) Int. Cl. : **A61L 15/28** (2006.01)
A61F 2/00 (2006.01)
A61F 13/20 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
WO 2008103891 A2
WO 2009137446 A2
US 2007191768 A1
US 2005053662 A1
WO 2008102341 A2

(73) Patentanmelder:
BISCHOF GEORG DR.
1180 WIEN (AT)

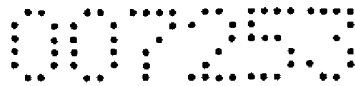
(54) **ZUSAMMENSETZUNG ZUR ERZEUGUNG EINER VORÜBERGEHENDEN OKKLUSION DES DARMS EINES SÄUGETIERS**

(57) Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Erzeugung einer vorübergehenden Okklusion des Darms eines Säugetiers, wobei die Zusammensetzung fließfähig und an einer gewünschten Stelle im Darm zu einem festen Pfropfen verfestigbar ist, dessen Struktur zur anschließenden, zumindest teilweisen Aufhebung der Okklusion veränderbar ist, wobei die Zusammensetzung eine fließfähige wässrige Lösung, Suspension oder Dispersion ist, mit dem Kennzeichen, dass die Zusammensetzung neben Wasser als Lösungsmittel Folgendes umfasst: einen suspendierten Feststoff in einer Konzentration, die nicht mehr als 10 % unterhalb der Fließgrenze der Suspension liegt; ein wasserentziehendes Mittel in einer Menge die ausreicht, um eine solche Menge an Wasser zu binden, dass durch den Wasserentzug die Fließgrenze der Suspension überschritten wird; und ein im Darm deaktivierbares Passivierungsmittel für das wasserentziehende Mittel.



ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Erzeugung einer vorübergehenden Okklusion des Darms eines Säugetiers, wobei die Zusammensetzung fließfähig und an einer gewünschten Stelle im Darm zu einem festen Pfropfen verfestigbar ist, dessen Struktur zur anschließenden, zumindest teilweisen Aufhebung der Okklusion veränderbar ist, wobei die Zusammensetzung eine fließfähige wässrige Lösung, Suspension oder Dispersion ist, mit dem Kennzeichen, dass die Zusammensetzung neben Wasser als Lösungsmittel Folgendes umfasst: einen suspendierten Feststoff in einer Konzentration, die nicht mehr als 10 % unterhalb der Fließgrenze der Suspension liegt; ein wasserentziehendes Mittel in einer Menge die ausreicht, um eine solche Menge an Wasser zu binden, dass durch den Wasserentzug die Fließgrenze der Suspension überschritten wird; und ein im Darm deaktivierbares Passivierungsmittel für das wasserentziehende Mittel.



Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der medizinischen Endoskopie und Endochirurgie, genauer gesagt jenes der Enteroskopie und -chirurgie.

Endoskopie ist ein seit vielen Jahrzehnten etabliertes Diagnoseverfahren in der Human- und Veterinärmedizin. Die hierfür verwendeten Endoskope haben sich kontinuierlich weiterentwickelt und ermöglichen heutzutage nicht nur einfaches Beleuchten und Abbilden des Körperinneren, z.B. unter Verwendung von Lichtleiterfasern, sondern sind auch für die Durchführung minimalinvasiver operativer Eingriffe ausgerüstet. So umfassen moderne Endoskope neben der Faseroptik beispielsweise Luftinsufflatoren oder Gaspumpen, Irrigatoren, Absaugpumpen sowie flexible Werkzeuge, wie z.B. Kanülen zur Injektion, Greif- oder Schneidwerkzeuge oder Drahtelektroden zur Koagulation mit elektrischem Strom. Zur Einführung der für den jeweiligen Eingriff erforderlichen Gerätschaften weist das Endoskop mehrere Kanäle auf.

Speziell bei enteroskopischen Eingriffen im Darm von Mensch und Tier treten, trotz vorhergehender Gabe von Abführmitteln, häufig Komplikationen aufgrund von die zu untersuchende und/oder operativ zu behandelnde Stelle passierendem Stuhl auf, was den Vorgang nicht nur erschwert und verzögert, sondern im Falle von operativen Eingriffen, z.B. zur Gewebeentnahme oder -entfernung, auch ein Infektionsrisiko für den Patienten darstellt. Somit wäre es wünschenswert, den Darm während eines endoskopischen Eingriffs temporär verschließen zu können.

In der Literatur finden sich einige Lösungen für diese Aufgabe. Der Hauptanspruch der WO 2008/103891 A2 ist zwar allgemein auf die Ausbildung eines Polymerpfropfens "an einer Stelle in einem Säugetier" abgestellt, indem eine viskose Polymerzusammensetzung bei Körpertemperatur verfestigen gelassen wird, deren einziger, im Rest der Anmeldung beschriebener Anwendungszweck ist jedoch der Verschluss von Arterien, d.h. Hämostase. Grundlage der dortigen Offenbarung sind revers thermosensitive Polymere, d.h. Polymere, die bei Raumtemperatur wasserlöslich sind, bei Körpertemperatur jedoch aus der Lösung ausfallen. Beispiele sind Poloxamere, z.B. solche, die von BASF unter dem Handelsnamen Pluronic[®] vertrieben werden.



Weitere Beispiele finden sich etwa in WO 2009/137446 A2 und US 2008/215036 A1, wo ebenfalls Poloxamere beschrieben werden. In der WO 2009/044403 A2 werden Copolymere von Hydroxyfettsäuren enthaltende Zusammensetzungen, die bei Kontakt mit physiologischen Flüssigkeiten ihre Viskosität erhöhen, zur Gewebereparatur beschrieben. Und die WO 96/22789 A1 offenbart aus Alginat, Chitosan und Poly-L-aminosäuren ausgewählte biokompatible Polymere zum Verschluss zum Gefäßen.

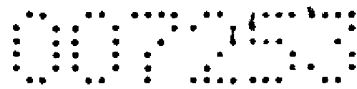
Ein Nachteil dieser Ausführungsformen ist jedoch, dass die jeweilige Zusammensetzung nur schwer an der Stelle einer gewünschten Okklusion im Darm befördert werden kann, ohne zumindest teilweise wieder von dort abzufließen, bevor sich der Pfropfen gebildet hat. Wenn sich der Pfropfen aufgrund von Quellung ausbilden soll, wie z.B. im Fall der WO 96/22789 A1, ist zudem eine relativ große Flüssigkeitsmenge in den Darm zu pumpen, wodurch ein Abfließen von der gewünschten Einsatzstelle noch wahrscheinlicher wird.

Dazu kommt, dass Mechanismen, die auf Blutgefäße abgestimmt sind, wo die jeweilige Zusammensetzung mit verhältnismäßig großen Mengen an Flüssigkeit, also Blut, in Kontakt kommt, um rasche Temperatur- oder Viskositätsänderungen herbeizuführen, im Darm so nicht funktionieren: Patienten werden vor Eingriffen im Darm üblicherweise Abführmittel verabreicht, so dass die Zusammensetzung nur mit äußerst geringen, an der Darmwand anhaftenden Flüssigkeitsmengen in Kontakt kommt.

Ziel der Erfindung war daher die Bereitstellung einer Zusammensetzung, mit der die obigen Nachteile ausgemerzt werden können.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Dieses Ziel erreicht die Erfindung durch Bereitstellung einer Zusammensetzung zur Erzeugung einer vorübergehenden Okklusion des Darms eines Säugetiers, wobei die Zusammensetzung fließfähig und an einer gewünschten Stelle im Darm zu einem Pfropfen verfestigbar ist, dessen Struktur zur anschließenden, zumindest teilweisen Aufhebung der Okklusion veränderbar ist, wobei die Zusammensetzung eine fließfähige wässrige Lösung, Suspension oder Dispersion ist, wobei die Zusammensetzung



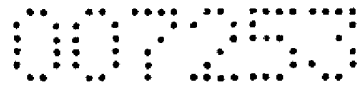
zung dadurch gekennzeichnet ist, dass sie neben Wasser als Lösungsmittel Folgendes enthält:

- a) einen suspendierten Feststoff in einer Konzentration, die nicht mehr als 10 % unterhalb der Fließgrenze der Suspension liegt;
- b) ein wasserentziehendes Mittel in einer Menge die ausreicht, um eine solche Menge an Wasser zu binden, dass durch den Wasserentzug die Fließgrenze der Suspension überschritten wird; und
- c) ein im Darm deaktivierbares Passivierungsmittel für das wasserentziehende Mittel.

Mittels einer solchen Zusammensetzung lässt sich an der gewünschten Stelle im Darm ein fester Pfropfen aus dem sedimentierten Feststoff erzeugen, indem die Passivierung des wasserentziehenden Mittels aufgehoben wird. Letzteres bindet daraufhin jene Menge an Wasser, die über der Fließgrenze der Suspension des Feststoffs liegt, wodurch dieser sedimentiert, sich verfestigt und dabei den Darm verschließt. Das Prinzip der Pfropfenbildung beruht dabei nicht auf einer Quellung oder Gelierung des Feststoffs selbst, sondern auf einem völlig anderen Mechanismus, nämlich Sedimentation. Je nach Art des wasserentziehenden Mittels kann zwar mitunter der Wasserentzug durch Quellung herbeigeführt werden, wie nachstehend ausgeführt wird, dies muss aber nicht der Fall sein. Somit kann die Flüssigkeitsmenge der Zusammensetzung als Ganzes deutlich geringer sein als dies nach dem Stand der Technik zumeist möglich ist.

Unter Suspension ist hierin ein stabiles, nicht spontan sedimentierendes Gemisch aus einem Feststoff und Wasser zu verstehen, die je nach Teilchengröße des suspendierten Feststoffs Suspendierhilfen enthalten kann. Die Teilchengröße des Feststoffs in der Suspension ist nicht speziell eingeschränkt und kann bis hinunter zu kolloidalen Dimensionen reichen, in welchem Fall zumeist keine Suspendierhilfe erforderlich ist.

Das Lösungsmittel der Suspension kann neben Wasser auch ein oder mehrere physiologisch unbedenkliche organische Lösungsmittel enthalten, d.h. ein wässriges Lö-

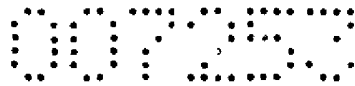


sungsmittelgemisch sein. Als Beispiele für die in Frage kommenden organischen Lösungsmittel seien Alkohole und Glykole, z.B. Polyethylenglykol, Ether, z.B. Glykol-ether, und Ester, z.B. Glykolester, erwähnt.

Die Konzentration des Feststoffs in der wässrigen Suspension wird vorzugsweise so gewählt, dass sie nicht mehr als 5 %, noch bevorzugter nicht mehr als 3 %, noch bevorzugter nicht mehr als 1 % unterhalb der Fließgrenze liegt, so dass erstens nur eine sehr geringe Menge des wasserentziehenden Mittels und zweitens nur eine sehr kurze Zeitspanne notwendig ist, um die Zusammensetzung zu einem Pfropfen zu verfestigen. Dadurch tritt die Verfestigung sehr rasch ein, bevor die Zusammensetzung von Abgabestelle abfließen kann.

Der suspendierte Feststoff ist nicht speziell eingeschränkt, solange er in der Lage ist, mit Wasser oder einem wässrigen Lösungsmittelgemisch eine Suspension zu bilden, die sich bei einer definierten Konzentration durch Sedimentation verfestigt. Dafür kommen beispielsweise diverse natürliche und künstliche Polymere, wie z.B. Polysaccharide, granuläre Kunststoffe und Gemische davon, aber auch anorganische Feststoffe, z.B. mineralische Feststoffe, vor allem weiche, nicht abrasive, feinkörnige Pulver, wie z.B. Kreide und Tonminerale, in Frage. Unter "Feststoff" ist hierin auch ein Gemisch zweier oder mehrerer Feststoffe mit entsprechender Wirkung zu verstehen.

Vorzugsweise ist oder umfasst der suspendierte Feststoff jedoch ein Polysaccharid, noch bevorzugter eines auf Stärke- oder Cellulosebasis, da diese kostengünstig und für den Körper unschädlich sind und Suspensionen mit gut steuerbaren Eigenschaften bilden. Insbesondere wird nicht-kaltlösliche Stärke, z.B. granuläre, native Kartoffelstärke, Tapiokastärke, Maisstärke, Weizenstärke oder Reisstärke als Feststoff verwendet, da diese feinteilige, sphärische, nichtabrasive Naturstoffe mit scharf definierten Fließpunkten sind und neben den obigen Vorteilen kostengünstig erhältlich und physiologisch völlig unbedenklich ist.



Das wasserentziehende Mittel ist nicht speziell eingeschränkt, und dessen Funktion kann auf verschiedenen physikalischen oder chemischen Mechanismen beruhen. So kann das Wasser beispielsweise durch chemische Reaktionen gebunden werden, z.B. durch spontane Hydrolyse von labilen Bindungen, wie z.B. Orthoestern oder Acetalen, wobei die Suspension und/oder das wasserentziehende Mittel selbst zu diesem Zweck weitere Reaktionspartner wie etwa Katalysatoren, z.B. eine schwache Säure oder Base, enthalten kann. Diese sollten wiederum, genau wie die dabei gebildeten Reaktionsprodukte und generell sämtliche Komponenten der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, unschädlich und physiologisch unbedenklich sein. Als weitere Reaktionen zur Bindung des Wassers kommen beispielsweise Hydratation und Quellung von Feststoffen, vorzugsweise hygroskopischen Feststoffen, in Frage.

Theoretisch kommt für die Zwecke hierin auch eine Kombination aus einer oben definierten Feststoffsuspension und einem wasserentziehenden Mittel, das seine Wirkung auf mechanische Weise entfaltet, in Frage, wie z.B. ein wasserentziehendes Schwämmchen oder eine Keramik- oder Glasfritte, die getrennt von der Suspension an die gewünschte Stelle im Darm befördert und erst dort damit in Kontakt gebracht werden. Die Passivierung besteht dabei in eben dieser getrennten Zufuhr zum Einsatzort. Aufgrund der höheren Aufwands sind solche Lösungen der technischen Aufgabe allerdings nicht bevorzugt.

Vorzugsweise ist oder umfasst das wasserentziehende Mittel ein in Wasser quellbares Polymer, das beispielsweise aus jenen ausgewählt sein kann, die als Zerfallsmittel oder Tablettsprengmittel zum Einsatz kommen, z.B. Stärke oder Cellulose oder Derivate davon, Alginat, Dextrane, vernetztes Polyvinylpyrrolidon etc. Weitere Beispiele sind so genannte Superabsorber, d.h. stark wasserabsorbierende Polymere, wie sie etwa auch in diversen Hygieneartikeln zum Einsatz kommen, beispielsweise auf Acrylnitril, Acrylsäure, Acrylamid, Polyvinylalkohol basierende Polymere, wie z.B. Polyacrylat/Polyacrylamid-, Ethylen/Maleinsäureanhydrid- oder Acrylsäure/Natriumacrylat-Copolymere, vernetztes Polyethylenoxid usw. Noch bevorzugter ist das wasserentziehende Mittel ein Polysaccharid, noch bevorzugter Stärke, ins-



besondere Natriumcarboxymethylstärke, da diese wiederum unschädlich und vor allem kostengünstig sind.

Bei der Quellung erfährt ein solches wasserentziehendes Mittel auf Stärkebasis außerdem eine starke Volumszunahme und vergrößert dabei das Volumen des hauptsächlich aus dem sedimentierten Feststoff gebildeten Pfropfens – selbst wenn das Mengenverhältnis zwischen Feststoffsuspension und wasserentziehendem Mittel sehr groß ist –, wodurch der Pfropfen das Darmlumen leicht ausfüllen und so verschließen kann. Dadurch kann wiederum die Flüssigkeitsmenge der Zusammensetzung als Ganzes gering gehalten werden.

Die Menge an wasserentziehendem Mittel in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung hängt direkt mit der Konzentration an suspendiertem Polymer und der Fließgrenze der Suspension zusammen. Sie muss jedenfalls ausreichen, um den Wasserüberschuss über der Konzentration bei der Fließgrenze binden zu können. Vorzugsweise reicht sie aus, um zumindest 1 %, noch bevorzugter zwischen 1 % und 10 %, noch bevorzugter zwischen 1 % und 5 %, noch bevorzugter zwischen 1 % und 3 %, des Wassers in der Zusammensetzung zu binden.

Dabei ist auch die bei der Bindung des Wassers üblicherweise frei werdende Wärmemenge zu berücksichtigen, die keine übermäßige Erwärmung der sich verfestigenden Zusammensetzung bewirken sollte. Diese Wärmemenge kann jedoch auch gezielt genutzt werden, wie nachstehend ausführlicher beschrieben wird.

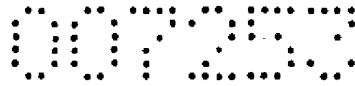
Die Art des Passivierungsmittels ist nicht speziell eingeschränkt, solange es wirksam verhindert, dass das wasserentziehende Mittel mit dem Wasser der Suspension reagieren kann, und im Darm deaktivierbar ist. So kann das Passivierungsmittel etwa eine chemische Modifizierung des wasserentziehenden Mittels, z.B. eine Schutzgruppe, sein, die erst entfernt werden muss, bevor es aktiv werden und mit Wasser reagieren kann. Beispielsweise kann ein quellbares Polysaccharid mit hydrophoben Gruppen modifiziert sein, die vor ihrer Abspaltung den Zutritt von Wasser zum Polysaccharid verhindern.



Beruht die wasserentziehende Wirkung selbst ebenfalls auf einer chemischen Reaktion mit Wasser, sollte die Deaktivierung des Passivierungsmittels zumindest gleich rasch wie die Reaktion des aktivierten wasserentziehenden Mittels mit Wasser ablaufen. Die Aktivierung kann mitunter durch Reaktion eines zusätzlichen Reaktanten mit dem passivierten wasserentziehenden Mittel erfolgen, der in der Suspension enthalten ist, wie z.B. einer Säure oder Base.

Vorzugsweise ist das Passivierungsmittel jedoch keine chemische Modifikation, sondern eine Beschichtung um das wasserentziehende Mittel, die zur Aktivierung entfernt werden muss. Beispielsweise kann eine wasserlösliche und/oder hydrolysierbare Beschichtung verwendet werden, die sich bei Kontakt mit der wässrigen Suspension allmählich auflöst und so das wasserentziehende Mittel freisetzt. In solchen Fällen ist die Zusammensetzung vorzugsweise ein Zwei-Komponenten-System, das erst unmittelbar vor der Anwendung zusammengemischt werden darf. Die im Falle von exothermer Solvation frei werdende Lösungswärme beschleunigt die Auflösung der Beschichtung ebenso zusätzlich wie die beim Transport durch den Endoskopkanal erfolgende Erwärmung der Zusammensetzung. Darüber hinaus binden die in Lösung gehenden Moleküle der Beschichtung bereits einen Teil des Wassers, so dass sich die Suspension des Polymers der Fließgrenze annähert, bevor das wasserentziehende Mittel aktiv wird. Die Beschichtung als Passivierungsmittel dient in solchen Fällen selbst ebenfalls als wasserentziehendes Mittel gemäß vorliegender Erfindung.

In besonders bevorzugten Ausführungsformen besteht die Beschichtung jedoch aus einem Material, das bei den im Darm herrschenden Temperaturen schmilzt, wobei wiederum die Erwärmung im Endoskop zu berücksichtigen ist. Speziell wenn die Stelle der geplanten Okklusion weit vom Darmausgang entfernt liegt, ist die für die Einführung des Endoskops benötigte Zeitspanne sehr lang, z.B. bis zu einer halben Stunde. Aufgrund der im Darm normalerweise herrschenden Temperatur von rund 37 °C kann sich das Endoskop in dieser Zeit mitunter auf eine Temperatur von über 30 °C, z.B. auf etwa 35 °C erwärmen. Daher wird vorzugsweise ein Material der Beschichtung verwendet, das nicht unter 35 °C, noch bevorzugter nicht unter 35,5 °C,



noch bevorzugter nicht unter 36 °C, noch bevorzugter nicht unter 36,5 °C und in Sonderfällen erst bei etwa 37 °C, schmilzt.

Das Material der Beschichtung ist vorzugsweise aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Fetten ausgewählt, wobei natürliche aufgrund ihrer guten Verträglichkeiten und bekannten Wirkung gemäß vorliegender Erfindung besonders bevorzugt wird. Besonders bevorzugt werden Materialien, wie sie zur Beschichtung von Suppositorien oder Zäpfchen eingesetzt werden, wie etwa Hartfett, das einen Schmelzbereich nahe der menschlichen Körpertemperatur aufweist. Beispiele dafür sind aus Palmkern- und Kokosfett gewonnenes Hartfett, das vorwiegend aus Laurinsäure besteht, deren Schmelzpunkt durch gezielte Steuerung des Grads einer anschließenden Veresterung mit Glycerin, d.h. der OH-Zahl des so erhaltenen Esters, präzise steuerbar ist. Ein weiteres bevorzugtes Beispiel ist Kakaobutter, die Schmelzbereiche zwischen 30 und 38 °C aufweisen kann, noch bevorzugte Kakaobutter in der β -Modifikation. Aufgrund der guten Steuerbarkeit des Schmelzpunkts wird Hartfett besonders bevorzugt.

Generell kann jedoch der Schmelzpunkt der jeweiligen Beschichtung von einem einschlägigen Fachmann auch ohne übermäßiges Experimentieren durch Herstellung von Mischungen der oben genannten Substanzen mit geeigneten höher schmelzenden Wachsen, Fetten oder Harzen feinjustiert werden.

Einem vollständigen Abschmelzen der Beschichtung und somit Freilegung des wasserentziehenden Mittels während des Transports durch den erwärmten Endoskopkanal kann jedoch auch durch geeignete Wahl der Beschichtungsdicke entgegengewirkt werden. Bei geeigneten Druckverhältnissen sollte die Zusammensetzung binnen weniger Sekunden das Endoskop passiert haben, so dass eine entsprechend dicke Beschichtung noch nicht zur Gänze abgeschmolzen ist. Dasselbe Prinzip gilt selbstverständlich auch für eine wasserlösliche Beschichtung.



Die Dicke der Beschichtung sollte daher ausreichen, um einerseits einen sicheren Transport durch den Endoskopkanal zu gewährleisten, andererseits jedoch eine anschließende rasche Entfernung im Darm zu ermöglichen.

Je nach Art der Passivierung kann das wasserentziehende Mittel in der Suspension des Feststoffs ebenfalls suspendiert sein, oder es kann unmittelbar vor der Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung darin aufgewirbelt und anschließend sofort durch den Endoskopkanal gepumpt werden. Vorzugsweise bilden die Feststoffsuspension und das wasserentziehende Mittel eine zumindest für einige Minuten stabile Suspension, um eine homogene Verteilung zu gewährleisten, weswegen sehr feinteilige wasserentziehende Mittel ebenso bevorzugt werden wie eine entsprechend gut suspendierbare Beschichtung derselben, sofern eine solche zur Passivierung vorgesehen ist.

Neben den oben definierten Komponenten kann eine erfindungsgemäße Zusammensetzung natürlich beliebige sonstige Bestandteile umfassen, solange dadurch die Wirkungsweise der Erfindung nicht beeinträchtigt wird. Beispiele sind etwa Suspenderhilfen, Viskositätsregler, oberflächenaktive Stoffe oder Haftvermittler zur Erhöhung der Anhaftung des Pfropfens an der Darmwand, wie z.B. Naturharz-Derivate, Casein und andere tierische Proteine.

In einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung gemäß dem ersten Aspekt zur Erzeugung einer vorübergehenden Okklusion des Darms eines Säugetiers durch Verfestigung der Zusammensetzung zu einem Pfropfen. In bevorzugten Ausführungsformen dieser Verwendung wird zur zumindest teilweisen Aufhebung der Darmokklusion dem Pfropfen einfach zusätzliches Wasser zugeführt, um diesen wieder zu verflüssigen, indem die Konzentration wiederum unter die Fließgrenze gesenkt wird.

Nachstehend wird die vorliegende Erfindung anhand von konkreten Ausführungsbeispielen beschrieben, die jedoch nicht als Einschränkung zu verstehen sind.

BEISPIELE

Beispiel 1

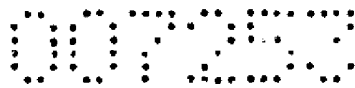
In eine 40%ige wässrige Suspension (bezogen auf die Trockensubstanz) von nativer Maisstärke wurden 3 Gew.-% der Stärketrockensubstanz eines granulären Natriumcarboxymethylstärkeglykolats zugesetzt, wie es im Handel z.B. als Primojel® von DMV Fronterra oder Ultramyl® von Gustav Parmentier erhältlich ist, das zuvor mit einer Beschichtung aus Kakaobutter passiviert worden war. Beim Erwärmen der hergestellten Suspension auf 37 °C verfestigte sich die Suspension ab etwa 35 °C zu einem festen Sediment, das seine Fließfähigkeit völlig einbüßte. Bei Zugabe von Wasser gewann das feste Sediment, sobald es eine Konzentration von unter 35 % erreichte, seine Fließfähigkeit rasch wieder zurück.

Beispiel 2

In eine 40%ige wässrige Suspension (bezogen auf die Trockensubstanz) von nativer Maisstärke wurden 3 Gew.-% der Stärketrockensubstanz eines granulären Natriumcarboxymethylstärkeglykolats zugesetzt, das zuvor mit einer Beschichtung aus Hartfett passiviert worden war. Zusätzlich wurden 1 Gew.-% der Stärketrockensubstanz eines Suspensionsstabilisators, nämlich kaltlösliche Maisquellsärke, in die Suspension eingerührt. Die Suspension neigte bei Lagerung unterhalb von 30 °C nicht zur Ausbildung eines Sediments. Beim Erwärmen der hergestellten Suspension auf 37 °C verfestigte sich die Suspension ab etwa 36 °C zu einem festen Sediment, das seine Fließfähigkeit völlig einbüßte. Bei Zugabe von Wasser gewann das feste Sediment, sobald es eine Konzentration von unter 35 % erreichte, seine Fließfähigkeit rasch wieder zurück.

Beispiel 3

In eine 38%ige wässrige Suspension (bezogen auf die Trockensubstanz) von nativer Kartoffelstärke wurden 3 Gew.-% der Stärketrockensubstanz eines granulären Natriumcarboxymethylstärkeglykolats zugesetzt, das zuvor mit einer Beschichtung aus Kakaobutter passiviert worden war. Beim Erwärmen der hergestellten Suspension auf 37 °C verfestigte sich die Suspension ab etwa 35 °C zu einem festen Sediment,



das seine Fließfähigkeit völlig einbüßte. Bei Zugabe von Wasser gewann das feste Sediment, sobald es eine Konzentration von unter 35 % erreichte, seine Fließfähigkeit rasch wieder zurück.

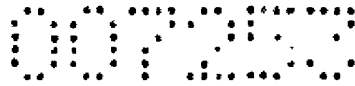
Beispiel 4

Eine 38%ige wässrige Suspension (bezogen auf die Trockensubstanz) von nativer Kartoffelstärke wurde 30 min lang bei 50 °C gerührt und anschließend auf 25 °C abgekühlt. Daraufhin wurden 3 Gew.-% der Stärketrockensubstanz eines granulären Natriumcarboxymethylstärkeglykolats zugesetzt, das zuvor mit einer Beschichtung aus Kakaobutter passiviert worden war. Die Suspension neigte bei Lagerung unterhalb von 30 °C nicht zur Ausbildung eines Sediments. Beim Erwärmen der hergestellten Suspension auf 37 °C verfestigte sich die Suspension ab etwa 35 °C zu einem festen Sediment, das seine Fließfähigkeit völlig einbüßte. Bei Zugabe von Wasser gewann das feste Sediment, sobald es eine Konzentration von unter 33 % erreichte, seine Fließfähigkeit rasch wieder zurück.

Beispiel 5

Die Suspension aus Beispiel 1 wurde über eine Kanüle in ein künstliches Darmsegment aus Schweinedarm eingeleitet, das bei 37 °C gelagert wurde. Es bildete sich rasch ein festes Sediment aus, welches das Darmsegment vollständig verschloss. Nach einem Zeitraum von 30 Minuten konnte das feste Sediment mittels Spülung mit Wasser leicht wieder aus dem Darmsegment entfernt werden.

Somit stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, mittels derer der Darm eines Patienten zur Durchführung eines medizinischen Eingriffs auf einfache, kostengünstige und physiologisch völlig unbedenkliche Weise okkludiert werden kann.



PATENTANSPRÜCHE

1. Zusammensetzung zur Erzeugung einer vorübergehenden Okklusion des Darms eines Säugetiers, wobei die Zusammensetzung fließfähig und an einer gewünschten Stelle im Darm zu einem festen Pfropfen verfestigbar ist, dessen Struktur zur anschließenden, zumindest teilweisen Aufhebung der Okklusion veränderbar ist, wobei die Zusammensetzung eine fließfähige wässrige Lösung, Suspension oder Dispersion ist,

dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung neben Wasser als Lösungsmittel Folgendes umfasst:

a) einen suspendierten Feststoff in einer Konzentration, die nicht mehr als 10 % unterhalb der Fließgrenze der Suspension liegt;

b) ein wasserentziehendes Mittel in einer Menge die ausreicht, um eine solche Menge an Wasser zu binden, dass durch den Wasserentzug die Fließgrenze der Suspension überschritten wird; und

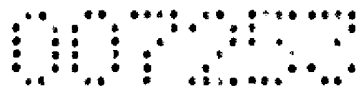
c) ein im Darm deaktivierbares Passivierungsmittel für das wasserentziehende Mittel.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der suspendierte Feststoff eine granuläre, native Stärke ist oder umfasst.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserentziehende Mittel ein in Wasser quellbares Polysaccharid ist oder umfasst.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das in Wasser quellbare Polysaccharid Natriumcarboxymethylstärke oder ein Glykolat davon ist.

5. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge an wasserentziehendem Mittel ausreicht, um zwischen 1 % und 10 % des Wassers in der Zusammensetzung zu binden.



6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge an wasserentziehendem Mittel ausreicht, um zwischen 1 % und 5 % des Wassers in der Zusammensetzung zu binden.
7. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Passivierungsmittel eine Beschichtung um das wasserentziehende Mittel ist.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung aus einem Material besteht, das bei den im Darm herrschenden Temperaturen schmilzt.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Beschichtung nicht unter 35 °C schmilzt.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Beschichtung nicht unter 36 °C schmilzt.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Beschichtung aus Hartfett und Kakaobutter ausgewählt ist.
12. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Erzeugung einer vorübergehenden Okklusion des Darms eines Säugetiers durch Verfestigung der Zusammensetzung zu einem Pfropfen.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass zur zumindest teilweisen Aufhebung der Okklusion dem Pfropfen Wasser zugeführt wird, um diesen wieder zu verflüssigen.

Wien, am 13. Juli 2011

Dr. Georg BISCHOF
durch:
Häupl & Ellmeyer KG

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Georg Bischof", written over the printed name.

GEÄNDERTE PATENTANSPRÜCHE

1. Zusammensetzung zur Erzeugung einer vorübergehenden Okklusion des Darms eines Säugetiers, wobei die Zusammensetzung fließfähig und an einer gewünschten Stelle im Darm zu einem festen Pfropfen verfestigbar ist, dessen Struktur zur anschließenden, zumindest teilweisen Aufhebung der Okklusion veränderbar ist, wobei die Zusammensetzung eine fließfähige wässrige Lösung, Suspension oder Dispersion ist,

dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung neben Wasser als Lösungsmittel Folgendes umfasst:

a) einen suspendierten Feststoff in einer Konzentration, die nicht mehr als 10 % unterhalb der Fließgrenze der Suspension liegt;

b) ein wasserentziehendes Mittel in einer Menge die ausreicht, um eine solche Menge an Wasser zu binden, dass durch den Wasserentzug die Fließgrenze der Suspension überschritten wird; und

c) ein im Darm deaktivierbares Passivierungsmittel für das wasserentziehende Mittel.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der suspendierte Feststoff eine granuläre, native Stärke ist oder umfasst.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserentziehende Mittel ein in Wasser quellbares Polysaccharid ist oder umfasst.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das in Wasser quellbare Polysaccharid Natriumcarboxymethylstärke ist.

003688

5. Zusammensetzung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Passivierungsmittel eine Beschichtung um das wasserentziehende Mittel ist.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung aus einem Material besteht, das bei den im Darm herrschenden Temperaturen schmilzt.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Beschichtung nicht unter 35 °C schmilzt.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Beschichtung nicht unter 36 °C schmilzt.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Beschichtung aus Hartfett und Kakaobutter ausgewählt ist.
10. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Erzeugung einer vorübergehenden Okklusion des Darms eines Säugetiers durch Verfestigung der Zusammensetzung zu einem Pfropfen, dessen Struktur später verändert wird, um die Okklusion zumindest teilweise aufzuheben.
11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass zur zumindest teilweisen Aufhebung der Okklusion dem Pfropfen Wasser zugeführt wird, um diesen wieder zu verflüssigen.

Wien, am 16. 11. 1988

BISCHOF GEORG DR.

durch:



Häupl & Ellmeyer KG





Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC: A61L 15/28 (2006.01); A61F 2/00 (2006.01); A61F 13/20 (2006.01)		
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA: A61F2/00B; A61F 13/20; A61L 15/28		
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A61F, A61L		
Konsultierte Online-Datenbank: WPI, EPODOC, TXTE, TXTG		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 13. Juli 2011 eingereichten Ansprüchen 1-13 erstellt.		
Kategorie ¹	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
A	WO 2008102341 A2 (SVIP 3 LLC, SHALON, TIDHAR, KOTLIZKY, GUY) 28. August 2008 (28.08.2008) page 11, lines 21-27; page 14, lines 3-5; claims	1-13
A	WO 2008103891 A2 (PLUROMED, INC, WILKIE, JAMES, A) 28. August 2008 (28.08.2008) claims 1,48	1-13
A	WO 2009137446 A2 (PLUROMED, INC, VOGEL, JEAN-MARIE) 12. November 2009 (12.11.2009) claims 1,14	1-13
A	US 2007191768 A1 (KOLB GLORIA R [US]) 16. August 2007 (16.08.2007) claims	1-13
A	US 2005053662 A1 (SAHATJIAN RONALD [US], MADENJIAN ARTHUR [US], LITTLE BILL [US]) 10. März 2005 (10.03.2005) claim 1	1-13
Datum der Beendigung der Recherche: 15. November 2011		☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt Prüfer(in): KRENN M.
¹ Kategorien der angeführten Dokumente:		
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: der Anmel- gegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.		A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert.
Y Veröffentlichung von Bedeutung: der Anmel- gegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.		P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.