



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 20 681 T2** 2006.05.11

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 162 956 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/70** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 20 681.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA00/00175**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 906 091.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/50016**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **31.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.12.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **08.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.05.2006**

(30) Unionspriorität:

121424 P 23.02.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**Angiotech International AG, Zug, CH; The
University of British Columbia, Vancouver, British
Columbia, CA**

(72) Erfinder:

**SIGNORE, E., Pierre, Vancouver, CA; MACHAN, S.,
Lindsay, Vancouver, CA**

(74) Vertreter:

**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München**

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNGEN UND VERFAHREN ZUR VERBESSERUNG DER INTEGRITÄT VON AN-
GEGRIFFENEN KÖRPERPASSAGEWEGEN UND HÖHLEN**

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

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein auf Zusammensetzungen und Verfahren zur Verbesserung der Integrität von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen nach chirurgischen Eingriffen oder Verletzungen und spezieller auf Zusammensetzungen, die therapeutische Agenzien umfassen, die an die äußeren Wände von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen zum Zweck der Verstärkung der Wände des Körperpassageweges oder der Körperhöhle abgegeben werden können.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Es gibt viele Passagewege im Körper, die den Durchfluss essentieller Stoffe ermöglichen. Diese schließen zum Beispiel Arterien und Venen, die Speiseröhre, Magen, Dünn- und Dickdarm, Gallenwege, Harnleiter, Blase, Harnröhre, nasale Passagewege, Luftröhre und andere Luftwege und den männlichen und weiblichen Genitaltrakt ein. Eine Verletzung, verschiedene chirurgische Behandlungsmethoden oder eine Erkrankung können zur Verengung, Schwächung und/oder Verlegung solcher Körperpassagewege führen, was gravierende Komplikationen und/oder auch den Tod zur Folge hat.

[0003] Eine Gefäßerkrankung kann zur Verengung, Schwächung und/oder Verlegung von Körperpassagewegen führen. Nach Schätzungen von 1995 (Quelle: Homepage der U.S. Heart and Stroke Foundation) hatten nahezu 60 Millionen Amerikaner eine oder mehrere Formen einer Herzkreislauferkrankung. Im selben Jahr forderten diese Krankheiten mehr als 950.000 Menschenleben (41,5% aller Todesfälle in den Vereinigten Staaten).

[0004] Seit den späten 1970ern wurden arterielle und venöse Katheterisierungen zunehmend häufiger. Eine aggressivere Vorgehensweise bei Herz- und Gefäßerkrankungen führte zu einer erhöhten Zahl diagnostischer und interventioneller Behandlungsverfahren, einschließlich von Koronarangiogrammen, peripheren Angiographien, thrombolytischer Therapie, verschiedenen Arten der Angioplastie und der Implantation intravaskulärer Stents. Die Ballonangioplastie (mit oder ohne Stent-Implantation) ist eine der am verbreitetsten eingesetzten Behandlungsmethoden für eine Gefäßerkrankung. 1998 wurden weltweit 1,2 Millionen perkutane transtumorale Koronarangioplastien durchgeführt, von denen 70% die Implantation von Stents beinhalteten (Medical Data International, MedPro Month, November-Dezember 1998). An den Stellen, an denen die Einführbestecke für diese arteriellen und venösen Katheterisierungen eingebracht werden, verbleiben in den Gefäßen Einstichstellen zwischen 2 mm (7 bis 12 French für die Bal-

lonangioplastie) und 9 mm (24 bis 27 French für die Stent-Implantation).

[0005] Die Inzidenz iatrogenen Komplikationen beim arteriellen und venösen Zugang hat die Ausmaße einer Epidemie erreicht. Tatsächlich stellen in den meisten Krankenhäusern diese Verletzungen die häufigste Variante einer Gefäßverletzung dar und übersteigen auch diejenigen, die auf Wunden zurückgehen, die von Schusswaffen und Messern herrühren.

[0006] Die sich daraus ergebenden Komplikationen hängen von der Lokalisation der Gefäßverletzung ab, ebenso wie von der Art der durchgeführten Maßnahme. Früher war die arterielle Thrombose die häufigste Komplikation nach einer Angiographie. Heute liegen vornehmlich sich ausdehnende Blutergüsse und Pseudoaneurysmen vor, hauptsächlich infolge von großlumigen Katheter-Einführbestecken, von der Verwendung von thrombolytischen Wirkstoffen und Blutgerinnungshemmern und von einer längeren Dauer der Verwendung der Katheter.

[0007] Neben ihrer Rolle als Komplikation iatrogenen arterieller und venöser Katheterisierungen können Pseudoaneurysmen auch aus einer Reihe von Mechanismen, die Infektion, Verletzung und verschiedene, zur Anastomoseninsuffizienz führende gefäßchirurgische Komplikationen beinhalten, resultieren. Allen ist die Unterbrechung der Kontinuität der Arterie mit einem resultierenden Blutaustritt in die umgebende fibröse Gewebekapsel gemeinsam. Infolge des beständigen arteriellen Drucks vergrößert sich die Kapsel fortschreitend, was zur Bildung eines Pseudoaneurysmas führt.

[0008] Infolge einer verminderten Integrität der Wände von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen können auch andere Erkrankungen zu einer anormalen Wundheilung oder zu Komplikationen führen. Diese umfassen in Kürze Aneurysmen (d.h. der Aorta und der peripheren Gefäße), iatrogene oder krankheitsbedingte Herzwandruptur oder -dissektion (d.h. infolge von Gewebnekrose nach Myokardinfarkt oder Herzerweiterung), Aortendissektion, Dissektion eines Gefäßes bei jeglichem gefäßchirurgischen Vorgehen, Schlussunfähigkeit einer Herzklappenprothese, die Ruptur eines gastrointestinalen (GI) Passagewegs (z.B. Ulzera, postoperativ) und jeglichen chirurgischen Wundverschluss.

[0009] Die existierenden Behandlungsmethoden für die oben genannten Krankheiten und Zustände teilen größtenteils dieselben Einschränkungen. Die Verwendung therapeutischer Wirkstoffe hat zu keiner Aufhebung dieser Erkrankungen geführt, und immer, wenn eine Intervention zur Behandlung der Erkrankungen vorgenommen wird, besteht für den Patienten ein Risiko als Resultat der Antwort des Körpers

auf die Intervention. Die vorliegende Erfindung stellt Zusammensetzungen und Verfahren bereit, welche zur Behandlung der Zustände und Erkrankungen, die oben allgemein erörtert wurden, geeignet sind. Diese Zusammensetzungen und Verfahren befassen sich mit den Problemen, die mit den vorhandenen Vorgehensweisen verbunden sind, haben im Vergleich mit vorhandenen Vorgehensweisen wesentliche Vorteile und bieten zusätzlich andere, ähnliche Vorteile.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] In Kürze bezieht sich die vorliegende Erfindung allgemein auf Zusammensetzungen zur Verbesserung der Integrität von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen nach chirurgischen Eingriffen oder Verletzungen und spezieller entweder auf Polymere allein oder auf Zusammensetzungen, die therapeutische Wirkstoffe (entweder mit oder ohne Polymer) umfassen, welche Fibrose induzieren und äußeren Wänden von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen zugeführt werden können, um die Wände des Körperpassageweges oder der Körperhöhle zu verstärken, wie in den beiliegenden Ansprüchen definiert.

[0011] Es wird eine Vielzahl therapeutischer Wirkstoffe offen gelegt, welche zum Beispiel Wirkstoffe beinhalten, die Mikrotubuli stabilisieren (z.B. Paclitaxel oder Analoga oder Derivate davon), Stoffe, die Fibrose induzieren, angiogenetische Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine und andere Faktoren, die an der Wundheilungs- oder Fibrosekaskade beteiligt sind.

[0012] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung können die therapeutischen Wirkstoffe weiterhin ein Trägermittel (entweder polymer oder nicht polymer) umfassen, wie zum Beispiel Poly(ethylvinylacetat), Poly(urethan), Copolymere von Milchsäure und Glykolsäure, Poly(caprolacton), Poly(milchsäure), Copolymere von Poly(milchsäure) und Poly(caprolacton), Gelatine, Hyaluronsäure, Kollagen-Matrices und Albumin.

[0013] Die therapeutischen Wirkstoffe können eingesetzt werden, um eine Vielzahl von Erkrankungen zu behandeln oder zu vermeiden, zum Beispiel einschließlich iatrogenen Komplikationen arterieller und venöser Katheterisierungen, Aortendissektion, Herzwandruptur, Aneurysmen, Pseudoaneurysmen, Schlussunfähigkeit von Herzklappen, Ruptur von Passagewegen, paravalvulärer Lecks und chirurgischen Wundverschlusses. Typische Körperpassagewege und Körperhöhlen, die behandelt werden können, beinhalten zum Beispiel Arterien, Venen, das Herz, die Speiseröhre, den Magen, den Zwölffingerdarm, den Dünndarm, den Dickdarm, die Gallenwege, den Gallengang, den Harnleiter, die Blase, die Harnröhre, die Tränengänge, die Luftröhre, Bronchi-

en, Bronchiolen, Nasengänge (einschließlich der Nebenhöhlen) und andere Luftwege, Eustachische Röhren, den äußeren Gehörgang, den Samenleiter und andere Passagewege des männlichen Genitaltrakts, den Uterus und die Eileiter und das Ventrikelsystem (Cerebrospinalflüssigkeit) des Gehirns und des Rückenmarks. Typische Beispiele von Körperhöhlen beinhalten zum Beispiel die Bauchhöhle, die Wangenhöhle, die Peritonealhöhle, die Perikardhöhle, die Beckenhöhle, die periviszerales Höhle, die Pleurahöhle, der Leistenkanal und die Uterushöhle.

[0014] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird der therapeutische Wirkstoff einer Arterie oder Vene durch direkte Injektion in die Adventitia zugeführt.

[0015] Diese und andere Aspekte der vorliegenden Erfindung werden unter Bezug auf die folgende ausführliche Beschreibung und die beigefügten Abbildungen klar werden.

Kurze Beschreibung der Abbildungen

[0016] Die [Abb. 1A](#) beziehungsweise [Fig. 1B](#) sind zwei Diagramme, die die Freisetzung von Paclitaxel aus EVA-Filmen und den Prozentsatz von Paclitaxel, der in Abhängigkeit von der Zeit in diesen Filmen verbleibt, zeigen. [Abb. 1C](#) ist ein Diagramm, das die Quellung von EVA/F127-Filmen ohne Paclitaxel in Abhängigkeit von der Zeit zeigt. [Abb. 1D](#) ist ein Diagramm, das die Quellung von EVA/Span 80-Filmen ohne Paclitaxel in Abhängigkeit von der Zeit zeigt. [Abb. 1E](#) ist ein Diagramm, das eine Spannungs-Dehnungs-Kurve für verschiedene EVA/F127-Mischungen darstellt.

[0017] [Abb. 2](#) ist ein Diagramm, das den Berstdruck aortaler Wunden, die mit EVA-Filmen, die verschiedene Paclitaxel-Konzentrationen enthielten, behandelt wurden, 3 Tage, 7 Tage, 14 Tage, 6 Wochen, und 6 Monate nach der Operation und der Behandlung (n=5 in jeder Gruppe) zeigt.

[0018] [Abb. 3](#) zeigt Mikroaufnahmen aortaler Wunden bei Ratten 14 Tage nach Arteriotomie und Behandlung: A links: Wunde mit einem Kontroll-EVA-Film ohne Paclitaxel behandelt im Vergleich zur (A rechts) unbehandelten Wunde; B links: Wunde mit 20% Paclitaxel-EVA behandelt im Vergleich zur (B rechts) unbehandelten Wunde. Man beachte sowohl die periadventitielle Kapsel, die die mit Kontroll-EVA-Film (A links) behandelte Aorta umgibt, als auch die roten Blutkörperchen. Man beachte auch die zellfreie Fibrinschicht um die mit 20% Paclitaxel-EVA (B links) behandelte Aorta.

[0019] [Abb. 4](#) zeigt Mikroaufnahmen aortaler Wunden 14 Tage nach Arteriotomie und Behandlung bei (A) einem unbehandelten Tier und (B) bei einem mit

20% Paclitaxel-EVA behandelten Tier. Nach Behandlung mit Paclitaxel heilte die Adventitia normal (B). Man beachte die Fibrinschicht um die behandelte Aorta (B).

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0020] Vor der Darstellung der Erfindung kann es zu deren Verständnis hilfreich sein, Definitionen bestimmter, hier nachstehend verwendeter Begriffe darzulegen.

[0021] „Körperpassageweg“ bezieht sich hier auf alle Passagewege, Schläuche, Röhren, Gänge, Kanäle, Sinus und Leitungen, die ein inneres Lumen haben und den Durchfluss von Stoffen im Körper ermöglichen. Typische Beispiele von Körperpassagewegen beinhalten Arterien und Venen, Tränengänge, die Luftröhre, Bronchien, Bronchiolen, Nasengänge (einschließlich der Nebenhöhlen) und andere Luftwege, Eustachische Röhren, den äußeren Gehörgang, Mundhöhlen, die Speiseröhre, den Magen, den Zwölffingerdarm, den Dünndarm, den Dickdarm, die Gallenwege, den Harnleiter, die Blase, die Harnröhre, die Eileiter, den Uterus, die Vagina, und andere Passagewege des weiblichen Genitaltrakts, den Samenleiter und andere Passagewege des männlichen Genitaltrakts und das Ventrikelsystem (Cerebrospinalflüssigkeit) des Gehirns und des Rückenmarks.

[0022] „Körperhöhlen“ bezieht sich hier auf alle Hohlräume im Körper. Typische Beispiele von Körperhöhlen beinhalten zum Beispiel die Bauchhöhle, die Wangenhöhle, die Peritonealhöhle, die Perikardhöhle, die Beckenhöhle, die periviszerales Höhle, die Pleurahöhle, der Leistenkanal und die Uterushöhle.

[0023] „Therapeutischer Wirkstoff“ bezieht sich hier auf jene Wirkstoffe, die eine bestimmte Erkrankung oder einen bestimmten Zustand lindern, behandeln, heilen oder verhindern können. Typische Beispiele therapeutischer Wirkstoffe werden unten ausführlicher erörtert und beinhalten zum Beispiel Wirkstoffe, die Mikrotubuli stabilisieren, Stoffe, die Fibrose induzieren, angiogenetische Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine und andere Faktoren, die an der Wundheilungs- oder Fibrosekaskade beteiligt sind.

[0024] Wie oben erwähnt bezieht sich die vorliegende Erfindung allgemein auf Zusammensetzungen zur Verbesserung der Integrität von Körperpassagewegen nach chirurgischen Eingriffen oder Verletzungen, umfassend den Schritt, einem äußeren Teil des Körperpassageweges (d.h. einer nicht-luminalen Oberfläche), eine Zusammensetzung zuzuführen, die einen therapeutischen Wirkstoff umfasst, und im Rahmen von bevorzugten Ausführungsformen entweder ein Polymer allein oder eine Zusammensetzung, die einen therapeutischen Wirkstoff (mit oder ohne polymeres Trägermittel) umfasst. In Kürze umgeht die

Zuführung eines therapeutischen Wirkstoffs zu einem äußeren Teil eines Körperpassageweges (z.B. quadrantenweise oder ringförmig) viele Nachteile der herkömmlichen Zugänge. Weiterhin ermöglicht die Zuführung eines therapeutischen Wirkstoffes wie hier beschrieben die Verabreichung größerer Mengen des therapeutischen Wirkstoffs mit geringerer Einschränkung des zuzuführenden Volumens.

[0025] Wie unten ausführlicher erörtert kann eine Vielzahl therapeutischer Wirkstoffe entweder mit oder ohne Trägermittel (z.B. polymer) äußeren Teilen von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen zugeführt werden, um eine Erkrankung, die mit dem Körperpassageweg oder der Körperhöhle zusammenhängt, zu behandeln oder zu verhindern. Jeder dieser Aspekte wird unten ausführlicher erörtert.

Therapeutische Wirkstoffe

[0026] Wie oben erwähnt stellt die vorliegende Offenlegung Verfahren und Zusammensetzungen, die eine Vielzahl therapeutischer Wirkstoffe einsetzen, bereit. In einem Gesichtspunkt der Offenlegung ist das therapeutische Agens ein Wirkstoff, der Mikrotubuli stabilisiert. In Kürze sollten im Kontext der vorliegenden Offenlegung Wirkstoffe, die Mikrotubuli stabilisieren, so aufgefasst werden, dass sie jedes Protein, Peptid, jede Chemikalie und jedes andere Molekül einschließen, welches) begünstigend auf die Stabilisierung von Mikrotubuli einwirkt. Es können leicht vielfältige Verfahren eingesetzt werden, um die Mikrotubuli stabilisierende Aktivität eines bestimmten Faktors zu bestimmen, einschließlich zum Beispiel Tubulin-Tests. In Kürze werden Lochplatten, auf denen Deckgläser sitzen, mit Fibroblasten beimpft. Nach einer Inkubation über Nacht werden die Zellen mit den Verbindungen, die auf ihren Effekt auf Mikrotubuli hin untersucht werden sollen, behandelt. Nach der Einwirkzeit werden die Zellen fixiert, gewaschen und mit einem Antitubulin-Antikörper mit einem fluoreszierenden Marker gefärbt. Die Signale werden unter Verwendung eines Fluoreszenzmikroskops untersucht. In normalen Fibroblasten können Mikrotubuli als ausgedehnte, feine, spitzenähnliche strukturelle Geflechte im Zytoplasma beobachtet werden. Zellen, die mit Wirkstoffen, die Mikrotubuli stabilisieren, behandelt wurden, enthalten zahlreiche Mikrotubul-Organisationszentren (MTOC).

[0027] Neben dem oben beschriebenen Tubulin-Test können auch viele andere Tests eingesetzt werden, um die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die Mikrotubuli stabilisieren, in vitro zu untersuchen, einschließlich zum Beispiel Tests, die von Smith et al. (Cancer Lett. 79(2):213–219, 1994) und Moobeney et al. (Cancer Lett. 96(2):261–266, 1995) beschrieben wurden.

[0028] Es kann leicht eine Vielzahl von Wirkstoffen,

die Mikrotubuli stabilisieren, eingesetzt werden. Typische Beispiele solcher Wirkstoffe beinhalten Taxane (z.B. Paclitaxel (unten ausführlicher erörtert) und Docetaxel) (Schiff et al., *Nature* 277:665–667, 1979; Long und Fairchild, *Cancer Research* 54:4355–4361, 1994; Ringel und Horwitz, *J. Natl. Cancer Inst.* 83(4):288–291, 1991; Pazdur et al., *Cancer Treat. Rev.* 19(4):351–386, 1993), Eleutherobin (z.B. U.S. Patent Nr. 5.473.057), Sarcodictyine (einschließlich Sarcodictyin A), Epothilon und seine Analoga und Derivate (Bollag et al., *Cancer Research* 55:2325–2333, 1995), Discodermolid (ter Haar et al., *Biochemistry* 35:243–250, 1996), Deuteriumoxid (D₂O) (James und Lefebvre, *Genetics* 130(2):305–314, 1992; Sollott et al., *J. Clin. Invest.* 95:1869–1876, 1995), Hexylenglykol (2-Methyl-2,4-pentanediol) (Oka et al., *Cell Struct. Funct.* 16(2):125–134, 1991), Tubercidin (7-Deazaadenosin) (Mooberry et al., *Cancer Lett.* 96(2):261–266, 1995), 2-Amino-4-(3-pyridyl)-4H-naphtho(1,2-b)pyran-3-carbonitril (Panda et al., *J. Biol. Chem.* 272(12):7681–7687, 1997; Wood et al., *Mol. Pharmacol.* 52(3):437–444, 1997), Aluminiumfluorid (Song et al., *J. Cell. Sci. Suppl.* 14:147–150, 1991), Ethylenglykol-bis-(succinimidylsuccinat) (Caplow und Shanks, *J. Biol. Chem.* 265(15):8935–8941, 1990), Glycinethylester (Mejillano et al., *Biochemistry* 31(13):3478–3483, 1992), LY195448 (Barlow & Cabral, *Cell Motil. Cytoskel.* 19:9–17, 1991), Subtilisin (Saoudi et al., *J. Cell Sci.* 108:357–367, 1995), 1069C85 (Raynaud et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 35:169–173, 1994), Steganacin (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Combretastatine (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Curacine (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Estradiol (Aizu-Yokata et al., *Carcinogen.* 15(9):1875–1879, 1994), 2-Methoxyestradiol (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Flavanole (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Rotenon (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Griseofulvin (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Vinca-Alkaloide, einschließlich Vinblastin und Vincristin (Ding et al., *J. Exp. Med.* 171(3):715–727, 1990; Dirk et al., *Neurochem. Res.* 15(11):1135–1139, 1990; Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996; Illinger et al., *Biol. Cell* 73(2–3):131–138, 1991; Wiemer et al., *J. Cell. Biol.* 136(1):71–80, 1997), Maytansinoide und Ansamitocine (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Rhizoxin (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Phomopsin A (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Ustiloxine (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Dolastatin 10 (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Dolastatin 15 (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Halichondrine und Halistatine (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Spongistatine (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Cryptophycine (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Rhazinilam (Hamel, *Med. Res. Rev.* 16(2):207–231, 1996), Betain (Hashimoto

et al., *Zool. Sci.* 1:195–204, 1984), Taurin (Hashimoto et al., *Zool. Sci.* 1:195–204, 1984), Isethionat (Hashimoto et al., *Zool. Sci.* 1:195–204, 1984), HO-221 (Ando et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 37:63–69, 1995), Adociasulfat-2 (Sakowicz et al., *Science* 280:292–295, 1998), Estramustin (Panda et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10560–10564, 1997), monoklonale antiidiotypische Antikörper (Leu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91(22):10690–10694, 1994), ein die Verbindung der Mikrotubuli förderndes Protein (Taxol-ähnliches Protein, TALP) (Hwang et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 208(3):1174–1180, 1995), durch hypotone Bedingungen (190 mosmol/L), Insulin (100 nmol/L) oder Glutamin (10 mmol/L) hervorgerufenen Aufblähen von Zellen (Haussinger et al., *Biochem. Cell. Biol.* 72(1–2):12–19, 1994), Bindung an Dynein (Ohba et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1158(3):323–332, 1993), Gibberelin (Mita und Shibaoka, *Protoplasma* 119(1/2):100–109, 1984), XCHO1 (Kinesin-ähnliches Protein) (Yonetani et al., *Mol. Biol. Cell* 7(suppl):211A, 1996), Lysophosphatsäure (Cook et al., *Mol. Biol. Cell* 6(suppl):260A, 1995), Lithium-Ionen (Bhattacharyya und Wolff, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 73(2):383–390, 1976), pflanzliche Zellwandbestandteile (z.B. Poly-L-Lysin und Extensin) (Akashi et al., *Planta* 182(3):363–369, 1990), Glycerinpuffer (Schilstra et al., *Biochem. J.* 277(Pt. 3):839–847, 1991; Farrell und Keates, *Biochem. Cell. Biol.* 68(11):1256–1261, 1990; Lopez et al., *J. Cell. Biochem.* 43(3):281–291, 1990), Triton X-100 Puffer, der Mikrotubuli stabilisiert (Brown et al., *J. Cell Sci.* 104(Pt. 2):339–352, 1993; Safiejko-Mroccka und Bell, *J. Histochem. Cytochem.* 44(6):641–656, 1996), Mikrotubuli-assoziierte Proteine (z.B. MAP2, MAP4, tau, big tau, Enscosin, Elongationsfaktor 1 alpha (EF-1α) und E-MAP-115) (Burgess et al., *Cell Motil. Cytoskeleton* 20(4):289–300, 1991; Saoudi et al., *J. Cell. Sci.* 108(Pt. 1):357–367, 1995; Bulinski und Bossler, *J. Cell. Sci.* 107(Pt. 10):2839–2849, 1994; Ookata et al., *J. Cell Biol.* 128(5):849–862, 1995; Boyne et al., *J. Comp. Neurol.* 358(2):279–293, 1995; Ferreira und Caceres, *J. Neurosci.* 11(2):392–400, 1991; Thurston et al., *Chromosoma* 105(1):20–30, 1996; Wang et al., *Brain Res. Mol. Brain Res.* 38(2):200–208, 1996; Moore und Cyr, *Mol. Biol. Cell* 7(suppl):221-A, 1996; Masson und Kreis, *J. Cell Biol.* 123(2), 357–371, 1993), zelluläre Gebilde (z.B. Histone H1, Myelin-basisches Protein und Kinetochoren) (Saoudi et al., *J. Cell. Sci.* 108(Pt. 1):357–367, 1995; Simerly et al., *J. Cell Biol.* 111(4):1491–1504, 1990), endogene mikrotubuläre Strukturen (z.B. axonemale Strukturen, Pfropfen und GTP-Kappen) (Dye et al., *Cell Motil. Cytoskeleton* 21(3):171–186, 1992; Azhar und Murphy, *Cell Motil. Cytoskeleton* 15(3):156–161, 1990; Walker et al., *J. Cell Biol.* 114(1):73–81, 1991; Drechsel und Kirschner, *Curr. Biol.* 4(12):1053–1061, 1994), ein bei Mikrotubuli Kältestabilität induzierendes Protein („stable tubule only polypeptide“) (z.B. STOP145 und STOP220) (Pirollet et al., *Biochim. Bi-*

ophys. Acta 1160(1):113–119, 1992; Pirollet et. al., Biochemistry 31(37):8849–8855, 1992; Bosc et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(5):2125–2130, 1996; Margolis et al., EMBO J. 9(12):4095–4102, 1990) und Zugkräfte während der Mitose (Nicklas und Ward, J. Cell Biol. 126(5):1241–1253, 1994), wie auch alle Analoga und Derivate von allen oben Genannten.

[0029] In einer bevorzugten Ausführungsart ist der therapeutische Wirkstoff Paclitaxel, eine Verbindung, die die Anordnung der Mikrotubuli unterbricht, indem sie an Tubulin bindet, um abnorme Mitosespindeln zu bilden. In Kürze handelt es sich bei Paclitaxel um ein hoch derivatisiertes Diterpenoid (Wani et al., J. Am. Chem. Soc. 93:2325, 1971), welches aus der abgeschälten und getrockneten Rinde von *Taxus brevifolia* (Pazifische Eibe) und aus *Taxomyces Andreanae* und endophytischen Pilzen der pazifischen Eibe gewonnen worden ist (Stierle et al., Science 60:214–216, 1993). „Paclitaxel (was hier einschließlich von Prodrugs, Analoga und Derivaten wie zum Beispiel TAXOL®, TAXOTERE®, Docetaxel, 10-Desacetyl-Analoga von Paclitaxel und 3'-N-Desbenzoyl-3'-N-t-butoxycarbonyl-Analoga von Paclitaxel zu verstehen ist) kann unter Einsatz von Methoden, die den Fachleuten bekannt sind, leicht hergestellt werden (siehe z.B. Schiff et al., Nature 277:665–667, 1979; Long und Fairchild, Cancer Research 54:4355–4361, 1994; Ringel und Horwitz, J. Natl. Cancer Inst. 83(4):288–291, 1991; Pazdur et al., Cancer Treat. Rev. 19(4):351–386, 1993; WO 94/07882; WO 94/07881; WO 94/07880; WO 94/07876; WO 93/23555; WO 93/10076; WO94100156; WO 93/24476; EP 590267; WO 94/20089; U.S. Patent Nr. 5.294.637; 5.283.253; 5.279.949; 5.274.137; 5.202.448; 5.200.534; 5.229.529; 5.254.580; 5.412.092; 5.395.850; 5.380.751; 5.350.866; 4.857.653; 5.272.171; 5.411.984; 5.248.796; 5.248.796; 5.422.364; 5.300.638; 5.294.637; 5.362.831; 5.440.056; 4.814.470; 5.278.324; 5.352.805; 5.411.984; 5.059.699; 4.942.184; Tetrahedron Letters 35(52): 9709–9712, 1994; J. Med. Chem. 35:4230–4237, 1992; J. Med. Chem. 34:992–998, 1991; J. Natural Prod. 57(10):1404–1410, 1994; J. Natural Prod. 57(11):1580–1583, 1994; J. Am. Chem. Soc. 110:6558–6560, 1988) oder von einer Reihe kommerzieller Quellen bezogen werden, einschließlich zum Beispiel Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri (T7402 – aus *Taxus brevifolia*).

[0030] Typische Beispiele solcher Derivate oder Analoga von Paclitaxel beinhalten 7-Deoxydocetaxol, 7,8-Cyclopropataxane, N-substituierte 2-Azetidone, 6,7-Epoxypaclitaxele, 6,7-modifizierte Paclitaxele, 10-Desacetoxytaxol, 10-Deacetyltaxol (aus 10-Deacetylbaaccatin III), Phosphonooxy und Carbonat-Derivate von Taxol, Taxol-2',7-di(natrium 1,2-benzendicarboxylat, 10-Desacetoxy-11,12-dihydrotaxol-10,12(18)-dien-Derivate, 10-Desacetoxytaxol,

Protaxol (2'- und/oder 7-O-Ester-Derivate), (2'- und/oder 7-O-Carbonat-Derivate), asymmetrische Synthese der Taxol-Seitenkette, Fluoro-Taxole, 9-Deoxotaxan, (13-Acetyl-9-deoxobaccatin III, 9-Deoxotaxol, 7-Deoxy-9-deoxotaxol, 10-Desacetoxy-7-deoxy-9-deoxotaxol, Derivate, die Wasserstoff oder eine Acetylgruppe und ein Hydroxy und Tert-butoxycarbonylamino enthalten, sulfurierte 2'-Acryloyltaxol- und sulfurierte 2'-O-Acylsäure-Taxol-Derivate, Succinyltaxol, 2'-γ-Aminobutyryltaxolformiat, 2'-Acetyltaxol, 7-Acetyltaxol, 7-Glycin-carbammat-taxol, 2'-OH-7-PEG(5000)-Carbammat-taxol, 2'-Benzoyl- und 2',7-Dibenzoyl-taxol-Derivate, andere Prodrugs (2'-Acetyltaxol; 2',7-Diacetyltaxol; 2'Succinyltaxol; 2'-(Beta-alanyl)-taxol); 2'Gammaaminobutyryltaxol-formiat; Ethylenglykol-Derivate von 2'-Succinyltaxol; 2'-Glutaryltaxol; 2'-(N,N-Dimethylglycyl)taxol; 2'-(2-(N,N-Dimethylamino)propionyl)taxol; 2'Orthocarboxybenzoyltaxol; 2'-aliphatische Carbonsäure-derivate von Taxol, Prodrugs {2'(N,N-Diethylaminopropionyl)taxol, 2'(N,N-Dimethylglycyl)taxol, 7(N,N-Dimethylglycyl)taxol, 2',7-Di-(N,N-Dimethylglycyl)taxol, 7(N,N-Diethylaminopropionyl)taxol, 2',7-Di(N,N-Diethylaminopropionyl)taxol, 2'-(L-Glycyl)taxol, 7-(L-Glycyl)taxol, 2',7-Di(L-Glycyl)taxol, 2'-(L-Alanyl)taxol, 7-(L-Alanyl)taxol, 2',7-Di(L-Alanyl)taxol, 2'-(L-Leucyl)taxol, 7-(L-Leucyl)taxol, 2',7-Di(L-Leucyl)taxol, 2'-(L-Isoleucyl)taxol, 7-(L-Isoleucyl)taxol, 2',7-Di(L-Isoleucyl)taxol, 2'-(L-Valyl)taxol, 7-(L-Valyl)taxol, 2',7-Di(L-Valyl)taxol, 2'-(L-Phenylalanyl)taxol, 7-(L-Phenylalanyl)taxol, 2',7-Di(L-Phenylalanyl)taxol, 2'-(L-Prolyl)taxol, 7-(L-Prolyl)taxol, 2',7-Di(L-Prolyl)taxol, 2'-(L-Lysyl)taxol, 7-(L-Lysyl)taxol, 2',7-Di(L-Lysyl)taxol, 2'-(L-Glutamyl)taxol, 7-(L-Glutamyl)taxol, 2',7-Di(L-Glutamyl)taxol, 2'-(L-Arginyl)taxol, 7-(L-Arginyl)taxol, 2',7-Di(L-Arginyl)taxol}, Taxol-Analoga mit modifizierten Phenylisoserin-Seitenketten, Taxoter, (N-Debenzoyl-N-tert-(butoxycaronyl)-10-deacetyltaxol, und Taxane (z.B. Baccatin III, Cephalomannin, 10-Deacetylbaaccatin III, Brevifoliol, Yunantaxusin und Taxusin).

[0031] Es kann auch eine Vielzahl von Wirkstoffen, die Fibrose induzieren, wie zum Beispiel Camptothecin oder ein Analogon oder ein Derivat davon, im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Typische Beispiele solcher Wirkstoffe beinhalten Reizstoffe wie zum Beispiel Talkumpulver (Chlapik und Gogora, Rozhl. Chir. 69 (5):322–326, 1990), metallisches Beryllium und Kieselsäure (Nemery, Eur. Resp. J. 3 (2):202–219, 1990); Komponenten der extrazellulären Matrix wie zum Beispiel Fibronectin (Driscoll et al., J. Toxicol. Environ. Health 46 (2):155–169, 1995); Polymere [z.B. Poly(lysin) und Poly(ethylenvinylacetat)]; inflammatorische Zytokine, wie zum Beispiel transformierenden Wachstumsfaktor-β (TGF-β) (Fausto et al., Ciba Found. Symp. 157:165–174, 1991), Plättchen-Wachstumsfaktor (PDG F) (Tang et al., American Journal of Pathology 148 (4):1169–1180, 1996), vaskulär-endothelialen

- Wachstumsfaktor/vaskulären Permeabilitätsfaktor (VEGF/VPF) (Grove et al., *Journal of Pathology* 177(3):259–267, 1995), basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF) (Inoue et al., *American Journal of Pathology* 149 (6):2037–2054, 1996), Tumornekrosefaktor α (TNF α) (Thrall et al., *American Journal of Pathology* 151 (5):1303–1310, 1997), Tumornekrosefaktor β (TNF β) (Franko et al., *Radiation Research* 147 (2):245–256, 1997), Nervenwachstumsfaktor (NGF) (Liu et al., *Acta Neuropathol. (Berl.)* 88 (2):143–150, 1994), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) (Xing et al., *American Journal of Pathology* 150 (1):59–66, 1997; Xing et al., *Journal of Clinical Investigation* 97 (4):1102–1110, 1996), epithelialen Wachstumsfaktor (EGF) (Magro et al., *Journal of Pathology* 181 (2):213–217, 1997), insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor I (IGF-I) (Laursen et al., *Arch. Dis. Child.* 72 (6):494–497, 1995. Homma et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152 (6) Pt 1:2084–2089, 1995), Interleukin 1 (IL-1) (Smith et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151 (6):1965–1973, 1995), IL-8 (Lonnemann et al., *Kidney Int.* 47 (3):845–854, 1995), IL-6 (Nixon et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157 (6) Pt 1, 1764–1769, 1998), Wachstumshormon (GH) (Culler und Meacham, *Neuroendocrinology* 58 (4):473–477, 1993); und antiinflammatorische Mikrokristalle (z.B. kristalline Mineralien, wie zum Beispiel kristalline Silikate). Andere typische Beispiele beinhalten Monozyten-chemotaktisches Protein-1 (MCP-1) (Lloyd et al., *J. Leukoc. Biol.* 62 (5):676–680, 1997); Fibroblasten-stimulierenden Faktor-1 (FSF-1) (Greenwel et al., *Infect. Immun.* 61 (9):3985–3987, 1993); Histamin (Jacquot et al., *FEBS Lett.* 386 (2–3):123–127, 1996; Broide et al., *J. Immunol.* 145 (6):1838–1844, 1990); Heparin (Piguet et al., *Int. J. Exp. Pathol.* 77 (4):155–161, 1996); Fibrin/Fibrinogen (Imokawa et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156 (2) Pt 1:631–636, 1997; Neubauer et al., *Gastroenterology* 108 (4):1124–1135, 1995), Endothelin-1 (Mutsaers et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 18 (5):611–619, 1998); Fibrosin (Prakash et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92(6):2154–2158, 1995); Angiotensin II (Campbell et al., *J. Mol. Cell Cardiol.* 27 (8):1545–1560, 1995); Eisenüberlastung (Arthur, *J. Gastroenterol. Hepatol.* 11 (12):1124–1129, 1996); opsoniertes Zymosan (Jiang et al., *J. Immunol. Methods* 152 (2):201–207, 1992); Condress (Beghe et al., *Int. J. Tiss. React.* 14 Suppl.:11–19, 1992); Bromcriptin (Hilberdal et al., *Eur. Resp. J.* 10 (12):2711–2715, 1997); Methysergid (Muller et al., *Dtsch. Med. Wochenschr.* 116 (38):1433–1436, 1991; Bucci und Manoharan, *Mayo. Clin. Proc.* 72 (12):1148–1150, 1997); Methotrexat (van der Veen et al., *J. Rheumatol.* 22 (9):1766–1768, 1995); N-Carboxybutylchitosan (Biagini et al., *Biomaterials* 12 (3):287–291, 1991); Tetra-chlormethan (Paakko et al., *Arch. Toxicol.* 70 (9):540–552, 1996); Thioacetamid (Muller et al., *J. Hepatol.* 25 (4):547–553, 1996); Quarzstaub (Hurych et al., *Toxicol. Lett.* 11 (1–3):305–311, 1996); Tetra-chlormethan (Odenthal et al., *Gastroenterology* 102 (4) Part 2:A863, 1992); Bleomycin (Santana et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 145 (4) Part 2:A442, 1992); Azothioprin (Mion et al., *Gut* 32 (6):715–717, 1991); Ethionin (Ikeno et al., *Gastroenterology* 100 (5) Part 2:A277, 1991); Paraquat (Hudson et al., *Thorax* 46 (3):201–204, 1991); Thorotrast (De Vuyst et al., *Thorax* 45 (11):899–901, 1990); Eisen-Dextran-Komplex (Carthew et al., *Hepatology* 13 (3):534–539, 1991); Cadmiumchlorid (Damiano et al., *Am. J. Pathol.* 137 (4):883–894, 1990); Chlorhexidin (Farrell et al., *FASEB* 4 (3):A670, 1990); Amiodaron (Lau et al., *J. Hong Kong Med. Assoc.* 41 (2):181–184, 1989); Tetracyclin (Baumann et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 139 (4) Part 2:A359, 1989); Hapten (Boucher et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 135 (4) Part 2:A140, 1987); Melphalan (Mufti et al., *Acta Hematol. (Basel)* 69 (2):140–141, 1983); Vinylchlorid (Okudaira, *J. UOEH* 4 (Suppl.):135–146, 1982); Saponin (Wang & Tobin, *Br. J. Haematol.* 51 (2):277–284, 1982); Isoproterenol (Boyd et al., *Teratology* 24 (2):10A, 1981); Cyclophosphamid (Spector & Zimble, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res. Clin. Oncol.* 22:362, 1981); Carmustin (Klein & Paddison, *Arch. Neurol.* 38 (6):393–393, 1981); N-Nitroso-N-methylurethan (Cantor et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 164 (1):1–8, 1980); Penta-cozin (Rousseau et al., *Arch. Neurol.* 36 (11):723–724, 1979); Thiouracil (Lunkenheimer et al., *Pathol. Res. Pract.* 163 (1):47–56, 1978); Lithium (Hestbach et al., *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A Pathol.* 86 (2):195–198, 1978); Dilantin (Hassell et al., *J. Dent. Res.* 56 (Special Issue A):A145, 1977); Methysergid (Paccalin et al., *Therapie (Paris)* 31 (2):231–239, 1976); Methyl-4-dimethylaminoazobenzol (Terao & Nakano, *GANN* 65 (3):249–260, 1974); polychlorierte Biphenyle Aroclor (Kimbrough & Linder, *J. Natl. Cancer Inst.* 53 (2):547–552, 1974); butyliertes Hydroxytoluen (BHT) (Okada et al., *Ketsugo Soshiki* 17 (3):167–179, 1985); Cyclochlorotin (Terao & Ito, *Maikotokishin (Tokyo)* 17:59–61, 1983); β -Blocker (Proulx & Schneiweiss, *Drug Intell. Clin. Pharm.* 19:359–360, 1985); Nitrofurantoin (Robinson, *Medical Journal of Australia (Australia)* 1:72–76, 1983); Timolol (Rimmer et al., *Lancet (England)* 1:300, 1983); Trinatriumcitrat und Acidum citricum/Dextrose (Mitsuhashi et al., *Exp. Mol. Pathol.* 42 (2):261–270, 1985); Peplomycin (Ekimoto et al., *J. Antibiot. (Tokyo)* 38 (1):94–98, 1985); Amiodaron und Desethylamiodaron (Daniels et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100 (2):350–359, 1989); Chlorambucil (Carr., *Va. Med.* 113 (11):677–680, 1986); Dimethylnitrosamin (Ala-Kokko et al., *Biochem. J.* 244 (1):75–79, 1987); Diquat (Manabe & Ogata., *Arch. Toxicol.* 60 (6):427–431, 1987); Meperidine (Yamanaka & Parsa, *Plast. Reconstr. Surg.* 75 (4):582–583, 1985); Vinylchlorid (Jones & Smith, *Br. J. Ind. Med.* 39 (3):306–307, 1982); butyliertes Hydroxytoluen und Sauerstoff (Haschek et al., *Am. J. Pathol.* 105 (3):333–335, 1981); Carmustin (Patten et al., *JAMA* 244 (7):687–688, 1980); Dibutyltin-dichlorid (Yerma-

koff et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49 (1.):31–40, 1979); Allylamin (Lalich & Paik, *Exp. Mol. Pathol.* 21 (1):29–39, 1974); Katecholamine (Gvozdzjak et al., *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 64 (2):269–277, 1971) und Mineralien (Glass et al., *Occup. Environ. Med.* 52 (7):433–440, 1995; Craighead et al., *Hum. Pathol.* 23 (10):1098–1105, 1992).

[0032] Im Rahmen der vorliegenden Offenlegung kann leicht eine Vielzahl angiogenetischer Faktoren eingesetzt werden. Typische Beispiele von Faktoren, die die Angiogenese direkt stimulieren, beinhalten Wachstums- und Differenzierungsfaktor (GDF)-5 (Yamashita, H. et al. *Exp Cell Res*, 235(1):218–226, 1997); Wasserstoffperoxid, Doxorubicin (Monte, M., et al. *Eur. J. Cancer* 33(4):676–682, 1997); IL-8, bFGF, TNF α , IL-1 (Norrby, K. *Microvasc. Res.* 54(1):58–64, 1997); Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) (Ziche, M. et al. *Lab. Invest.* 76(4):517–31, 1997); VEGF/VPF (Brown, L.F., et al. *EXS* 79:233–69, 1997; Samaniego, F., et al. *Am. J. Pathol* 152(6):1433–43, 1998); die die Extrazellulärmatrix abbauenden Enzyme MMP-2 und MMP-9 (Ribatti, D., et al. *Int. J. Cancer* 77(3):449–54, 1998); aFGF, Heparin (Rosengart, T.K., et al. *J. Vasc. Surg.* 26(2):302–12, 1997); Estrogene (Banerjee, S.K., et al. *Carcinogenesis* 18(6):1155–61, 1997); Lidocain, bFGF (Jejurikar, S.S., et al. *J. Surg. Res.* 67(2):137–46, 1997); Abbauprodukte des Hyaluronsans von 3 bis 10 Disacchariden (o-HA) (Slevin, M., et al. *Lab. Invest.* 78(8):987–1003, 1998); Urokinase (uPA) (Rabbani, S.A. *In Vivo* 12(1):135–42, 1997); Abbauprodukte des Elastins (Nackman, G.B., et al. *Surgery* 122(1):39–44, 1997); Endprodukte fortgeschrittener Glykation (AGE) (Yamagishi, Si., et al. *J. Biol. Chem.* 272(13):8723–30, 1997); Angiopoietin-1 (Koblizek, T.I., et al. *Curr. Biol.* 8(9):529–32, 1998); FGF 2/FGF 4 (Bagheri, Y.R., et al. *Br. J. Cancer* 78(1):111–8, 1998); IGF-II (Bae, M.H., et al. *Cancer-Lett.* 128(1):41–6, 1998); Pleiotrophin (PTN) (Yeh, H.J., et al. *J. Neurosci.* 18(10):3699–707, 1998); FGF-2, FGF-1 (Jouanneau, J., et al. *Oncogene* 14(6):671–6, 1997); Chemokine, MGSA/GRO α , - β und - γ (Owen, J.D., et al. *Int. J. Cancer* 73(1):94–103, 1997); Heparin und Cholesterin (Tyagi, S.C., et al. *Mol. Cell. Cardiol.* 29(1):391–404, 1997); gamma-IFN (Fiorelli, V., et al. *Blood* 91(3):956–67, 1998); IL-2, IL-6, IL-8 (Rizk, B., et al. *Hum. Reprod. Update* 3(3):255–66, 1997); Typ-E-Prostaglandine, Coeruloplasmin (Ziche, M., et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 69(2):475–82, 1982); Endothel-stimulierender Faktor vom Rind (McAuslan, B.R., et al. *Microvasc. Res.* 26(3):323–38, 1983); CXC Chemokine (außer IP-10) (Strieter, R.M., et al. *Shock* 4(3):155–60, 1995); Angiogenine (Reisdorf, C., et al. *Eur. J. Biochem.* 224(3):811–22, 1994); Fibrin, Zymosan-aktiviertes Serum, ein N-Formylmethionin-tripeptid, PDGF (Dvorak, H.K., et al. *Lab. Invest.* 57(6):673–86, 1987); PGE2 (Form, D.M., Auerbach, R. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 172(2):214–18, 1983);

Onkogen int-2 (Costa, M., et al., *Cancer Res.* 54(1):9–11, 1994); Tumor-Angiogenese-Faktor (TAF) (Byrne, H.M., Chaplain, M.A. *Bull. Math. Biol.* 57(3):461–86, 1995); Phorbolster (Morris, P.B., et al. *Am. J. Physiol.* 254(2) Pt.1:C318–22, 1988); heparin-bindenden Wachstumsfaktor der Klasse 1 aus Rinderhirn (Lobb, R.R., et al. *Biochemistry* 24(19):4969–73, 1985); bakterielles Endotoxin Lipopolysaccharid (LPS) und Thrombospondin (BenEzra, D., et al. *Ophthalmol. Vis. Sci.* 34(13):3601–8, 1993); Plättchen-aktivierenden Faktor (Camussi, G., et al. *J. Immunol.* 154(12):6492–501, 1995); SPARC-Peptide (Iruela Arispe, M.L., et al. *Mol. Biol. Cell* 6(3):327–43, 1995); TGF- β 1 (Pepper, M.S., et al. *J. Cell. Biol.* 111(2):743–55, 1990); Urokinase-Plasminogen-Aktivatort (uPA) (Hildenbrand, R., et al. *Pathol. Res. Pract.* 191(5):403–9, 1995); Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) (Silvagno, F., et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15(11):1857–65, 1995); Thymidin-Phosphorylase (dThdPase) (Takebayashi, Y., et al. *Cancer Lett.* 95(1–2):57–62, 1995); epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) (Reilly, W., McAuslan, B.R. *Adv. Exp. Med. Biol.* 242:221–7, 1988); Crocidolit Asbestfasern, Chrysotilasbest, Fiberglas (Branchaud, R.M., et al. *FASEB J.* 3(6):1747–52, 1989); Angiotropin (Hockel, M., et al. *J. Clin. Invest.* 82(3):1075–90, 1988); Spermin, Spermidin (Takigawa, M., et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 171(3):1264–71, 1990); abbauende Enzyme, E-Prostaglandine, Fibronectin, Metallkationen (Obrenovitch, A., Monsigny, M. *Pathol. Biol. (Paris)* 34(3):189–201, 1986); endothelialen zellstimulierenden angiogenetischen Faktor (ESAF) (Taylor, C.M., et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 30(10):2174–8, 1989); Wachstumsfaktor aus Chondrosarkomen (ChDGF) (Shing, Y., et al. *J. Cell. Biochem.* 29(4):275–87, 1985); PDGF AA, AB, BB (Oikawa, T., et al. *Biol. Pharm. Bull.* 17(12):1686–8, 1994); Angiogenin-bindendes Protein (AngBP) (Hu, G.F., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88(6):2227–31, 1991); Zerstreuungsfaktor (Grant, D.S., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(5):1937–41, 1993); Nicotinamid (Kill, F.C. Jr., et al. *Science* 236(4803):843–5, 1987); Phorbol-myristat-acetat (PMA) (Montesano, R., Orci, L. *Cell* 42(2):469–77, 1985); angiogenetischer Faktor (AF) (Arnold, F., et al. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 5(4):381–6, 1987); Erucamid (13-Docosenamid) (Wakamatusu, K., et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 168(2):423–9, 1990); heparinbindenden Wachstumsfaktor der Klasse 1 (HBGF-1) (Winkles, J.A., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84(20):7124–8, 1987); Fibrinolyseprodukte mit niedrigen Molekulargewichten (Thompson, W.D., et al. *J. Pathol.* 145(1):27–37, 1985); Vanadat (Montesano, R., et al. *J. Cell Physiol.* 134(3):460–6, 1988); 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen (DMBA) (Polverini, P.J., Solt, D.B. *Carcinogenesis* 9(1):117–22, 1988); Retinolsäure (Kligman, L.H. *J. Am. Acad. Dermatol.* 21(3) Pt2:623–31, 1989); PDWHF umfassend PDGF, PDAF, PF4 (Hiraizumi, Y., et al. *Spinal Cord* 34(7):394–402, 1996); Proliferin (Volpert, O., et al.

Endocrinology 137(9):3871–6, 1996); Elastinabbau-produkte (Nackman, G.B., et al. Ann. NY Acad. Sci. 800:260–2, 1996). Typische Wirkstoffe, die die Angiogenese indirekt stimulieren, beinhalten TNF, IL-1, IFN-gamma (Samaniego, F., et al. Am. J. Pathol. 152(6):1433–43, 1998); für angiogenetische Faktoren codierende cDNA (Melillo, G., et al. Cardiovasc. Res. 35(3):480–9, 1997); alpha1-beta1 und alpha2-beta1 Integrine (Senger, D.R., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(25):13612–7, 1997); Prostaglandine, Adenosin, TGF-alpha, bFGF, TGF-beta, TNF-alpha, KGF, PDGF (Brown, L.F., et al. EXS 79:233–69, 1997); den G-Protein-gekoppelten Rezeptor des Kaposi-Sarkom-assoziierten Herpesvirus, JNK/SAPK, p38MAPK (Bais, C., et al. Nature 391(6662):86–9, 1998); Estrogene (Banerjee, S.K., et al. Carcinogenesis 18(6):1155–61, 1997); IL-1 alpha, IL-1 beta, TNF-alpha, TNF-beta (Ferrer, F.A., et al. J. Urol. 157(6):2329–33, 1997); Matrix-Metalloproteinasen MT1-MMP, MMP-2 (Haas, T.L., et al. J. Biol. Chem. 273(6):3604–10, 1998); Endothelzellwachstumsfaktor aus Plättchen (PD-ECGF) (Nakayama, Y., et al. Surg. Neurol. 49(2):181–8, 1998); Ornithindecaboxylase vom Menschen (ODC) (Auvinen, M., et al. Cancer Res. 57(14):3016–25, 1997); das Hox D3 Homeobox-Gen (Boudreau, N., et al. J. Cell. Biochem. 139(1):257–64, 1997); Hämoxygenase (HO-1) (Deramaudt, B.M., et al. J. Cell. Biochem. 68(1):121–7, 1998); FGF-4 (Deroanne, C.F., et al. Cancer Res. 57(24):5590–7, 1997); Hypoxie und Interleukin 1 beta (IL-1 beta) (Jackson, J.R., et al. J. Rheumatol. 24(7):1253–9, 1997); NF-kappaB (Bhat Nakshatri, P., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95(12):6971–6, 1998); alphaVbeta3-Integrin (Scatena, M., et al. J. Cell. Biol. 141(4):1083–93, 1998); Gewebefaktor (TF) (Poulson, L.K., et al. J. Biol. Chem. 273(11):6228–32, 1998); Acetyl-NT-(8-13)-Analogon, TJN-950 (Ushiro, S., et al. FEBS Lett. 18(3):341–5, 1997); Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF), epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) (Takahashi, M., et al. FEBS Lett. 418(1–2):115–118, 1997); COX-2 (Katori, M., et al. Nippon Yakurigaku Zasshi 109(6):247–58, 1997); c-Ets-1-Transkriptionsfaktor (Calmels, T.P., et al. Biol. Cell 84 (1–2):53–61, 1995); Perlecan (Aviezer, D., et al. Cell 79(6):1005–13, 1994); Adenosine, Inosin, Hypoxanthin, Nikotinamid, Milchsäure Phorbolster, Prostaglandin E2, Kupfer (Terrell, G.E., Swain, J.L. Matrix 11(2):108–14, 1991); PDGF (Sato, N., et al. Am. J. Pathol. 142(4):1119–30, 1993); Phorbo1-12-myristat-13-acetat (Winkles, J.A. et al. Cancer Res. 52(4):1040–3, 1992); aus Arachidonsäure hergeleitete Leukotriene (Modat, G., et al. Prostaglandins 33(4):531–8, 1987); Plasminogen-Aktivator vom Urokinasetyp (uPA), Metalloproteinasen, Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysin (Menashi, S., et al. Baillieres Clin. Haematol. 6(3):559–76, 1993); Dobutamin, Alinidin (Brown, M.D., Hudlicka, O. EXS 61:389–94, 1993); und Omentopexie (Mayer, E., et al. -J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 104(1):180–8, 1992).

[0033] Eine Vielzahl von Zytokinen und anderen Faktoren, die an der Wundheilungs- oder Fibrosekaskade beteiligt sind, kann im Rahmen der vorliegenden Offenlegung leicht eingesetzt werden. Typische Beispiele beinhalten TGF-beta (Bilgihan, K., et al. Ophthalmologica 211(6):380–3, 1997); FGF (Gospodarowicz, D., et al. Prog. Clin. Biol. Res. 9: 1–19, 1976); Angiotropin (Hockel, M., et al. J. Clin. Invest. 82(3):1075–90, 1988); bFGF (Knighton, D.R., et al. J. Trauma 30(12)Suppl:S134–44, 1990); Laminin-SIK-VAV-Peptid (Corcoran, M.L., et al. J. Biol. Chem. 270(18):10365–8, 1995); angiogenetischer Faktor (AF) (Arnold, F., et al. Microcirc. Clin. Exp. 5(4):381–6, 1987); PDGF, EGF, TGF-alpha, TNF, Interferone (Nagy, J.A., et al. Biochim. Biophys. Acta. 948(3):305–26, 1989); lyophilisiertes Typ-I-Kollagen (Mian, E., et al. Int. J. Tissue React. 13(5):257–69, 1991); Mastzelldegranulator – "compound 48/80" (Clinton, M., et al. Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 7(4):315–26, 1988); Ascorbat (Appling, W.D., et al. FEBS Lett. 250(2):541–4, 1989); Arginin, Vitamine A, B, C (Meyer, N.A., et al. New Horiz. 2(2):202–14, 1994); heparinbindende Wachstumsfaktoren (HBGFs), chemisch substituierte Dextrane (Meddahi, A., et al. Pathol. Res. Pract. 190(9–10):923–8, 1994); rekombinanten Plättchen-Wachstumsfaktor BB vom Menschen (rP-DGF-BB) (Pierce, G.F., et al. Am. J. Pathol. 145(6):1399–1410, 1994); Insulin (Weringer, E.J., et al. Diabetes 30(5):407–410, 1981); Cu,Zn-Superoxid-Dismutase (Nishiguchi, K., et al. Pharmaceutical Research (USA) 11:1244–49, 1994); Wundheilungsfaktoren aus Blutplättchen (Procuren) (Gillam, A.J., et al. Annals of Pharmacotherapy 77:1201–3, 1993); Polypeptid-Wachstumsfaktoren (Glick, A.B., et al. Cosmetics & Toiletries (USA) 109:55–60, 1994); Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF) (Egger, B., et al. Am. J. Surg. 176(1):18–24, 1998); Nervenwachstumsfaktor (NGF) (Matsuda, N., et al. J. Exp. Med. 187(3):297–306, 1998); Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (M-CSF) (Wu, L., et al. J Surg. Res. 72(2):162–9, 1997); Hepatozyten-Wachstumsfaktor (Kinoshita, Y., et al. Digestion 58(3):225–31, 1997); Makrophagen-migrationsinhibierenden Faktor (MIF) (Matsuda, A., et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 38(8):1555–62, 1997); VEGF (Takahashi, M., et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 19234(2):493–8, 1997); TGF-beta-1 und -2-Isoformen (Ashcroft, G.S., et al. J. Anat 190(Pt 3):351–65, 1997); Endothelzellwachstumsfaktor (ECGR) (Ko, C.Y., et al. J. Cont. Rel. 44(2-3):209–14, 1997); IL-1B (Presseerklärung, Cistron Biotechnology, 1998); GM-CSF (El Saghir, N.S., et al. J. Infect. 35(2):179–82, 1997); Faktor XIIIa (Chamouard, P., et al. J. Gastroenterol. 93(4):610–4, 1998); Polypeptid-Wachstumsfaktoren (GFs) (Giannobile, W.V. Bone 19(1)Suppl.:23S-37S, 1996); und Fibronectin und Faktor XIII (Grinnell, F. J. Cell. Biochem. 26:107–16, 1984).

[0034] Obwohl die oben genannten therapeutischen Wirkstoffe zu Veranschaulichungszwecken vorgesehen sind, sollte klar sein, dass die vorliegende Offenlegung nicht darauf beschränkt ist. Zum Beispiel sollte, obwohl Wirkstoffe oben ausdrücklich benannt werden, die vorliegende Erfindung so aufgefasst werden, dass sie Analoga, Derivate und Konjugate solcher Wirkstoffe einschließt. Zur Erläuterung: Paclitaxel sollte nicht nur als auf die übliche chemisch verfügbare Form des Paclitaxels bezogen aufgefasst werden, sondern auch auf Analoga (z.B. Taxoter, wie oben erwähnt) und Paclitaxel-Konjugate (z.B. Paclitaxel-PEG, Paclitaxel-Dextran oder Paclitaxel-Xylose). Zudem haben, wie dem Fachmann klar sein wird, viele der aufgeführten Wirkstoffe eigentlich mehrere biologische Aktivitäten, obwohl die oben aufgeführten Wirkstoffe im Rahmen einer Klasse genannt sein können. Zudem können mehrere als ein Wirkstoff gleichzeitig (d.h. in Kombination) eingesetzt oder nacheinander zugeführt werden.

Polymere Trägermittel

[0035] Wie oben erwähnt können therapeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zusätzlich ein polymeres Trägermittel umfassen. Eine Vielzahl polymerer Trägermittel kann zur Aufnahme oder Zuführung eines oder mehrerer der oben behandelten therapeutischen Wirkstoffe eingesetzt werden, einschließlich sowohl biologisch abbaubarer als auch nicht-biologisch-abbaubarer Zusammensetzungen. Typische Beispiele biologisch abbaubarer Zusammensetzungen beinhalten Albumin, Kollagen, Gelatine, Stärke, Cellulose (Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat), Casein, Dextrane, Polysaccharide, Poly(caprolacton), Fibrinogen, Poly(D,L-lactid), Poly(D,L-lactid-co-glycolid), Poly(glycolid), Poly(hydroxybutyrat), Poly(alkylcarbonate) und Poly(orthoester), Polyester, Poly(hydroxyvaleriansäure), Polydioxanon, Poly(ethylenterephthalat), Poly(apfelsäure), Poly(tartronsäure), Polyanhydride, Polyphosphazene, Poly(aminosäuren) und ihre Copolymere (siehe allgemein Illum, L., Davids, S.S. (Hrsg.) "Polymers in controlled Drug Delivery" Wright, Bristol, 1987; Arshady, J. Controlled Release 17:1–22, 1991; Pitt, Int. J. Phar. 59:173–196, 1990; Holland et al., J. Controlled Release 4:155–180, 1986). Typische Beispiele nicht-abbaubarer Polymere beinhalten EVA-Copolymere, Silikongummi, Acrylpolymer (Polyacrylsäure), Poly(methylacrylsäure), Poly(methylmethacrylat), Poly(hydroxyethylmethacrylat), Poly(alkylcyanoacrylat), Poly(ethylen), Poly(propylen), Polyamide (Nylon 6,6), Poly(urethan), Poly(ester-urethane), Poly(ether-urethane), Poly(carbonat-urethane), Poly(ester-harnstoff), Polyether [Poly(ethylenoxid), Polypropylenoxid), Pluronic, Poly(tetramethylen-glykol)], Silikongummis und Vinylpolymere [Poly-

vinylpyrrolidon, Poly(vinylalkohol), Poly(vinylacetatphthalat). Es können auch Polymere entwickelt werden, die entweder anionisch [z.B. Alginat, Carrageenin, Carboxymethylcellulose und Poly(acrylsäure)], oder kationisch [z.B. Chitosan, Poly-L-Lysin, Polyethylenimin, und Poly(allylamin)] sind (siehe allgemein Dunn et al., J. Applied Polymer Sci. 50:353–365, 1993; Cascone et al., J. Materials Sci.: Materials in Medicine 5:770–774, 1994; Shiraishi et al., Biol. Pharm. Bull. 16(11):1164–1168, 1993; Thacharodi und Rao, Int'l J. Pharm. 120:115–118, 1995; Miyazaki et al., Int'l J. Pharm. 118:257–263, 1995). Besonders bevorzugte polymere Trägermittel beinhalten Poly(ethylenvinylacetat), Oligomere und Polymere der Poly(D,L-milchsäure), Oligomere und Polymere der Poly(L-milchsäure), Poly(glykolsäure), Copolymere von Milchsäure und Glykolsäure, Poly(caprolacton), Copolymere von Poly(milchsäure) oder Poly(glykolsäure) und Poly(caprolacton), Poly(valerolacton), Polyanhydride, Copolymere von Poly(caprolacton) oder Poly(milchsäure) mit Polyethylenglykol und Mischungen davon.

[0036] Polymere Trägermittel können in verschiedenen Formen gestaltet werden, mit erwünschten Freisetzungsscharakteristika und/oder mit spezifischen erwünschten Eigenschaften. Zum Beispiel können polymere Trägermittel so gestaltet werden, dass sie einen Wirkstoff nach Eintreten eines bestimmten, auslösenden Ereignisses wie zum Beispiel pH freisetzen (siehe z.B. Heller et al., "Chemically Self-Regulated Drug Delivery Systems," in Polymers in Medicine III, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988, pp. 175–188; Kang et al., J. Applied Polymer Sci. 48:343–354, 1993; Dong et al., J. Controlled Release 19:171–178, 1992; Dong und Hoffman, J. Controlled Release 15:141–152, 1991; Kim et al., J. Controlled Release 28:143–152, 1994; Cornejo-Bravo et al., J. Controlled Release 33:223–229, 1995; Wu und Lee, Pharm. Res. 10(10):1544–1547, 1993; Serres et al., Pharm. Res. 13(2):196–201, 1996; Peppas, "Fundamentals of pH- and Temperature-Sensitive Delivery Systems," in Gurny et al. (Hrsg.), Pulsatile Drug Delivery, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1993, pp. 41–55; Doelker, "Cellulose Derivatives," 1993, in Peppas und Larger (Hrsg.), Biopolymers I, Springer-Verlag, Berlin). Typische Beispiele pH-sensitiver Polymere beinhalten Poly(acrylsäure) und ihre Derivate (einschließlich zum Beispiel Homopolymere wie Poly(aminosäure); Poly(acrylsäure); Poly(methylacrylsäure)), Copolymere solcher Homopolymere, und Copolymere von Poly(acrylsäure) und Acrylmonomere wie zum Beispiel die oben erwähnten. Andere pH-sensitive Polymere beinhalten Polysaccharide wie zum Beispiel Celluloseacetatphthalat; Hydroxypropylmethylcellulosephthalat; Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat; Celluloseacetatrimellitat und Chitosan. Weitere pH-sensitive Polymere beinhalten jede Mischung aus einem pH-sensitiven Poly-

mer und einem wasserlöslichen Polymer.

[0037] Es können ebenso temperatursensitive Trägermittel hergestellt werden (siehe zum Beispiel Chen et al., "Novel Hydrogels of a Temperature-Sensitive Pluronic Grafted to a Bioadhesive Polyacrylic Acid Backbone for Vaginal Drug Delivery," in *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 22:167–168, Controlled Release Society, Inc., 1995; Okano, "Molecular Design of Stimuli-Responsive Hydrogels for Temporal Controlled Drug Delivery," in *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 22:111–112, Controlled Release Society, Inc., 1995; Johnston et al., *Pharm. Res.* 9(3):425–433, 1992; Tung, *Int'l J. Pharm.* 107:85–90, 1994; Harsh und Gehrke, *J. Controlled Release* 17:175–186, 1991; Bae et al., *Pharm. Res.* 8(4):531–537, 1991; Dinarvand und D'Emanuele, *J. Controlled Release* 36:221–227, 1995; Yu und Grainger, "Novel Thermo-sensitive Amphiphilic Gels: Poly N-isopropylacrylamide-co-sodium acrylate-co-n-N-alkylacrylamide Network Synthesis and Physicochemical Characterization," *Dept. of Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR*, pp. 820–821; Zhou und Smid, "Physical Hydrogels of Associative Star Polymers," *Polymer Research Institute, Dept. of Chemistry, College of Environmental Science and Forestry, State Univ. of New York, Syracuse, NY*, pp. 822–823; Hoffman et al., "Characterizing Pore Sizes and Water 'Structure' in Stimuli-Responsive Hydrogels," *Center for Bioengineering, Univ. of Washington, Seattle, WA*, p. 828; Yu und Grainger, "Thermo-sensitive Swelling Behavior in Crosslinked N-isopropylacrylamide Networks: Cationic, Anionic and Ampholytic Hydrogels," *Dept. of Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR*, pp. 829–830; Kim et al., *Pharm. Res.* 9(3):283–290, 1992; Bae et al., *Pharm. Res.* 8(5):624–628, 1991; Kono et al., *J. Controlled Release* 30:69–75, 1994; Yoshida et al., *J. Controlled Release* 32:97–102, 1994; Okano et al., *J. Controlled Release* 36:125–133, 1995; Chun und Kim, *J. Controlled Release* 38:39–47, 1996; D'Emanuele und Dinarvand, *Int'l J. Pharm.* 118:237–242, 1995; Katono et al., *J. Controlled Release* 16:215–228, 1991; Hoffman, "Thermally Reversible Hydrogels Containing Biologically Active Species," in *Migliaresi et al. (Hrsg.), Polymers in Medicine III*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988, pp. 161–167; Hoffman, "Applications of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics," in *Third International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems*, Salt Lake City, UT, Feb. 24–27, 1987, pp. 297–305; Gutowska et al., *J. Controlled Release* 22:95–104, 1992; Palasis und Gehrke, *J. Controlled Release* 18:1–12, 1992; Paavola et al., *Pharm. Res.* 35 12(12):1997–2002, 1995).

[0038] Typische Beispiele von Polymeren, die unter

Wärmeeinwirkung gelieren, umfassen Homopolymere wie zum Beispiel Poly(N-methyl-N-n-propylacrylamid), LCST=19,8°C; Poly(N-n-propylacrylamid), 21,5; Poly(N-methyl-N-isopropylacrylamid), 22,3; Poly(N-n-propylmethacrylamid), 28,0; Poly(N-isopropylacrylamid), 30,9; Poly(N,n-diethylacrylamid), 32,0; Poly(N-isopropylmethacrylamid), 44,0; Poly(N-cyclopropylacrylamid), 45,5; Poly(N-ethylmethacrylamid), 50,0; Poly(N-methyl-N-ethylacrylamid), 56,0; Poly(N-cyclopropylmethacrylamid), 59,0; Poly(N-ethylacrylamid), 72,0. Ferner können Polymere, die unter Wärmeeinwirkung gelieren, durch Zubereitung von Copolymeren aus Monomeren der oben genannten oder durch Kombination solcher Homopolymere mit anderen wasserlöslichen Polymeren (z.B. Poly(acrylsäure), Poly(methylacrylsäure), Poly(acrylat), Poly(butylmethacrylat), Poly(acrylamid) und Poly(N-n-butylacrylamid)) und Derivaten davon hergestellt werden.

[0039] Weitere typische Beispiele von Polymeren, die unter Wärmeeinwirkung gelieren, umfassen Celluloseether-Derivate wie zum Beispiel Hydroxypropylcellulose, 41°C; Methylcellulose, 55°C; Hydroxypropylmethylcellulose, 66°C; Ethylhydroxyethylcellulose und Pluronic wie zum Beispiel F-127, 10–15°C; L-122, 19°C; L-92, 26°C; L-81, 20°C; und L-61, 24°C.

[0040] Von den polymeren Trägermitteln der vorliegenden Erfindung kann eine Vielzahl von Formen gebildet werden, einschließlich beispielsweise stabförmige Einheiten, Pellets, Platten oder Kapseln (siehe zum Beispiel Goodell et al., *Am. J. Hosp. Pharm.* 43:1454–1461, 1986; Longer et al., "Controlled release of macromolecules from polymers", in *Biomedical polymers, Polymeric materials and pharmaceuticals for biomedical use*, Goldberg, E.P., Nakagim, A. (Hrsg.) Academic Press, pp. 113–137, 1980; Rhine et al., *J. Pharm. Sci.* 69:265–270, 1980; Brown et al., *J. Pharm. Sci.* 72:1181–1185, 1983; und Bawa et al., *J. Controlled Release* 1:259–267, 1985). Therapeutische Wirkstoffe können durch Einschluss in die Matrices des Polymers gekoppelt sein, durch kovalente Bindungen gebunden sein oder in Mikrokapseln verkapselt sein. In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung werden therapeutische Zusammensetzungen in nicht-kapsulären Formulierungen wie zum Beispiel Mikrosphären (in einem Größenbereich von Nanometern bis Mikrometern, vorzugsweise mit einer durchschnittlichen Größe zwischen 0,5 und 200 µm), Pasten, Fasern verschiedener Größe, Filmen, Partikeln, Schäumen, Formen und Sprays bereitgestellt.

[0041] Vorzugsweise werden die therapeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in einer der beabsichtigten Verwendung angemessenen Art gebildet. In bestimmten Gesichtspunkten der vorliegenden Erfindung sollte die therapeutische Zusammensetzung biokompatibel sein und einen oder

mehrere therapeutische Wirkstoffe über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis Monaten freisetzen. Zum Beispiel werden "schnell freisetzende" oder "burst"-Therapeutica bereitgestellt, die mehr als 10%, 20% oder 25% (Gew./Vol.) des therapeutischen Wirkstoffes (z.B. Paclitaxel) über einen Zeitraum von 7 bis 10 Tagen freisetzen. Solche "schnell freisetzenden" Zusammensetzungen sollten in bestimmten Ausführungsformen in der Lage sein, chemotherapeutische Spiegel (wo anwendbar) eines gewünschten Wirkstoffes freizusetzen. In anderen Ausführungsformen werden "langsam freisetzende" therapeutische Zusammensetzungen, die weniger als 10% (Gew./Vol.) eines therapeutischen Wirkstoffes über einen Zeitraum vom 7 bis 10 Tagen freisetzen, bereitgestellt. Weiterhin sollten therapeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung mehrere Monate lang haltbar sein und unter sterilen Bedingungen hergestellt und aufbewahrt werden können.

[0042] In bestimmten Aspekten der vorliegenden Erfindung können therapeutische Zusammensetzungen abhängig von der jeweiligen Verwendung in jeder Größe zwischen 50 nm und 500 µm hergestellt werden. Alternativ können solche Zusammensetzungen auch leicht als "Spray", das sich zu einem Film oder einer Beschichtung verdichtet, angewandt werden. Solche Sprays können aus Mikrosphären mit einem breiten Größenspektrum einschließlich zum Beispiel von 0,1 µm bis 3 µm, von 10 µm bis 30 µm und von 30 µm bis 100 µm aufbereitet werden.

[0043] In anderen bestimmten Aspekten der vorliegenden Erfindung können therapeutische Zusammensetzungen leicht als "Spray"-Lösung, die sich zu einem Film oder einer Beschichtung verdichtet, angewandt werden. Solche Sprays können zubereitet werden, indem therapeutische Wirkstoffe in jedes der oben genannten Trägermittel (polymer oder nicht-polymer) aufgenommen werden.

[0044] Therapeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch in einer Reihe von "Pasten" oder Gelformen hergestellt werden. Zum Beispiel werden in einer Ausführungsform der Erfindung therapeutische Zusammensetzungen bereitgestellt, die bei einer Temperatur (z.B. Temperatur über 37°C) flüssig sind und bei einer anderen Temperatur (z.B. Umgebungstemperatur des Körpers oder jede Temperatur unter 37°C) fest oder halbfest sind. Solche "Thermopasten" können in Anbetracht der hier bereitgestellten Offenlegung leicht hergestellt werden.

[0045] In wieder anderen Aspekten der Erfindung können die therapeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung als ein Film ausgebildet sein. Vorzugsweise sind solche Filme im Allgemeinen weniger als 5, 4, 3, 2 oder 1 mm dick, bevorzugt

ter weniger als 0,75 mm oder 0,5 mm dick, und am meisten zu bevorzugen weniger als 500 µm bis 50 µm dick. Vorzugsweise sind solche Filme biegsam mit einer guten Reißfestigkeit (z.B. größer als 50, vorzugsweise größer als 100 und bevorzugter größer als 150 oder 200 N/cm²), guten Adhäsionseigenschaften (d.h. haften leicht an feuchten oder nassen Oberflächen an) und haben eine kontrollierte Permeabilität.

[0046] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung können die therapeutischen Zusammensetzungen auch zusätzliche Bestandteile wie zum Beispiel Tenside (z.B. Pluronic wie zum Beispiel F-127, L-122, L-92, L-81 und L-61) umfassen.

[0047] In weiteren Aspekten der vorliegenden Erfindung werden polymere Trägermittel bereitgestellt, die geeignet sind, eine hydrophobe Verbindung zu enthalten und freizusetzen, wobei das Trägermittel die hydrophobe Verbindung in Kombination mit einem Kohlenhydrat, Protein oder Polypeptid enthält. In bestimmten Ausführungsformen enthält oder umfasst das polymere Trägermittel Regionen, Taschen oder Granula einer oder mehrerer hydrophober Verbindungen. Zum Beispiel können in einer Ausführungsform der Erfindung hydrophobe Verbindungen in einer Matrix, die die hydrophobe Verbindung enthält, eingeschlossen werden, gefolgt von der Aufnahme der Matrix in das polymere Trägermittel. In diesem Zusammenhang kann eine Reihe von Matrices verwendet werden einschließlich zum Beispiel Kohlenhydrate und Polysaccharide wie zum Beispiel Stärke, Cellulose, Dextran, Methylcellulose und Hyaluronsäure, Proteine oder Polypeptide wie zum Beispiel Albumin, Kollagen und Gelatine. In alternativen Ausführungsformen können hydrophobe Verbindungen in einem hydrophoben Kern enthalten sein, und dieser Kern kann in einer hydrophilen Hülle enthalten sein. Zum Beispiel kann, wie in den Beispielen beschrieben, Paclitaxel in einen hydrophoben Kern (z.B. von Poly-D,L-Milchsäure-PEG oder MePEG-Aggregat), der eine hydrophile Hülle hat, aufgenommen werden.

[0048] Es kann eine Vielzahl hydrophober Verbindungen aus den oben beschriebenen polymeren Trägermitteln freigesetzt werden einschließlich zum Beispiel: bestimmte hydrophobe Verbindungen, die die Funktion der Mikrotubuli beeinträchtigen, wie zum Beispiel Paclitaxel und Estramustin; hydrophobe Proteine wie zum Beispiel basisches Myelin-Protein, Proteolipid-Proteine des ZNS-Myelins, hydrophobes Zellwandprotein, Porine, Membranproteine (EMBO J. 12(9):3409-3415, 1993), Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein ("MOG") (Biochem. and Mol. Biol. Int. 30(5):945-958, 1993), P27 Cancer Res. 53(17):4096-4101, 1993, Bacterioopsin, humanes Surfactant Protein ("HSB"; J. Biol. Chem. 268(15):11160-11166, 1993) und SP-B oder SP-C (Biochimica et Biophysica Acta 1105(1):161-169,

1992).

[0049] Typische Beispiele der Aufnahme therapeutischer Wirkstoffe wie zum Beispiel der oben beschriebenen in polymere Trägermittel zur Bildung einer therapeutischen Zusammensetzung werden unten in den Beispielen ausführlicher beschrieben.

Andere Trägermittel

[0050] Andere Trägermittel, die gleichermaßen zur Aufnahme und Freisetzung der hier beschriebenen therapeutischen Wirkstoffe verwendet werden können, beinhalten: Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (Cserhati und Hollo, *Int. J. Pharm.* 108:69–75, 1994), Liposomen (siehe z.B. Sharma et al., *Cancer Res.* 53:5877–5881, 1993; Sharma und Straubinger, *Pharm. Res.* 11(60):889–896, 1994; WO 93/18751; U.S. Patent Nr. 5.242.073); Liposom/Gel (WO 94/26254), Nanokapseln (Bartoli et al., *J. Microencapsulation* 7(2):191–197, 1990), Mizellen (Alkan-Onyuk et al., *Pharm. Res.* 11(2):206–212, 1994), Implantate (Jampel et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Science* 34(11):3076–3083, 1993; Walter et al., *Cancer Res.* 54:2207–2212, 1994; U.S. Patent Nr. 4.882.168), Nanopartikel (mit oder ohne Oberflächenmodifikation) (Violante und Lanzafame PAACR; U.S. Patent Nr. 5.145.684; U.S. Patent Nr. 5.399.363), Emulsion/Lösung (U.S. Patent Nr. 5.407.683), Micelle (Tensid) (U.S. Patent Nr. 5.403.858), synthetische Phospholipid-Verbindungen (U.S. Patent Nr. 4.534.899), Gasdispersion (U.S. Patent Nr. 5.301.664), flüssige Emulsionen, Schaum-spray, Gel, Lotion, Creme, Salbe, dispergierte Bläschen, Teilchen oder Tröpfchen, Fest- oder Flüssig-aerosole, Mikroemulsionen (U.S. Patent Nr. 5.330.756), polymere Hüllen (Nano- und Mikrokapseln) (U.S. Patent Nr. 5.439.686), Zusammensetzungen auf der Basis von Taxoiden in einem oberflächenaktiven Wirkstoff (U.S. Patent Nr. 5.438.072), Emulsion (Tarr et al., *Pharm Res.* 4:162–165, 1987) und Nanosphären (Hagan et al., *Proc. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.* 22, 1995; Kwon et al., *Pharm Res.* 12(2):192–195; Kwon et al., *Pharm Res.* 10(7):970–974; Yokoyama et al., *J. Contr. Rel.* 32:269–277, 1994; Gref et al., *Science* 263:1600–1603, 1994; Bazile et al., *J. Pharm. Sci.* 84:493–498, 1994).

[0051] Wie unten ausführlicher erörtert wird, können therapeutische Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung, die zur Bildung einer therapeutischen Zusammensetzung optional in eines der hier beschriebenen Trägermittel aufgenommen werden, zur Behandlung und Verhinderung einer Vielzahl von Erkrankungen hergestellt und eingesetzt werden.

Behandlung oder Verhinderung einer gefährdeten Integrität von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen

[0052] Wie oben erwähnt bezieht sich die vorliegende Erfindung allgemein auf Zusammensetzungen zur Verbesserung der Integrität von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen nach chirurgischen Eingriffen oder Verletzungen und spezieller auf Zusammensetzungen, die therapeutische Wirkstoffe umfassen, die an die äußeren Wände von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen zum Zweck der Verstärkung der Wände des Körperpassageweges oder der Körperhöhle abgegeben werden können. Dies schließt zum Beispiel iatrogene Komplikationen von arteriellen und venösen Katheterisierungen, Gefäß- und Aortendissektionen, Herzwandruptur, Aneurysma, Schlussunfähigkeit von Herzklappen, Ruptur von Passagewegen und chirurgischen Wundverschluss ein.

[0053] Zur Verbesserung des Verständnisses solcher Erkrankungen werden typische Komplikationen, die zu einer gefährdeten Integrität von Körperpassagewegen oder Körperhöhlen führen, unten ausführlich erörtert.

A. iatrogene Komplikationen von arteriellen und venösen Katheterisierungen

[0054] Durch die Verwendung der hier bereitgestellten Wirkstoffe, Zusammensetzungen und Verfahren können iatrogene Komplikationen von arteriellen und venösen Katheterisierungen leicht verhindert oder behandelt werden. Zum Beispiel können diese Komplikationen in einer Ausführungsform der Erfindung verhindert werden, indem ein Wirkstoff, der Mikrotubuli stabilisiert, und/oder ein polymeres Trägermittel der adventitiellen Oberfläche des Gefäßes, in das das Einführbesteck eingebracht wurde, zugeführt werden.

[0055] Iatrogene Verletzungen von Arterien und Venen stellen in den meisten Krankenhäusern den häufigsten Typ einer Gefäßverletzung dar. Ein größeres Trauma, diese Verletzungen erfordern häufig eine chirurgische Korrektur. Einige Patienten haben nach der Gefäßverletzung langdauernde Extremitätendysfunktionen, und andere Komplikationen können lokale Neuralgien, Hinken, und den Verlust einer Extremität umfassen.

[0056] Die Arten der Gefäßkomplikationen ändern sich mit der Zeit, wobei die Häufigkeit von arteriellen Thrombosen abnimmt und die Zahl von Hämatomen und Pseudoaneurysmen zunimmt. Diese Änderung ist vornehmlich auf große Katheter-Einführbestecke, thrombolytische Wirkstoffe, Antikoagulantien und eine längere Dauer der Verwendung der Katheter zurückzuführen.

[0057] Trotz Maßnahmen, die Komplikationen ver-

mindern sollen, können sich Hämatome und Pseudoaneurysmen nach femoraler Katheterisierung (z.B. Ballonangioplastie, Atherektomie) bilden. Sie treten im Allgemeinen sofort auf, innerhalb von 12 Stunden, oder wenn die Patienten die Extremitäten zu bewegen beginnen. Wenn ein Pseudoaneurysma gesichert ist, kann eine Ultraschall-gesteuerte Kompression angewandt werden, um die Region initial zu therapieren. Zwischen 20% und 30% der femoralen Verletzungen durch Katheter erfordern noch ein chirurgisches Vorgehen zur Korrektur, was oft eine Allgemeinnarkose und invasive Verfahren erfordert.

[0058] Eine anhaltende, unkontrollierte Blutung nach der Entfernung des Katheters betrifft ungefähr 10% bis 15% der Patienten mit Verletzungen durch Katheter. Eine arteriovenöse Fistel tritt üblicherweise nach einer tiefen Leistenpunktion auf und betrifft die tiefen oder oberflächlichen Femoralarterien und ihre Begleitvenen. Große chronische oder symptomatische arteriovenöse Fisteln erfordern eine chirurgische Korrektur, während kleine asymptomatische Fisteln bei vielen Patienten unbehandelt gelassen werden können. Eine Dissektion der Arterien tritt üblicherweise bei Patienten mit einer zugrunde liegenden aortoiliacalen Atherosklerose und geschlängelten Beckenarterien auf.

[0059] Arterielle und venöse Komplikationen treten auch bei einer translumbalen Aortographie, einer Katheterisierung der Art. brachialis, bei transaxillären arteriellen Kathetern, intraaortalen Ballonpumpen, Kathetern in der Art. radialis, in der V. subclavia, in der V. jugularis und bei Pulmonalarterienkathetern auf. Gefäßprobleme beinhalten ein Pseudoaneurysma, eine Dissektion des Gefäßes, eine Blutung und arteriovenöse Fisteln.

[0060] Um die Komplikationen, die mit arterieller und venöser Katheterisierung verbunden sind, wie zum Beispiel die oben erörterten, zu vermeiden, kann eine Vielzahl von therapeutischen Wirkstoffen (mit oder ohne Trägermittel) oder Polymeren dem äußeren Anteil des Blutgefäßes über die Adventitia des Blutgefäßes zugeführt werden. Das Polymer oder der Komplex aus therapeutischem Wirkstoff und Polymer würde nach der interventionellen oder chirurgischen Maßnahme auf den äußeren Anteil des Gefäßes appliziert werden, um Komplikationen zu vermeiden. Der Zweck der Applikation dieser Stoffe auf die Außenseite des Blutgefäßes besteht darin, die Bildung einer Bindegewebsschicht, die für zusätzliche Stabilität sorgen und die Integrität der Gefäßwand verbessern würde, zu induzieren oder zu stimulieren, womit die mit der Katheterisierung verbundenen Komplikationen verhindert würden.

[0061] Besonders bevorzugte therapeutische Wirkstoffe beinhalten Agenzien, die Mikrotubuli stabilisieren, Stoffe, die Fibrose induzieren, angiogenetische

Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine und andere Faktoren, die an der Wundheilungs- oder der Fibrosekaskade beteiligt sind.

B. Pseudoaneurysmen

[0062] Durch die Verwendung der hier bereitgestellten Wirkstoffe, Zusammensetzungen und Verfahren können Pseudoaneurysmen leicht verhindert oder behandelt werden. Zum Beispiel können diese Komplikationen in einer Ausführungsform der Erfindung verhindert werden, indem ein Wirkstoff, der Mikrotubuli stabilisiert, und/oder ein polymeres Trägermittel der adventitiellen Oberfläche des verletzten Gefäßes zugeführt werden.

[0063] Ein Pseudoaneurysma ist ein pulsierendes Hämatom, das über einen Riss in der Arterienwand mit einer Arterie kommuniziert. Es kann auf eine Infektion, eine Verletzung und chirurgische Maßnahmen zurückzuführen sein (Vascular Surgery, 4th Edition. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company, 1995). Alle Pseudoaneurysmen unterbrechen die Kontinuität einer Arterie mit Blutaustritt in die umgebenden Gewebe, was zu einer fibrösen Gewebekapsel, die sich infolge des arteriellen Drucks progredient erweitert, führt.

[0064] Die Ursache von allen Pseudoaneurysmen ist eine Unterbrechung der Kontinuität von Arterien, und diese kann auf vielen Faktoren beruhen, einschließlich einer Arterienverletzung, Infektion, Vaskulitis, Komplikationen aufgrund von gefäßchirurgischen Eingriffen, die zur Anastomoseninsuffizienz führen, und diagnostischer und therapeutischer Verfahren, die mit einer arteriellen Punktion verbunden sind.

[0065] Iatrogene Pseudoaneurysmen entstehen als Folge von arteriellen Rekonstruktionen. Die Festigkeit der Anastomose und der Verbindung zwischen der Arterie und dem Gefäßtransplantat hängt von der Integrität und der Haltbarkeit des Nahtmaterials ab. Gewebeinsprossung allein reicht nicht aus, um die erforderliche Festigkeit zu gewährleisten, ungeachtet des Ausmaßes der Weichgewebsaufnahme der Gefäßtransplantate (Kottmeir & Wheat, Am. J. Surg., 31(2):128,1965). Es wird auch vermutet, dass die Bildung von Pseudoaneurysmen an Anastomosen auf Faktoren wie zum Beispiel Unterschiede in der Compliance zwischen nativem und Transplantat-Material, Scherkräfte entlang der Nahtreihen, vibrationsbedingte Ermüdung, Lage des Transplantats und Antikoagulation zurückzuführen ist; alle diese Faktoren lassen einen Blutaustritt aus dem Gefäß über eine partielle Dehiscenz der Nahtreihe zu. Da die Materialien prothetischer Transplantate eine geringere Compliance als native Arterien haben, tritt eine Enrweiterung der Arterie auf, was somit zu einer Zugbelastung an der Anastomose führt (Vascular Surgery: Princip-

les and Techniques , 3rd Edition. Norwalk, CT, Appleton und Lange, 1989).

[0066] Der Verlust an struktureller Integrität ist auf Materialermüdung der Naht, Prothesendegeneration und Degeneration des Empfängergefäßes zurückzuführen, unabhängig von seiner Beziehung zum Prothesenmaterial. Verminderte Elastizität beruht auf fibröser Degeneration und schränkt die Anpassungsfähigkeit der Arterien an mechanische Belastungen ein. Andere Faktoren, die zur Degeneration der Empfängergefäße führen, beinhalten das Fortschreiten der Atherosklerose und lokale Faktoren, die die Degeneration beschleunigen, wie zum Beispiel Flüssigkeitsansammlungen um das Transplantat, ausgedehnte Endarteriektomie und ausgedehnte Mobilisierung der Arterie beim anfänglichen Eingriff (Vascular Surgery, 4th Edition. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company, 1995).

[0067] Pseudoaneurysmen können auch durch Infektionen der Transplantate nach Bypass-Operationen verursacht werden. Staphylococcus epidermidis oder andere koagulasenegative Staphylokokken-Arten sind verbreitete infektiöse Organismen. Cytolyse aus diesen Organismen verursachen eine Desintegration des Transplantats aus den Empfängergeräten und steigern die Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Pseudoaneurysmas.

[0068] Pseudoaneurysmen können sich nach Angiographie oder thrombolytischer Therapie bilden. Interventionelle Verfahren wie zum Beispiel perkutane transluminale Angioplastie, die größere Katheter und aggressive Manipulationen verwenden, haben eine höhere Inzidenz von Komplikationen als einfache diagnostische Verfahren.

[0069] Infektiöse Pseudoaneurysmen können von septischen Emboli, fortgeleiteter Infektion und intravenösem Drogenmissbrauch herrühren und treten am häufigsten in der Leiste, im Nacken und in den oberen Extremitäten auf. Andere Ursachen von Pseudoaneurysmen sind stumpfe und penetrierende Verletzungen, wobei erstere häufig die Art. poplitea und die Arterien der distalen oberen Extremitäten betreffen, letztere die mehr oberflächlichen Femoralarterien und die Carotis-Gefäße. Auch Vaskulitiden stehen in Zusammenhang mit der Bildung von Pseudoaneurysmen. Diese Pseudoaneurysmen sind bei den Vaskulitiden, die die größeren Arterien betreffen, wesentlich häufiger.

[0070] Die klinische Manifestation der meisten Pseudoaneurysmen beinhaltet lokale Symptome wie zum Beispiel Schmerz, schnelle Größenzunahme oder venöse Obstruktion in Verbindung mit einer tastbaren Schwellung. Die häufigste Lokalisation des Auftretens ist die Leiste. Ein Aneurysma an der Anastomose tritt im Durchschnitt innerhalb von 6 Jahren

mit einer Spanne zwischen 2,5 Monaten und 19 Jahren nach der Operation auf. Ein früheres Auftreten korreliert mit einer Infektion oder einem Zweiteingriff, der im Bereich derselben Anastomose vorgenommen wurde.

[0071] Pseudoaneurysmen können sich in einer Reihe von Blutgefäßen bilden. Diese werden unten erörtert.

[0072] Pseudoaneurysmen der Aorta sind relativ selten und aufgrund ihrer Lokalisation schwer zu diagnostizieren. Der Mangel an Symptomen, die vor katastrophalen Komplikationen mit intraabdominellen Pseudoaneurysmen verbunden sind, verschlimmert das Problem weiter. Eine akute Thrombose von Pseudoaneurysmen der Aorta wird bei 25 Prozent der Patienten beobachtet. Es können renaler Hochdruck und distale Embolisierung vorliegen, und weitere, verhängnisvollere Komplikationen beinhalten akute retroperitoneale und abdominelle Blutungen. Pseudoaneurysmen der Aorta abdominalis sind selten (weniger als 2 Prozent aller Pseudoaneurysmen), treten aber im Zusammenhang mit der Korrektur von Aortenaneurysmen auf.

[0073] Iliacale Pseudoaneurysmen sind schwer zu diagnostizieren und manifestieren sich, wenn eine Thrombose oder distale Embolisierung aufgetreten ist. Sie stehen häufig mit aortoiliacalen Bypass-Operationen in Zusammenhang und treten seltener als Folge einer Verletzung auf. Wenn diese Pseudoaneurysmen nach einem Beckentrauma auftreten, können sie mit Abszessen im Bereich des Beckens verbunden sein (Landrenau & Snyder, Am. J. Surg., 163:197,1992). Die operative Korrektur stellt besonders beim Vorliegen einer Sepsis eine Herausforderung dar, und die Ligatur der Arteria iliaca und ein extraanatomischer Bypass werden empfohlen, wenn eine direkte Korrektur nicht möglich ist. Die Symptome sind eine Folge der Beeinträchtigung der Ureteren, der Blase, des Plexus sacralis und der Venae iliacae.

[0074] Femorale Pseudoaneurysmen sind die häufigsten und betragen mehr als drei Viertel aller klinisch relevanten Pseudoaneurysmen; sie werden häufig durch das Auseinanderreißen einer Anastomose einer Prothese mit einer Arterie verursacht. Dies kommt bei 1,5% bis 3% der Patienten, die sich entweder einer aortofemoralen oder einer femoropoplitealen Bypass-Operation unterziehen, vor (Hollier et al., Ann. Surg., 191(16):715, 1979). Unbehandelt führen diese Pseudoaneurysmen zu Gefäßthrombose, distaler Embolisierung oder Ruptur. Eine frühe Diagnose und Behandlung ist Standardtherapie, da die elektive Korrektur von Pseudoaneurysmen niedrigere Morbiditäts- und Mortalitätsraten und höhere Offenheitsraten im Langzeitverlauf hat. In den meisten Fällen ist die Interposition eines Conduits,

das entweder aus Prothesenmaterial oder aus Vena saphena besteht, das Vorgehen der Wahl, da sie zu weniger als 4% Moralität und zu einer Offenheitsrate von mehr 75% führt. Eine andere, weniger häufige Ursache von femoralen Pseudoaneurysmen ist die Katheterisierung der Femoralarterie. Die Inzidenz dieser Komplikation reicht von 0,05% bis 2,0% aller Katheterisierungen der Femoralarterien. Die Inzidenz kann durch Hochdruck, Antikoagulation, multiple Punktionen, Verwendung von großkalibrigen Kathetern und Einführbestecken und die Kanülierung von starren und verkalkten Gefäßen gesteigert werden. Eine chirurgische Intervention ist erforderlich, wenn das Pseudoaneurysma symptomatisch ist, sich ausdehnt, mit einem extrem großen Hämatom verbunden ist oder länger als 6 Wochen besteht (Vascular Surgery, 4th Edition. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company, 1995).

[0075] Popliteale Pseudoaneurysmen sind seltener als wahre popliteale Aneurysmen und machen etwa 3% aller Pseudoaneurysmen aus. Ein stumpfes Trauma kann zur Bildung eines Pseudoaneurysmas in der Kniegegend führen, abhängig vom Grad der Fixierung des Gefäßes ober- und unterhalb des Kniegelenks. Distale periphere arterielle Pseudoaneurysmen entstehen häufig aufgrund des Einlegens von Kathetern zur kontinuierlichen arteriellen Druckmessung. Die Behandlung besteht aus der Exzision des Pseudoaneurysmas mit Ligatur oder der Interposition eines Venentransplantats.

[0076] Die Bildung von Carotis-Pseudoaneurysmen steht selten mit einer Endarteriektomie der Carotiden in Zusammenhang. Die Inzidenz beträgt zwischen 0,15% und 0,06%, und die Symptome treten im Allgemeinen zwischen 4 und 6 Monaten nach der Operation auf und können eine schmerzhaft, pulsierende Schwellung im Halsbereich, durch Emboli bedingte transitorische ischämische Attacken, und Heiserkeit aufgrund einer Kompression des Nervus recurrens im Larynxbereich umfassen. Die Differentialdiagnose beinhaltet ein Chemodektom des Glomus caroticum, eine Lymphadenopathie und ein Abknicken einer Arteria carotis nach Endarteriektomie. Die meisten Patienten mit Pseudoaneurysmen nach einer Carotis-Endarteriektomie sollten sich einer operativen Korrektur unterziehen, um das Risiko einer Embolisation auszuschalten. Die Behandlungsmethode der Wahl ist die Interposition eines Transplantats, da die Ligatur einer Halsschlagader mit einer mindestens 20%-igen Inzidenz eines schweren Schlaganfalles verbunden ist. Schwierigkeiten bei der Präparation können auf das Vorliegen von Narbengewebe und auf Probleme mit der Identifizierung wichtiger Nervenstrukturen, wie zum Beispiel des Nervus vagus oder des Nervus hypoglossus zurückzuführen sein. Wenn das Pseudoaneurysma die Carotisgabel einbezieht, der Defekt klein ist und keine Infektionszeichen vorliegen, kann ein Direktverschluss möglich

sein. Wenn ein großer Defekt vorliegt, ist eine Gefäßplastik mit einem Flicken entweder aus Prothesenmaterial oder aus Vena saphena angezeigt. Wenn die Carotisgabel völlig degeneriert ist, ist ein Bypass-Transplantat mit einem umgedrehten Vena-saphena-Transplantat von der proximaleren Arteria carotis communis zur Arteria carotis interna erforderlich. Die Behandlung besteht entweder in der Ligatur oder dem Ersatz eines Prothesen-Flickens mit autologer Vene. Beim Auftreten einer cerebralen Ischämie kann ein extra-intracranieller Bypass angelegt werden. Primär mykotische Carotis-Pseudoaneurysmen sind selten, aber mit letalen Komplikationen verbunden. Bei jedem drogenabhängigen Patienten mit einer schmerzhaften Schwellung und einer Gewebsentzündung im Halsbereich sollte ein aneurysmatischer Abszess oder ein Pseudoaneurysma vermutet werden. Bei den meisten Läsionen ist eher die Arteria carotis communis als die Arteria carotis interna betroffen. Eine schwere Gewebsentzündung kann mit Antibiotica behandelt werden, gleichzeitig wird die betroffene Arterie ligiert und das infizierte Hämatom entleert. Eine Bypassversorgung ist selten durchführbar (Vascular Surgery, 4th Edition. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company, 1995).

[0077] Um die Bildung von Pseudoaneurysmen wie zum Beispiel die oben erörterten, zu vermeiden, kann eine Vielzahl von therapeutischen Wirkstoffen (mit oder ohne Trägermittel) oder Polymeren dem äußeren Anteil des Blutgefäßes über die Adventitia des Blutgefäßes zugeführt werden. Das Polymer oder der Komplex aus therapeutischem Wirkstoff und Polymer würde nach der interventionellen oder chirurgischen Maßnahme auf den äußeren Anteil des Gefäßes appliziert werden, um die Bildung des Pseudoaneurysmas zu vermeiden. Der Zweck der Applikation dieser Stoffe auf die Außenseite des Blutgefäßes besteht darin, die Bildung einer Bindegewebsschicht, die für zusätzliche Stabilität sorgen und die Integrität der Gefäßwand verbessern würde, zu induzieren oder zu stimulieren, womit die Bildung des Pseudoaneurysmas verhindert würde.

[0078] Besonders bevorzugte therapeutische Wirkstoffe beinhalten Agenzien, die Mikrotubuli stabilisieren, Stoffe, die Fibrose induzieren, angiogenetische Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine und andere Faktoren, die an der Wundheilungs- oder der Fibrosekaskade beteiligt sind.

C. Herzwandruptur

[0079] Durch die Verwendung der hier bereitgestellten Wirkstoffe, Zusammensetzungen und Verfahren kann eine Herzwandruptur leicht verhindert oder behandelt werden. Zum Beispiel können diese Komplikationen in einer Ausführungsform der Erfindung behandelt werden, indem ein Wirkstoff, der Mikrotubuli stabilisiert, und/oder ein polymeres Trägermittel der

äußeren Oberfläche des verletzten Gefäßes zugeführt werden.

[0080] Die Inzidenz einer Herzwandruptur nach Myokardinfarkt beträgt zwischen 4% und 24% (Padro et al., Ann. Thor. Surg., 55:20–24, 1993), und es wird angenommen, dass sie in den Vereinigten Staaten mehr als 25.000 Todesfälle pro Jahr verursacht.

[0081] Um eine Herzwandruptur zu vermeiden oder zu behandeln kann eine Vielzahl von therapeutischen Wirkstoffen (mit oder ohne Trägermittel) oder Polymeren der gefährdeten Oberfläche des Herzens zugeführt werden, um die Bildung von Bindegewebe zu stimulieren und die Wandintegrität zu verbessern. Das Polymer oder der Komplex aus therapeutischem Wirkstoff und Polymer würde nach dem chirurgischen Verschluss der Ruptur auf die Oberfläche appliziert werden, oder alternativ im Rahmen einer minimal invasiven Maßnahme, wobei das Material auf die gefährdete Oberfläche gespritzt wird. Der Zweck der Applikation dieser Stoffe auf die Herzwand besteht darin, die Bildung einer Bindegewebsschicht, die für zusätzliche Stabilität sorgen und die Integrität der Wand verbessern würde, zu induzieren oder zu stimulieren, womit die Herzwandruptur verhindert würde.

[0082] Besonders bevorzugte therapeutische Wirkstoffe beinhalten Agenzien, die Mikrotubuli stabilisieren, Stoffe, die Fibrose induzieren, angiogenetische Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine und andere Faktoren, die an der Wundheilungs- oder der Fibrosekaskade beteiligt sind.

D. Paravalvuläre Lecks und Schlussunfähigkeit von Herzklappen

[0083] Durch die Verwendung der hier bereitgestellten Wirkstoffe, Zusammensetzungen und Verfahren können paravalvuläre Lecks und Klappenschlussunfähigkeit leicht verhindert oder behandelt werden. Zum Beispiel können diese Komplikationen in einer Ausführungsform der Erfindung verhindert werden, indem ein Wirkstoff, der Mikrotubuli stabilisiert, und/oder ein polymeres Trägermittel der Peripherie des Klappenrings zugeführt werden.

[0084] Um paravalvuläre Lecks und/oder Schlussunfähigkeit von Herzklappen zu vermeiden, kann eine Vielzahl von therapeutischen Wirkstoffen (mit oder ohne Trägermittel) oder Polymeren dem äußeren Teil der Klappe zugeführt werden. Das Polymer oder der Komplex aus therapeutischem Wirkstoff und Polymer würde nach dem chirurgischen Klappenersatz auf den äußeren Teil der Klappe appliziert werden, um paravalvuläre Lecks und/oder Schlussunfähigkeit von Herzklappen zu vermeiden. Der Zweck der Applikation dieser Stoffe auf die Außenseite der Herzklappe besteht darin, die Bildung einer Bindegewe-

websschicht, die für zusätzliche Stabilität sorgen und die Integrität der Herzwand verbessern würde, zu induzieren oder zu stimulieren, womit die Komplikationen, die zu paravalvulären Lecks und/oder Schlussunfähigkeit von Herzklappen führen, verhindert würden.

[0085] Besonders bevorzugte therapeutische Wirkstoffe beinhalten Agenzien, die Mikrotubuli stabilisieren, Stoffe, die Fibrose induzieren, angiogenetische Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine und andere Faktoren, die an der Wundheilungs- oder der Fibrosekaskade beteiligt sind.

E. Gefäßchirurgische Maßnahmen

[0086] Durch die Verwendung der hier bereitgestellten Wirkstoffe, Zusammensetzungen und Verfahren können Komplikationen nach gefäßchirurgischen Eingriffen leicht verhindert oder behandelt werden. Zum Beispiel kann in einer Ausführungsform der Erfindung ein Wirkstoff, der Mikrotubuli stabilisiert, wie zum Beispiel Paclitaxel auf die adventitielle Oberfläche eines versorgten Blutgefäßes appliziert werden, um die Festigkeit der Gefäßwunde zu erhöhen.

[0087] Versorgte Blutgefäße haben eine verminderte Festigkeit, die zur Undichtigkeit oder zur Bildung eines Aneurysmas führen kann. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Erhöhung der Festigkeit versorgter Gefäße auf Werte, die denen von unverletzten Blutgefäßen ähnlich sind, beschrieben.

[0088] Zum Beispiel wird nach der Versorgung einer Gefäßwunde ein dünner, aus Poly(ethylvinylacetat) bestehender Film um das versorgte Blutgefäß gewickelt, so dass die gesamte Wunde bedeckt ist. Der Film kann durch Naht oder Kleber fixiert werden. Die behandelte Wunde kann eine Anastomose zwischen einem Blutgefäß und einem Gefäßtransplantat sein, eine Anastomose zwischen zwei Blutgefäßen oder eine Inzision in eine Arterie oder Vene. Die Gegenwart des Films begünstigt innerhalb von zwei Wochen das Wachstum von perivaskulärem Gewebe zwischen dem Film und dem Gefäß. Dieses neue Gewebe erhöht die Festigkeit des versorgten Gefäßes drastisch auf Werte, die denen von unverletzten Blutgefäßen ähnlich sind.

[0089] Um die Festigkeit von Gefäßwunden zu erhöhen kann eine Vielzahl von therapeutischen Wirkstoffen (mit oder ohne Trägermittel) oder Polymeren dem äußeren Anteil des Blutgefäßes über die Adventitia des Blutgefäßes zugeführt werden. Das Polymer oder der Komplex aus therapeutischem Wirkstoff und Polymer würde nach der chirurgischen Maßnahme auf den äußeren Anteil des Gefäßes appliziert werden, um Komplikationen zu vermeiden. Der Zweck der Applikation dieser Stoffe auf die Außenseite des

Blutgefäßes besteht darin, die Bildung einer Bindegewebsschicht, die für zusätzliche Stabilität sorgen und die Integrität der Gefäßwand verbessern würde, zu induzieren oder zu stimulieren, womit Undichtigkeit oder die Bildung eines Aneurysmas verhindert würden.

[0090] Besonders bevorzugte therapeutische Wirkstoffe beinhalten Agenzien, die Mikrotubuli stabilisieren, Stoffe, die Fibrose induzieren, angiogenetische Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine und andere Faktoren, die an der Wundheilungs- oder der Fibrosekaskade beteiligt sind.

F. Aneurysmen

[0091] Durch die Verwendung der hier bereitgestellten Wirkstoffe, Zusammensetzungen und Verfahren können Aneurysmen leicht verhindert oder behandelt werden. Zum Beispiel kann in einer Ausführungsform der Erfindung ein Wirkstoff, der Mikrotubuli stabilisiert, wie zum Beispiel Paclitaxel auf die adventitielle Oberfläche des gefährdeten Blutgefäßes appliziert werden, um die Festigkeit der Gefäßwand zu erhöhen.

[0092] Ein Aneurysma ist eine Erweiterung eines Gefäßes, die mit einer Dehnung des Bindegewebes in der Media des Gefäßes verbunden ist. Eine Erweiterung des Gefäßes wird als echtes Aneurysma betrachtet, wohingegen ein falsches Aneurysma eine örtlich begrenzte Ruptur einer Arterie mit einer Abdichtung durch ein Blutgerinnsel oder benachbarte Strukturen ist. Aneurysmen neigen dazu, sich zu erweitern, und mit dem Radius steigt die Wandspannung. Ein Aneurysma ist definiert als eine permanente, örtlich begrenzte Dilatation einer Arterie mit einer Erhöhung des Durchmessers um mehr als 50% im Vergleich mit dem normalen Durchmesser der Arterie. Die Diagnose eines Aneurysmas hängt von einem Vergleich des Aortendurchmessers der verdächtigen Region mit dem normalen Durchmesser der Arterie oberhalb der Dilatation ab (Santilli, 1997).

[0093] Aneurysmen können nach ihrer Ursache, Morphologie und Lokalisation eingeteilt werden. Die häufigste Ursache ist die Atherosklerose, weitere Ursachen beinhalten die zystische Medianekrose, Trauma und Infektion. Seltener Ursachen sind die rheumatische Aortitis, das Takayasu-Syndrom, die Arteritis temporalis und die rezidivierende Polychondritis. Es gibt drei morphologische Typen von Aneurysmen: (1) fusiform, wobei das Aneurysma die gesamte Zirkumferenz der Aorta umfasst und eine Spindelform annimmt; (2) sakkulär, wobei nur ein Teil der Zirkumferenz betroffen ist, und es einen Hals und eine asymmetrische Ausbeulung des Aneurysmas gibt; (3) dissezierend, wobei ein Intimariss es der Blutsäule ermöglicht, eine Zerschichtung entlang der Media des Gefäßes zu bewirken. Aneurysmen werden auch

nach ihrer Lokalisation eingeteilt, und zwar (1) die Aorta ascendens einschließlich der Sinus Valsalvae; (2) der Aortenbogen; (3) die Aorta descendens, unmittelbar nach der linken Arteria subclavia beginnend; und (4) die Aorta abdominalis, am häufigsten distal der Nierenarterien (Cohen, 1996).

[0094] Abdominelle Aortenaneurysmen sind eine örtlich begrenzte Dilatation der Aorta abdominalis und werden am häufigsten im infrarenalen Teil der Aorta abdominalis vorgefunden. Sie treten in den Vereinigten Staaten bei 5 bis 7 Prozent der über 60-jährigen auf (Santilli, 1997).

[0095] Die Entzündung ist eine herausragende Eigenschaft von abdominellen Aortenaneurysmen mit infiltrierenden Makrophagen und über die Intima/Plaques und die Adventitia verstreuten Lymphozyten. Die im Gewebe eines abdominellen Aortenaneurysmas vorliegenden Lymphozyten sind T- und B-Zellen, und die Entzündung der Adventitia ist ein übereinstimmendes Merkmal dieses Aneurysma-Typs. Der Begriff „inflammatorisches Aneurysma“ stellt ein Extrem der periadventitiellen Entzündung, die bei allen abdominellen Aortenaneurysmen vorgefunden wird, dar (Grange, 1997).

[0096] Damit sich Aneurysmen vergrößern können, müssen zuerst die Fasern der Kollagen- und Elastin-Matrix der Media der Aorta degeneriert sein. Die Degeneration der extrazellulären Matrix und der Verlust der strukturellen Integrität der Aortenwand wurden ausführlich untersucht. Bei Aortenaneurysmen wurde eine gesteigerte Aktivität der Kollagenase und der Elastase belegt, wobei die höchsten Anstiege bei sich schnell vergrößernden und bei rupturierten Aneurysmen zu verzeichnen waren. Entzündungszellen können bei der lokalen Freisetzung proteolytischer Enzyme, vor allen von Metalloproteinasen, eine wichtige Rolle spielen. Die experimentelle enzymatische Zerstörung der lamellenartigen Architektur der Media der Aorta führt zur Bildung von Aneurysmen mit Dilatation und Ruptur (Zarins, 1997).

[0097] Bei Aneurysmen kommt es zu einem erheblichen Verlust von Elastin aus der Media, aber dies scheint keine größeren Auswirkungen auf die mechanische Gesamtfestigkeit der Aortenwand zu haben. Es wird vermutet, dass anhaltender Abbau, Synthese und Reorganisation von Kollagen in der Adventitia für das Fortschreiten der Dilatation des Aneurysmas und die nachfolgende Ruptur bedeutsamer sind. Ein anderes hervorstechendes Merkmal ist ein entzündliches Infiltrat aus mononukleären Zellen am Übergang von der Adventitia zur Media. Während Makrophagen sowohl in aneurysmatischen als auch in verschlossenen Aorten vorliegen, sind T-Lymphozyten in der Adventitia von normalen und verschlossenen Gefäßen selten. Es ist bekannt, dass Lymphozyten gamma-Interferon, Tumornekrosefaktor α (TNF- α)

und Interleukin 2 (IL-2) sezernieren, was die proteolytische Aktivität der Makrophagen erhöht und daher bei der Pathogenese der Aneurysma-Krankheit bedeutsam sein kann. Makrophagen sind eine potenzielle Quelle von Matrix-Metalloproteinasen und verschiedenen Zytokinen. Diese infiltrierenden Makrophagen und Lymphozyten können an die Zerstörung der Matrix der Aorta beteiligt sein (Tilson, 1997).

[0098] Mesenchymale Zellen der Aorta können auch eine Rolle bei der Entwicklung von Aneurysmen spielen. Es wurde festgestellt, dass die glatten Muskelzellen in der Adventitia entzündlicher Aneurysmen ein Übermaß an rauem endoplasmatischen Retikulum besitzen. Diese glatten Muskelzellen können an der Ablagerung der Matrix und der Produktion von Enzymen, die für ihre Zerstörung verantwortlich sind, beteiligt sein.

[0099] Tilson (1997) hat ein hypothetisches Interaktionsschema des Immunsystems und der proteolytischen Prozesse, die an der Pathogenese von abdominalen Aortenaneurysmen beteiligt sind, vorgeschlagen. Es wird vermutet, dass anfängliche Verletzungen der Matrix zum Abbau einiger struktureller Proteine führen können, was potenziell zu einer Schwächung der Matrix der Aorta führt, und dass die Abbauprodukte eine weitere Entzündung auslösen. Nach dieser Hypothese würde eine Immunantwort infolge der gesteigerten Produktion von Proteasen und Zytokinen den Abbau der extrazellulären Matrix beschleunigen. Dieses System würde sich ohne eine negative Rückkopplungsschleife, wie sie zum Beispiel in normalen biologischen Systemen vorgefunden wird, fortgesetzt ausbreiten.

[0100] Klinische Manifestationen von Aneurysmen der Aorta thoracica sind auf Kompression, Verformung oder Arrosion umgebender Strukturen zurückzuführen. Das häufigste Symptom ist Schmerz, der in einer sich erweiternden Arterie schleichend ist und als bohrend und tief beschrieben werden kann. Steigerungen der Schmerzintensität können einen Hinweis auf eine drohende Ruptur geben.

[0101] Aneurysmen des querlaufenden Aortenbogens sind seltener als die, die an anderen Stellen vorgefunden werden. Da der Truncus brachiocephalicus und die Carotiden aus dem querlaufenden Bogen abgehen, sind die Folgen dieser Aneurysmen Besorgnis erregend. Auch liegt der Bogen neben anderen lebenswichtigen Strukturen einschließlich der Vena cava superior, der Pulmonalarterie, der Luftröhre, der Bronchien, der Lunge und des linken Nervus laryngealis recurrens, und dies bewirkt, dass dieses Aneurysma Respekt einflößend ist. Die Symptome können Dyspnoe, Stridor, Heiserkeit, Haemoptysen, Husten oder Schmerzen in der Brust umfassen (Cohen, 1996).

[0102] Die meisten Aneurysmen der Aorta thoracica descendens treten zwischen dem Abgang der linken Arteria subclavia und dem Zwerchfell auf. Die häufigste Ursache dieses Aneurysma-Typs ist die Atherosklerose, obwohl Alter, Hochdruck und Rauchen auch dazu beitragen. Bei Aneurysmen der Aorta descendens führt die Verformung der Architektur im Bereich distal der linken Arteria subclavia zu einer Turbulenz, die ausreicht, um eine Degeneration des elastischen Gewebes, eine zunehmende Atherosklerose und eine örtlich begrenzte Dilatation zu bewirken (Cohen, 1996).

[0103] Thorakale Descendens-Aneurysmen sind meistens in ihrem Ursprung atherosklerotisch und treten bei älteren Männern auf. Sie sind nicht häufig und beziehen den Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior und die Nierenarterien ein. Diese Aneurysmen verursachen einen in die Schulterblätter ausstrahlenden Schmerz; die Dehnung des linken Nervus laryngealis recurrens kann Heiserkeit hervorrufen; ein Blutaustritt in die linke Lunge kann zu Haemoptysen führen. Thorakale Aortenaneurysmen führen durch Ruptur zu einem tödlichen Ausgang, sind aber selten durch Thrombose oder Embolie kompliziert (Cohen, 1996).

[0104] Der häufigste Aneurysma-Typ ist das abdominale Aortenaneurysma und wird häufig bei Männern über 60 mit einem Verhältnis von 6:1 von Männern zu Frauen vorgefunden. Nahezu alle diese Aneurysmen liegen unterhalb der Nierenarterien. Die meisten sind in ihrem Ursprung atherosklerotisch, obwohl Trauma, Infektion und Arteriitis einen kleinen Teil ausmachen. Glücklicherweise sind sie der körperlichen Untersuchung leicht zugänglich. Die Ruptur dieser Aneurysmen stellt die größte Bedrohung für den Patienten dar und kann infolge des Schocks und der Hypotension schnell zum Tod führen. Schmerzen im unteren Bereich des Rückens, die eine Vergrößerung anzeigen, sind ein Warnsignal für eine drohende Ruptur. Nahezu alle diese Aneurysma-Typen sind mit einem Blutgerinnsel ausgekleidet oder haben ulcerierte Plaques. Eine Embolisierung atherothrombotischen Materials kann zu Symptomen führen, die vom Zeheninfarkt bis zur Anurie aufgrund eines Hagels von Emboli in die Nieren reicht (Cohen, 1996).

[0105] Da abdominale Aortenaneurysmen den häufigsten Typ eines Aneurysmas darstellen, werden sie erörtert. Die körperliche Untersuchung ist ein wichtiges Instrument für die Diagnose und hat eine Genauigkeit zwischen 30 und 90 Prozent. Die Aorta wird während der Expiration getastet. Eine pulsierende Schwellung links von der Mittellinie zwischen dem Schwertfortsatz und dem Nabel weist stark auf ein abdominales Aortenaneurysma hin. Dieser Aneurysma-Typ wurde unter Verwendung von Röntgenbild, B-Mode-Ultraschalluntersuchung, Computertomographie (CT), CT-Angiographie, Magnetreso-

nanz-Bildgebung (MRI) und Angiographie diagnostiziert (Santilli et al., 1997).

[0106] Die Behandlung eines abdominalen Aortenaneurysmas hängt von seiner Größe ab und wurde zum Risiko einer Ruptur in Beziehung gesetzt. Die rupturbedingte Mortalität wird auf 74 bis 90 Prozent aller Fälle mit abdominalen Aortenaneurysmen geschätzt, und die elektive chirurgische Korrektur ist für Patienten mit Aneurysmen, die größer als 5 cm sind, die Therapie der Wahl. Die meisten Aneurysmen werden bei asymptomatischen Patienten diagnostiziert und sind klein. Das jährliche Risiko einer Ruptur für ein abdominales Aneurysma mit einem Durchmesser von 5,0 bis 5,7 cm beträgt 6,6 Prozent, wohingegen das Rupturrisiko eines Aneurysmas mit 7 cm Durchmesser 19 Prozent beträgt. Es wird empfohlen, die elektive Korrektur asymptomatischer abdominaler Aortenaneurysmen bei Aneurysmen, die größer als 6 cm sind, vorzunehmen. Die Indikationen für die chirurgische Korrektur von abdominalen Aortenaneurysmen bestehen darin, Schmerzen zu lindern, die Ruptur des Aneurysmas zu verhindern und das Leben des Patienten zu verlängern. Diese Ziele werden am besten erreicht, wenn die chirurgische Korrektur elektiv ist (Santilli, 1997).

[0107] Es wird empfohlen, die elektive Korrektur für alle Patienten mit niedrigem Risiko in Betracht zu ziehen, die ein abdominales Aortenaneurysma mit mehr als 5 cm im Durchmesser und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren haben oder ein kleines abdominales Aortenaneurysma (4–5 cm) mit einer dokumentierten Vergrößerung des Aneurysmas von mehr als 0,5 cm in weniger als sechs Monaten. Patienten mit einem sehr hohen Risiko umfassen die Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion, mit nicht revascularisierbarer symptomatischer koronarer Herzerkrankung oder mit schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und sollten beobachtet werden, bis das Aneurysma symptomatisch oder größer als 7 cm wird (Santilli, 1997).

[0108] Um Aneurysmen zu behandeln oder ihre Ruptur zu vermeiden, kann eine Vielzahl von therapeutischen Wirkstoffen (mit oder ohne Trägermittel) oder Polymeren allein dem äußeren Anteil des Gefäßes zugeführt werden. Das Polymer oder der Komplex aus therapeutischem Wirkstoff und Polymer würde nach der Diagnosestellung und entweder durch eine invasive chirurgische Maßnahme oder Ultraschall-, MRI- oder CT-gesteuert auf den äußeren Anteil des Gefäßes appliziert werden. Der Zweck der Applikation dieser Stoffe auf die Außenseite des Blutgefäßes besteht darin, die Bildung einer Bindegewebsschicht, die für zusätzliche Stabilität sorgen und die Integrität der Gefäßwand verbessern würde, zu induzieren oder zu stimulieren, womit die mit Aneurysmen verbundenen Komplikationen verhindert würden.

[0109] Besonders bevorzugte therapeutische Wirkstoffe beinhalten Agenzien, die Mikrotubuli stabilisieren, Stoffe, die Fibrose induzieren, angiogenetische Faktoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine und andere Faktoren, die an der Wundheilungs- oder der Fibrosekaskade beteiligt sind.

F. Formulierung und Verabreichung

[0110] Wie oben erwähnt können therapeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in einer Reihe von Arten (z.B. Mikrosphären, Pasten, Filme oder Sprays) formuliert werden. Das Polymer allein kann in der gewünschten Form auf die Außenseite eines Körperpassageweges oder einer Körperhöhle appliziert werden. Weiterhin können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung so formuliert werden, dass sie einen oder mehrere therapeutische Wirkstoffe enthalten, dass sie eine Reihe zusätzlicher Verbindungen enthalten und/oder dass sie bestimmte physikalische Eigenschaften haben (z.B. Elastizität, einen besonderen Schmelzpunkt oder eine vorgegebene Freisetzungsrates). In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung können Zusammensetzungen kombiniert werden, um einen erwünschten Effekt zu erzielen (z.B. können verschiedene Mikrosphären-Aufbereitungen kombiniert werden, um sowohl eine schnelle als auch eine langsame oder anhaltende Freisetzung von einem oder mehreren Faktoren zu erreichen).

[0111] Die therapeutischen Wirkstoffe und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in Kombination mit pharmazeutisch oder physiologisch akzeptablen Trägern, Vehikeln oder Verdünnungsmitteln verabreicht werden. Generell sollten solche Träger in den verabreichten Dosierungen und Konzentrationen für den Empfänger nicht toxisch sein. Gewöhnlich führt die Zubereitung solcher Zusammensetzungen zu Kombinationen des therapeutischen Wirkstoffs mit Puffern, Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure, Polypeptiden mit niedrigem Molekulargewicht (weniger als etwa 10 Reste), Proteinen, Aminosäuren, Kohlenhydraten einschließlich Glucose, Saccharose oder Dextrinen, Chelatbildnern wie zum Beispiel EDTA, Glutathion und andere Stabilisatoren und Vehikel. Neutral gepufferte Salzlösung oder Salzlösung mit unspezifischem Serumalbumin gemischt sind beispielhaft geeignete Verdünnungsmittel.

[0112] Wie oben erwähnt können die hier bereitgestellten therapeutischen Wirkstoffe, therapeutischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen so zubereitet werden, dass sie über eine Reihe von Wegen verabreicht werden können, einschließlich zum Beispiel unmittelbar an einen Körperpassageweg oder eine Körperhöhle unter direkter Sicht (z.B. bei der Operation oder über endoskopische Verfahren) oder über perkutane Arzneimittelzufuhr zur äußeren (ad-

ventitiellen) Oberfläche des Körperpassageweges (z.B. peritubuläre Zufuhr). Andere typische Wege zur Verabreichung beinhalten Gastroskopie, ERCP und Coloskopie, die keine vollständigen operativen Maßnahmen und keine Hospitalisierung erfordern, aber die Anwesenheit von medizinischem Personal voraussetzen können.

[0113] In Kürze ist eine peritubuläre Arzneimittelzufuhr mit einer perkutanen Verabreichung von lokal wirkenden (oft in Retard-Form) therapeutischen Formulierungen unter Verwendung einer Nadel oder eines Katheters, die über Ultraschall-, CT-, fluoroskopische, MRI- oder endoskopische Steuerung zur erkrankten Stelle dirigiert werden, verbunden. Alternativ kann die Maßnahme intraoperativ unter direkter Sicht oder mit zusätzlicher Steuerung durch Bildgebung vorgenommen werden. Solche Maßnahmen können auch im Zusammenhang mit endovaskulären Verfahren wie zum Beispiel einer Angioplastie, Atherektomie oder dem Einbringen von Stents oder in Verbindung mit einem arteriellen Operationsverfahren wie zum Beispiel einer Endarteriektomie, einer Gefäß- oder Transplantatkorrektur oder einer Implantation eines Transplantats vorgenommen werden.

[0114] Zum Beispiel kann in einer Ausführungsform ein Polymer (mit oder ohne therapeutischen Wirkstoff wie zum Beispiel Paclitaxel) um ein verletztes Blutgefäß (z.B. nach einer chirurgischen Maßnahme wie zum Beispiel einer Implantation eines Transplantats) gewickelt (d.h. als Film) werden, in die Gefäßwand injiziert oder auf die adventitielle Oberfläche appliziert werden und es ermöglichen, dass die Arzneimittelkonzentrationen in den Bereichen am höchsten bleiben, wo die biologische Aktivität am meisten benötigt wird. Das Polymer würde allein oder mit einem therapeutischen Wirkstoff angereichert die Bildung von Bindegewebe stimulieren und für zusätzliche Festigkeit sorgen, die das Gefäß benötigt, um postoperative Komplikationen wie zum Beispiel die Bildung von Pseudoaneurysmen zu verhindern.

[0115] Ein anderes Beispiel: Einem Patienten, der sich einer Ballonangioplastie unterzieht, wird ein Einführbesteck in die Arterie gelegt, die katheterisiert (z.B. Femoralarterie) werden soll und durch die der Führungsdraht und der Katheter für die Ballonangioplastie eingeführt werden sollen. Während der Maßnahme verbleibt das Einführbesteck an seinem Platz und verursacht oftmals eine Verletzung an der Punktionsstelle. Nach Entfernung der Gerätschaften für die Ballonangioplastie würde eine Nadel durch die Haut zur Stelle der Katheterisierung vorgeschoben und ein therapeutischer Wirkstoff (z.B. ein mit Paclitaxel imprägniertes Polymer mit Retard-Eigenschaften) oder ein Polymer allein würde durch die Nadel oder den Katheter ringförmig direkt um die Stelle der Katheterisierung herum infiltriert werden. Dies könnte um jede Arterie, Vene oder jedes Transplantat herum

durchgeführt werden, aber ideale Kandidaten für diese Intervention beinhalten Verfahren, die arterielle und venöse Katheterisierungen erfordern.

[0116] Die hier bereitgestellten therapeutischen Wirkstoffe, therapeutischen und pharmazeutischen Zusammensetzungen können zusammen mit Verpackungsmaterial, das Anweisungen für den Gebrauch solcher Materialien bereitstellt, in Behältern untergebracht werden. Im Allgemeinen beinhalten solche Anweisungen eine konkrete Aussage über die Konzentration der Reagenzien und in bestimmten Ausführungsformen auch über die jeweiligen Mengen von Vehikel-Bestandteilen oder Verdünnungsmitteln (z.B. Wasser, Salzlösung oder PBS), die zur Rekonstitution der pharmazeutischen Zusammensetzung erforderlich sein können.

BEISPIELE

Beispiel 1

Verfahren zur Filmherstellung

[0117] Der Begriff Film bezieht sich auf ein Polymer, das in einer von vielen geometrischen Formen ausgebildet ist. Der Film kann eine dünne, elastische Polymerbahn sein oder eine 2 mm dicke Polymerscheibe. Der Film ist dazu vorgesehen, auf offenes Gewebe aufgebracht zu werden, so dass jedes eingeschlossene Arzneimittel aus dem Polymer über eine lange Zeitspanne gewebsseitig freigesetzt wird. Die Filme können in verschiedenen Verfahren hergestellt werden, einschließlich zum Beispiel durch Guss oder Aufsprühen.

[0118] In der Gusstechnik wird das Polymer entweder geschmolzen und in eine Form gegossen oder in Dichlormethan gelöst und in eine Form gegossen. Das Polymer erstarrt jeweils dann, wenn es entweder abkühlt oder wenn das Lösungsmittel verdunstet. In der Aufsprühtechnik wird das Polymer in einem Lösungsmittel gelöst und auf Glas aufgesprüht. Mit dem Verdunsten des Lösungsmittels verfestigt sich das Polymer auf dem Glas. Wiederholtes Aufsprühen ermöglicht den Aufbau des Polymers zu einem Film, der vom Glas abgezogen werden kann.

[0119] Die im Rahmen dieser Experimente eingesetzten Reagenzien und Geräte beinhalten ein kleines Becherglas, einen Heizplattenrührer von Corning, Gussformen (z.B. Deckel von 50 ml – Zentrifugenröhrchen) und einen Halteapparat für die Gussformen, 20 ml – Szintillationsgefäße aus Glas mit Deckel (Kunststoffeinsatz-Typ), TLC Vernebler, einen Stickstoffbehälter, Polycaprolacton ("PCL" – Molekulargewicht 10.000 bis 20.000; Polysciences), Paclitaxel (Sigma, Reinheit 95%), Ethanol, "gewaschenes" (siehe oben) Ethylenvinylacetat ("EVA"), Poly(D,L-milchsäure) ("PLA" – Molekulargewicht 15.000

bis 25.000; Polysciences), Dichlormethan (HPLC Reinheit, Fisher Scientific).

Verfahren zur Filmherstellung – Gießen in Lösungsmittel

[0120] Man wiege ein bekanntes Gewicht von PCL direkt in ein 20 ml – Szintillationsgefäß ein und gebe ausreichend DCM hinzu, um eine 10%-Lösung (Gew./Vol.) zu erreichen. Man verschließe das Gefäß und mische die Lösung. Man gebe soviel Paclitaxel in die Lösung, wie erforderlich ist, um die gewünschte Endkonzentration von Paclitaxel zu erreichen. Man verwende manuelles Schütteln oder Vortexen zum Auflösen des Paclitaxels in der Lösung. Man lasse die Lösung eine Stunde lang ruhen (um die vorhandenen Luftblasen zu reduzieren) und gieße sie langsam in eine Gussform. Die verwendete Gussform beruht auf der erforderlichen Form. Man lege die Gussform über Nacht unter eine Abzugshaube. Dies wird die Verdunstung des DCM ermöglichen. Man lasse den Film zur Lagerung entweder in der Gussform oder ziehe ihn ab und bewahre ihn in einem abgedichteten Behälter auf.

Beispiel 2

Mit therapeutischem Wirkstoff angereicherte polymere Filme aus Ethylenvinylacetat und einem Tensid

[0121] In diesem Beispiel wurden zwei Filmtypen untersucht: Reine EVA-Filme, mit Paclitaxel angereichert und Filme aus einer EVA/Tensid-Mischung mit Paclitaxel angereichert.

[0122] Die untersuchten Tenside sind zwei hydrophobe Tenside (Span 80 und Pluronic L101) und ein hydrophiles Tensid (Pluronic F127). Die Pluronic-Tenside waren selbst Polymere, was eine attraktive Eigenschaft darstellt, weil sie mit EVA gemischt werden können, um verschiedene Eigenschaften für die Freisetzung von Arzneimitteln zu optimieren. Span 80 ist ein kleineres Molekül, das sich in der Polymermatrix verteilt und kein Gemisch bildet.

[0123] Tenside waren zur Anpassung der Freisetzungsraten von Paclitaxel aus den Filmen und zur Optimierung bestimmter physikalischer Parameter der Filme von Nutzen. Ein Aspekt der mit Tensiden gemischten Filme, der zeigte, dass die Freisetzungsraten von Arzneimitteln gesteuert werden können, war die Fähigkeit, die Geschwindigkeit und das Ausmaß des Aufquellens der Verbindung in Wasser zu variieren. Die Wasserdiffusion in eine Polymer-Arzneimittel-Matrix war für die Freisetzung des Arzneimittels aus dem Träger entscheidend. Die [Abb. 1C](#) und [Fig. 1D](#) zeigen das Ausmaß des Aufquellens der Filme in Abhängigkeit von Änderungen der Tensid-Konzentration in der Mischung. Reine EVA-Filme quollen in einem Zeitraum von mehr als 2 Monaten in

keinem erheblichen Maß auf. Durch eine Erhöhung der Konzentration des zum EVA zugegebenen Tensids konnte jedoch das Ausmaß des Aufquellens der Verbindung gesteigert werden, und durch eine Vermehrung der hydrophilen Eigenschaften nahm das Aufquellen zu.

[0124] Die Ergebnisse der Experimente mit diesen Filmen sind unten in den [Abb. 1A–Abb. 1E](#) dargestellt. In Kürze zeigt [Abb. 1A](#) die Freisetzung von Paclitaxel (in mg) aus reinen EVA-Filmen in Abhängigkeit von der Zeit. [Abb. 1B](#) zeigt den Prozentsatz des in denselben Filmen verbleibenden Arzneimittels. Wie aus diesen beiden Abbildungen zu ersehen ist, stiegen die Freisetzungsraten des Arzneimittels mit steigender Paclitaxel-Anreicherung (d.h. mit steigendem Paclitaxel-Prozentsatz nach Gewicht) an, was die erwartete Abhängigkeit von der Konzentration zeigte. Mit steigender Paclitaxel-Anreicherung erhöhte sich auch der Prozentsatz des im Film verbleibenden Paclitaxels, was zeigte, dass eine höhere Anreicherung für Formulierungen für eine Langzeit-Freisetzung attraktiver sein kann.

[0125] Die physikalische Festigkeit und Elastizität der Filme wurden bestimmt und sind in [Abb. 1E](#) dargestellt. In Kürze zeigt [Abb. 1E](#) Spannungs-Dehnungs-Kurven für reine EVA-Filme und Filme aus EVA/Tensid-Mischungen. Diese rohe Messung der Spannung zeigte, dass sich die Elastizität der Filme mit der Zugabe von Pluronic F127 erhöhte, und dass die Reißfestigkeit (Spannung beim Bruch) konzentrationsabhängig mit der Zugabe von Pluronic F127 anstieg. Elastizität und Festigkeit sind wichtige Gesichtspunkte bei der Entwicklung eines Films, der bei bestimmten klinischen Anwendungen gehandhabt werden muss, ohne dass eine permanente Verformung der Verbindung verursacht wird.

[0126] Die obigen Daten zeigen die Fähigkeit bestimmter Tensidzusätze, die Freisetzungsraten von Arzneimitteln zu steuern und die physikalischen Eigenschaften des Vehikels zu verändern.

Beispiel 3

Paclitaxel-angereicherte Polyethylenvinylacetat)-Filme in einem Rattenmodell zur Heilung von Gefäßverletzungen

[0127] Wistar-Ratten mit einem Gewicht zwischen 250 g und 350 g wurden mit Halothan (5% zur Einleitung und 1,5% zur Aufrechterhaltung) narkotisiert. Die abdominale Aorta wurde unterhalb der Nierenarterien dargestellt, und der Blutfluss in der Aorta wurde mit zwei Gefäßklemmen unterbrochen. Zwischen den Klemmen wurde eine 1 cm lange Arteriotomie gesetzt und sofort mit nicht resorbierbaren 10–0 Nähten korrigiert. Der Blutfluss in der Aorta wurde wieder freigegeben, und das verletzte Aortensegment wurde

mit einem mit 20% Paclitaxel angereichertem EVA-Film oder mit einem mit 5% Paclitaxel angereichertem EVA-Film behandelt. Bei einer Kontrollgruppe von Tieren wurden die Wunden unbehandelt gelassen. Die Bauchhöhle wurde verschlossen. Nach 3 Tagen, 7 Tagen, 14 Tagen, 6 Wochen oder 6 Monaten wurden die Tiere getötet, und eine Kanüle wurde in die untere Aorta abdominalis in Richtung auf die Wunde hin eingeführt. Um die infrarenale Aorta wurde oberhalb der Wunde eine Ligatur gesetzt. Es wurde durch die Kanüle mit steigendem Druck eine Salzlösung infundiert, bis die Wunde undicht wurde. Die Druckwerte, bei denen die Wunden undicht wurden, wurden bei 5 Tieren in jeder Gruppe bestimmt. Zusätzlich wurden zwei Tiere in jeder Gruppe verletzt und behandelt, aber nicht der Messung des Berstdrucks unterzogen, um die zelluläre Struktur ihrer Aorta zu erhalten. Bei diesen Tieren wurde die Aorta entfernt und für die Histologie aufbereitet. Es wurden Aortenquerschnitte in Höhe der Wunden und zum Vergleich aus intakter Aorta angefertigt. Die Schnitte wurden mit Hematoxylin-Eosin und Farbstoff nach Movat angefärbt, und die Auswirkungen von Paclitaxel auf die Heilung der Gefäßverletzungen wurden bewertet.

Ergebnisse:

[0128] Die Berstdruckwerte in den verschiedenen Gruppen sind in [Abb. 2](#) dargestellt. Mit Paclitaxel angereicherte EVA-Filme hatten keinen Einfluss auf die Festigkeit der Gefäßwunden 3 Tage und 7 Tage nach der Operation und der Behandlung und verbesserten die Belastbarkeit der Wunden vielmehr 14 Tage nach der Operation. Tiere, die über 6 Wochen oder 6 Monate mit EVA-Filmen, die mit Paclitaxel angereichert waren, behandelt wurden, zeigten die gleiche Steigerung der Belastbarkeit der Gefäßwunden wie Tiere, die über zwei Wochen behandelt worden waren.

[0129] Die Histologie zeigte eine periadventitielle zellfreie Fibrinschicht in den Tieren, die über 2 Wochen, 6 Wochen und 6 Monate mit EVA-Filmen, die mit Paclitaxel angereichert waren, behandelt worden waren (**Abb. 3B**). Diese Schicht war höchstwahrscheinlich für die beobachtete Steigerung der Belastbarkeit der Gefäßwunden verantwortlich. Die Histologie zeigte auch, dass die Gefäßwunden nach der Behandlung mit periadventitiellem Paclitaxel normal heilten (**Abb. 4**). Die Kollagenablagerung an der Stelle der Verletzung wurde durch die Behandlung nicht beeinflusst.

Schlussfolgerung:

[0130] Langsam aus EVA-Filmen freigesetztes periadventitielles Paclitaxel beeinträchtigte die Heilung der Gefäßverletzungen nicht und steigerte die Belastbarkeit der Gefäße durch die Bildung einer periadventitiellen Fibrinschicht. Diese Ergebnisse spre-

chen dafür, dass diese Technologie im Operationsgebiet der Gefäßchirurgie eingesetzt werden kann, um den Wunden zusätzliche Belastbarkeit zu verleihen.

Beispiel 4

Poly(ethylenvinylacetat)-Filme in einem Rattenmodell zur Heilung von Gefäßverletzungen

[0131] Wistar-Ratten mit einem Gewicht zwischen 250 g und 350 g wurden mit Halothan (5% zur Einleitung und 1,5% zur Aufrechterhaltung) narkotisiert. Die abdominale Aorta wurde unterhalb der Nierenarterien dargestellt, und der Blutfluss in der Aorta wurde mit zwei Gefäßklemmen unterbrochen. Zwischen den Klemmen wurde eine 1 cm lange Arteriotomie gesetzt und sofort mit nicht resorbierbaren 10-0 Nähten korrigiert. Der Blutfluss in der Aorta wurde wieder freigegeben, und das verletzte Aortensegment wurde mit einem EVA-Film umwickelt. Bei einer zweiten Tiergruppe wurden die Wunden unbehandelt gelassen. Die Bauchhöhle wurde verschlossen. Nach 3 Tagen, 7 Tagen, 14 Tagen, 6 Wochen oder 6 Monaten wurden die Tiere getötet, und eine Kanüle wurde in die untere Aorta abdominalis in Richtung auf die Wunde hin eingeführt. Um die infrarenale Aorta wurde oberhalb der Wunde eine Ligatur gesetzt. Es wurde durch die Kanüle mit steigendem Druck eine Salzlösung infundiert, bis die Wunde undicht wurde. Die Druckwerte, bei denen die Wunden undicht wurden, wurden bei 5 Tieren in jeder Gruppe bestimmt. Zusätzlich wurden zwei Tiere in jeder Gruppe verletzt und behandelt, aber nicht der Messung des Berstdrucks unterzogen, um die zelluläre Struktur ihrer Aorta zu erhalten. Bei diesen Tieren wurde die Aorta entfernt und für die Histologie aufbereitet. Es wurden Aortenquerschnitte in Höhe der Wunden und zum Vergleich aus intakter Aorta angefertigt. Die Schnitte wurden mit Hematoxylin-Eosin und Farbstoff nach Movat angefärbt, und die Auswirkungen der EVA-Filme auf die Belastbarkeit der Gefäßwunden wurden bewertet.

Ergebnisse:

[0132] Die Berstdruckwerte in den verschiedenen Gruppen sind in [Abb. 2](#) dargestellt. Kontroll-EVA-Filme ohne Paclitaxel hatten keinen Einfluss auf die Festigkeit der Gefäßwunden 3 Tage und 7 Tage nach der Operation und der Behandlung, aber sie verbesserten die Belastbarkeit der Wunden 14 Tage nach der Operation. Nach 6 Wochen und 6 Monaten nahm die Belastbarkeit der Wunden wieder normale Werte (d.h. Werte bei verletzten, unbehandelten Tieren) an.

[0133] Die Histologie zeigte eine periadventitielle Kapsel aus Kollagen und Proteoglykan um die Aorta in den Tieren, die über 14 Tage mit Kontroll-EVA-Filmen behandelt worden waren (**Abb. 3A**). Diese Schicht war höchstwahrscheinlich für die beobachte-

te Steigerung der Belastbarkeit der Gefäßwunden verantwortlich. Die Kollagenablagerung an der Stelle der Verletzung wurde durch die Behandlung nicht beeinflusst.

Schlussfolgerung:

[0134] Periadventitielle EVA-Filme beeinträchtigten die Heilung der Gefäßverletzungen nicht und steigerte vielmehr die Belastbarkeit der Gefäße durch die Bildung einer periadventitiellen Fibrinschicht. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass diese Technologie in den Operationsgebieten der Gefäßchirurgie sicher eingesetzt werden kann, um den heilenden Wunden zusätzliche Belastbarkeit zu verleihen.

Beispiel 5

Camptothecin-angereicherte Poly(ethylenvinylacetat)-Filme in einem Rattenmodell zur Heilung von Gefäßverletzungen

[0135] Vier Wistar-Ratten mit einem Gewicht zwischen 250 g und 350 g werden mit Halothan (5% zur Einleitung und 1,5% zur Aufrechterhaltung) narkotisiert. Die abdominale Aorta wird unterhalb der Nierenarterien dargestellt, und der Blutfluss in der Aorta wird mit zwei Gefäßklemmen unterbrochen. Zwischen den Klemmen wird eine 1 cm lange Arteriotomie gesetzt und sofort mit nicht resorbierbaren 10–0 Nähten korrigiert. Der Blutfluss in der Aorta wird wieder freigegeben, und das verletzte Aortensegment wird mit einem mit 10% Camptothecin angereicherten EVA-Film oder mit einem Kontroll-EVA-Film ohne Arzneimittel behandelt. Bei einer dritten Tiergruppe werden die Wunden unbehandelt gelassen. Die Bauchhöhle wird verschlossen. Nach 14 Tagen werden die Tiere getötet, und eine Kanüle wird in die untere Aorta abdominalis in Richtung auf die Wunde hin eingeführt. Um die infrarenale Aorta wird oberhalb der Wunde eine Ligatur gesetzt. Es wird durch die Kanüle mit steigendem Druck eine Salzlösung infundiert, bis die Wunde undicht wird. Die Druckwerte, bei denen die Wunden undicht werden, werden bestimmt. Die Aorta wird entfernt und für die Histologie aufbereitet. Es werden Aortenquerschnitte in Höhe der Wunden angefertigt. Die Schnitte werden mit Hematoxylin-Eosin und Farbstoff nach Movat angefärbt, und die Auswirkungen von Camptothecin auf die Heilung der Gefäßverletzungen werden bewertet.

Ergebnisse:

[0136] Die Wunden von drei Vierteln der Tiere, die mit 10% Camptothecin behandelt worden waren, zeigten eine vierfache Steigerung der Belastbarkeit im Vergleich mit Tieren, die mit Kontroll-EVA-Filmen behandelt worden waren, und mit unbehandelten Tieren. Die 3 Tiere mit einer hohen Belastbarkeit der Wunde zeigten in der histopathologischen Untersu-

chung eine periadventitielle Fibrinkapsel. Das vierte Tier mit einer geringen Belastbarkeit der Wunde hatte keine vollständige Kapsel.

Schlussfolgerung:

[0137] Aus EVA-Filmen freigesetztes periadventitielles Camptothecin steigerte die Belastbarkeit der Gefäße, indem es die Bildung einer periadventitiellen Fibrinkapsel induzierte. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass diese Technologie an der Stelle einer Gefäßverletzung eingesetzt werden kann, um der Wunde zusätzliche Belastbarkeit zu verleihen.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Faktors, der Fibrose induziert, zur Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung und Erhöhung der Integrität eines Körperpassageweges oder einer Körperhöhle, die die Zuführung besagten Faktors zu einer nichtluminalen Oberfläche von besagtem Körperpassageweg oder Körperhöhle umfasst.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der Faktor über die Adventia zugeführt wird.

3. Die Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin besagtes therapeutisches Agens zusätzlich ein polymeres Trägermittel umfasst.

4. Die Verwendung gemäß Anspruch 3 in Abhängigkeit von Anspruch 1, worin besagtes polymeres Trägermittel als ein Film ausgeformt ist.

5. Die Verwendung gemäß Anspruch 3 in Abhängigkeit von Anspruch 1, worin besagtes polymeres Trägermittel als Wickel ausgebildet ist.

6. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel als ein Gel ausgeformt ist.

7. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel als ein Schaum ausgebildet ist.

8. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel als eine Gussform ausgebildet ist.

9. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel als Mikrosphären mit einer durchschnittlichen Größe von 0,5 bis 200 µm ausgebildet ist.

10. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel Poly(ethylenvinylacetat) ist.

11. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel ein Copolymer aus Polymilchsäure) und Poly(glykolsäure) ist.

12. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel Poly(caprolacton) ist.

13. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel Poly(milchsäure) ist.

14. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel ein Copolymer aus Poly(milchsäure) und Poly(caprolacton) ist.

15. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel Poly(urethan) ist.

16. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel Hyaluronsäure ist.

17. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel Chitosan ist.

18. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel Silikon ist.

19. Die Verwendung gemäß Anspruch 3, worin besagtes polymeres Trägermittel Poly(hydroxyethylmethacrylat) ist.

20. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, worin der Faktor Camptothecin oder ein Analogon oder ein Derivat davon ist.

21. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, worin besagter Körperpassageweg aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Arterien, Venen, dem Herz, der Speiseröhre, dem Magen, dem Zwölf-Fingerdarm, dem Dünndarm, dem Dickdarm, den Gallenwegen, dem Harnleiter, der Blase, der Harnröhre, den Tränendrüsen, der Luftröhre, den Bronchen, den Bronchiolen, den Nasenatemwegen, den eustachischen Röhren, dem externen Gehörgang, dem Vas deferens und den Eileitern besteht.

22. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, worin besagte Höhle aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus der Bauchhöhle, der Mundhöhle, der peritonealen Höhle, der perikardialen Höhle, der Beckenhöhle, der perivisceralen Höhle, der Pleurahöhle und der Gebärmutterhöhle besteht.

23. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, worin besagtes therapeutisches Agens einem Körperpassageweg oder einer Körperhöhle durch direkte Injektion über eine äußere Wand des Körperpassageweges oder der Körperhöhle in die Adventia zugeführt wird.

24. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, worin besagter Körperpassageweg eine Arterie oder Vene ist.

25. Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Medikament zur Behandlung oder Verhinderung iatrogenen Komplikationen bei arterieller und venöser Katheterisierung bestimmt ist.

26. Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Medikament zur Behandlung oder Verhinderung von Pseudoaneurysmen bestimmt ist.

27. Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Medikament zur Behandlung oder Verhinderung von Aneurysmen bestimmt ist.

28. Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Medikament zur Behandlung oder Verhinderung einer Herzwandruptur und Dissektion bestimmt ist.

29. Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Medikament zur Behandlung oder Verhinderung von Gefäßdissektionen bestimmt ist.

30. Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Medikament zur Behandlung oder Verhinderung von paravalvulären Lecks und Herzklappenschlussunfähigkeit bestimmt ist.

31. Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Medikament zur Behandlung oder Verhinderung einer gastrointestinalen Passagewegruptur und Dissektion bestimmt ist.

32. Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin das Medikament zur Behandlung oder Verhinderung von Komplikationen bestimmt ist, die mit vaskulärer Chirurgie assoziiert sind.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Freisetzung von Taxol aus EVA-Filmen

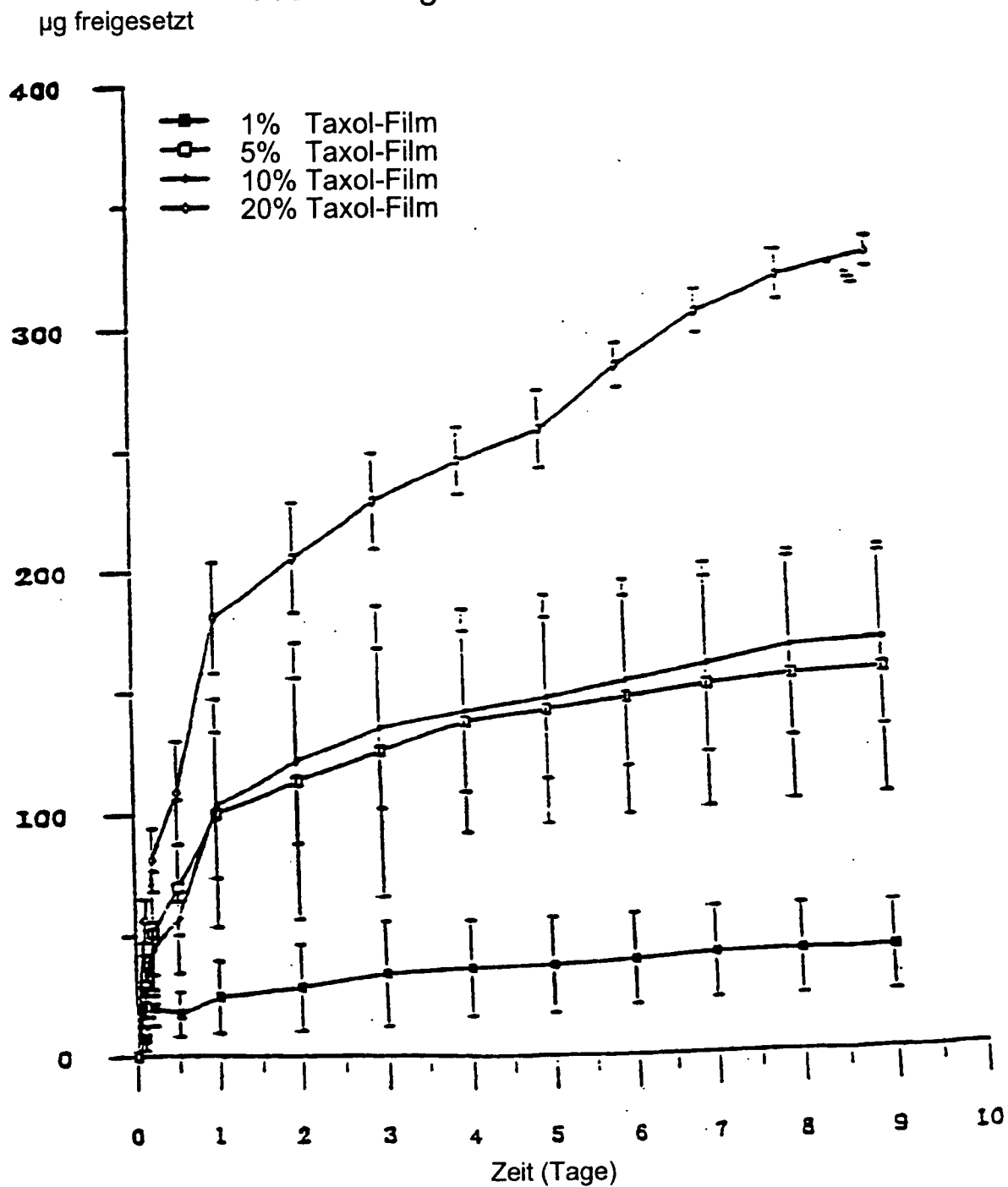


Abbildung 1A

In den Filmen verbleibendes Taxol in Prozent

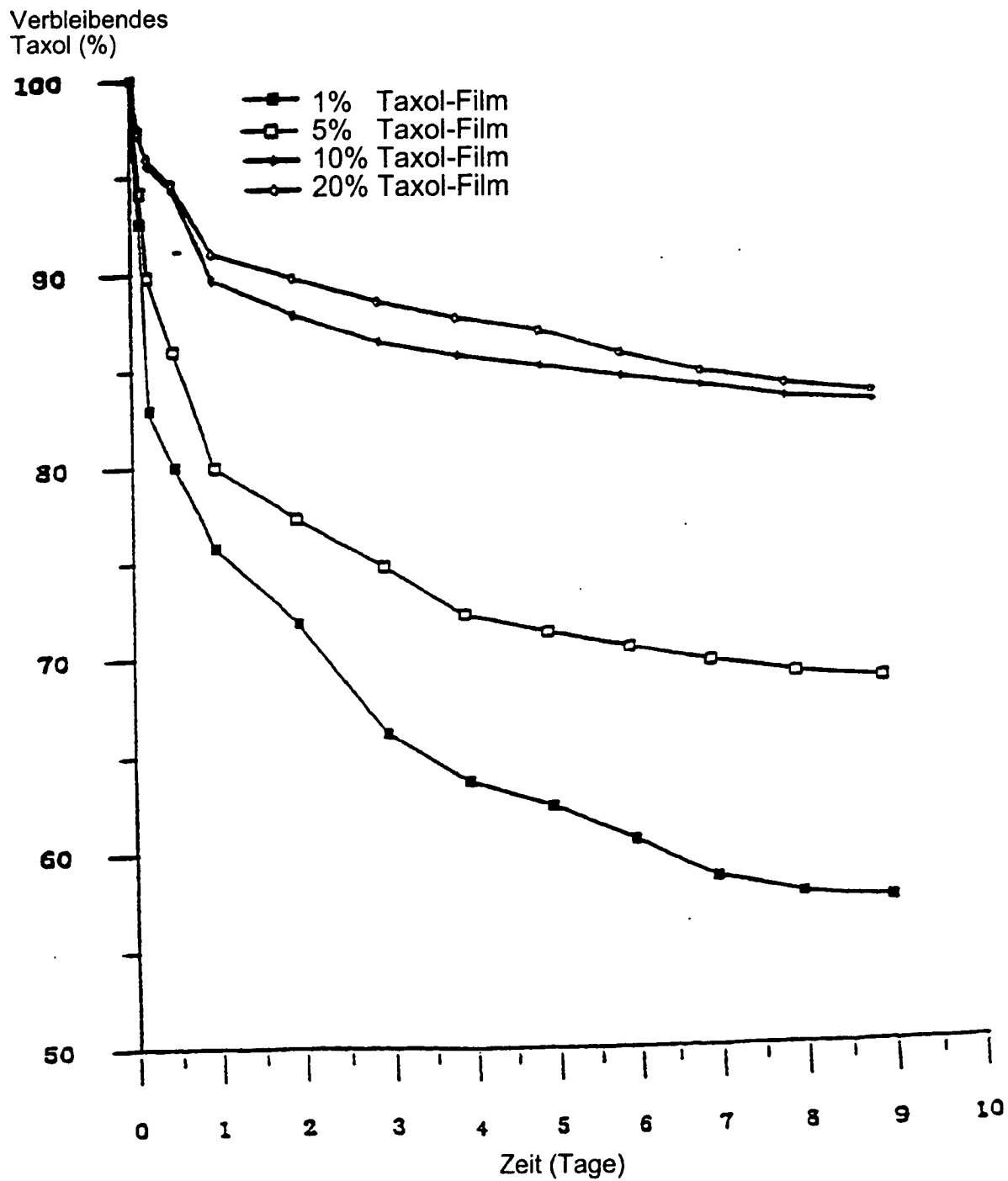


Abbildung 1B

Quellung von EVA/F127-Filmen ohne Taxol

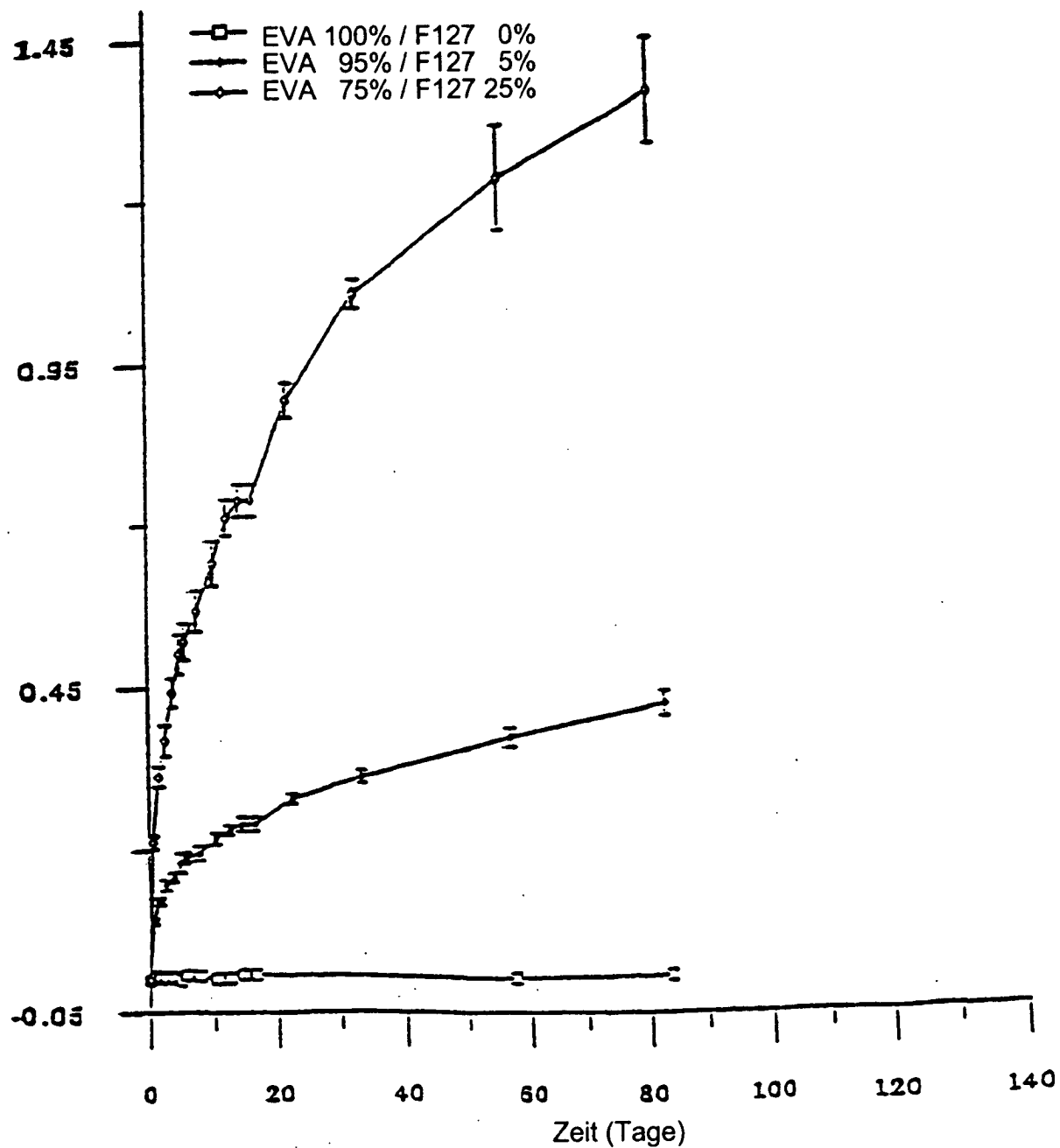
Anteilige
Gewichtszunahme

Abbildung 1C

Quellung von EVA/Span80-Filmen ohne Taxol

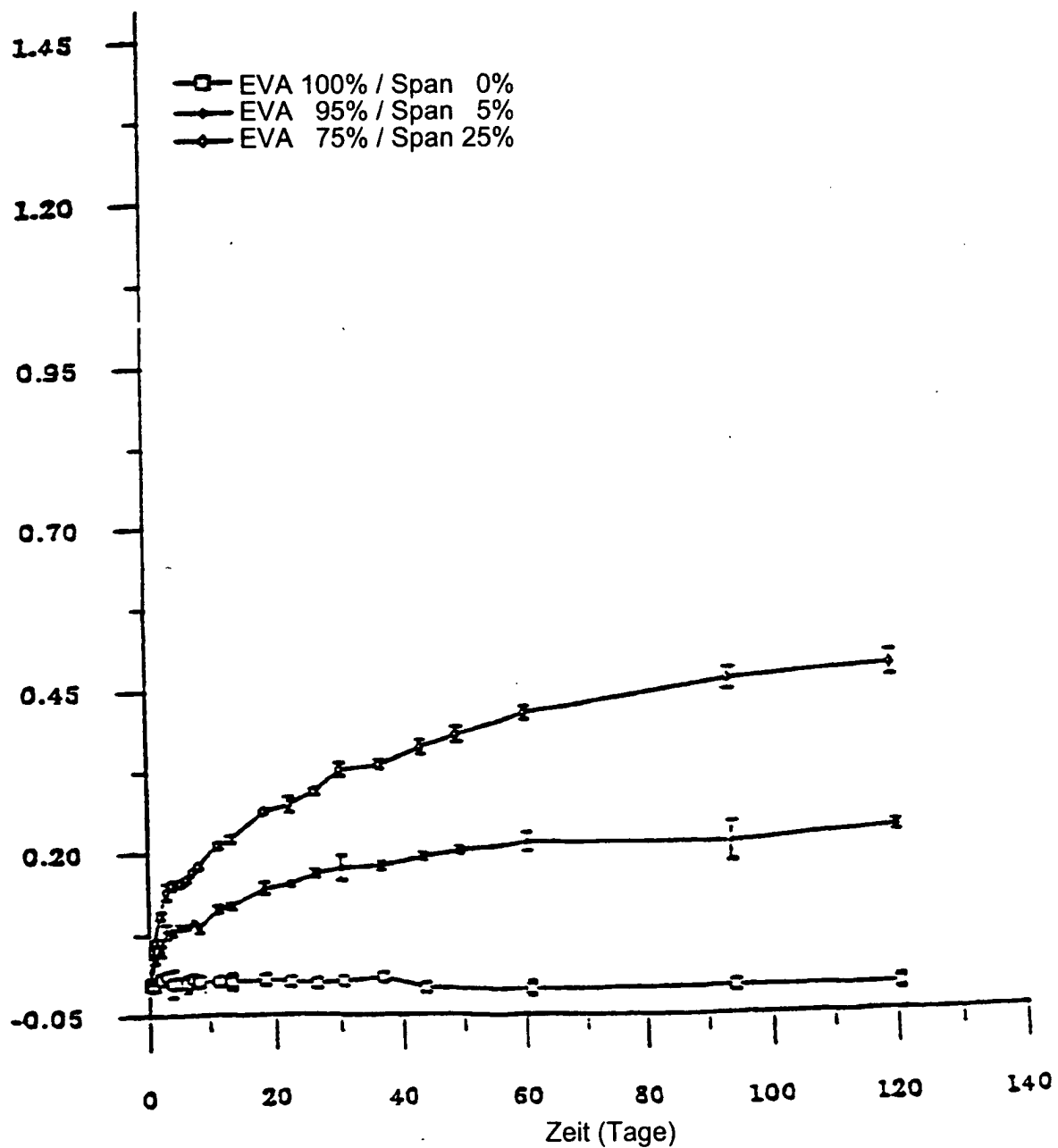
Anteilige
Gewichtszunahme

Abbildung 1D

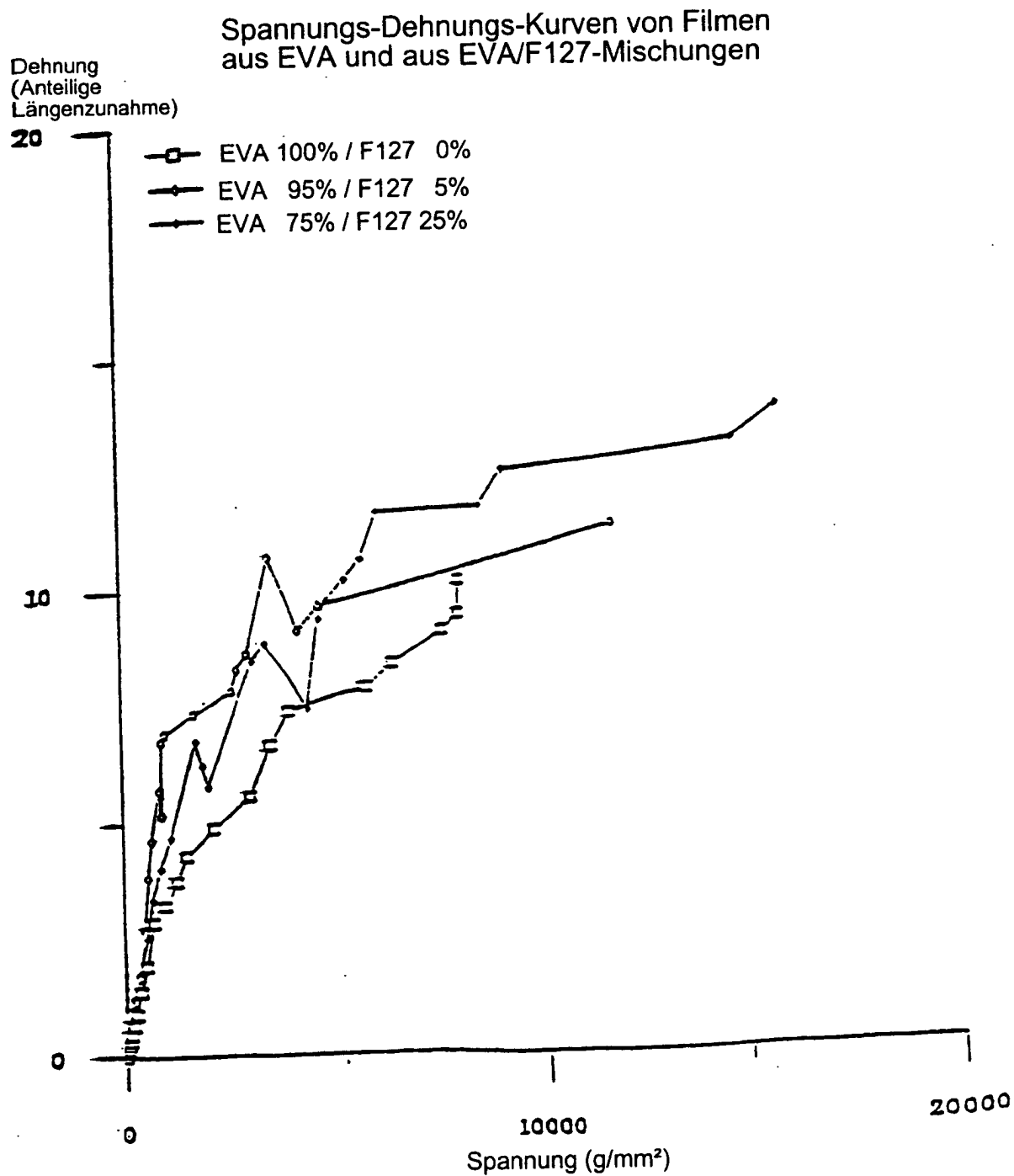


Abbildung 1E

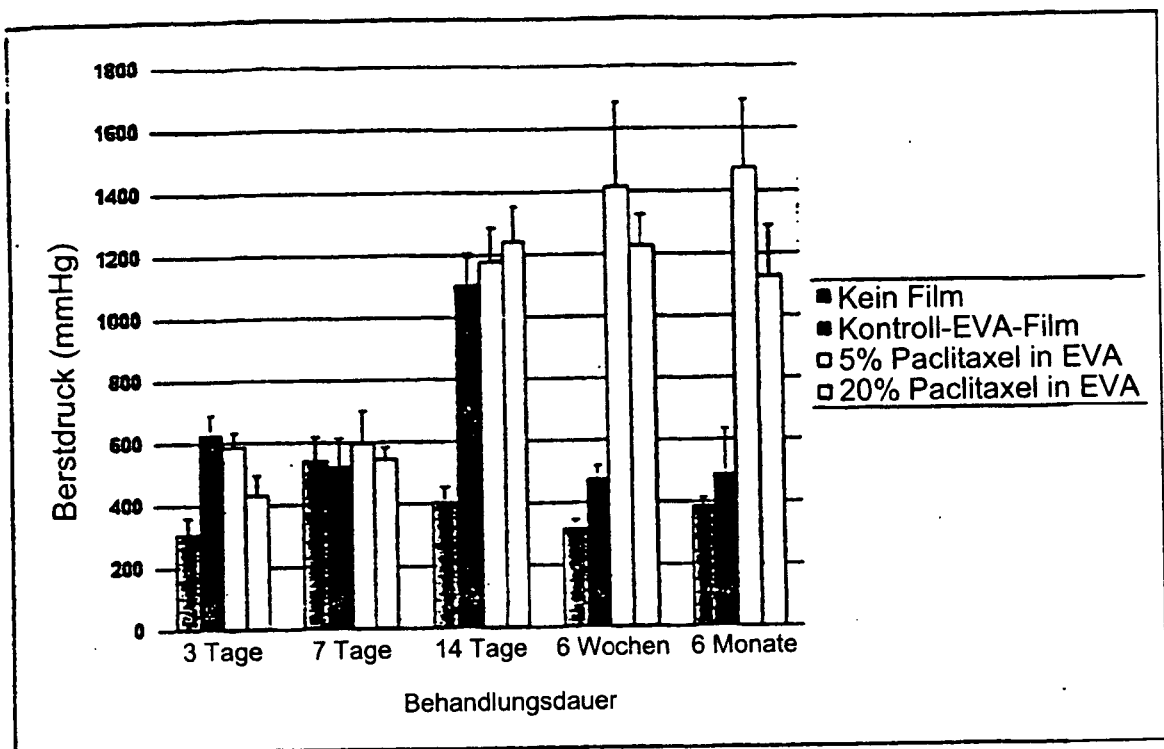


Abbildung 2

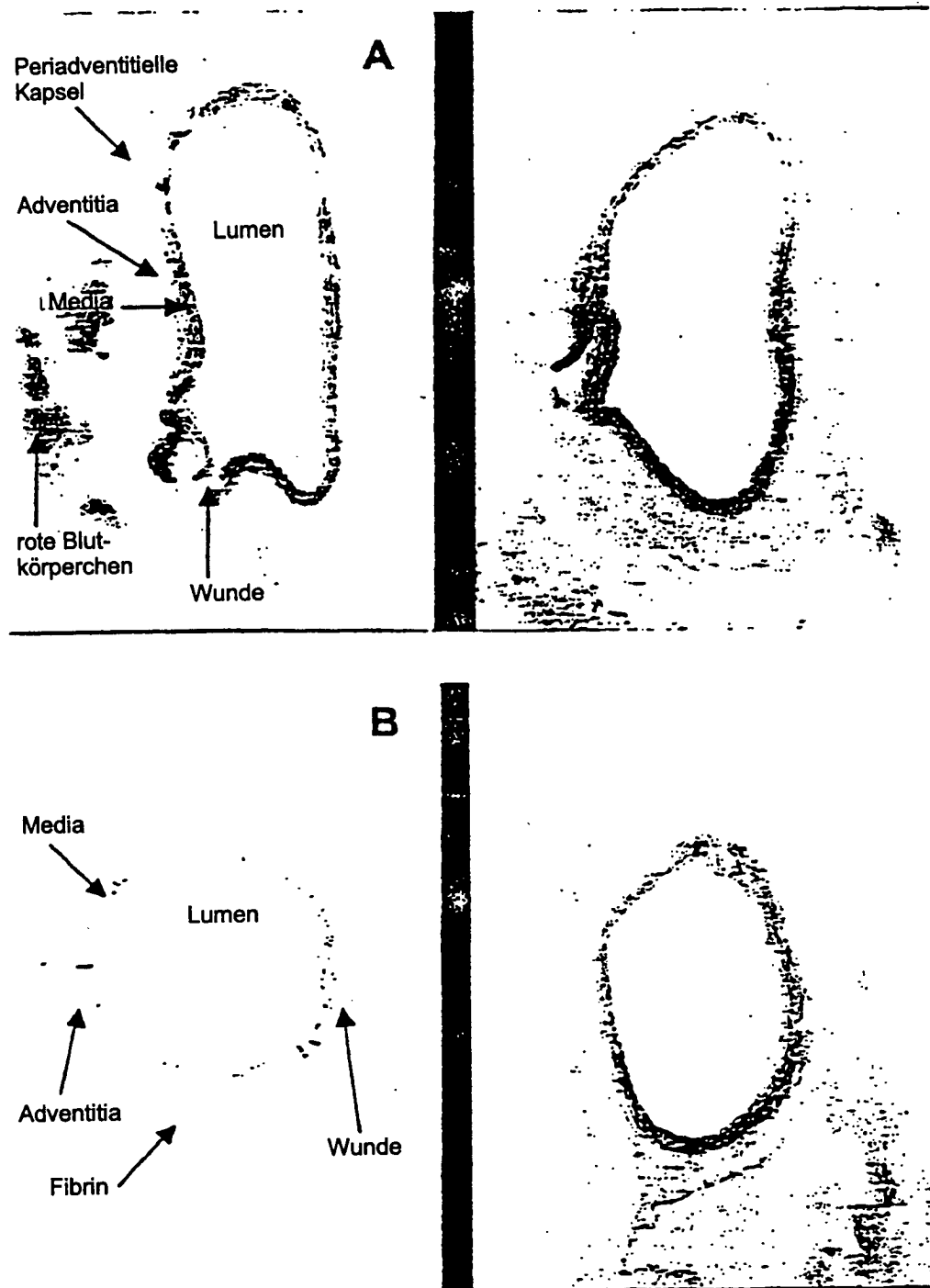


Abbildung 3A-B

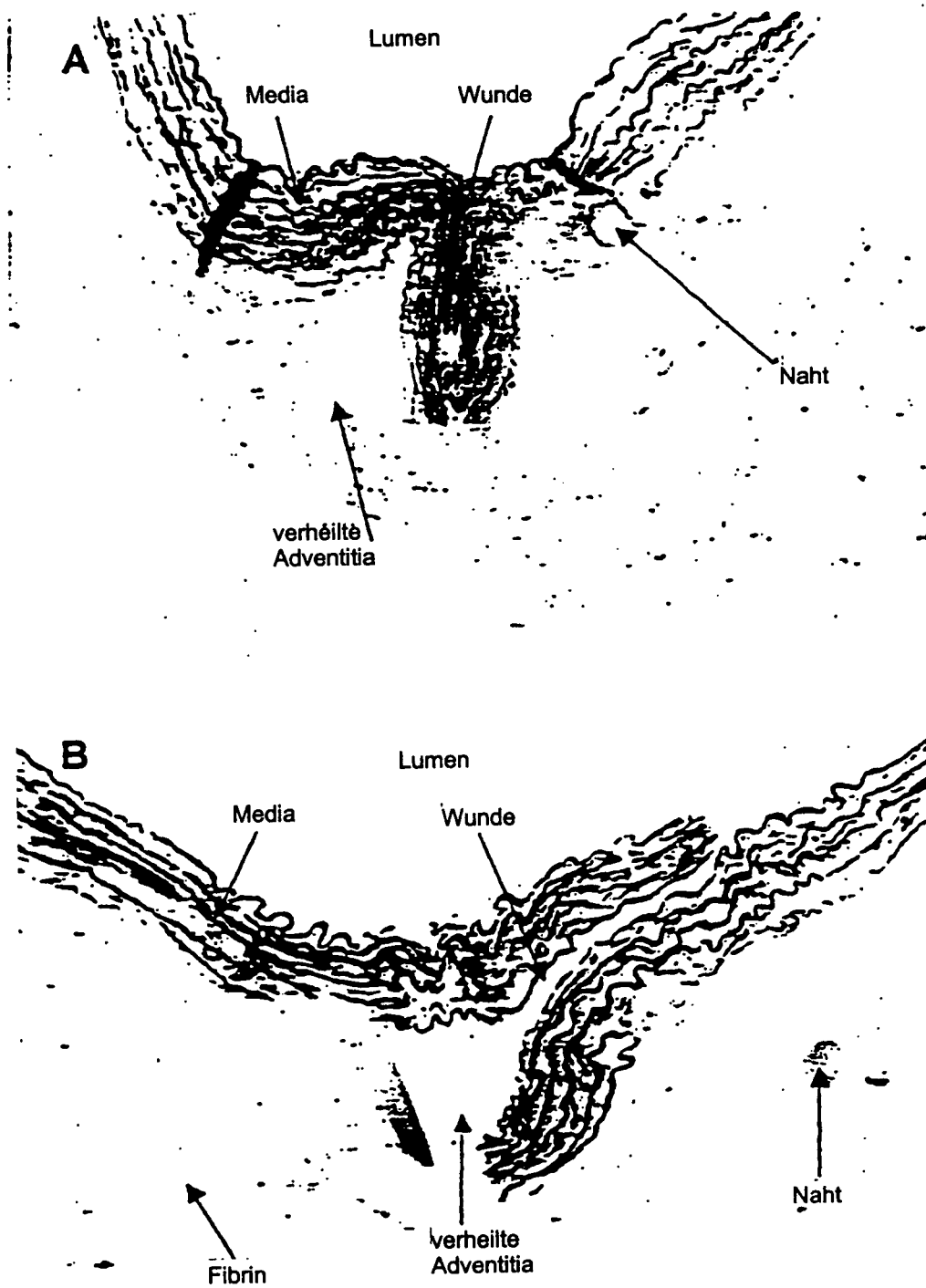


Abbildung 4A-B