



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **312709**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 L 31/04

Patentstyret

(21) Søknadsnr	20005492	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1999.05.13, PCT/GB99/01306
(22) Inng. dag	2000.11.01	(85) Videreføringsdag	2000.11.01
(24) Løpedag	1999.05.13	(30) Prioritet	1998.05.13, GB, 9810127
(41) Alm. tilgj.	2001.01.12		1999.03.19, US, 272713
(45) Meddelt dato	2002.06.24		

(71) Patenthaver	ML Laboratoires plc, Blaby Hall, Church Street, Blaby, Leicester LE8 4FA, England, GB
(72) Oppfinner	Colin Brown, Blaby, Leicester LE8 4FA, England, GB
(74) Fullmektig	Håmsø Patentbyrå ANS, 4302 Sandnes

(54) **Benevnelse** **Dekstrinholdig preparat for prevensjon av kirurgiske adhesjoner**

(56) **Anførte publikasjoner** US 5093319, EP 815879

(57) **Sammendrag** En fremgangsmåte for prevensjon eller reduksjon av insidensen av postoperative adhesjoner i eller i forbindelse med en kroppskavitet og som omfatter i legemskaviteten å innføre en blanding inneholdende en vandig oppløsning eller suspensjon eller gel-formulering inneholdende polysakkariddekstrinet.

Foreliggende oppfinnelse angår prevensjon av kirurgiske adhesjoner og særlig adhesjoner som skjer i serøse rom inkludert peritoneum, perikardium, plura samt synoviale rom som ledd og sener og adhesjoner etter spinal- og/eller kranialoperasjoner. Det henvises nedenfor til prevensjon av adhesjoner i peritoneum, men det skal være klart at oppfinnelsen kan anvendes i forbindelse med andre serøse rom både hos mennesker og dyr.

Abdominal kirurgi er et felt i hurtig endring. Mange former for åpen kirurgi erstattes i økende grad av laparoskopiske prosedyrer. Selv om betydelige, umiddelbare post-kirurgiske fordeler er påvist etter laparoskopisk kirurgi, har mengden av adhesjoner ikke sunket. Denne alvorlige tørking av mesotelium som skyldes forlenget eksponering av peritoneum til tørre gasser (pneumoperitoneum på 2-4 timer) kan gi grunn til en høyere insidens av globale peritoneale adhesjoner enn det som hittil har vært tilfelle ved åpen kirurgi. Mange gynokologer med lang erfaring i laparoskopisk kirurgi anser at både åpen og lukket kirurgi har like høye insidenser av adhesjoner.

WO 92/21354 beskriver en kirurgisk adhesjon som vedhefting av organer eller ved til hverandre gjennom arrvev. En dannelselse av arrvev er beskrevet som en normal sekvens til kirurgi eller annen vevskade og er nødvendig for korrekt sårheling. I enkelte tilfeller vokser imidlertid arrvevet over det tilsiktede området og danner kirurgiske adhesjoner. Disse kirurgiske arrvev adhesjoner begrenser den normale mobilitet og funksjon ved angjeldende kroppsdel. Oppfinnelsen som er beskrevet i WO 92/21354, er basert på den oppdagelse at anioniske polymerer effektivt inhiberer invasjonen av celler forbundet med skadelige helingsprosesser, altså fibrose og arrdannelse. Særlig er visse inhibitoriske, anioniske polymerer brukbare for å inhibere fibroblastinvasjon og således å regulere helingsprosessen og forhindre fibrose. Anioniske polymerer som spesifisert i WO 92/21354, inkluderer dekstransulfat, pentosanpolysulfat så vel som naturlige proteoglycaner, eller glycosaminoglycandelen av proteoglycaner, inkludert dermatansulfat, kondroitinsulfat, keratansulfat, heparansulfat, heparin og alginat.

Ved å forsøke å inhibere fibroblastinvasjon er tilnærmelsen som beskrevet i WO 92/21354, en post-adhesjonsbehandling fordi fibroblastinvasjon er et senere trinn, det vil si at den inntreffer etter dannelsen av adhesjonen. Oppfinnelsen ifølge

WO 92/21354 forsøker å forhindre at adhesjonen blir permanent. I motsetning til dette angår foreliggende oppfinnelse prevensjon av opptreden av en adhesjon.

I henhold til et første trekk ved oppfinnelsen tilveiebringes det en fremgangsmåte for
5 prevensjon eller reduksjon av insidensen av adhesjoner eller i forbindelse med et kroppshulrom omfattende en vandig formulering inneholdende polysakkariddekstrinet i en mengde effektivt til å forhindre eller redusere slike adhesjoner, der dekstrinet inneholder mer enn 15% polymerer med en polymeriseringsgrad (DP) større enn 12 og som virker som et osmotisk middel for å opprettholde et volum av den vandige
10 formulering i kroppshulrommet for å bevirke separering av vev som ellers kan adhere til hverandre.

Uttrykket "dekstrin" betyr en glucosepolymer som dannes ved hydrolyse av stivelse, og som består av glucoseenheter bundet sammen ved hjelp hovedsakelig av α -1,4-
15 bindinger. Karakteristisk produseres dekstriner ved hydrolyse av stivelse oppnådd fra forskjellige naturlige produkter som hvete, ris, mais og tapioca. I tillegg til α -1,4-bindinger kan det være en andel av α -1,6-bindinger i et spesielt dekstrin, og mengden avhenger av utgangsstivelsesmaterialet. Fordi graden av bionedbrytbarhet for α -1,6-bindinger karakteristisk er mindre enn den for α -1,4-bindinger, er det foretrukket at, for
20 mange anvendelser, prosentandelen av α -1,6-bindinger er mindre enn 10% og fortrinnsvis mindre enn 5%.

Et hvilket som helst dekstrin er en blanding av polyglucosemolekyler med forskjellige kjedelengder. Som et resultat kan intet enkelt tall korrekt karakterisere molekylvekten
25 for en slik polymer. I henhold til dette benyttes det forskjellige gjennomsnitt, og det vanligste er den vektmidlere molekylvekt (M_w) og den tallmidlere molekylvekt (M_n). M_w er spesielt følsom overfor endringer i høymolekylvektinnholdet for en polymer, mens M_n påvirkes sterkt ved endringer av lavmolekylvektinnholdet i polymeren.

30 Det er foretrukket at M_n -verdien for dekstrinet ligger i området fra 1000 til 30 000, og ideelt ligger M_w i området 3000 til 50 000. Aller helst er M_n fra 3000 til 8000 og M_w fra 5000 til 50 000.

Uttrykket "polymeriseringsgrad", DP, kan også benyttes i forbindelse med polymer-
35 blandinger. For et enkelt polymermolekyl betyr DP antallet polymerenheter. For en blanding av molekyler med forskjellige DP-verdier tilsvarer den vektmidlere DP og den tallmidlere DP respektivt M_w og M_n . I tillegg kan DP også benyttes for å karakterisere

en polymer ved å henvise til polymerblandingen med en viss prosentandel polymerer med DP større enn et spesielt antall eller mindre enn et spesielt tall.

Det er foretrukket at dekstrinet inneholder mer enn 15% polymerer med DP større enn 12 og aller helst mer enn 50% polymerer med DP større enn 12.

Dekstrinet som benyttes ifølge oppfinnelsen, er vannoppløselig eller danner i det minste en oppløsning i vann eller en gelformulering. Dekstrinet som benyttes ifølge oppfinnelsen, kan foreligge i form av enten usubstituert dekstrin (som oppnådd ved hydrolyse av stivelse) eller kan være substituert med en eller flere forskjellige grupper. Substituentene kan være negativt ladede grupper, for eksempel sulfatgrupper, nøytrale grupper eller positivt ladede grupper, for eksempel kvaternære ammoniumgrupper. I tilfellet der substituentgruppen er sulfat, er det foretrukket at det sulfaterte polysakkarid inneholder minst en sulfatgruppe pr. sakkarid(glucose)enhet.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også et preparat for prevensjon eller reduksjon av insidensen av adhesjoner i eller assosiert med et kroppshulrom omfattende en vandig formulering inneholdende polysakkariddekstrinet i en mengde tilstrekkelig til å forhindre eller redusere slike adhesjoner, der dekstrinet inneholder mer enn 15% polymerer med en polymeriseringsgrad, DP, større enn 12 og virker som et osmotisk middel for å opprettholde et volum av den vandige formulering i kroppshulrommet som tjener til å separere separate vev som ellers kan adhere til hverandre.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre bruken av et preparat for prevensjon eller reduksjon av insidensen av adhesjoner i eller i forbindelse med et kroppshulrom omfattende en vandig formulering inneholdende polysakkariddekstrinet i en mengde effektivt til å forhindre eller redusere slike adhesjoner, der dekstrinet inneholder mer enn 15% polymerer med en polymeriseringsgrad, DP, større enn 12 og virker som et osmotisk middel for å opprettholde et volum av den vandige formulering i kroppshulrommet som tjener til å separere separate vev som ellers kan adhere til hverandre.

Oppfinnelsen tilveiebringer videre bruken av polysakkariddekstrinet ved fremstilling av et preparat omfattende en vandig oppløsning eller gelformulering av dekstrin for prevensjon eller reduksjon av adhesjoner hos mennesker og dyr.

Dekstrin er et brukbart materiale for fremstilling av en adhesjonsforhindrende blanding fordi det inter alia er ikke-toksisk, billig og har en evne til å holde fluid i et kroppshulrom. Det blir også lett metabolisert i legemet.

- 5 Fortrinnsvis blir et preparat ifølge oppfinnelsen bragt til det riktige kroppshulrom eller området etter at operasjonen er utført.

Fortrinnsvis tillates preparatet ifølge oppfinnelsen å forbli i kroppshulrommet i minst 2 til 3 dager og særlig i løpet av den periode i løpet av hvilken fibrineksuderinger er ved
10 sitt maksimum. Mer spesielt bør preparatet forbli i kroppshulrommet i en periode på 7 til 8 dager for å tillate restaurering av ikke-klebende overflater (mesotelium-regenerering).

Fortrinnsvis bør et preparat ifølge oppfinnelsen bringes til kroppshulrommet i et volum
15 som er stort nok til å holde overflatene fra hverandre. For peritoneum bør volumet fortrinnsvis ligge i området 500 til 2000 ml og helst fra 1000 til 1500 ml.

Fortrinnsvis bringes blandingen til det angjeldende kroppshulrom eller areal i differerende konsentrasjoner ideelt over et konsentrasjonsområde fra 2,5 til 18% og aller
20 helst over konsentrasjonsområdet 3 til 5%, mest ideelt rundt 4 vekt-%, idet konsentrasjonsområdet velges for et spesifisert tidsrom og aller helst endres konsentrasjonsområdet selektivt over et tidsrom.

Fortrinnsvis bør blandingen inneholde en konsentrasjon av dekstrin som er slik at
25 fluidet stort sett holder seg på plass over tidsrommet det forblir i hulrommet. Der en blanding omfatter 4 vekt-% dekstrin, er en egnet oppholdstid for en infusjon i størrelsesorden 2 til 3 dager. En høy konsentrasjon er tilbøyelig til å forårsake ingress av fluidet. En andre infusjon på dag 3 kan forlenge den totale oppholdstid fra 6 til 7 dager.

30 Alternativt kan en blanding med en dekstrinkonsentrasjon fra 12 til 15 vekt-% benyttes i et mindre volum (kanskje rundt 750 ml) og vil være gjenstand for ingress av fluid. Imidlertid kan en enkelt infusjon være tilstrekkelig for den fulle 6 til 7 dager lange periode.

35 Sammenligner man dekstrin med dekstran, har den sistnevnte en relativt dårlig biokompatibilitet. Den er offer for immunologisk hypersensitivitet på grunn av konsentrasjonen i lymfeknuter og mangel på metaboliserbarhet. På sitt beste vil en dekstran-

oppløsning eller –suspensjon virke ikke så meget for å separere overflater og derfor forhindre adhesjon, men heller som et smøremiddel. Dekstrinet tjener fordelaktig som et osmotisk middel som kan opprettholde volumet av en oppløsning i peritonealkaviteten. Det fortsatte nærværet av dekstrinoppløsning i denne kavitet eller dette hulrom tjener til
5 å separere vev som ellers kunne adhere til hverandre.

Bruken av en oppløsning eller en gelformulering av dekstrin er også fordelaktig sammenlignet med en kjent teknikk som benytter syntetiske filmer i form av puter som legges på spesielle områder der maksimal skade er inntrådt. Når det gjelder en kropps-
10 kavitet som peritoneum, vil skaden imidlertid sannsynligvis inntre også i en avstand fra det operative stedet, særlig ved laparoskopi, på grunn av tørkingen som skjer. I enkelte tilfeller kan global skade skje over et areal på helt opptil 2 m².

Som respons på et sår, reagerer kroppen med sirkulering av fibrinogen for å danne
15 fibrin, og det er denne produksjon av fibrin som assosieres med dannelsen av adhesjoner. Kalsiumioner kreves for å polymerisere fibrinogen til fibrin og i henhold til dette kan en blanding ifølge oppfinnelsen inkludere et kalsiumbindende middel som EDTA eller natriumcitrat.

20 En blanding ifølge oppfinnelsen kan inkludere et egnet smøremiddel, for eksempel et fosfolipid.

En blanding ifølge oppfinnelsen kan inkludere et hyaluronat eller glucosolaminoglycan eller et materiale som er assosiert med serosal smøring, og som har sterke anti-adhesive
25 egenskaper. I dette tilfellet er dekstrinoppløsningen eller gelformuleringen effektiv med henblikk på å spre hyaluronat ut gjennom hele peritoneum.

En blanding ifølge oppfinnelsen kan inkludere et antibiotisk middel eller et materiale/middel som assosieres med prevensjon av en infeksjon eller en oppbygning av
30 bakterier eller fremmedstoffer eller lignende. En blanding inkludert et slikt materiale/middel vil være spesielt fordelaktig ved prevensjon eller forbedring av pelvisk inflammatorisk sykdom.

En blanding ifølge oppfinnelsen kan også inkludere et fibrinolytisk middel eller en
35 analog derav, et antiinflammatorisk middel eller en analog derav, dekstrinsulfat og/eller metylenblått.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en foretrukken blanding omfattende en vandig oppløsning eller en gelformulering av dekstrin, ett eller flere fosfolipider og hyaluronat. En slik blanding er ikke bare meget effektiv med henblikk på å forhindre adhesjoner, men har også en god hylletid.

5

Mesotelialsekresjon av prostacyklin er påvist, og denne aktivitet forbedrer ikke-klebeegenskapene ved mesotelium. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en blanding omfattende dekstrin sammen med prostacyklin eller en analog derav.

- 10 I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringes det en biokompatibel, bioresorberbar og ikke-toksisk adhesjonprevensjonsutstyr for kirurgisk bruk i mennesker og dyr, omfattende en vandig oppløsning eller en gelformulering av dekstrin som beskrevet ovenfor, og eventuelt eller i tillegg omfattende et kalsiumbindemiddel som beskrevet ovenfor og/eller et egnet smøremiddel som beskrevet ovenfor og/eller
15 prostacyklin eller en analog derav som beskrevet ovenfor og/eller et antibiotisk middel som beskrevet ovenfor.

RESULTATER SOM UNDERBYGGER OPPFINNELSEN

20 Protokoll:

Dyr: 130 New Zealand White-hunnkaniner med vekt 2,4 til 2,7 kg ble ervervet fra Irish Farms (Norco, CA) og satt i karantene i USC Vivaria i minst 2 dager før bruk. 10 kaniner ble randomisert til 13 behandlingsgrupper før initiering av inngrepene. Kaninene ble holdt i bur på en 12:12 lys:mørkecyklus med næring og vann tilgjengelig
25 ad libitum.

Materialer: Oppløsningene (7,5% vekt/volum icodekstrin-lott nr. 98A06G33, 20% vekt/volum icodestrin-batch nr. SP184772 og placebo (elektrolyttoppløsning for icodekstrin)-batch nr. SP184829 ble levert av ML Laboratories Plc. Icodekstrin er et
30 [1 → 4]- α -glucan med mer enn 85% av sine molekyler med molekylvekter mellom 1640 og 45 000 med en vektmidlere molekylvekt rundt 20 000. Placebo-elektrolytt-oppløsningen inneholdt 5,4 g natriumklorid, 4,5 g natriumlactat, 257 mg kalsiumklorid, 51 mg magnesiumklorid i 1 liter vann for injeksjon. Suturene som ble benyttet for å lukke muskel og hud, var 3-0 belagte Dexon II-sutur (Davis and Geck, Manati, PR).

35

Dobbelt uterin-horn-modell: Kaniner ble anestetisert med en blanding av 55 mg/kg ketaminhydroklorid og 5 mg/kg Rompum, intramuskulært. Etter preparering for steril

kirurgi ble det gjennomført en midtlinje laparotomi. Uterinhornene ble skåret ut og traumatisert ved abrasjon av serosaloverflaten med gauz inntil det utviklet seg punktformig blødning. Ischemi av begge uterinhorn ble indusert ved fjerning av den kolaterale blodtilførsel. Den gjenværende blodtilførsel til uterinhornene var de nedadstigende grener av utero-vaginalarterietilførselen til myometrium. Ved slutten av inngrepet ble det administrert 10 til 75 ml (10, 25, 50, 75 ml) av 7,5% eller 20% icodekstrin, 10 eller 75 ml placebo eller det ble ikke gitt noen behandling (kontroll). Etter 7 dager ble kaninene avlivet, og prosentandelen av arealet av hornene som adherte til de forskjellige organer, ble bestemt. I tillegg ble tenasiteten for adhesjonene bedømt ved bruk av følgende system:

- 0 = ingen adhesjoner;
- 1 = milde, lett dissekterbare adhesjoner;
- 2 = moderate adhesjoner; ikke-dissekterbare, river ikke organet;
- 3 = tette adhesjoner; ikke-dissekterbare, river organene ved fjerning.

I tillegg ble det gitt en total bedømmelse som tar alle de ovenfor angitte data i betraktning, for hver kanin. Det ble benyttet et bedømmelsessystem som følger:

- 0 Ingen adhesjoner;
- 0,5+ lette, filmaktig pelviske adhesjoner som involverte kun et organ, karakteristisk kun 1 eller 2 små adhesjoner;
- 1,0+ lette, filmlignende adhesjoner, ikke utstrakt, selv om noe mer utstrakt enn 0,5;
- 1,5+ Noe grovere adhesjoner og mer utstrakt enn en 1 bedømmelse;
- 2,0+ Grovere adhesjoner, noe mer utstrakt, uterin-hornene har vanligvis adhesjoner til både tarm og blære;
- 2,5+ Samme som 2, bortsett fra at adhesjonene vanligvis ikke er filmaktige over alt og mer utstrakt;
- 3,0+ grovere adhesjoner enn 2, mer utstrakt, begge horn er festet til tarm og blære, en viss bevegelse av uterus er mulig;
- 3,5+ Samme som 3, men adhesjonene er noe mer utbredte og seigere;
- 4,0+ Alvorlige adhesjoner, begge horn festet til tarm og blære, umulig å bevege uterus uten å rive adhesjonene.

Kaninene ble bedømt av to uavhengige observatører som ikke hadde adgang til den tidligere behandling av dyret. Hvis det var uenighet i forbindelse med bedømmelsen som skulle tilskrives et individuelt dyr, ble den høyere bedømmelsen gitt.

- 5 Statistisk analyse: Tenasiteten og den totale bedømmelse ble analysert ved rekkefølge-analyse og analyse av variansen av rekkefølgene. Prosentandel areal av hornene som var involvert til de forskjellige organer, ble sammenlignet ved Student's t-test. Data fra insidensen av adhesjonsdannelsen ble analysert ved Chi-kvadratanalyse. Sammen-
- 10 ligningen med placebo som vist i tabell 14, ble gjennomført mellom 10 ml placebo-gruppen og data fra dyr som fikk 10 til 25 ml icodekstrin eller mellom 75 ml placebo-gruppen og data fra dyr som fikk 50 eller 75 ml icodekstrin.

Resultater:

- En kanin fra gruppen behandlet med 50 ml 20% icodekstrin døde postoperativt uten
- 15 tegn på inflammasjon eller ødem ved nekropsi og den ble erstattet. Under den post-operative bedømmelse av kaninene ble det bemerkt at flere kaniner som fikk høyere volum av icodekstrin, hadde "svulmende" abdomen de første få postoperative dager. Dette skjedde hos 3 kaniner som fikk 75 ml eller 7,5% icodekstrin og 8 kaniner som fikk 75 ml 20% icodekstrin. Denne oppsvulming ble observert i 24 timer hos kaniner
- 20 som fikk 7,5% icodekstrin og 48 til 72 timer hos kaniner som fikk 20% icodekstrin. Oppsvulmingen ble ikke observert hos gruppen av kaniner som fikk 75 ml placebo. Ingen overskuddsfluid ble observert hos noen icodekstrin- eller placebobehandlede kaniner ved nekropsi. En kanin som fikk 75 ml 20% icodekstrin hadde en liten mengde subkutant fluid ved nekropsi.

25

- Effekten av icodekstrin ved dannelsen av adhesjoner hos denne kaninmodell kan finnes i tabellene 1 til 13. Effekten av icodekstrin på insidensen av adhesjoner kan finnes i
- tabell 14. For hvert sted er graden og tenasiteten (tenasiteten i parentes) for adhesjonene mellom hornet og dettes sted, gitt. I den siste rekke i hver kolonne (bortsett fra kolonnen
- 30 helt til høyre) finnes gjennomsnitt og standardfeil for gjennomsnittet for utbredelses-bedømmelsen for hvert sted. I den siste rekke i den siste kolonne gis gjennomsnitt og standardfeil for gjennomsnittet av rekkefølgen. Hvis en utbredelse eller rekkefølge ble redusert sammenlignet med kontrollen $p \leq 0,05$, er det angitt en * i den angjeldende rekke. Ved høyere volumer (25 til 75 ml) icodekstrin var det en signifikant reduksjon i
- 35 dannelsen av adhesjoner. Imidlertid ble det ikke bemerkt noen forskjell mellom 7,5%- og 20%-oppløsningene i denne studie. Effektiviteten er i fravær av inflammasjon angitt med noen materialer som ble implantert intraperitonealt.

Som en konklusjon viser resultatene at høye volumer av icodekstrin (begge prosent-andeler) var meget effektive med henblikk på å redusere adhesjonsdannelse i denne modell der effektiviteten ble notert etter administrering av 50 ml eller 75 ml icodekstrin.

- 5 De lavere volumer av icodekstrin har mindre virkning, og placebo hadde ingen virkning på adhesjonsdannelsen. Således er det påvist at blandingene ifølge oppfinnelsen er effektive med henblikk på å redusere insidensen av postoperativ adhesjonsdannelse.

P a t e n t k r a v

1.

5 Blanding for prevensjon eller reduksjon av insidensen av adhesjoner i eller i forbindelse med en kroppskavitet, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en vandig formulering inneholdende polysakkaridet dekstrin i en mengde tilstrekkelig til å forhindre eller redusere slik adhesjon, idet dekstrinet inneholder mer enn 15% polymerer med en polymeriseringsgrad (DP) større enn 12 og virker som et osmotisk middel for å opprettholde et volum av den vandige formulering i kroppskaviteten for å separere vev som ellers ville kunne adhere til hverandre.

2.

15 Blanding ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den vandige formulering er en oppløsning.

3.

20 Blanding ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den vandige formulering er en gel.

4.

Blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at prosentandelen av α -1,6-bindinger i dekstrinet er mindre enn 10%.

5.

25 Blanding ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at prosentandelen av α -1,6-bindinger i dekstrinet er mindre enn 5%.

6.

30 Blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at molekylvekten (Mn) for dekstrinet ligger i området 1000 til 30 000.

7.

35 Blanding ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at Mn-verdien for dekstrinet ligger i området 3000 til 8000.

8.

Blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at den vektmidlere molekylvekt (Mw) for dekstrinet ligger
5 i området 3000 til 50 000.

9.

Blanding ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at Mw-
verdien for dekstrinet ligger fra 5000 til 50 000.

10.

Blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at dekstrinet inneholder mer enn 50% polymerer med en poly-
meriseringsgrad (DP) større enn 12.

11.

Blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at dekstrinet er usubstituert dekstrin.

12.

Blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at dekstrinet er substituert med en eller flere forskjellige grupper
valgt fra gruppen bestående av negativt ladede grupper, sulfatgrupper, nøytrale grupper,
positivt ladede grupper og kvaternære ammoniumgrupper.

13.

Blanding ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at
dekstrinet er sulfatert dekstrin inneholdende minst en sulfatgruppe pr. sakkarid-
(glucose)enhet.

14.

Blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at dekstrinet er til stede i en mengde av 2,5 til 18 vekt-% av
blandingen.

15.

Blanding ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at dekstrinet er til stede i en mengde av 3 til 5 vekt-% av blandingen.

5 16.

Blanding ifølge kravene 14 eller 15, k a r a k t e r i s e r t v e d at dekstrinet er til stede i en mengde av rundt 4 vekt-% av blandingen.

17.

10 Blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at den videre omfatter et kalsiumbindemiddel.

18.

15 Blanding ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at kalsium-
bindemidlet er enten EDTA (etylendiamintetraeddiksyre) eller natriumcitrat.

19.

Blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at den videre omfatter et egnet smøremiddel.

20

20.

Blanding ifølge krav 19, k a r a k t e r i s e r t v e d at smøre-
midlet er et fosfolipid.

25 21.

Blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at den videre omfatter et hyaluronat.

22.

30 Blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at den videre omfatter en forbindelse valgt fra en eller flere
av de følgende forbindelser: glycosolaminoglycan, et antibiotisk middel, prostacyklin
eller en analog derav, et fibrinolytisk middel eller en analog derav, et anti-
inflammatorisk middel eller en analog derav, dekstrinsulfat og/eller metylenblått.

35

23.

Biokompatibel, bioresorberbar og ikke-toksisk adhesjonsprevensjonsutstyr for kirurgisk
anvendelse i mennesker eller dyr, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
5 den omfatter en vandig formulering av dekstrin.

24.

Utstyr ifølge krav 23, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den vandige
formulering er enten en oppløsning eller en gel.

10

25.

Anvendelse av en blanding ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament for
prevensjon eller reduksjon av insidensen av adhesjoner i eller i forbindelse med en
kroppskavitet.

15

26.

Anvendelse ifølge krav 25 omfattende i tillegg ett eller flere av trekkene i kravene 2 til
22.

20

27.

Produkter, inneholdende en vandig formulering av polysakkariddekstrinet og produkter
ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 22 som et kombinert preparat for bruk ved
prevensjon eller reduksjon av insidensen av adhesjoner i eller i forbindelse med en
kroppskavitet der dekstrinet inneholder mer enn 15% polymerer med en polymeri-
25 seringsgrad (DP) større enn 12 og virker som et osmotisk middel for å opprettholde et
volum av den vandige formulering i kroppskaviteten for å separere vev som ellers ville
kunne adhere til hverandre.

Tabell 1. Data fra kirurgi kontrollkaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
30(2)	30(2)	30(1)	40(1)	30(2)	30(2)	30(1)	40(1)	2,5+
30(1)	30(1)	50(2)	50(2)	30(1)	30(1)	30(1)	50(2)	2,5+
30(2)	30(1)	40(2)	40(2)	30(2)	30(2)	40(2)	40(2)	3,0+
40(1)	20(1)	50(2)	30(1)	40(1)	20(1)	30(1)	30(1)	3,0+
20(1)	30(1)	50(2)	40(2)	20(1)	30(1)	50(2)	40(2)	3,0+
40(1)	30(1)	50(1)	40(1)	40(1)	30(1)	60(1)	40(1)	3,5+
40(1)	-	50(1)	40(2)	40(1)	-	50(1)	40(1)	3,0+
40(1)	20(1)	50(1)	40(1)	40(1)	20(1)	40(2)	40(1)	3,0+
40(2)	20(2)	40(2)	30(2)	40(2)	20(2)	50(1)	30(2)	3,5+
40(1)	20(1)	60(1)	50(1)	40(1)	20(1)	60(1)	50(1)	3,0+
31±3,7	23±3,0	47±2,6	40±2,1	34±3,7	23±3,0	44±3,7	40±2,1	111,2±4,0

Tabell 2. Data fra 10 ml placebo-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
30(1)	20(1)	50(2)	30(1)	30(1)	20(1)	40(2)	30(1)	2,5+
50(2)	50(2)	60(1)	30(2)	50(2)	50(2)	60(1)	30(2)	3,5+
40(2)	-	50(1)	20(2)	40(2)	-	50(1)	20(2)	3,0+
20(1)	-	30(1)	20(1)	20(1)	-	30(1)	20(2)	1,5+
-	30(2)	40(1)	40(2)	-	30(2)	40(1)	40(2)	2,5+
50(1)	20(1)	40(2)	30(1)	50(1)	20(1)	50(1)	30(1)	3,0+
30(2)	-	20(2)	40(2)	30(2)	-	20(2)	40(2)	3,0+
30(2)	-	30(2)	40(1)	30(2)	-	50(2)	40(1)	3,0+
50(2)	-	40(1)	50(2)	50(2)	-	40(1)	50(2)	3,0+
30(2)	20(2)	30(1)	40(1)	30(2)	20(2)	50(1)	40(1)	2,5+
33±5,0	14±5,4	39±3,9	34±3,0	33±5,0	14±5,4	43±3,7	34±3,1	100,7±7,5

Tabell 3. Data fra 75 ml placebo-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
40(2)	30(2)	50(2)	40(2)	40(20)	30(2)	40(3)	40(2)	3,5+
-	-	50(1)	20(1)	-	-	40(1)	20(1)	2,5+
-	40(2)	30(10)	40(2)	-	40(2)	40(2)	40(2)	3,0+
40(1)	20(1)	50(1)	20(1)	40(1)	20(1)	50(1)	20(1)	3,0+
20(1)	-	40(1)	20(1)	20(1)	-	30(1)	20(1)	2,0+
-	10(1)	20(1)	40(1)	-	10(1)	40(1)	40(1)	2,0+
-	30,2	50(2)	40(2)	-	30(2)	50(2)	40(2)	3,0+
40(1)	20(1)	50(1)	20(1)	40(1)	20(1)	30(1)	20(1)	2,5+
20(1)	-	60(1)	50(1)	20(1)	-	50(1)	50(1)	3,0+
20(2)	10(1)	40(1)	30(1)	20(2)	10(1)	50(2)	30(1)	3,0+
18±5,5	16±4,5	44±3,7	32±3,6	18±5,5	16±4,5	42±7,9	32±3,6	100,5±6,8

Tabell 4. Data fra 10 ml 7,5% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
30(1)	20(1)	50(1)	40(1)	30(1)	20(1)	50(1)	40(1)	2,5+
40(1)	30(1)	50(1)	40(2)	40(1)	30(1)	50(1)	40(2)	3,0+
40(1)	10(1)	30(1)	10(1)	40(1)	10(1)	10(1)	10(1)	2,0+
20(1)	20(1)	30(2)	30(1)	30(1)	20(1)	30(2)	30(1)	2,5+
-	-	10(1)	30(1)	-	-	10(1)	10(1)	1,0+
40(2)	20(1)	50(1)	10(1)	40(2)	20(1)	50(2)	30(1)	3,5+
-	10(1)	40(1)	40(2)	-	10(1)	50(1)	40(2)	2,5+
-	30(2)	30(1)	40(2)	-	30(2)	50(2)	40(2)	3,0+
30(2)	-	50(1)	30(1)	30(2)	-	40(1)	30(1)	2,5+
30(2)	-	10(1)	30(1)	30(2)	-	50(1)	30(1)	2,5+
24±5,4	14±3,7	35±5,0	30±3,7	24±5,4	14±3,7	39±5,3	30±3,7	88,8±9,3 *

Tabell 5. Data fra 15 ml 7,5% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
20(1)	10(1)	40(1)	40(1)	20(1)	10(1)	40(1)	40(1)	2,5+
10(1)	-	30(1)	30(1)	10(1)	-	30(1)	30(1)	2,0+
30(2)	30(2)	40(1)	20(1)	30(2)	30(2)	40(1)	20(2)	2,5+
10(1)	20(1)	30(1)	10(1)	10(1)	20(1)	30(1)	10(1)	2,0+
30(1)	30(1)	40(1)	30(1)	30(1)	30(1)	40(1)	30(1)	2,5+
40(1)	10(1)	50(1)	50(1)	40(1)	10(1)	50(1)	40(1)	3,0+
-	20(1)	30(1)	20(1)	-	20(1)	30(1)	20(1)	1,5+
20(1)	10(1)	30(1)	10(1)	20(1)	10(1)	30(1)	10(1)	1,5+
30(2)	30(2)	40(1)	10(1)	30(2)	30(2)	50(1)	10(1)	2,5+
-	30(1)	40(1)	30(2)	-	30(1)	50(2)	30(2)	2,5+
19±4,3 *	19±3,5	37±2,1 *	25±4,3 *	19±4,3 *	19±3,5	39±2,8	25±4,3 *	78,2±7,0 *

Tabell 6. Data fra 25 ml 7,5% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
10(1)	-	30(1)	20(1)	10(1)	-	30(1)	20(1)	1,5+
-	-	40(1)	-	-	-	40(1)	-	1,0+
10(1)	-	30(1)	20(2)	10(1)	-	30(1)	20(1)	2,0+
10(1)	-	30(1)	10(1)	10(1)	-	30(1)	10(1)	2,0+
-	-	10(1)	10(1)	-	-	-	10(1)	1,0+
-	-	30(1)	-	-	-	10(1)	-	1,0+
-	-	20(1)	40(1)	-	-	30(2)	40(1)	2,0+
40(1)	30(1)	30(1)	10(1)	40(1)	30(1)	30(1)	10(1)	2,5+
10(1)	-	20(1)	10(1)	10(1)	-	30(1)	10(1)	1,5+
30(1)		30(1)	30(1)	30(1)	-	40(1)	30(1)	2,0+
11±4,3 *	3±3,0 *	27±2,6 *	15±4,0 *	11±4,3 *	3±3,0 *	27±3,0 *	15±4,0 *	50,6±7,6 *

Tabell 7. Data fra 50 ml 7,5% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
-	-	30(1)	10(1)	-	-	30(1)	10(1)	1,0+
-	-	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1,0+
10(1)	-	30(1)	-	10(1)	-	30(1)	-	1,0+
-	-	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1,0+
-	-	30(2)	10(1)	-	-	30(2)	10(1)	1,5+
20(1)	10(1)	10(1)	-	20(1)	-	-	-	1,0+
-	10(1)	30(2)	40(2)	-	10(1)	30(2)	40(2)	2,5+
30(1)	-	40(1)	10(1)	30(1)	-	10(1)	10(1)	2,0+
10(1)	10(2)	10(1)	10(1)	10(1)	10(2)	10(1)	10(1)	1,5+
-	-	20(1)	30(1)	-	-	40(1)	30(1)	1,5+
7±3,4 *	3±1,5 *	24±3,1 *	13±4,0 *	7±3,4 *	2±1,3 *	22±3,9 *	13±4,0 *	39,4±7,4 *

Tabell 8. Data fra 75 ml 7,5% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
-	-	-	-	-	-	10(1)	-	0,5+
10(2)	-	30(1)	-	10(2)	-	20(1)	-	1,0+
-	-	-	-	-	10(1)	30(1)	-	0,5+
10(1)	10(1)	40(1)	-	10(1)	10(1)	-	-	1,5+
20(2)	-	30(1)	-	20(2)	-	-	-	1,0+
-	-	10(1)	-	-	-	50(1)	-	1,0+
10(1)	20(1)	-	10(1)	10(1)	20(1)	10(1)	10(1)	1,5+
-	-	20(1)	10(1)	-	-	30(1)	10(1)	1,0+
-	10(1)	10(1)	-	-	10(1)	10(1)	-	1,0+
-	-	20(1)	20(1)	-	-	20(1)	20(1)	1,0+
5±2,2 *	4±2,2 *	16±4,5 *	4±2,2 *	5±2,2 *	5±2,2 *	18±4,9 *	4±2,2 *	22,5±4,2 *

Tabell 9. Data fra 10 ml 20% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
20(2)	-	50(2)	30(2)	20(2)	-	50(2)	30(2)	3,0+
10(1)	-	10(1)	10(1)	10(1)	-	50(1)	10(1)	2,0+
40(1)	-	50(2)	30(1)	40(1)	-	40(1)	30(1)	2,5+
40(1)	20(1)	40(1)	30(2)	40(1)	20(1)	30(1)	30(2)	2,5+
-	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	20(1)	-	1,0+
30(2)	-	40(1)	30(1)	30(1)	-	30(1)	30(1)	2,5+
30(1)	20(2)	40(1)	40(1)	30(1)	20(2)	10(1)	40(1)	2,5+
10(1)	-	50(1)	20(1)	10(1)	-	30(1)	20(1)	2,0+
20(1)	10(1)	40(1)	40(1)	20(1)	10(1)	30(1)	40(1)	2,5+
20(1)	-	20(1)	40(1)	20(1)	-	40(2)	20(1)	2,0+
22±4,2	7±3,0	35±5,0	25±4,0	22±4,2	7±3,0	33±4,0	25±4,0	78±7,9
	*	*	*		*		*	*

Tabell 10. Data fra 15 ml 20% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
-	-	50(1)	50(1)	-	-	50(2)	30(2)	3,0+
20(1)	20(1)	20(1)	20(1)	20(1)	20(1)	50(1)	10(1)	2,0+
-	30(2)	50(1)	30(1)	-	30(2)	40(1)	30(1)	2,5+
20(1)	20(1)	40(1)	30(1)	20(1)	20(1)	30(1)	30(2)	2,5+
30(1)	20(1)	40(1)	20(1)	30(1)	20(1)	20(1)	-	1,0+
40(2)	30(2)	50(1)	50(1)	40(2)	30(2)	30(1)	30(1)	2,5+
20(1)	-	20(1)	-	-	-	10(1)	40(1)	2,5+
-	-	-	10(1)	-	-	30(1)	20(1)	2,0+
-	20(1)	10(1)	10(1)	-	20(1)	30(1)	40(1)	2,5+
30(1)	30(1)	40(1)	40(1)	20(1)	30(1)	40(2)	20(1)	2,0+
16±4,8	17±4,0	32±5,7	25±5,2	14±5,0	17±4,0	33±4,0	25±4,0	78±7,9
*			*	*			*	*

Tabell 11. Data fra 25 ml 20% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
20(1)	-	-	10(1)	20(1)	-	40(2)	10(1)	1,5+
20(1)	20(1)	40(1)	-	-	-	30(1)	-	1,5+
10(1)	-	40(1)	10(1)	10(1)	-	30(1)	10(1)	1,5+
30(1)	-	40(1)	-	30(1)	-	10(1)	-	1,5+
-	-	10(1)	10(1)	-	-	10(1)	10(1)	1,0+
10(1)	20(1)	10(1)	10(1)	10(1)	20(1)	20(1)	10(1)	2,0+
20(2)	-	30(1)	40(2)	20(2)	-	30(1)	40(2)	2,5+
-	-	20(1)	20(1)	-	-	50(1)	20(1)	1,5+
-	-	-	-	-	-	10(1)	-	0,5+
-	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	20(2)	-	1,0+
11±3,5 *	6±3,1 *	20±5,2	10±3,0 *	9±3,5 *	4±2,7 *	25±4,3 *	10±3,9 *	42,5±7,5 *

Tabell 12. Data fra 50 ml 20% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
-	-	10(1)	-	-	-	-	-	0,5+
10(1)	-	10(1)	-	-	-	20(2)	-	1,0+
20(1)	-	20(1)	10(1)	20(1)	-	10(1)	10(1)	1,5+
-	10(1)	-	-	-	-	-	-	0,5+
-	-	10(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1,0+
30(1)	-	20(1)	10(1)	30(1)	-	20(1)	10(1)	1,5+
-	10(1)	-	10(1)	-	10(1)	20(1)	10(1)	1,5+
-	20(1)	40(1)	30(1)	-	20(1)	10(1)	30(1)	2,0+
-	30(1)	40(1)	10(1)	-	30(1)	20(1)	10(1)	2,0+
-	30(2)	30(1)	20(1)	-	30(2)	30(2)	20(1)	2,0+
6±3,4 *	10±3,9 *	18±4,7 *	10±3,0 *	5±3,4 *	9±4,1 *	15±3,1 *	10±3,0 *	38,4±7,6 *

Tabell 13. Data fra 75 ml 20% icodekstrin-kaniner

% horn involvert								
Høyre horn				Venstre horn				
Tarm	Blære	Hornet	Venstre	Tarm	Blære	Hornet	Høyre	Totalt
-	-	10(1)	10(1)	-	-	20(2)	10(1)	1,0+
-	-	-	-	-	-	30(1)	-	0,5+
-	-	30(1)	10(1)	-	-	30(1)	10(1)	1,0+
20(1)	40(1)	10(1)	-	20(1)	40(1)	10(1)	-	2,0+
-	10(1)	30(1)	10(1)	-	10(1)	30(1)	10(1)	1,5+
10(1)	10(1)	20(1)	30(1)	10(1)	10(1)	20(1)	30(1)	1,5+
-	30(1)	10(1)	10(1)	-	30(1)	10(1)	10(1)	1,5+
-	-	40(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1,5+
-	-	10(1)	20(1)	-	-	-	20(1)	1,0+
-	-	10(1)	-	20(1)	-	-	-	0,5+
3±2,1 *	9±4,5 *	17±4,0 *	10±3,0 *	5±2,7 *	9±4,6 *	17±3,7 *	10±3,0 *	31,7±6,3 *

Tabell 14. Insidens av adhesjonsdannelse

	Antall frie steder/ antall mulige	% adhesjons- fritt	p-verdi	
			Kontroll	Placebo
Kontroll	2/80	2,5		
10 ml placebo	12/80	15,0	0,012	
75 ml placebo	14/80	17,5	0,004	
10 ml 7,5% icodekstrin	12/80	15,0	0,012	1,00
15 ml 7,5% icodekstrin	6/80	7,5	0,277	0,211
25 ml 7,5% icodekstrin	31/80	38,8	0,000	0,001
50 ml 7,5% icodekstrin	32/80	40,0	0,000	0,003
75 ml 7,5% icodekstrin	44/80	55,0	0,000	0,000
10 ml 20% icodekstrin	16/80	20,0	0,001	0,533
15 ml 20% icodekstrin	20/80	25,0	0,000	0,167
25 ml 20% icodekstrin	34/80	42,5	0,000	0,000
50 ml 20% icodekstrin	36/80	45,0	0,000	0,000
75 ml 20% icodekstrin	36/80	45,0	0,000	0,000