



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **234 230 A1**

4(51) **A 61 K 37/02**  
**A 61 L 15/01**

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21) WP A 61 K / 248 862 5                      (22) 17.03.83                      (44) 26.03.86

---

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Patentabt., 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22–23, DD  
(72) Jentzsch, Klaus-Dieter, Prof. Dr. med. vet. habil.; Buntrock, Peter, Dr. med.; Oehme, Peter, Prof. Dr. med. habil.; Kohl, Andreas; Neubert, Klaus, Dr. rer. nat., DD

---

(54) **Verfahren zur Herstellung wundheilungsfördernder Präparationen**

---

(57) Die Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung wundheilungsfördernder Präparationen, die zur Anwendung in der Medizin und Kosmetik geeignet sind. Die erfindungsgemäß hergestellten Zubereitungen enthalten als Wirkstoff das Dipeptid Lys-Pro, eine Teilsequenz natürlich vorkommender Polypeptidregulatoren, wahlweise bzw. zweckgebunden einen weiteren biologisch aktiven, bereits bekannten Wirkstoff, der unliebsame Begleitprozesse der Wundheilung hemmt sowie nichttoxische chemisch inerte, für die Applikation am Menschen zugelassene Lösungsmittel und Trägerstoffe. Sie zeichnen sich durch sehr gute Verträglichkeit aus und fördern bei lokaler Applikation die Wundheilung, insbesondere die Bildung des Granulationsgewebes. Durch die Erfindung ist es möglich, wirksam und schadlos den Heilungsprozeß von tiefen und von oberflächlichen Wunden zu beschleunigen.

### **Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung wundheilungsfördernder Präparationen, **dadurch gekennzeichnet**, daß als wirksame Komponente das Dipeptid Lys-Pro in bevorzugten Konzentrationen von 1 µg bis 1 mg pro ml bzw. g zugesetzt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß auf der Basis von Ethanol, Adstringentien, bakteriostatisch wirkenden Substanzen, Duftstoffen und unter Zusatz von 0,0001 bis 0,1 % Lys-Pro ein wundheilungsförderndes Rasierwasser hergestellt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß auf der Basis von Putzkörper, Schaummittel, Feuchthaltemittel, Aromastoffen, Konservierungsmittel, Verdickungsmittel und unter Zusatz von 0,0001 bis 0,1 % Lys-Pro eine Zahnpaste hergestellt wird, die einen heilenden Effekt auf Zahnfleischwunden ausübt.
4. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß auf der Basis von Ethanol, Aromastoffen und unter Zusatz von 0,0001 bis 0,1 % Lys-Pro ein Mund- und/oder Gurgelwasser hergestellt wird, das die Ausheilung von Schleimhautwunden im Mund- und Rachenraum fördert.
5. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß auf der Basis von Lippenstiftgrundlage unter Zusatz von 0,0001 bis 0,1 % Lys-Pro ein Wundbehandlungsstift hergestellt wird.
6. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbandsmaterial, vorzugsweise Kunststoffweichschaumband, entweder bei industrieller Fertigung beispielsweise über ein System parallel angeordneter Spritzdrüsen bevorzugt mit einer  $5 \times 10^{-3}$  bis  $5 \times 10^{-5}$  molaren, sterilen wäßrigen Lys-Pro-Lösung streifenweise getränkt, getrocknet und steril verpackt oder im Klinikum unmittelbar vor der Anwendung in eine ebenso konzentrierte keimfreie Lys-Pro-Lösung eingetaucht und unmittelbar auf die Wundfläche gelegt wird.
7. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß adsorbierendes Wundpulver, vorzugsweise compoundiertes Zellulosegenerat, mit Lys-Pro-Trockensubstanz im bevorzugten Verhältnis von 1:100 bis 1:10000 versetzt, vermischt und auf die Wunde gestreut wird.

### **Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung wundheilungsfördernder Präparationen, die das Dipeptid H-Lys [Z(NO<sub>2</sub>)] – Pro · OH (abgek. Lys – Pro) enthalten, das die Bildung von Granulationsgewebe anregt und beschleunigt und damit den Wundgrund für den anschließenden Epithelisierungsvorgang bei Haut- und Schleimhautwunden oder für die Eigenhauttransplantation vorbereitet. Die Zubereitungen sind für die direkte oder indirekte lokale Applikation in, an und auf die Wunde geeignet. Durch die Erfindung wird es möglich, Zubereitungen verfügbar zu haben, die wirksam und mit hoher Verträglichkeit den Wundheilungsprozeß begünstigen und beschleunigen.

Die Erfindung ist zur Anwendung in der Medizin und Kosmetik geeignet.

### **Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Bekannt ist eine Reihe pharmazeutischer Zubereitungen mit unterschiedlichen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen, die — in Wundnähe oder auf Wunden gebracht — eine entzündungshemmende (DE-OS 2945 239; US-PS 3965 260) oder keimhemmende bzw. -vernichtende (Desinfektionsmittel, Antibiotika, Sulfonamide) Wirkung besitzen (HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB Georg Thieme Verlag Leipzig, 1973; FORTH, W.; HENSCHLER, D., RUMMEL, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich, B.I.-Wissenschaftsverlag, 1980). Bekannt ist ferner die Möglichkeit der Überdeckung von Wunden mit Klebplastern (DE-OS 2165 549 und 2443 180; DD-WP 102 078), mit adsorbierenden Granulaten (z. B. Zellulosegenerat „Deshisan“ des VEB Arzneimittelwerk Leipzig/DDR oder mit synthetischem Hautersatz (DE-OS 2708 822 und 2845 686), der wahlweise mit einem geeigneten Wirkstoff imprägniert sein kann (DD-PS 145 225). Alle aufgeführten Zubereitungen und die Wundabdeckungsmaterialien besitzen zwar einen günstigen Einfluß auf die Wundheilung, indem sie **entweder** in Abhängigkeit von Art und Quantität des Wirkstoffes Entzündungsprozesse hemmen, Kontaminationen mit Eitererregern vermindern, vereiteln oder bereits in die Wunde eingedrungene Erreger hemmen oder abtöten **oder** auf physikalische Weise (Abschirmung, Sekretaufnahme, Verhinderung der Austrocknung u. a.) den Heilungsprozeß günstig beeinflussen, aber in keinem Fall wird eine spezifische unmittelbare Wirkung auf den biologischen Grundprozeß der Wundheilung, nämlich die Ausbildung des den Wundgrund ausfüllenden Granulationsgewebes, entfaltet.

Bekannt ist allerdings die Stimulierung der Granulationsgewebsbildung durch einen Rohextrakt aus dem Gehirn von Schlachttieren, der „Fibroblast Growth Factor“-Aktivität enthält und zur Imprägnierung von Wundabdeckungsmaterialien geeignet ist (DD-WP 145 225). Dieser Hirnrohextrakt besitzt aber den Nachteil, daß er nicht nur den Wirkstoff, sondern zusätzlich Begleitproteine und andere Hirnaufbau- und funktionsstoffe enthält, deren Art im einzelnen unbekannt und deren Anteil von Herstellungscharge zu Herstellungscharge wechselnd ist, so daß eine ausreichende chemische Charakterisierung des Präparates nicht möglich ist. Selbst in stärker aufgereinigter Form sind zudem wegen der engen Beziehung zum Nervenmyelin bei wiederholter Anwendung allergische Nebenreaktionen zu erwarten (GOSPODAROWICZ, D.: Mol. Cell. Biochem. **25**, 79, 1979). Bekannt ist schließlich die entzündungshemmende und wundheilungsstimulierende Wirkung von L-Carnosin (β-Alanyl-L-Histidin) (NAGAI, K., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. **20**, 1876, 1970; NAGAI, G., T. YAMANE: Heterocycles **10**, 277, 1978). Bei intraperitonealer Applikation ließen sich bei Versuchstieren (Ratten) experimentell gesetzte Wunden und bei lokaler Applikation (Salbe, Lutschtabletten) durch Zahnextraktion entstandene Wunden beim Menschen günstig beeinflussen. Hierzu sind jedoch außerordentlich hohe Dosen (20 mg/kg Ratte intraperitoneal) erforderlich. Diese Tatsache ist zusammen mit Befunden anderer Autoren (FITZPATRICK, D., H. FISHER: Fed. Proc. **40**, 3/2, 2514, 1981), nach denen L-Carnosin keine eigentliche Wirkung besitzt, sondern lediglich ein Lieferant der Aminosäure Histidin die zelluläre Synthese des wirkenden Histamins ist, der Grund dafür, daß sich dieser Wirkstoff in der medizinischen Praxis nicht durchgesetzt hat.

### **Ziel der Erfindung**

Das Ziel der Erfindung besteht darin, Präparationen zur Verfügung zu stellen, die bei unmittelbarer oder mittelbarer Applikation ist Wundgebiet den Primärschritt des Heilungsprozesses von Wunden, nämlich die Bildung des Granulationsgewebes, anregen und beschleunigen, hinsichtlich des enthaltenen Wirkstoffes eindeutig chemisch definiert sind, gut verträglich sind, wahlweise mit bekannten Wirkstoffen mit unterstützender biologischer Wirkung kombiniert werden können und pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe zur Formulierung enthalten, wodurch eine Anwendung am Menschen möglich wird und über bisher bekannte

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Präparationen mit wundheilungsfördernder Wirksamkeit zu entwickeln, die den Grundprozeß der Wundheilung, nämlich die Bildung des Granulationsgewebes, anregen, indem ein biologisch wirksames Peptid, wahlweise bzw. zweckgebunden ergänzt durch einen bereits bekannten Wirkstoff definierter Wirkungsqualität, wie z. B. einem Antibiotikum oder Sulfonamid — unter Verwendung chemisch inerten, in der Pharmazie gebräuchlicher Lösungsmittel und Trägerstoffe in eine Form gebracht wird, die die unmittelbare oder mittelbare lokale Applikation im Wundgebiet gestattet. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß das Dipeptid Lys-Pro — eine Teilsequenz u. a. des physiologischen Regulatorpeptids Substanz P (OEHME, P., M. BIENERT, K. HECHT und J. BERGMANN: Substanz P. In: OEHME, LÖWE, GÖRES: Beiträge zur Wirkstoffforschung, Heft 12, Akademie-Industrie-Komplex „Arzneimittelforschung“, 1136 Berlin, Alfred-Kowalke-Str. 4) — als Träger einer qualitativ neuen, nämlich die Bildung des Granulationsgewebes stimulierenden, Wirkung eingesetzt wird. Für seine synthetische Gewinnung wurde folgender Weg eingeschlagen: Die Darstellung des Peptidwirkstoffes H-Lys [Z(NO<sub>2</sub>)]-Pro-OH ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Lysinderivat der Formel I



mit einem Prolinderivat der Formel II,



worin

X für tert. Butyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Biphenylisopropylloxycarbonyl, Dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, o-Nitrophenylsulphenyl, 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl

Y für OH, Pentafluorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Trichlorphenyl-, p-Nitrophenyl-, N-Hydroxysuccinimidester, Hydrazid

Z für OH, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Phenacyl-, Phenylester

steht,

nach den in der Peptidchemie üblichen Kupplungsmethoden (vgl. E. Wünsch, Synthese von Peptiden im Houben-Weyl, Band 15/II, Methoden der organischen Chemie, Ed. E. Müller, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974) — N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/Additiva, Mischanhydrid, aktiviert Ester, Azid-verknüpft und nach Reinigung des entsprechenden Dipeptidderivates durch Umkristallisieren oder durch Adsorptionschromatographie an einer Kieselgelssäure die Amino- und Carboxylschutzgruppe mit den in der Peptidchemie üblichen Deblockierungsverfahren (vgl. E. Wünsch, s. o.), insbesondere mittels HCl/Dioxan, HCl/Eisessig, Trifluoressigsäure, Zink/Eisessig, Piperidin oder alkalische Hydrolyse entfernt und das erhaltene Dipeptid H-Lys [Z(NO<sub>2</sub>)]-Pro-OH bevorzugt als Hydrochlorid isoliert. Vorzugsweise erfolgt die Peptidknüpfung über die Aktivestermethode durch Umsetzung von N-tert. Butyloxycarbonyl-N-p-nitrobenzyloxycarbonyl-lysin-pentafluorphenylester mit Prolin in Gegenwart einer äquivalenten Menge Triethylamin in Dimethylformamid/Wasser (10:1). Der Reaktionsansatz wird 1 h bei 0°C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend in eine KHSO<sub>4</sub>-Lösung gegossen und das Rohprodukt mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit KHSO<sub>4</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Verdampfen des Essigesters i. Vak. wird das dünnschichtchromatographisch einheitliche Produkt zur Entfernung der N-tert. Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe 40 Minuten mit 4,2 n HCl in Dioxan bei Raumtemperatur behandelt und das resultierende Dipeptid H-Lys-[Z(NO<sub>2</sub>)]-Pro-OH als Hydrochlorid (Rf:3,9 in n-Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:1), Rf:5,6 in n-Butanol/Eisessig/Wasser/Essigester (1:1:1:1), auf Kieselgel-Fertigplatten, Kavalier-ČSSR; [D]<sup>22</sup> = -35,8 [c = 1, Wasser]) charakterisiert. Als bevorzugte Zubereitungen kommen Granulate, Lösungen, Emulsionen, Suspensionen und Aerosole in Betracht. Lösungen und Emulsionen können neben dem (oder den) Wirkstoff(en) die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel und Lösungsvermittler, enthalten. Als Lösungsmittel können insbesondere Wasser oder niedere Alkohole sowie niedere Glykole, wie Propylenglykol und 1,3-Butylenglykol, verwendet werden. Als Lösungsvermittler können Verbindungen aus der Reihe der Polyglykole dienen, welche noch mit Olen oder mit Glycerin vermischt sein können.

Suspensionen können neben dem (oder den) Wirkstoff(en) die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel (z. B. Wasser, Ethanol, Propylenglykol) und Suspendiermittel enthalten, sofern diese wundverträglich sind.

Erfindungsgemäß wird der Wirkstoff als Zusatz zu Kosmetika verwendet. In Rasierwasser für die Hauptbehandlung nach der Naßrasur dient er der Abheilung gesetzter Schnittverletzungen oder bestehender andersartiger Hautwunden. In Form eines Kosmetikstiftes ermöglicht er die gezielte Behandlung von kleinflächigen Hautwunden unterschiedlicher Genese. Als Bestandteil von Zahnpasten übt er einen heilenden Effekt auf bestehende Zahnfleischwunden aus. Als Zusatz zu Mund- und Gurgelwasser sind durch ihn entzündlich-geschwürige Schleimhautdefekte im Mund- und Rachenraum, beispielsweise im Verlauf von Viruskrankheiten, günstig zu beeinflussen. Das gilt gleichermaßen für die lokale Behandlung solcher Veränderungen beim Tier, z. B. im Verlauf von Virusexanthemen oder bestimmten Stoffwechselstörungen.

Ein weiteres Indikationsgebiet besteht in der Behandlung großflächiger Hautwunden, z. B. beim Ulcus cruris oder von Brandwunden. Hier wird nach Säuberung des Wundgrundes die Bildung von Granulationsgewebe dadurch unterstützt und gezielt gefördert, daß Wundabdeckungsmaterial, beispielsweise Kunststoffweichschaumband, wie SYSpur-derm, mit dem Wirkstoff imprägniert oder physikalisch wirkende Granulate, wie das compoundingierte Zellulose regenerat Deshisan, mit dem Wirkstoff versetzt werden.

Erfindungsgemäß enthält die Zubereitung den die Granulationsgewebsbildung stimulierenden Wirkstoff in Konzentrationen zwischen 10 und 100 µg pro ml bzw. g.

Die Bedeutung der Erfindung ergibt sich daraus, daß mittels des erfindungsgemäßen Wirkstoffes allein oder seiner wahlweisen Kombination mit einem anderen gebräuchlichen Wirkstoff mit differentem Angriffspunkt und mit nichttoxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen Zubereitungen hergestellt werden können, die verwendbar sind sowohl in der Medizin zur Förderung der Heilung von Wunden, insbesondere solchen mit starken Gewebsdefekten, bei denen die Auslösung, Anregung und Verstärkung der Granulationsgewebsbildung für den Heilungsvorgang von ausschlaggebender Bedeutung sind und wahlweise gleichzeitig hemmende Einflüsse auf unliebsame Begleitprozesse, wie Eiterung, ausgeübt werden sollen als auch in der Kosmetik zur Verbesserung der Wirkungsqualität und -quantität einschlägiger Fabrikate für die Haut- und Zahn- bzw. Zahnfleischpflege.

Die Erfindung wird nachfolgend an Ausführungsbeispielen erläutert:

1. Anwendung des Wirkstoffes in wäßriger Lösung am Rattenwundheilungsmodell nach RUDAS

Unter die Rückenhaut von 2 Monate alten Ratten mit einem Körpergewicht von 220 bis 270 g werden Polyvinylringe mit einem Basisdurchmesser von 19 mm unter sterilen Kautelen implantiert (Test nach RUDAS, modifiziert nach BECK, WIEGERSHAUSEN und JUNG, Acta bio. med. Germ. **13**, [1964]). Der Ring liegt auf der Fascie der Rückenmuskulatur. Am Operationstag werden je 1,0 ml sterile, isotone Kochsalzlösung (Kontrolle) bzw. die gleiche Menge an Kochsalzlösung mit den darin enthaltenen Wirkstoffen appliziert. Die Wunde der Rückenhaut über dem Ring wird danach verschlossen. Am 2. bzw. am 2., 4. und 6. Tag post operationem (p. op.) erfolgen nochmalige Injektionen durch die Haut in den Ring, wobei jeweils 0,2 ml sterile, isotone Kochsalzlösung mit jeweils 20% der am Operationstag gegebenen Wirkstoffmenge appliziert werden. Im Fall der Kontrolle erfolgt eine Injektion von 0,2 ml Kochsalzlösung ohne Wirkstoff.

3 und 7 Tage post operationem werden die Tiere getötet, und es erfolgt die quantitative Gewinnung des im Ring neugebildeten Granulationsgewebes (Wundgewebe) durch Abpräparation von Faszie. Danach wird das Feuchtgewicht des Gewebes mittels Torsionswaage bestimmt. Die Trockengewichte werden nach Extraktion des Wassers durch zweimalige 24stündige Lagerung in Azeton, 24stündige Lagerung in Äther und 48stündige Trocknung bei 56°C ermittelt (NEUMANN und LOGAN J. Biol. Chem. **184**, 299 [1950]).

Die Versuchsergebnisse sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

**Tabelle 1:** Feucht- und Trockengewichte sowie Wassergehalt von Granulationsgewebe 2 Monate alter Ratten 3 Tage post operationem

	Kontrolle (Applikation von isotoner Kochsalzlösung)	Wirkung unterschiedlicher Dosen von Lys-Pro pro ml isotoner Kochsalzlösung			
		5 µg	50 µg	100 µg	500 µg
Feuchtgewicht (mg)	113 ± 1,4	114,3 ± 12,6	231 ± 3,2	188,6 ± 34,2	210 ± 14,2
Trockengewicht (mg)	10,8 ± 0,2	11,5 ± 1,3	24,5 ± 1,5	18,8 ± 3,1	21,3 ± 2,1
Wassergehalt	90,5	89,7	89,4	89,8	89,9
Tierzahl	11	7	7	7	7
Steigerung (%)					
Feuchtgewicht		—	104,4	66,9	85,8
Trockengewicht		—	126,9	74,1	97,2

**Tabelle 2:** Feucht- und Trockengewicht sowie Wassergehalt von Granulationsgewebe 2 Monate alter Ratten 7 Tage post operationem

	Kontrolle (Applikation von isotoner Kochsalzlösung)	Wirkung unterschiedlicher Dosen von Lys-Pro pro ml physiologischer Kochsalzlösung			
		5 µg	50 µg	100 µg	500 µg
Feuchtgewicht (mg)	123 ± 2,1	260,7 ± 21,2	235 ± 9,7	243 ± 20,2	224 ± 5,0
Trockengewicht (mg)	13,2 ± 0,2	27,4 ± 2,3	26,6 ± 1,6	24,9 ± 2,2	26,3 ± 0,3
Wassergehalt (%)	89,5	89,4	88,7	89,7	88,2
Tierzahl	13	7	7	7	7
Steigerung (%)					
Feuchtgewicht		111,9	91,1	97,6	82,1
Trockengewicht		107,6	101,5	88,6	99,2

Die Steigerungsraten der Feucht- und Trockengewichte können im t-Test nach STUDENT signifikant gesichert werden.

2. Anwendung des Wirkstoffes zur Imprägnation von synthetischem Hautersatz

Aus dem synthetischen Hautersatz „SYSpur-derm“ (Hersteller: VEB Synthesewerk Schwarzheide/DDR) werden mit einem scharfen Locheisen Scheiben von 13 mm Durchmesser unter sterilen Bedingungen ausgestanzt. Diese Scheiben werden entweder in sterile, isotone Kochsalzlösung (0,14 M) (Kontrolle) oder in steriler, isotoner Kochsalzlösung, der 50 µg Lys-Pro/ml zugesetzt werden, eingelegt. Die Flüssigkeitsaufnahme pro Scheibe beträgt etwa 0,07 ml und der Lys-Pro-Gehalt demzufolge etwa 5 µg.

Unter die Rückenhaut von etwa 2 Monate alten, männlichen Ratten mit einem Körpergewicht von 230–270 g werden wiederum Polyvinylringe (Test nach RUDAS, vgl. Beispiel 1) unter sterilen Kautelen implantiert. Die wirkstofffreien oder die mit Wirkstoff imprägnierten „SYSpur-derm“-Scheiben werden während der Operation innerhalb der Ringe auf die Fascie der Rückenmuskulatur aufgelegt. Sie bedecken den größten Teil der Wunde und haften auf der Fascie. Die Wunde über dem Ring wird sodann mit Hautklammern verschlossen. 3 und 7 Tage post operationem (p. op.) werden die Tiere getötet, und es erfolgt die quantitative Gewinnung des im Ring neugebildeten Granulationsgewebes bzw. Wundgewebes (vgl. Beispiel 1). Dazu wird zunächst jede „SYSpur-derm“-Scheibe vom Granulationsgewebe abgehoben und das Granulationsgewebe selbst von der Fascie abpräpariert. Die weitere Bearbeitung erfolgt in der unter Beispiel 1 beschriebenen Art und Weise.

Folgende Versuchsgruppen wurden gebildet:

**Gruppe 1** 3 Tage p. op. SYSpur-derm-Scheiben-Kontrolle (mit steriler isotoner Kochsalzlösung)

**Gruppe 2** 3 Tage p. op. Imprägnierte „SYSpur-derm“-Scheiben (wie oben beschrieben)

**Gruppe 3** 7 Tage p. op. SYSpur-derm-Scheiben-Kontrolle (mit steriler isotoner Kochsalzlösung)

**Gruppe 4** 7 Tage p. op. Imprägnierte „SYSpur-derm“-Scheiben (wie oben beschrieben)

Wundheilungsstörungen traten nicht gehäuft auf. Bei drei Tieren bestand eine Infektion infolge Aufbeißen des Wundverschlusses. Diese Tiere wurden aus dem Versuch ausgesondert. 7 Tage p. op. waren die „SYSpur-derm“-Scheiben fest mit dem neugebildeten Granulationsgewebe verwachsen, und bei ihrem Abheben traten nach 7 Tagen stärker als nach 3 Tagen p. op. punktförmige Blutungen der Wunde auf.

**Tabelle 3:** Untersuchungsergebnisse 3 Tage p. op.

	Gruppe 1 Kontrolle	Gruppe 2 imprägniert	Steigerung %
Feuchtgewicht (mg)	138 ± 15,9	187 ± 13,9	35,5 <sup>*)</sup>
Trockengewichte (mg)	13,5 ± 1,7	17,6 ± 1,0	30,4 <sup>*)</sup>
Tierzahl	9	10	

**Tabelle 4:** Untersuchungsergebnisse 7 Tage p. op.

	Gruppe 3 Kontrolle	Gruppe 4 imprägniert	Steigerung %
Feuchtgewichte (mg)	140 ± 10,7	169 ± 7,2	21,7 <sup>*)</sup>
Trockengewichte (mg)	16,2 ± 1,1	18,6 ± 0,6	14,8
Tierzahl	11	13	

Die Steigerungsraten der Feucht- und Trockengewichte konnten im t-Test nach Student signifikant gesichert werden (\*). Die im Vergleich zu den Ergebnissen nach wiederholter Gabe von Wirkstofflösung (siehe Beispiel 1) geringeren Steigerungsraten insbesondere bei Ratten, die 7 Tage p. op. getötet wurden, sind durch kleinere Mengen des zugefügten Wirkstoffes pro Scheibe (unter 5 µg) zu erklären.

3. Anwendung des Wirkstoffes als Zusatz zu einem Wundabdeckungsgranulat

Das Dipeptid Lys-Pro wird als lyophilisierte Trockensubstanz dem compundierten Zelluloseregenerat „Deshisan“ (Hersteller: VEB Arzneimittelwerk Leipzig) in einer Menge von 50 µg/g Granulat zugesetzt. Auf diese Weise mit Wirkstoff versetztes Granulat wird im Vergleich zu wirkstofffreiem Granulat (= Kontrolle) im Wundheilungsmodell nach RUDAS (siehe Beispiel 1) ähnlich dem in Beispiel 2 dargestellten Vorgehen untersucht, indem am Operationstag in den implantierten Kunststoffring und auf die Wunde ca. 1 g aufgestreut wird.

Die Auswertung erfolgte am 3. Tag p. op. Es wurde eine Vermehrung des Granulationsgewebes durch Wägung ermittelt, die in der Tendenz der entsprach, die durch wirkstoffimprägniertes SYSpur-derm (Tabelle 3) ausgelöst wurde.