



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 291 477 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 37/48
A 61 K 47/30
A 61 K 9/70
A 61 L 2/08
A 61 L 15/14
A 61 F 13/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 K / 337 016 2

(22) 09.01.90

(44) 04.07.91

(71) siehe (73)

(72) Ryltsev, Vladimir V., SU; Filatov, Vladimir N., SU; Vlasov, Lev G., verstorben; Samoilova, Tatyana I., SU;
Virnik, Rimma B., SU; Berdnikova, Ljudmila P., SU; Kovarsky, Alexandr V., SU; Pronin, Vladimir I., Dr., SU;
Velsher, Leonid Z., Dr., SU; Rozanov, Jury L., Dr., SU; Makarov, Vladimir A., Dr., SU; Lakin, Kapiton M.,
verstorben; Pronin, Sergei V., Dr., SU; Filatov, Nikolai V., Dr., SU; Maximovsky, Jury M., Dr., SU; Shalnev,
Anatoly N., Dr., SU; Shaposhnikov, July G., Dr., SU; Berchenko, Gennady N., Dr., SU

(73) Vsesojuzny Nauchno-Issledovatel'sky Institut Textilno-Galantereinoi Promyshlennosti Nauchno-Proiz-
vodstvennogo Obiendinenia „Textilgalantereya“, Moscow; Moskovsky Meditsinsky Stomatologicheskyy
Institut, Imeni N.A. Semashko, Moscow, SU

(54) Verfahren zur Herstellung eines biologisch aktiven Materials

(55) biologisch aktives Material; Herstellung; Immobilisierung; Stoff biologisch aktiv auf Träger aktiviert; Medizin;
Verbandmittel

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines biologisch aktiven Materials, das einen Träger aus
Textilstoff und ein auf ihm immobilisiertes Ferment enthält und das mit dem genannten Träger kovalent verbunden
ist, wobei das Verhältnis der Masse des Trägers und der des Ferments 99,98–99,50 zu 0,02–0,50 (in Prozent) beträgt.
Das Material wird durch die Aktivierung des Textilträgers und die darauffolgende Immobilisierung eines biologisch
aktiven Stoffs auf den aktivierten Träger gewonnen. Das Material kann für die Herstellung der Verbandmittel sowie
anderer medizinischer Formen – Scharpie, Pulver, Suspension verwendet werden.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines biologisch aktiven Materials, das in der Vorbereitung (Aktivierung) des Trägers, in der Immobilisierung des Ferments auf dem Träger unter Anwendung einer Pufferlösung und im darauffolgenden Spülen und Trocknen sowie in der Anfertigung medizinischer Formen aus dem gewonnenen Material, **gekennzeichnet dadurch**, daß der chemisch inaktive Träger, in diesem Fall ein Textilträger, zwecks der Bildung von reaktionsfähigen Funktionalgruppen mit einem Gehalt von 0,0625 bis 3,125 mg-eq pro g des Trägers aktiviert, der biologisch aktive Stoff, in diesem Fall ein Ferment, aus einer Pufferlösung mit pH 6,5–7,5 bei Raumtemperatur im Laufe von 8 bis 16 Stunden auf den voraktivierten Träger unter der Entstehung kovalenter chemischer Bindungen zwischen dem Textilträger und dem Ferment immobilisiert, das gewonnene Material auf bekannte Weise ausgepreßt, mit Wasser gespült bis das Spülwasser fermentfrei ist; und das Material bei Raumtemperatur (ca. 20°C) getrocknet, hermetisch eingehüllt und sterilisiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß biologisch aktives Material, das eine Trägersubstanz und ein auf ihr immobilisiertes Ferment enthält, hergestellt wird, das einen Textilstoff als Träger aufweist und dieser Textilstoff ein mit ihm kovalent verbundenes Ferment enthält, wobei das Verhältnis zwischen dem Ferment und Träger wie folgt beträgt (in Gew.-%): Ferment 0,02–0,50; Träger 99,98–99,5.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß biologisch aktives Material hergestellt wird, wobei das Textilmaterial aus natürlichen Fasern hergestellt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß biologisch aktives Material hergestellt wird, wobei das Textilmaterial aus synthetischen Fasern hergestellt ist.
5. Verfahren nach Anspruch 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß biologisch aktives Material hergestellt wird, wobei das Textilmaterial aus Kunststofffasern hergestellt ist.
6. Verfahren nach Anspruch 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein biologisch aktives Material hergestellt wird, wobei der Textilstoff ein gewebter oder nichtgewebter oder gestrickter Stoff ist.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 2 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein biologisch aktives Material hergestellt wird, das als Fermente proteolytische Enzyme enthält.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 2 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß biologisch aktives Material hergestellt wird, das als Fermente kollogenolytische Enzyme enthält.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 2 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß biologisch aktives Material hergestellt wird, das als Fermente bakteriolytische Enzyme enthält.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 2 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß biologisch aktives Material hergestellt wird, wobei es in Form von Scharpie mit Fasergröße von 1,0 bis 15 mm hergestellt ist.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 2 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß biologisch aktives Material hergestellt wird, wobei es in Form von Pulver mit Teilchengröße von 0,001 bis 1,0 mm hergestellt ist.
12. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Sterilisation mit Hilfe von γ -Strahlung in Dose von 25 kGy durchgeführt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein zellulosehaltiger Textilträger durch Oxydation mit Alkaliperjodat aktiviert wird, bis Dialdehydzellulose entsteht, welche reaktionsfähige Funktionalgruppen mit einem Gehalt von 0,0625 bis 3,125 mg-eq pro 1 g des Trägers enthält.
14. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Textilträger aus Kunststofffasern, der keine Zelluloseeinheiten enthält, säurehydrolytisch mit darauffolgendem Spülen mit Wasser und durch die Wechselwirkung des hydrolysierten Trägers mit einer Lösung eines reaktionsfähigen Gruppen aufweisenden Stoffes solange aktiviert wird, bis der Gehalt an reaktionsfähigen Gruppen von 0,0625 bis 0,3125 mg-eq pro 1 g des Trägers beträgt.
15. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 14, **gekennzeichnet dadurch**, daß der hydrolysierte Träger mit einer Glutaraldehydlösung versetzt und darauf mit Wasser gespült wird.
16. Verfahren nach Ansprüchen 11 und 14, **gekennzeichnet dadurch**, daß der hydrolysierte Träger mit einer Dimethylsulfatlösung versetzt und darauf mit Äthylalkohol und mit Phosphatpuffer gespült wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Materials, das biologisch aktiv ist. Das Material, das biologisch aktiv ist, wird bei der Behandlung von Traumen, Erfrierungen, trophischen Geschwüren, eitrigen und nekrotischen Wunden und bei Erkrankungen, die von der Bildung nekrotischer Abschnitte und der Ansammlung eines dichten und zähen Exsudats begleitet werden, verwendet – in der Chirurgie, Stomatologie, Urologie, Proktologie und Gastroenterologie. Darüber hinaus kann das biologisch aktive Material in der Veterinärmedizin und in Biotechnologie, so als Sorbent zur Gewinnung von Trypsininhibitoren – α_1 -Antitrypsin – Anwendung finden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Der Medizin sind native proteolytische Enzympräparate zur Behandlung eitriger und entzündlicher Erkrankungen bekannt. Aber diese Fermente sind teuer und schwer beschaffbar. Obgleich daß diese Fermente eine gewisse Wirksamkeit zeigen, sind sie instabil gegenüber den Inhibitoren, die im Wundabsonderung enthalten sind, sowie gegenüber pH-Veränderungen und Temperaturfaktoren. Darüber hinaus verfügen die genannten Fermente über antigene (allergische) und pyrogene Eigenschaften.

Bekannt ist ein folienartiger biologisch aktiver Stoff, der eine Träger enthält – Triazetat und sekundäres Azetat der Zellulose sowie ein proteolytisches Ferment (zum Beispiel Trypsin, α -Chymotrypsin). Die genannten Komponenten setzen sich folgendermaßen zusammen: Triazetat (sekundäres Azetat) der Zellulose – 80–99% der Masse, alles andere entfällt auf das Enzym (SU-PS 700138 von 30.11.79).

Dieses Material wird durch Emulgieren der wäßrigen Lösung eines proteolytischen Ferments in zelluloseester-Lösung, in organische Lösungsmittel, das mit wasserunvermischbar ist, mit darauffolgender Bildung der Folie gewonnen. Das proteolytische Ferment befindet sich im Fertigmaterial in Form kleinster Einschlüsse.

Dieses Material hat die Fähigkeit, durch das ständige Absondern kleiner Enzymdosen von seiner Oberfläche eine lange nekrolytische Wirkung auszuüben.

Aber nach dem Austritt des Ferments aus dem Material erhält es die Eigenschaften eines nativen Ferments mit allen seinen Nachteilen – Instabilität gegenüber Inhibitoren, pH- und Temperaturveränderungen sowie Antigenität und Pyrogenität. Darüber hinaus sei auf einen beträchtlichen Verbrauch des Ferments – bis 20 Gew.-% – verwiesen.

Eine Einschränkung der Anwendung dieses Materials bedeutet eine hohe Wahrscheinlichkeit des Inaktivierens von Fermenten in organischen Lösungsmitteln, die zur Bildung von Folienmaterialien oder Monofilamenten verwendet werden. Das Material als solcher kann nur als Drainagestoff verwendet werden. Als Verbandmaterial eignet es sich überhaupt nicht.

Bekannt ist auch ein biologisch aktives Körnchenmaterial, das Trägersubstanzen enthält – Verbindungen von Typ Dextran, Chitin, Chitosan und die darauf immobilisierten Fermente Chymotrypsin und Trypsin (FR-OS 2556222 von 14.06.85). Sie setzen sich folgendermaßen zusammen: Trägersubstanz – 80,0–80,5 Gew.-%, das übrige entfällt auf das Ferment. Das Material hat prolongierte Wirkung. Das Ferment hat dabei keine Möglichkeit, in den Kreislauf einzudringen, es ist nicht antigen.

Zu den Mängeln des Materials zählen ebenso der erhöhte Gehalt an Ferment – bis 20 Gew.-% – und hohe Kosten. Es wird, außerdem für die Lagerung des Materials in extra zubereiteten Pufferlösungen bei niedrigen Temperaturen (bis 2°C) spezielle Anlagen und Apparaturen benötigt.

Bekannt ist ein Verfahren zur Gewinnung eines biologisch aktiven Materials, das folgendermaßen durchgeführt wird:

- man stellt wäßrige Lösung eines proteolytischen Ferments, vorzugsweise des Trypsins, her;
- man stellt in einem mit Wasser nicht vermischbaren organischen Lösungsmittel eine Lösung des Zelluloseesters, in diesem Fall des Zelluloseetriazetats, her;
- die erste Lösung wird in der zweiten emulgiert;
- aus dem Material werden nach dem Trockenverfahren Arzneimittelformen gebildet – Plättchen, Folien usw.;
- die fertigen Arzneimittelformen werden in einem Vakuum-Trockenschrank bei einer Temperatur von 25°C (SU-PS 700138 von 30.11.79) gelagert.

In diesem Verfahren wurden biologisch aktive Materialien gewonnen, die sich folgendermaßen zusammensetzen:

- Zelluloseetriazetat bzw. sekundäres Azetat der Zellulose (80–99),
- das übrige entfällt auf Trypsin (1–20).

Nachteilig bei diesem Verfahren wirken:

- großer Enzymverbrauch (bis 20%),
- beim Emulgieren in einem organischen Lösungsmittel büßt das Enzym seine Aktivität teilweise ein,
- es fehlt an chemischer Verbindung zwischen dem Ferment und der Trägersubstanz. Das ist darauf zurückzuführen, daß das Ferment nur mit Hilfe von physikalischen Kräften ins Material eingeschlossen ist,
- die Absonderung des Ferments in das Wundexsudat in Form eines nativen Präparates kann zu negativen Nebeneffekten, so zu allergischen Reaktionen, führen,
- notwendig ist eine spezielle Technik – ein Vakuum-Trockenschrank.

Das nach dieser Methode in Form von Plättchen erzeugte Material kann nicht als Verbandmittel verwendet werden, weil es nicht über die erforderlichen sanitärhygienischen Eigenschaften

– Hygroskopizität, Luftdurchlässigkeit, Elastizität usw. – verfügt. Das Material kann lediglich als Drainagestoff dienen.

Bekannt ist ein weiteres Verfahren zur Gewinnung biologisch aktiver Stoffe:

- Teilchen des Materials (der Trägersubstanz) – genetisiertes Dextran, Chitin und Chitosan – läßt man in Wasser quellen;
- vorbereitet wird eine aktivierende Lösung von 2-Amino-4,6-Dichlor-symm-triazin in Azeton, die bei einer Temperatur von 50°C mit Wasser verdünnt wird;
- das Material wird mit dem aktivierenden Gemisch bei einer Temperatur von 50°C versetzt;
- zum aktivierenden Gemisch, wo sich das Material befindet, werden eine Natriumkarbonat-Lösung und Salzsäure gegeben, bei einer Temperatur von 50°C wird die Lösung umgerührt,

- das erzeugte Gemisch wird filtriert,
- das verbleibende Material wird in einer Azeton-Wasserlösung und in Wasser gespült. Dabei gewinnt man das aktivierte Material das bei einer Temperatur von 2°C in einem Phosphatpuffer gelagert werden kann,
- bereitet wird eine Fermentlösung, zum Beispiel eine Chymotrypsin-Pufferlösung,
- das Ferment wird auf dem aktivierten Material – genetischem Dextran, Chitin und Chitosan – immobilisiert,
- das Material mit immobilisiertem Chymotrypsin wird abwechselnd in einer Borat- und Azetat-Pufferlösung gespült, die Natriumchlorid unterschiedlicher Konzentration enthält,
- das Material wird mit natriumchloridfreier Boratpuffer gespült,
- das Material mit immobilisiertem Ferment wird gefriergetrocknet (FR-OS 2556222, von 14.06.85, DE-OS 3444746 von 20.06.85, CS-PS 249311 von 15.01.88).

Nach diesem Verfahren wurden biologisch aktive Materialien gewonnen, die sich folgendermaßen zusammensetzen :

- Ferment – 19,5–20,
- Trägersubstanz – alles andere.

Dieses Verfahren hat folgende wesentliche Nachteile:

- Großer Fermentverbrauch (bis 20%),
- komplizierte Herstellungstechnologie und folglich geringe Produktivität und hohe Kosten,
- es werden seltene und exotische Rohstoffe, so Chitin aus Krabbenpanzern oder aus dem Myzel von *Penicillium chrysogenum*, verwendet,
- für die Aufbewahrung und Gefrier Trocknung des Materials sind spezielle Ausrüstung erforderlich.

Das nach diesem Verfahren hergestellte biologisch aktive Material kann nicht als Verbandmittel, sondern nur als Streupulver oder Suspension verwendet werden, weil es als Endprodukt ein 0,01–0,5 – großes Pulver mit immobilisiertem Ferment darstellt.

Bekannt ist ein biologisch aktives Verbandmittel, das sich aus drei Schichten – einer Schutzschicht, einer Absorptionsschicht und einer Schicht, die unmittelbar die Wunde berührt, zusammensetzt (GB-PS 2092006 von 11.02.86). Dieses Mittel weist eine dünne Fermentschicht auf die sich auf der Innenseite der die Wunde berührende Schicht befindet. Die Schutzschicht wird entweder aus einem gewebten oder nichtgewebten Stoff hergestellt.

Die Absorptionsschicht wird aus Baumwolle oder Viskose (Watte) und Kunstseide gefertigt.

Die die Wunde berührende Schicht wird aus einem gewebten oder nichtgewebten Textilien bzw. aus einem Polyester-, Polyamid-, Polyurethan-, Polyäthylen-, Polypropylen- oder Zellulose triazetatlochband gefertigt und enthält Metallkupfer bzw. Kupferverbindungen.

Bei der Wechselwirkung zwischen dem Wundsekret und dem jeweiligen Verbandmittel treten alle negativen Eigenschaften des Ferments in nativer Form in Erscheinung. Es geht konkret um die Instabilität gegenüber den Inhibitoren, die im Wundsekret enthalten sind, gegenüber pH-Veränderungen und Temperaturschwankungen, um Antigenität und Pyrogenität sowie um hohe Kosten, die durch den erhöhten Fermentverbrauch verursacht werden.

Ziel der Erfindung

Durch das erfindungsgemäße technologisch einfache wirtschaftliche Verfahren wird ein biologisch aktives Material zur Verfügung gestellt, das als Verbandmittel effektiv verwendet werden kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Entwicklung eines solchen Verfahrens zur Gewinnung des biologisch aktiven Materials, das es ermöglicht, den erzeugten Stoff als Verbandmittel zu verwenden, das technologisch einfach ist, dank der Anwendung zugänglicher Rohstoffe keinen großen materiellen Aufwand erfordert und in technischem Maßstab leicht hergestellt werden kann.

Eine weitere Aufgabe ist die Herstellung eines solchen biologisch aktiven Materials, das die Wirkung der in ihm enthaltenen Pharmaka prolongiert, das sich für längere Aufbewahrung in verpacktem Zustand unter normalen Bedingungen bei der Beibehaltung aller sanitärhygienischen Eigenschaften eines Verbandmaterials eignet, bei dem der Heileffekt schneller eintritt und der Gehalt biologisch aktiver Stoffe dabei geringer ist, das als ein Verbandmittel effektiv verwendet werden kann.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß Verfahren zur Herstellung eines neuen biologisch aktiven Materials entwickelt wurden, das eine Trägersubstanz und ein auf ihr immobilisiertes Ferment enthält, das einen Textilstoff als Träger hat. Dabei ist im Material ein auf ihm immobilisiertes Ferment enthalten, das mit dem Textilträger in folgender Zusammensetzung kovalent verbunden ist: Ferment – 0,02–0,50 Gew.-%, Träger – 99,98–99,50 Gew.-%.

Der im biologisch aktiven Material verwendete Textilstoff stellt z. B. einen nichtgewebten oder einen gewebten bzw. gestrickten Stoff dar, auf dem das Ferment immobilisiert wird.

Der Textilstoff wird deswegen angewandt, weil er selbst eine schwach ausgeprägte Heilwirkung hat – er dräniert die Wunde, absorbiert Mikroben und Toxine, schützt die Oberfläche der Wunde vor Schmutz und verhindert einen allzu großen Flüssigkeitsverlust.

Der Textilstoff kann aus natürlichen, zum Beispiel Baumwoll-, Flachs-, Seiden- und Woll- oder aus synthetischen, so aus Polyakrylnitril-, Polykaproamid- und Polyurethanfasern gefertigt werden. Dazu eignen sich auch Kunstfasern – Triazetatfasern, aus sekundärem Zelluloseazetat oder Viskosefasern.

Nach der Erfindung ist das auf dem Textilstoff immobilisierte Ferment mit diesem Stoff in folgender Zusammensetzung der genannten Komponenten des beanspruchten Materials kovalent verbunden: Ferment 0,02–0,50 Gew.-%, Textilstoff – 99,98–99,50 Gew.-%. Dieses Verhältnis ist dadurch bedingt, daß die Anwendung des biologisch aktiven Materials mit einem

Fermentgehalt von weniger als 0,02 Gew.-% den Heileffekt drastisch schwächt (um mehr als 1,5fach). Die Anwendung des Materials mit einem Fermentgehalt von mehr als 0,50 Gew.-% trägt nicht allzusehr zur Verkürzung der Zeit der Behandlung bei, die im Durchschnitt $AD \pm 2$ Tage beträgt. Aber die Kosten des Materials und der Behandlung werden in diesem Fall bedeutend höher.

Unter den Bedingungen der medizinischen Behandlung beträgt die Dauer des zweckmäßigen Kontakts des beanspruchten Materials mit der Wunde 48 bis 96 Stunden.

Bei Lagerung unter normalen Bedingungen (Raumtemperatur von etwa 20°C in verpackter Form ist das Material mindestens fünf Jahre lang effektiv.

Die Anwendung des Materials ermöglicht es erfindungsgemäß, den Heileffekt bei einem Zehntel bis einem Dreißigstel der konventionellen Dosen durchschnittlich um 50 Prozent gegenüber der Genesungszeit mit Hilfe bekannter biologisch aktiver Materialien bzw. nativer Fermente zu beschleunigen. Das beanspruchte Material ist nicht toxisch und ruft keine allergischen Reaktionen hervor.

Nach der Erfindung ist es zweckmäßig, den Textilträger aus natürlichen Fasern anzufertigen. Das gewährleistet bessere Kontaktbedingungen zwischen der Wunde und dem Material, die Komfortbedingungen nahe sind.

Für die Erweiterung der Rohstoffbasis ist es nach der Erfindung zweckmäßig, den Textilträger aus synthetischen bzw. aus Kunstfasern anzufertigen.

Nach der Erfindung ist es ferner zweckmäßig, daß das Material proteolytische (Hygrolitin, Protosubtilin, Terrilytin, Trypsin) oder kollagenolytische (Kollagenase) oder bakteriolytische (Lysozym) Fermente enthält, die es gestatten, denaturierte Eiweiße unterschiedlicher Struktur zu zersetzen und zur Wundreinigung beizutragen. Das erfindungsgemäß hergestellte Material kann je nach der Form des Trägers Servietten, Bandagen oder Verbände darstellen.

Es ist entsprechend der Erfindung auch zweckmäßig, daß das biologisch aktive Material eine Scharpie mit 1,0- bis 15-Millimeter-Fasern darstellt, was es gestattet würde, dieses Material in der Stomatologie und für die Behandlung tiefer, darunter eitrigster Stichwunden komplizierter Form, zu verwenden.

Das erfindungsgemäß gewonnene Material kann auch in Form von Pulver mit der Teilchengröße von 0,001 bis 1,00 Millimeter sein. In diesem Fall eignet sich das Material für die Behandlung von großen Wundflächen und komplizierter Konfiguration.

Das Material eignet sich für die Behandlung eitrigster und nekrotischer Wunden, akuter und chronischer Periodontitis, für die Behandlung von Wunden komplizierter Konfiguration, von Höhlungen und von Hohlorganen des lebenden Organismus, die einen engen Ausgangskanal aufweisen, so zum Beispiel für die Behandlung von Entzündungen in der Harnblase.

Bei der Erprobung des beanspruchten Materials im Experiment und während klinischer Untersuchungen wurde festgestellt, daß es biologisch und therapeutisch überaus aktiv ist. Spezielle Forschungen haben gezeigt, daß das beanspruchte Material die ersten vier Tage nach der Aufnahme des Kontakts mit der Wunde besonders aktiv ist.

Bei den untersuchten Tieren wurden keine allergischen Reaktionen auf das biologisch aktive Material nachgewiesen, das erfindungsgemäß gewonnen wurde. Nicht nachgewiesen wurden solche Veränderungen der Funktionen der Hämostase wie der Gehalt an Produkte des Fibrinogenzerfalls sowie des Fibrinogengehalts und der fibrinolytischen Aktivität.

Bei den Untersuchungen der bakteriellen Aussaat vor und nach dem Einsatz des beanspruchten Materials konnten die Einengung des Spektrums der angelegten Mikroorganismen, die Verminderung deren Virulenz, die auf den Ersatz durch weniger pathogene Flora zurückzuführen ist, und eine geringere Resistenz gegenüber Antibiotika nachgewiesen werden. Die Anwendung des beanspruchten Materials führt zur intensiveren Entkeimung der Wundoberfläche, zur Reduzierung der Zeit der Vorbereitung der Kranken auf plastische Operationen und zur Verkürzung der stationären medizinischen Behandlung der Kranken im Durchschnitt um zehn Tage.

Während der ganzen Behandlungsperiode werden Harn- und Blutanalysen der Kranken vorgenommen sowie deren Temperatur gemessen. Allgemeine und örtliche Komplikationen, die mit der Anwendung des beanspruchten Materials in Verbindung gebracht werden könnten, wurden in keinem Fall registriert.

Das vorgeschlagene Material kann zum Beispiel als Verbandsmittel verwendet werden, das einen Verband darstellt, der wenigstens aus drei Schichten besteht – Schutzschicht, Absorptionsschicht und die Wundkontaktschicht.

Das Verbandsmittel wird in einigen Varianten gefertigt, zum Beispiel mit einer oder zwei Schichten des beanspruchten biologisch aktiven Textilmaterials und des mit ihm kovalent verbundenen immobilisierten Ferments.

Die Schutzschicht des Verbandmittels wird erfindungsgemäß in allen Varianten aus einem gewebten, nichtgewebten oder gestrickten Textilstoff gefertigt.

Die Wundkontaktschicht wird entsprechend der Erfindung in allen Fertigungsverfahren des Verbandmittels aus einem biologisch aktiven Material gefertigt, das einen Textilstoffträger aus natürlichen bzw. synthetischen oder Kunstfasern sowie ein auf dem genannten Träger immobilisiertes kollagenolytisches (Kollagenase) proteolytisches (Hygrolitin, Protosubtilin, Terrilytin, Trypsin) oder bakteriologisches (Lysozym) Ferment enthält. Dabei ist das betreffende Ferment mit dem genannten Träger in folgender Zusammensetzung kovalent verbunden: Träger/Ferment (in Gew.-%) – 99,98–99,50/0,02–0,50. Das Textilmaterial für die Herstellung der Wundkontaktschicht des Verbandmittels stellt einen gestrickten, gewebten oder nichtgewebten Stoff dar.

In einem Ausführungsbeispiel des Verbandmittels mit einer Schicht des biologisch aktiven Materials als Kontaktschicht wird die Absorptionsschicht aus einem gewebten, nichtgewebten oder gestrickten Stoff ohne biologisch aktiven Stoff gefertigt.

In einem weiteren Ausführungsbeispiel des Verbandmittels mit zwei Schichten des biologisch aktiven Materials fertigt man die Absorptionsschicht aus einem Material, das ein bakteriolytisches Ferment, so Lysozym, enthält. Dieses Material stellt einen gewebten, nichtgewebten oder gestrickten Stoff dar. Das Verhältnis zwischen Ferment und Träger (in % Gew.-%) beträgt 0,02–0,50 zu 99,98–99,50. Darüber hinaus kann die Absorptionsschicht als Scharpie (Watte) aus dem Textilmaterial mit einem immobilisierten bakteriolytischen Ferment mit Fasernlänge von 1,0 bis 15 Millimeter oder als Pulver aus demselben Material mit Körnchengröße von 0,001 bis 1 Millimeter gefertigt werden.

Das Verbandmaterial hat Elemente, so daß Heftpflaster oder Velcro-Band, die sein Befestigen auf der Kranken ermöglichen.

Das Verbandsmittel wird nach traditionellen Technologien der Textil- und Konfektionsindustrie hergestellt.

Die Anwendung des Verbandmittels erfindungsgemäß einige Stunden nach dem Trauma (nach der Verwundung) gestattet es, der Infizierung vorzubeugen und die darauffolgende Behandlung um zwei bis vier Tage zu verkürzen.

Das oben beschriebene biologisch aktive Material wird erfindungsgemäß 2stufig hergestellt: durch die Aktivierung eines chemisch inaktiven Trägers (in diesem Fall eines Textilträgers in Form von Gewebe) mit darauffolgender Immobilisierung des biologisch aktiven Stoffs auf dem aktivierten Träger, in diesem Fall unter den Fermenten sind Protosubtilin, Hygrolytin, Terrilytin, Trypsin, Lysozym, Kollagenase usw. – zu erwähnt.

Bei der Aktivierung handelt es sich um die Einführung reaktionsfähiger funktioneller Gruppen in den Textilträger. Der Aktivierungsprozeß hängt von der chemischen Zusammensetzung (natürliche, synthetische und Kunstfasern) und von der Textilstruktur des Trägers (Geflechtstruktur sowie Dicke und Fadendrehzahl, Dichte des Textilmaterials usw.) ab. Aktiviert wird solange, bis der Gehalt an reaktionsfähigen funktionellen Gruppen 0,0625 bis 3,125 mg-eq. pro Gramm des Trägers beträgt. Der zellulosehaltige Textilträger wird durch dessen Oxydation mit dem Alkaliperjodat, so mit Natriumperjodat, aktiviert, bis Dialdehydzellulose entsteht. Der aktivierte Textilträger enthält 0,0625 bis 3,125 mg-eq pro Gramm des Trägers.

Der Textilträger aus synthetischen Fasern (Träger ohne Zellulose), so aus Polykaproamidfasern, wird durch Säurehydrolyse des Trägers mit darauffolgendem Spülen und Zusammenwirken des hydrolysierten Trägers mit einer Lösung aktiviert, die einen Stoff mit reaktionsfähigen funktionellen Gruppen enthält. Nachdem der Gehalt an diese Gruppen im Träger 0,0625 bis 0,3125 mg-eq pro Gramm des Trägers beträgt, wird das Aktivieren eingestellt. Zweckmäßig ist die Anwendung starker anorganischer Säuren, so Salzsäure, oder Schwefelsäure. Der hydrolysierte Träger aus synthetischen Fasern soll entweder mit einer Glutaraldehydlösung mit darauffolgender Spülung im Wasser oder mit einer Dimethylsulfatlösung mit darauffolgender Spülung des Trägers in Äthylalkohol und im Phosphatbuffer bearbeitet werden.

Die Immobilisierung des biologisch aktiven Stoffes, in diesem Fall des Ferments, auf dem aktivierten Textilträger erfolgt auf einer Pufferlösung mit pH von 6,5 bis 7,5 bei der Raumtemperatur im Laufe von 8 bis 16 Stunden. Dabei entstehen dank dem Zusammenwirken der reaktionsfähigen Gruppen, in diesem Fall der Fermente, kovalente chemische Bindungen zwischen dem Textilträger und dem Ferment. Dadurch wird das Textilmaterial mit einem chemisch (kovalent) immobilisierten biologisch aktiven Stoff gewonnen, der eine verlängerte Wirkung aufweist. Immobilisiert wird solange, bis das biologisch aktive Textilmaterial mit einem Fermentgehalt von 0,02 bis 0,5 Gew.-% entsteht.

Das erzeugte Gewebe wird ausgepreßt von dem Restferment abgewaschen und nach eventueller Trocknung und Verformung in Polyäthylapakete verpackt und durch Gamma-Strahlung auf bekannte Weise sterilisiert.

Vor der Verpackung in Polyäthylapakete kann dem Material, wenn nötig, in bekannten Verfahren die erforderliche Form gegeben werden – Servietten, Scharpie, Pulver usw.

Das angemeldete Verfahren ist im Vergleich zu den bisher bekannten in bezug auf die Durchführung des Prozesses und die dabei verwendeten Apparaturen einfach und billig.

Das angemeldete Verfahren ermöglicht es, ein Material herzustellen, das die Eigenschaften eines Heilmittels und eines Verbandmittels vereint. Das Material behält ferner alle sanitär hygienischen, physikalischen und chemischen Eigenschaften des ursprünglichen Verbandmittels bei.

Das auf diese Weise gewonnene biologisch aktive Material ist in verpackter Form bei Lagerung unter normalen Bedingungen mindestens fünf Jahre medizinisch effektiv.

Das angemeldete Verfahren ist für verschiedene Textilträger näher in Beispielen beschrieben.

Das auf diese Weise gewonnene Material wurde unter klinischen Bedingungen bei der Behandlung von 3200 Kranken erprobt, die unter eitrig-nekrotischer Erkrankungen, Erfrierungen, trophischer Geschwüre gelitten hatten.

Das angemeldete Material wurde örtlich folgendermaßen angewandt. Nach der chirurgischen Bearbeitung der Wunde – Ausschneidung der eitrig-nekrotischen Massen, Eröffnung der Taschen, dem Durchschneiden der Brücken und nach der Bildung einer einheitlichen Höhle wurde das mit physiologischer Lösung durchtränkte biologisch aktive Material in Form von Servietten oder Watte (Scharpie) eingeführt.

Dabei wurde festgestellt, daß bei der Behandlung mit dem angemeldeten Material die Wunde nach $15 \pm 2,1$ Tagen geheilt wird, während diese Zeit bei konventioneller Behandlung einer Kontrollgruppe von Kranken (3110 Patienten) mit hypertonischer Lösung und Antiseptika $26 \pm 2,2$ Tage beträgt. Mit andern Worten, beschleunigt die Anwendung des vorgeschlagenen Materials, die Heilung auf das 1,5fache.

Während der klinischen Anwendung des angemeldeten Materials wurden weder toxische noch allergische Reaktionen nachgewiesen.

Das vorgeschlagene Material hat dank dem Vorhandensein eines mit der Oberfläche kovalent verbundenen Ferments einen höheren Grad von Atraumatismus. Der Kraftaufwand für das Losreißen des Materials von der Oberfläche der Wunde ist halb so groß wie beim traditionellen nichtmodifizierten Verbandmaterial.

Klinische Erprobungen des vorgeschlagenen Materials zeigten:

- eine hohe Effektivität bei der Behandlung von eitrigen bzw. nekrotischen Prozessen – eine 1,3 bis 1,8fache Verkürzung der Behandlungsdauer,
- einen hohen Grad von Atraumatismus – der Kraftaufwand für das Losreißen des Materials von der Oberfläche der Wunde ist halb so groß,
- den geringeren Fermentverbrauch: 10 bis 30fache Verringerung des Verbrauchs nativer Fermente bei der Behandlung der gleichen Krankheiten – nicht weniger als 25fache Verringerung im Vergleich zu bekannten Analoga (0,5- bis 20%iger Fermentgehalt in Analoga und 0,02- bis 0,5prozentiger Gehalt im gegebenen Material).

Die Überprüfung der Stabilität des angemeldeten Materials nach der Sterilisierung durch Gamma-Strahlen hat gezeigt, daß er bei der Lagerung in verpackter Form unter normalen Bedingungen (20°C) seine heilende Wirkung sowie alle physikalisch-mechanischen und sanitärhygienischen Eigenschaften mindestens fünf Jahre beibehält.

Das angemeldete Material hat keine Nebenwirkungen und Kontraindikationen.

Die klinische Effektivität bei Anwendung des angemeldeten biologisch aktiven Materials (zum Beispiel mit immobilisierten Hygrolytin) wird mit den traditionellen Methoden der Behandlung eitrig-nekrotischer Wunden der Weichteile anhand folgender Tabelle veranschaulicht.

Tabelle

Merkmale des Behandlungsprozesses	Behandlungsdauer (in Tagen)		
	mit erfindungsmäßigem Material (mit immobilisiertem Ferment)	mit nativem Ferment	mit hypertonischer Lösung, mit Antiseptika
Vollständige Reinigung der Wunde und Bildung von Granulationsinseln	4,5 ± 0,2	7,8 ± 0,5	9,5 ± 0,6
Vollständige Heilung der Wunde vom Beginn der Behandlung an	15,0 ± 2,1	20,0 ± 1,5	26,0 ± 2,2

Die klinische Behandlung hat gezeigt, daß die Anwendung des Textilmaterials mit immobilisierten Fermenten bei Patienten mit eitrigen chirurgischen Erkrankungen der Gewebe es gestattet, die allgemeine Dauer der Behandlung 1,3- bis 1,8fach zu verkürzen.

Unter den Bedingungen der Enymotherapie reinigen sich die Wunden und bilden sich Granulationen 1,7- bis 2,1fach schneller. Zum Illustrieren der Erfindung sind konkrete Beispiele des Verfahrens der Gewinnung des biologisch aktiven Stoffes und des Verbandmittels angeführt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

In einen Reaktor werden 3,3 Liter Wasser gegeben und bei laufendem Rührer mengt 9,4 g Jodsäure bei.

In einem anderen Reaktor wird zu derselben Wassermenge unter Rühren 1,6 g Natriumhydroxid beigemischt. Beide Lösungen werden fünf bis 15 Minuten gerührt, bis sich die Kristalle der Säure und des Natriumhydroxids vollständig gelöst haben. Dann werden beide Lösungen vermischt und drei bis sechs Minuten gerührt. Auf diese Weise erzeugt man eine Natriumperjodatlösung mit $\text{pH} = 5$.

In diese Lösung gibt man ein Kilogramm gewebten Textilstoff (medizinischen Baumwollmull), der bei Raumtemperatur im Laufe von 14 Stunden im Dunklen gelagert (aktiviert) wird. Nach der Aktivierung wird der Stoff (Dialdehydzellulose) ausgepreßt, viermal je mit zehn Liter Wasser gespült und dann wieder ausgepreßt.

Durch die Aktivierung bilden sich im Baumwollstoff reaktionsfähige Funktionalgruppen, in diesem Fall Aldehydgruppen in einer Konzentration von 0,0625 mg-eq pro Gramm des Textilträgers. Für die Herstellung der Pufferlösung, in diesem Fall der Phosphatpufferlösung, werden ebenfalls zwei Reaktoren verwendet. In einem werden zu 3,3 Liter Wasser unter Rühren fünf Gramm Kaliumdihydrogenorthophosphat gegeben. In dem zweiten Reaktor werden zur selben Wassermenge unter Rühren 37 Gramm Natriumhydrogenorthophosphat gegeben. Gemischt wird 10 bis 20 Minuten, bis sich die Kristalle vollständig gelöst haben.

Dann werden beide Lösungen in einem Reaktor vermischt. Dadurch gewinnt man Phosphatpufferlösung mit $\text{pH} = 7,5$.

In die fertige Phosphatpufferlösung gibt man 0,4 Gramm Ferment, in diesem Fall Hygrolytin, zu, und rührt das Gemisch 10 bis 20 Minuten, bis sich das Ferment gelöst hat. In die erzeugte Lösung wird ein Kilogramm des aktivierten Stoffs (Dialdehydzellulose) getan, in der er bei Raumtemperatur im Laufe von zwölf Stunden gelagert wird. Durch kovalente chemische Bindungen wird das Ferment dabei immobilisiert. Der Stoff wird solange gespült, bis in der durchgegangenen Flüssigkeit kein Eiweiß nachweisbar ist. Dann wird der Stoff ausgepreßt und 24 Stunden an der Luft getrocknet. Auf diese Weise gewinnt man ein Material, in diesem Fall ein Baumwollgewebe, das biologisch aktiv ist und eine prolongierte Wirkung hat. Die Menge des immobilisierten Ferments, in diesem Fall des Hygrolytins, die durch die Fermentabnahme in der Lösung bestimmt wird, beträgt 0,2 Milligramm pro Gramm des Baumwoll-Textilgewebes oder 0,02% dessen Masse.

Dem getrockneten Material werden medizinische Formen gegeben, zum Beispiel Servietten erforderlicher Größe. Dann wird es in Polyäthylen-Doppelsäckchen verpackt und nach bekannten Verfahren mit Gamma-Strahlen (von 25 kGy) sterilisiert.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 stellt man eine Natriumperjodatlösung her. Darein gibt man 80 Gramm medizinischen Baumwollmull und verfährt wie im Beispiel 1. Dadurch wird ein Material mit einem Aldehydgruppengehalt von 0,78 mg-eq pro Gramm Textilstoff gewonnen.

Dann bereitet man eine Phosphatpufferlösung (wie im Beispiel 1) und vermischt sie mit 0,24 Gramm Ferment, in diesem Fall Hygrolytin. Man verfährt wie im Beispiel 1 mit anschließender Verformung in Gazebinde.

Die Menge des immobilisierten Ferments – Hygrolytin – beträgt 1,25 Milligramm pro Gramm des Textilträgers (0,125%).

Beispiel 3

Man bereitet eine Natriumperjodatlösung (wie im Beispiel 1). Darein gibt man 20 Gramm medizinischen Baumwollmull und verfährt wie im Beispiel 1. Dadurch wird ein Material mit einem Aldehydgruppengehalt von 3,125 Äquivalenz-Milligramm pro Gramm Textilstoff gewonnen.

Dann bereitet man eine Phosphatpufferlösung (wie im Beispiel 1) und vermischt sie mit 0,192 Gramm Ferment, in diesem Fall Hygrolytin. Weiter wird wie im Beispiel 1 verfahren.

Die Menge des immobilisierten Ferments – Hygrolytin – beträgt 5 mg pro Gramm des Textilträgers (0,5%).

Beispiel 4

Verfahren wird wie im Beispiel 1. Als Ferment wird jedoch Terrilytin verwendet. Die Menge des immobilisierten Ferments, in diesem Fall Terrilytin, beträgt 0,02 % der Masse des Baumwollmulls.

Beispiel 5

Verfahren wird wie im Beispiel 1, doch als Ferment wird Kollagenase verwendet. Die Menge des immobilisierten Ferments, in diesem Fall Kollagenase, beträgt 0,02 % der Masse des Baumwollmulls.

Beispiel 6

Verfahren wird wie im Beispiel 2, aber als Ferment wird Terrilytin verwendet. Die Menge des immobilisierten Terrilytins beträgt 0,120 % der Masse des Baumwollmulls.

Beispiel 7

Verfahren wird wie im Beispiel 2, aber als Ferment wird Kollagenase verwendet. Die Menge der immobilisierten Kollagenase beträgt 0,140 % der Masse des Textilmulls.

Beispiel 8

Verfahren wird wie im Beispiel 3, aber als Ferment wird Terrilytin verwendet. Die Menge des immobilisierten Terrilytins beträgt 0,5 % der Masse des Mulls.

Beispiel 9

Verfahren wird wie im Beispiel 3, jedoch wird als Ferment Kollagenase verwendet. Die Menge der immobilisierten Kollagenase beträgt 0,5 % der Masse des Mulls.

Beispiel 10

Verfahren wird wie im Beispiel 1, aber als Textilmaterial wird Baumwoll-Viskose-Mull verwendet.

Beispiel 11

Verfahren wird wie im Beispiel 2, aber als Textilmaterial wird Baumwoll-Viskose-Mull verwendet.

Beispiel 12

Verfahren wird wie im Beispiel 3, aber als Textilmaterial wird Baumwoll-Viskose-Mull verwendet.

Beispiel 13

Verfahren wird wie im Beispiel 1. Zur Gewinnung einer Phosphatpufferlösung mit $pH = 6,5$ mengt man jedoch 20,7 Gramm Kaliumhydrogenorthosphosphat und 11,8 Gramm Natriumhydrogenorthosphosphat bei.

Beispiel 14

Verfahren wird wie im Beispiel 1, aber zur Gewinnung einer Phosphatpufferlösung mit $pH = 7$ mengt man 11,9 Gramm Kaliumhydrogenorthosphosphat und 23,6 Gramm Natriumhydrogenorthosphosphat bei.

Beispiel 15

Verfahren wird wie im Beispiel 1, doch als Ferment wird Trypsin verwendet.

Beispiel 16

Verfahren wird wie im Beispiel 1, jedoch wird eine Phosphat-Zitrat-Pufferlösung mit $pH = 7,5$ verwendet, die folgendermaßen zubereitet wird:

In einem ersten Reaktor gibt man 1,8 Liter Wasser. Bei laufendem Rührer mengt man 19,06 Gramm Zitronensäure-Monohydrat bei. In einen zweiten Reaktor mit 8,25 Liter Wasser gibt man bei laufendem Rührer 329,3 Gramm Natriumhydrogenorthosphosphat zu. Gemischt wird bis zur vollständigen Auflösung. Dann werden beide Lösungen vermengt. Weiter wird analog Beispiel 1 verfahren.

Beispiel 17

Verfahren wird wie im Beispiel 13. Aber verwendet wird eine Phosphat-Zitrat-Pufferlösung, die folgendermaßen zubereitet wird: In einem Reaktor mit 1,8 Liter Wasser gibt man bei laufendem Rührer 71,7 Gramm Zitronensäure-Monohydrat. In einen zweiten Reaktor mit 8,25 Liter Wasser gibt man ebenfalls bei laufendem Rührer 224,5 Gramm Natriumhydrogenorthosphosphat. Nach Auflösung der Salze werden beide Lösungen vermengt. Dadurch gewinnt man eine Pufferlösung mit $pH = 6,5$. Weiter wird wie im Beispiel 13 verfahren.

Beispiel 18

Verfahren wird wie im Beispiel 14, doch für die Gewinnung einer Phosphat-Zitrat-Pufferlösung mit $pH = 7$ gibt man in einen Reaktor mit 1,8 Liter Wasser unter Rühren 38,1 Gramm Zitronensäure-Monohydrat. In einen zweiten Reaktor mit 8,25 Liter Wasser gibt man unter Rühren 290,5 Gramm Natriumhydrogenorthosphosphat. Nach Auflösung der Salze werden beide Lösungen vermengt. Weiter wird wie im Beispiel 14 verfahren.

Beispiel 19

Der Reaktor wird mit 50 Liter 3M Salzsäure und einem Kilogramm gestricktem Trikotagegewebe aus Polykaproamidfasern gefüllt. Der Stoff wird bei einer Temperatur von 60°C vier Stunden darin belassen. Nach Beendigung der Hydrolyse wird die Salzsäure abgekühlt und dekantiert. Der gestrickte Trikotagestoff wird im Wasser neutral gespült. Dann füllt man den Reaktor mit

40 Liter fünfprozentigem wäßrigem Glutaraldehyd. Darein gibt man ein Kilogramm des hydrolysierten Gewebes, erhöht die Temperatur auf 50°C und beläßt den Stoff vier Stunden darin. Dann wird die Lösung abgekühlt und dekantiert. Der Stoff wird mit Wasser solange gespült, bis der Glutaraldehydgeruch nicht mehr wahrnehmbar ist. Der Prozeß der Aktivierung des Gewebes ist beendet.

Infolge der Aktivierung bilden sich im gestrickten Trikotagegewebe reaktionsfähige Funktionalgruppen, in diesem Fall Aldehydgruppen mit einem Gehalt von 0,0625 mg-eq pro Gramm des Textilgewebes.

Die Phosphatpufferlösung wird wie im Beispiel 1 zubereitet. In diese Lösung mit pH = 7,5 gibt man 0,66 Gramm Ferment, in diesem Fall Terrilytin, und rührt das Gemisch zehn bis 20 Minuten bis zur vollständigen Auflösung des Ferments.

In die auf diese Weise hergestellte Terrilytinlösung im Phosphatpuffer (6,6 Liter) mit einer Fermentkonzentration von 0,01 % gibt man ein Kilogramm des aktivierten Polykaproamid-Trikotagestoffs und beläßt ihn bei Raumtemperatur neun Stunden darin. Dabei wird das Ferment durch kovalente chemische Verbindungen immobilisiert. Dann wird das Gewebe mit physiologischer Lösung und mit Wasser gespült, bis im Spülwasser kein Ferment (Eiweiß) mehr ist. Dessen Menge kann mit allen bekannten Verfahren kontrolliert werden.

Dann wird das Gewebe ausgepreßt und 24 Stunden an der Luft getrocknet. Auf diese Weise gewinnt man ein Material, in diesem Fall ein gestricktes Polykaproamid-Trikotagegewebe, das biologisch aktiv ist und eine prolongierte Wirkung hat.

Das Material enthält 0,02 % immobilisiertes Terrilytin (0,2 Milligramm Ferment pro Gramm der Trägersubstanz).

Dem getrockneten Material werden medizinische Formen gegeben, zum Beispiel Servietten erforderlicher Größe. Dann wird es in Polyäthylen-Doppeltüten verpackt und in bekannten Verfahren mit Gamma-Strahlen (bis 25 kGy) sterilisiert.

Beispiel 20

Man bereitet das aktivierte Polykaproamid-Trikotagegewebe wie im Beispiel 19. Dabei wird aber zehnprozentiger Glutaraldehyd verwendet. Der Gehalt an Aldehydgruppen im Gewebe nach der Aktivierung beträgt 0,156 mg-eq pro Gramm des Gewebes. Ein Kilogramm aktiviertes Gewebe gibt man in einen Reaktor mit 6,6 Liter 0,03prozentiger Terrilytinlösung im Phosphatpuffer mit pH = 7,5 und beläßt es dort bei Raumtemperatur acht Stunden. Weiter wird der Stoff wie im Beispiel 19 bearbeitet. Das gewonnene biologisch aktive Material enthält 0,6 Milligramm Terrilytin pro Gramm des Gewebes, d. h. 0,06 % der Masse des Gewebes. Weiter wie im Beispiel 19.

Beispiel 21

Man bereitet aktiviertes Polykaproamid-Trikotagestoff wie im Beispiel 19 zu, verwendet aber 15prozentigen Glutaraldehyd. Der Gehalt an Aldehydgruppen im Gewebe nach der Aktivierung beträgt 0,26 Äquivalenz-Milligramm pro Gramm des Gewebes. Ein Kilogramm aktiviertes Gewebe wird mit 6,6 Liter einprozentiger Terrilytinlösung im Phosphatpuffer mit pH = 7,5 übergossen und bei Raumtemperatur zehn Stunden darin belassen. Weiter wird wie im Beispiel 19 gearbeitet. Das gewonnene Material enthält zwei Milligramm Terrilytin pro Gramm des Trägers, d. h. 0,2 % des Ferments der Masse des Gewebes.

Beispiel 22

Analog Beispiel 19, aber als Ferment wird Trypsin verwendet. Das gewonnene Material enthält 0,02 % des auf dem Textilträger, in diesem Fall auf gestricktem Polykaproamid-Trikotagegewebe, immobilisierten Trypsins.

Beispiel 23

Analog Beispiel 20, aber als Ferment wird Trypsin verwendet. Ein Kilogramm aktiviertes Trikotage-Polykaproamidgewebe wird mit 6,6 Liter 0,03prozentiger Trypsinlösung im Phosphatpuffer übergossen und bei Raumtemperatur neun Stunden darin belassen. Weiter wie im Beispiel 20.

Das gewonnene Material enthält 0,06 % Trypsin gerechnet auf die Masse des gestrickten Trikotage-Polykaproamidgewebes.

Beispiel 24

Analog Beispiel 21, aber immobilisiert wird in 0,15prozentiger Trypsinlösung in Phosphatpuffer. Das gewonnene Material enthält 0,3 % Trypsin der Masse des Gewebes.

Beispiel 25

Polykaproamid-Trikotagegewebe wird im Reaktor in Dimethylsulfat im Flottenverhältnis 10 bei Raumtemperatur zehn Stunden belassen. Das überflüssige Dimethylsulfat wird abgegossen. Der Stoff wird einmal mit Äthylalkohol im Flottenverhältnis 20 und bei vier Grad Celsius, dann dreimal mit dem Phosphatpuffer von pH = 7,5 bei vier Grad Celsius gespült. Das auf diese Weise bearbeitete Gewebe hat reaktionsfähige Imidoäthergruppen.

Die Immobilisierung des Ferments, in diesem Fall des Trypsins, erfolgt im Flottenverhältnis 10 aus einer Fermentlösung im Phosphatpuffer mit einer Konzentration von 0,04 %. Der Prozeß vollzieht sich bei Raumtemperatur und dauert 16 Stunden.

Darauf wird der Stoff mit physiologischer Natriumchloridlösung und mit Wasser solange gespült, bis im Wasser kein Ferment mehr ist. Dessen Menge wird in bekannten Verfahren kontrolliert.

Dann wird der Stoff ausgepreßt und 24 Stunden an der Luft getrocknet. Dadurch wird biologisch aktives Material (in diesem Fall gestricktes Polykaproamid-Trikotagegewebe) gewonnen, das prolongierte medizinische Wirkung aufweist. Das Material enthält 0,2 % immobilisiertes Trypsin, d. h. zwei Milligramm pro Gramm der Trägersubstanz.

Beispiel 26

Analog Beispiel 25, aber das Ferment, in diesem Fall Trypsin, wird in einer 0,008prozentigen Trypsinlösung im Phosphatpuffer im Flottenverhältnis 10 zwölf Stunden immobilisiert. Dabei wird Material mit einem 0,04prozentigen Gehalt an immobilisiertem Trypsin (0,4 Milligramm pro Gramm des Trägers) gewonnen.

Beispiel 27

Analog Beispiel 25, aber das Trypsin wird in einer 0,024prozentigen Trypsinlösung im Phosphatpuffer im Flottenverhältnis 10 zehn Stunden immobilisiert. Das Material enthält 0,12% Trypsin, d. h. 1,2 Milligramm Trypsin pro Gramm der Trägersubstanz.

Beispiel 28

Analog Beispiel 19, aber als Ferment wird Lysozym verwendet. Das Material enthält 0,02% Lysozym.

Beispiel 29

Analog Beispiel 20, aber als Ferment wird Lysozym verwendet. Das Material enthält 0,06% Lysozym.

Beispiel 30

Analog Beispiel 21, aber als Ferment wird Lysozym verwendet. Das Material enthält 0,2% Lysozym.

Beispiel 31

Analog Beispiel 19, aber als Ferment wird Protosubtilin verwendet. Das Material enthält 0,02% Protosubtilin.

Beispiel 32

Ähnlich wie im Beispiel 20, aber als Ferment wird Protosubtylin verwendet. Das Material enthält 0,06% Protosubtilin.

Beispiel 33

Analog Beispiel 21, aber als Ferment wird Protosubtilin verwendet. Das Material enthält 0,2% Protosubtilin.

Beispiel 34

Das biologisch aktive sterile Material, das nach Beispiel 1 gewonnen wurde, ist ein gewebter medizinischer Baumwollmull mit dem auf ihm immobilisierten und mit ihm kovalent verbundenen Hygrolytin. Das Material enthält 0,2 Milligramm Hygrolytin pro Gramm des gewebten Baumwollmulls.

Das Material, in Form von medizinischen Servietten kann für die Behandlung von Abszessen, Phlegmonen und postoperativen Komplikationen chirurgischer Nähten verwendet werden.

Bei Anwendung dieses biologisch aktiven Materials wird eine längere medizinische Wirkung des Ferments – bis 48 und sogar 96 Stunden – gesichert, während das native Ferment, das für die Behandlung derselben Erkrankung verwendet wird, höchstens eine Stunde lebt. Bei der Behandlung mit diesem biologisch aktiven Material erfolgt die vollständige Heilung der Wunde in 16 Tagen. In einzelnen Fällen verwiesen die Kranken in den ersten Stunden nach dem Anlegen der Binde auf leichtes Brennen und Reizen der Wunde. Allergische Reaktionen hat es nicht gegeben.

Die kovalente Natur der Verbindung zwischen dem Träger und dem Ferment des beanspruchten biologisch aktiven Materials wird anhand der Aufrechterhaltung fermentativer Aktivität nach der Bearbeitung des Materials mit Salzlösungen, so mit Natriumchlorid, oder mit Pufferlösungen, so mit Phosphatpuffer, nachgewiesen. Die physikalisch-adsorbierten Eiweiße (Fermente) werden in diesem Fall von der Trägeroberfläche aus angelegt.

Das Material behält seine medizinischen Eigenschaften fünf Jahre (unter normalen Lagerbedingungen).

Beispiel 35

Das biologisch aktive Material, das nach Beispiel 1 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1, enthält aber 1,25 Milligramm Hygrolytin pro Gramm des gewebten Baumwollmulls. Bei der medizinischen Anwendung dieses Mulls mit dem immobilisierten Hygrolytin, das mit ihm kovalent verbunden ist, beträgt die Dauer der Heilwirkung 48 bis 96 Stunden. Das native Ferment ist dagegen nur eine Stunde wirksam.

Bei der Behandlung mit diesem biologisch aktiven Material tritt die vollständige Heilung der Wunde in 14 Tagen ein. Die anderen Ergebnisse sind analog Beispiel 34.

Beispiel 36

Das biologisch aktive Material, das wie im Beispiel 1 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1, enthält aber 0,5 Milligramm Hygrolytin pro Gramm des gewebten Baumwollmulls. Bei der Behandlung mit diesem biologisch aktiven Material tritt die vollständige Heilung der Wunde in 13 Tagen ein. Die anderen Ergebnisse sind wie im Beispiel 34.

Beispiel 37

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 1 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1, enthält aber gestrickten medizinischen Baumwollmull als Textilträger. Die Ergebnisse der Behandlung sind wie im Beispiel 34.

Beispiel 38

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 1 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1, enthält aber nichtgewebte Baumwollfasern als Textilträger. Die Ergebnisse der Behandlung sind wie im Beispiel 34.

Beispiel 39

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 1 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1, enthält aber gewebtes Leinen als Textilträger. Die Ergebnisse der Behandlung sind wie im Beispiel 34.

Beispiel 40

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 1 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1, enthält aber Naturseide als Textilträger. Die Ergebnisse der Behandlung sind wie im Beispiel 34.

Beispiel 41

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 19 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 19, enthält aber gestrickten Polykaproamidstoff als Textilträger.
Die Ergebnisse der Behandlung sind wie im Beispiel 34.

Beispiel 42

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 19 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 19, enthält aber gestrickten Polyurethanstoff als Textilträger.
Die Ergebnisse der Behandlung sind wie im Beispiel 34.

Beispiel 43

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 1 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1, enthält aber gestricktes Viskosegewebe als Textilträger.
Die Ergebnisse der Behandlung sind wie im Beispiel 34.

Beispiel 44

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 1 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1, enthält aber sek-Azetatzellulosegewebe als Textilträger.
Die Ergebnisse der Behandlung sind wie im Beispiel 34.

Beispiel 45

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 21 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 21, enthält aber zwei Milligramm Lysozym pro Gramm des Textilträgers. Das Material mit dem immobilisierten Lysozym, das mit ihm kovalent verbunden ist, hat eine prolongierte medizinische Wirkung von 48 bis 96 Stunden im Vergleich zur einstündigen Dauer der Behandlung mit nativem Ferment. Bei der Behandlung mit diesem biologisch aktiven Material tritt die vollständige Heilung der Wunde in 14 Tagen ein.
Die Behandlung eitriger Wunden in der Phase der Hydratation mit dem Textilmaterial, das immobilisiertes Lysozym enthält, trägt zur schnelleren Beseitigung der Wundinfektion, zu schnellerer Kupierung der alternativen eitrigen Entzündung, zur Reinigung der Wunden von eitrig-nekrotischen Massen, zur Stimulierung der Synthese von Glykogen und Nukleinsäuren (DNS und RNS) in den Zellen der Wunde, zur aktiven Proliferation der Bindegewebszellen (Fibroblaste), zur Aktivierung der Kollagenase sowie zur schnelleren Kontraktion und Epithelisat der Wunde bei.

Beispiel 46

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 1 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 5, enthält aber 0,2 Milligramm Kollagenase pro Gramm Textilträger.
Bei der Behandlung mit diesem Material tritt die vollständige Heilung der Wunde in 15 Tagen ein. Die anderen Ergebnisse der Behandlung sind wie in den Beispielen 34 und 35.

Beispiel 47

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 15 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1.
Das Material, das als Scharpie mit 1,0-Millimeter-Fasern geformt wird, eignet sich für die Behandlung tiefer eitriger Stichwunden und Entzündungen im Mastdarm.
Bei der Behandlung mit diesem Material tritt die vollständige Heilung der Wunde in 16 Tagen ein.

Beispiel 48

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 15 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1.
Das Material, das als Scharpie mit 8,0-Millimeter-Fasern hergestellt ist, eignet sich für die effektivere Behandlung von Infektionsherden in Zähnen (chronische granulierende Periodontitis).
Das als Scharpie geformte Material wirkt antiexsudativ und fördert den Abfluß des Exsudats über den Wurzelkanal (dieser kann sogar gewunden und schmal, muß aber unbedingt durchgängig sein).

Beispiel 49

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 15 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1.
Das Material, das als Scharpie mit 15-Millimeter-Fasern hergestellt ist, eignet sich für die Behandlung von Entzündungsprozessen im Mastdarm.
Der Heileffekt tritt in 15,5 Tagen ein.

Beispiel 50

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 15 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1.
Das Material, das als Pulver hergestellt wird, dessen Teilchen eine Größe von 0,001 Millimeter haben, eignet sich für die Behandlung von postoperativen Nahtkomplifikationen.
Bei der Anwendung dieses Pulvers, das biologisch, darunter auch fermentativ, aktiv ist, tritt die vollständige Heilung der Naht in 16 Tagen ein.

Beispiel 51

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 15 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1.
Das Material, das als Pulver hergestellt wird, dessen Teilchen eine Größe von 0,5 Millimeter haben, wird für die Behandlung eitrig-nekrotischer Prozesse mit komplizierter Lokalisation sowie schwerzugänglicher Höhlungen verwendet.
Der Heileffekt tritt in 16 Tagen ein.

Beispiel 52

Das biologisch aktive Material, das analog Beispiel 15 gewonnen wurde, hat eine Zusammensetzung wie im Beispiel 1. Das Material, das als Pulver hergestellt wird, dessen Teilchen eine Größe von 1,0 Millimeter haben, wird für die Behandlung von Phlegmonen verwendet. Der Heileffekt tritt in 15,5 Tagen ein.

Beispiel 53

Ein Verbandmittel, das einen Dreischicht-Verband und ein Element zum Anheften (Klebestreifen) darstellt. Der Verband setzt sich aus einer Schutzschicht, einer Absorptionsschicht und einer Wundkontaktschicht zusammen. Die letztere wird aus dem biologisch aktiven Material wie im Beispiel 21 angefertigt.

Dieses Verbandmittel wurde als erste Hilfe bei einem Trauma weicher Gesäßteile mit einer Größe von 6×4 und einer Tiefe von vier Zentimetern verwendet. Bei Einlieferung des Kranken zwölf Stunden nach dem Trauma in die Klinik stellte man das Ausbleiben des Ödems und der Perifokalentzündungen fest. Die Innenoberfläche der Wunde war sauber, das Gewebe lebensfähig. Die vollständige Heilung der Wunde trat nach der chirurgischen Behandlung in 13 Tagen ein.

Beispiel 54

Ein Verbandmittel, das eine dreischichtige Binde mit einem Festigungselement (z. B. Klebestreifen). Der Verband enthält, nacheinander, die Schutzschicht, die Absorptionsschicht und Wundkontaktschicht, wobei die letztgenannte Wundkontaktschicht aus einem biologisch aktiven Stoff nach Beispiel 21 und die Absorptionsschicht aus einem biologisch aktiven Stoff nach Beispiel 30 gefertigt sind.

Das Verbandmittel wurde als verärztliches Remedium gegen den Traumatismus weicher Beingewebe (Länge $\times$ Weite $\times$ Tiefe = $4 \times 3 \times 2$ cm) verwendet. Bei der Einlieferung des Kranken 8 Stunden nach der Beschädigung in die Klinik wurden weder Ödema noch perifokale Entzündung festgestellt, die innere Wundoberfläche war gereinigt und die Gewebe lebensfähig. Nach chirurgischer Wundversorgung tritt völlige Wundheilung mit der Anwendung dieses Verbands nach 11 Tagen ein.

Beispiel 55

Ein Verbandmittel, das eine dreischichtige Binde mit einem Festigungselement, wobei das letztgenannte Element eine Klebestreife (ein Heftpflaster) darstellt. Der Verband enthält aneinanderliegende Schutzschicht, Absorptionsschicht und Wundkontaktschicht, die Wundkontaktschicht aus einem biologisch aktiven Stoff nach Beispiel 21, und die Absorptionsschicht aus einem biologisch aktiven Stoff nach Beispiel in Form von Scharpie mit Faserlänge von 10 cm gefertigt sind.

Das Verbandmittel wurde für primäre Wundversorgung bei dem Traumatismus von weichen Gesäßteilen (geschädigte Zone $5 \times 2 \times 3$ cm).

Bei Einlieferung des Kranken in die Klinik 10 Stunden nach dem Trauma wurde weder Ödema noch Entzündung festgestellt. Nach chirurgischer Wundversorgung tritt völlige Wundheilung mit der Anwendung dieses Verbandes nach 11,5 Tagen ein.