



(12) **Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **232 819 A5**

4(51) **A 61 K 33/00**
A 61 K 47/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

21) AP A 61 K / 276 046 5
31) P3416777.3
P3435113.2

(22) 06.05.85
(32) 07.05.84
25.09.84

(44) 12.02.86
(33) DE

71) siehe (73)
72) Niedner, Roland, Dr.; Marmé, Dieter, Prof. Dr.; Schöpf, Erwin, Prof. Dr., DE
73) Gödecke AG, 1000 Berlin (West) 10, WB

54) Pharmazeutische topische Zubereitungen, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation

57) Es werden pharmazeutische topische Zubereitungen beschrieben, welche einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff enthalten und die dadurch gekennzeichnet sind, daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und entweder aus

- i) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} und K^+ Salze im $\text{Ca}^{2+}:\text{K}^+$ Molverhältnis von 1:3 bis 4:1 oder
 - ii) aus einem Ca^{2+} -Ionophor in einer Konzentration von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1–50 mM oder
 - iii) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-9} in Gegenwart von K^+ -Ionen in einer Konzentration von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M und Ca^{++} in einer Konzentration von 10^{-3} M bis 3×10^{-2} M
- besteht. Die neuen Zubereitungen fördern überraschend die Wundgranulation und Epithelisation. Weiterhin werden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen beschrieben.

ISSN 0433-6461

7 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen topischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, enthaltend einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff, **dadurch gekennzeichnet** daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und entweder aus
 - a) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gew.-% eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} und K^{+} Salze im $\text{Ca}^{2+}:\text{K}^{+}$ Molverhältnis von 1:3 bis 4:1 oder
 - b) aus einem Ca^{2+} -Ionophor in einer Konzentration von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1–50 mM, oder
 - c) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-9} in Gegenwart von K^{+} -Ionen in einer Konzentration von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M und Ca^{++} in einer Konzentration von 10^{-3} M bis 3×10^{-2} M besteht.
2. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger überwiegend aus Wasser besteht.
3. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß Punkt 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger in Form eines wasserhaltigen Gels vorliegt.
4. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Träger ein Trockengel dient.
5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach Punkt 1 a) **dadurch gekennzeichnet**, daß diese bezogen auf das enthaltene Wasser 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^{+} -Ionen enthält.
6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß Punkt 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß diese etwa 30 mM Ca^{2+} -Ionen und etwa 40 mM K^{+} -Ionen enthält.

Hierzu 2 Seiten Tabellen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Von *in vitro* Untersuchungen an Zellkulturen ist bekannt, daß Ca^{2+} -Ionen einen Einfluß auf die Zellteilung ausüben. (Proc. Nat. Acad. Sci. 70, S. 675–679). Weiterhin ist es bekannt, daß die Depolarisation des Membranpotentials durch Erhöhung der extrazellulären K^{+} -Konzentration erreicht werden kann. Über die Einflüsse dieser Effekte auf die Wundgranulation und Epithelisation ist jedoch bisher nichts bekannt. Umfangreiche Untersuchungen haben aber ergeben, daß weder die bei Zellkulturen als für das Wachstum optimal gefundenen Ca^{2+} -Konzentrationen noch höhere Ca^{2+} -Konzentrationen einen fördernden oder hemmenden Einfluß auf die Wundheilung haben.

Auch die Zugabe von physiologischen Kaliummengen im extrazellulären Bereich führt zu keiner Förderung der Wundheilung, selbst wenn man gleichzeitig für eine optimale extrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration sorgt.

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, die Wundheilung zu verbessern.

Wesen der Erfindung

Es wurde nun zunächst überraschend gefunden, daß Ca^{2+} - und K^{+} -Ionen gemeinsam in ganz bestimmten Konzentrationsverhältnissen eine unerwartet gute und bei idealen Molverhältnissen sogar eine sehr starke Wirkung auf die Wundgranulation und Epithelisation ausüben und daher in Kombination ein wertvolles Mittel zur Förderung der Wundheilung darstellen.

Die erfindungsgemäßen Konzentrationsverhältnisse lassen sich erzielen, wenn man dafür sorgt, daß die Wundoberfläche unmittelbar mit einem wasserhaltigen Elektrolyten in Verbindung gebracht wird, der bezogen auf das in diesem Elektrolyten enthaltene Wasser 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^{+} -Ionen enthält.

Der Elektrolyt selbst kann aus Wundsekret und/oder einer zusätzlich auf die Wunde applizieren wäßrigen Zubereitung bestehen.

Im ersteren Fall werden physiologisch verträgliche ionisierbare Ca- und K-Salze zusammen mit einem festen Träger im Molverhältnis 1:3 bis 4:1 in einer solchen Menge auf die Wunde gebracht, daß die Ca- und K-Salze im Wundsekret Lösungen im oben angegebenen Konzentrationsbereich bilden. Da jedoch die Menge des abgegebenen Wundsekrets schwankt und nur ungenau geschätzt werden kann, ist mit Trockengelen, Pudern, Ionenaustauschern, Vliesen, imprägnierten Verbandmaterialien, Polysacchariden oder ähnlichen trockenen Zubereitungen nicht immer sichergestellt, daß der erfindungsgemäße Konzentrationsbereich erzielt und über eine längere Zeit aufrechterhalten werden kann.

Günstiger sind daher solche Zubereitungen, die zwar in trockener Form hergestellt werden und teilweise auch in dieser Form in den Handel kommen, und die dazu bestimmt sind, vor der Anwendung mit einer relativ genau bestimmten Menge Wasser versetzt zu werden. Diese werden erst nach Aufnahme dieser Wassermenge und erfolgter Dissoziation der Ca^{2+} - und K^{+} -Salze auf die Wunde gebracht. Hierzu gehören z. B. Trockengele gemäß DE-OS 2849570.

Auch Mischformen, bei denen trockene Träger von vornherein mit Wasser angefeuchtet sind, das Ca^{2+} - und K^{+} -Ionen im gewünschten Verhältnis gelöst enthält, sind denkbar. Zu diesen Formen gehören beispielsweise Ionenaustauscher, zur Gelchromatographie geeignete Gele (Molekularsiebe) oder einfache feste, z. B. textile Wundauflagen, die angefeuchtet und anschließend steril eingesiegelt werden.

Die zuletzt genannten Zubereitungen sind an sich bereits typische wäßrige Zubereitungen. Hierunter versteht man Zubereitungen bei denen vor allem Wasser als Träger fungiert und Ca^{2+} -Ionen sowie K^{+} -Ionen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen in einer Konzentration von 20 bis 100 mM bzw. 25 bis 60 mM enthält. Der bevorzugte Bereich liegt hier bei 25 bis 35 mM Ca^{2+} -Ionen und 35 bis 45 mM K^{+} -Ionen. Ganz besonders bevorzugt ist das Verhältnis von 30 mM Ca^{2+} -Ionen und 40 mM K^{+} -Ionen.

Als wäßrige Zubereitungen kommen alle pharmazeutischen Zubereitungen in Frage, die einen Wassergehalt aufweisen, der die Einstellung der erfindungsgemäßen molaren Ionenkonzentrationen erlaubt. Neben einfachen wäßrigen Lösungen, Lotionen oder Öl in Wasser Emulsionen gehören hierzu auch visköse Lösungen, dispergierte Systeme oder Schäume.

Die oben erwähnten gelartigen Zubereitungen, wie z. B. Polyacrylamid/Agar-Gele sind besonders wundverträglich und daher bevorzugt.

für die obengenannten Zubereitungen ist ein Verfahren zur Herstellung bevorzugt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einem wäßrigen pharmazeutischen Träger als Wirkstoff in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser, bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 (mMol) Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 (mMol) K^{+} -Ionen, Ca^{2+} - und K^{+} -Ionen bildende pharmakologisch verträgliche Salze zuzufügt und diese Ionen in der wäßrigen Phase gleichmäßig verteilt.

Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen vor allem Chloride und Phosphate in Frage, es können jedoch auch andere anorganische oder organische Salze, wie z. B. Citrate, Maleate, Succinate oder ähnliche Salze verwendet werden, sofern sie gewebeverträglich und dissoziierbar sind.

Im Falle wäßriger Zubereitungen ist es günstig, die wäßrige Phase isoton einzustellen. Dies kann, zwecks Vermeidung von Fremdionen vorzugsweise mittels Glucose erfolgen. Die Effekte von kationischen Elektrolyten, die neben Ca^{2+} und K^{+} zugegeben werden, sind noch nicht erforscht. In vielen Fällen ist es auch günstig, der wäßrigen Phase Tenside zuzufügen, die die Lautpermeabilität für Elektrolyte steigern.

Da die Wirksamkeit der obengenannten Zubereitungen allein auf dem beanspruchten Ionenverhältnis von Ca^{2+} - und K^{+} -Ionen im extrazellulären Raum beruht, sind selbstverständlich auch solche Zubereitungen voll wirksam, welche die genannten Ionen, als alleinigen Wirkstoff enthalten. In manchen Fällen jedoch ist die Zugabe weiterer Wirkstoffe erwünscht wie z. B. antibiotisch oder ungünstig wirkende Mittel oder Oberflächenanästhetika.

Bei den Untersuchungen zum Mechanismus der beschriebenen Zubereitungen wurde weiterhin gefunden, daß der positive Effekt auf die Förderung der Wundgranulation und Epithelisation nicht nur bei der Anwesenheit von Ca^{2+} - und K^{+} -Ionen, sondern immer dann auftritt, wenn man die **Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und somit Ca^{2+} -Ionen in die Zelle einströmen können**. Dies kann aber nicht nur, wie oben beschrieben, dadurch erreicht werden, daß man in einem

pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen 0,2 bis 10 Gew.-% eines Wirkstoffgemisches, bestehend aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren Ca^{2+} - und K^{+} -Salzen im Ca^{2+} : K^{+} -Molverhältnis von 1:3 bis 4:1 gleichmäßig verteilt, und damit K^{+} -Ionen zum Öffnen der sogenannten Calcium-Kanäle in der Plasmamembran benutzt, sondern auch dadurch, daß man anstelle des beschriebenen Wirkstoffgemisches entweder ein **Ca^{2+} -lonophor** in einer Konzentration von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1–50 mM, oder einen **Calcium-Agonisten** in einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-9} M in Gegenwart von K^{+} -Ionen in einer Konzentration von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M und Ca^{++} in einer Konzentration von 10^{-3} M bis 3×10^{-2} M in einem pharmakologisch verträglichen Träger gleichmäßig verteilt und die erhaltene Zubereitung als Wundheilungsmittel anwendet.

Ca^{2+} -lonophore sind Verbindungen, die die Plasmamembran selektiv für Calcium permeabilisieren.

Ein solches lonophor ist zum Beispiel das zunächst unter der Bezeichnung A23187 bekannt gewordene Antibioticum 6S [6 α 2S*, 3S*), 8 β (R*), 9 β , 11 α]-5-Methylamino-2-[3,9,11-trimethyl-8-[1-methyl-2-oxo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-ethyl]-1,7-dioxaspiro[5,5]undec-2-yl]methyl]-4-benzoxazol-carbonsäure. [Hoechst Doc. No. 8154-1082]

In Kombination mit Calcium wirkt A23187 erfindungsgemäß in einer Konzentration von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M wobei die Calciumsalze im extrazellulären Raum nur in einer Konzentration von 0,1 bis 50 mM vorhanden sein müssen, um einen ausreichenden Ca^{2+} -Zufluß in die Zelle sicherzustellen.

Da es sich mithin prinzipiell um die Calciumversorgung der Zelle durch die Plasmamembran handelt, kann der erfindungsgemäße Effekt der rascheren Wundheilung ebenso durch alle anderen Ca-lonophore erreicht werden.

Desgleichen wirken Ca-Agonisten, da auch sie die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöhen. Durch sie werden bei Anwesenheit von Kalium die Calcium-Kanäle geöffnet. Bei der erfindungsgemäßen Anwendung von Ca-Agonisten braucht aber nur sehr wenig Kalium appliziert werden, so daß, besonders bei großflächigen Wunden der Kaliumhaushalt nicht gestört wird. Dies ist eine Verbesserung gegenüber der Anwendung der reinen Ca^{++} - und K^{+} -Ionen, wie sie oben beschrieben ist.

Der wirksamste Konzentrationsbereich der Calcium-Agonisten beträgt 10^{-5} bis 10^{-9} M. Die benötigte Kalium-Konzentration liegt im Bereich von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M. Die Calcium-Konzentration sollte zwischen 10^{-3} M und 3×10^{-2} M liegen.

Ein solcher Calcium-Agonist ist zum Beispiel die Substanz Bay K8644, von der es bereits bekannt ist, daß sie den Calcium-Zustrom in die Zelle stimuliert [Vgl. z. B. Arzneimittelforschung/Drug. Res. 33 (II) Nr. 9 (1983) sowie Biochem. and Biophys. Research Communic. (1984) 118, No. 3, S. 842–847].

Es ist als äußerst überraschend zu bezeichnen, daß **innerhalb der Zelle** Calcium ein wesentlicher Faktor der Wundgranulation ist. Die Calciumkonzentration im Extrazellulärraum hat nämlich ohne die erfindungsgemäßen Mittel zur Permeabilitätssteigerung keinerlei Auswirkungen auf die Wundheilung. Weder Entzug von Calcium durch Zugabe eines Calcium-Chelators wie Ethylenglycol-bis (β -amino-ethyl)-N,N,N',N'-tetraessigsäure (EGTA) noch eine Erhöhung der Calciumkonzentration um das Zwanzigfache der physiologischen Konzentration im Extrazellulärraum führt zu einer Änderung der Wundgranulation. Daraus konnte der Fachmann nur schließen, daß Calciumionen an der Wundgranulation nicht nennenswert beteiligt sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine pharmazeutische topische Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, enthaltend einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff, die dadurch gekennzeichnet ist, daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und entweder aus

- bezo-gen auf den Träger 0,2 bis 10 Gew.-% eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} - und K^{+} -Salze im Ca^{2+} : K^{+} -Molverhältnis von 1:3 bis 4:1 oder
- aus einem Ca^{2+} -lonophor in einer Konzentration von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1–50 mM, oder
- aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-9} M in Gegenwart von K^{+} -Ionen in einer Konzentration von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M und Ca^{++} in einer Konzentration von 10^{-3} M bis 3×10^{-2} M

besteht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer topischen pharmazeutischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen einen Wirkstoff a), b) oder c) gleichmäßig verteilt, sowie die Verwendung der bezeichneten pharmazeutischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation.

Die Figuren sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern:

Aus Figur 1 ist ersichtlich, daß die Bildung von Granulationsgewebe im wesentlichen unabhängig ist von der extrazellulären Calcium-Konzentration.

Aus Figur 2 geht hervor, daß der permeabilitätssteigernde Wirkstoff A23187 bei Anwesenheit von Ca^{2+} -Ionen im Extrazellulärraum die Wundgranulation bei einer Konzentration zwischen 10^{-7} und $3 \times 10^{-6} \text{ M}$, insbesondere bei der Konzentration $3 \times 10^{-6} \text{ M}$ gegenüber der Vergleichsprobe 5 deutlich steigert. Vermindert man die Ca^{2+} -Konzentration in der Zelle durch Ca^{2+} -Entzug mittels EGTA im Extrazellulärraum und Anwendung von A23187 als permeabilitätssteigerndes Mittel, so nimmt die Granulation deutlich ab. Dieser Versuch zeigt, daß die Bildung von Granulationsgewebe, eine Voraussetzung der Wundheilung, vom Ca^{2+} -Gehalt der Zellen stark abhängig ist und daß die Granulation erheblich gesteigert werden kann, wenn man mit den erfindungsgemäßen permeabilitätssteigernden Mitteln den Ca^{2+} -Gehalt der Zelle erhöht.

Die den Figuren 1 und 2 zugrundeliegenden Versuche wurden wie folgt durchgeführt:

Es wurde die Rückenhaut von Meerschweinchen bis auf die Faszie durchtrennt. In die Wunde wurde ein Teflonring mit einem Durchmesser von 21 mm eingenäht. Hierdurch sollte der epitheliale Wundverschluß verhindert werden. Auf die Faszie der Rückenmuskulatur, die zum Zeitpunkt der Operation frei von Granulationsgewebe war, wurde während 3 Tagen, ein wäßriges Polyacrylamid-Agargel, enthaltend die Wirkstoffe in der angegebenen Konzentration aufgetragen. Nach 3 Tagen wenn das Optimum der Granulation erreicht war, wurde mit einem scharfen Löffel das gesamte Granulationsgewebe entnommen, gewogen und histologisch aufgearbeitet. Beim Verfahren a) ausgeführt mit einer Konzentration von 30 mM Ca^{2+} -Ionen und 40 mM K^{+} -Ionen, wobei das Gel aus Gründen der Isotonie mit 0,9 Gew.-% NaCl versetzt war, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Menge des Granulationsgewebes bis zu etwa 180 %. Die histologischen Kontrollen ergaben eine echte Zellvermehrung, nicht etwa nur eine Volumenzunahme der Zellen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

Isotonische Lösung

In einem 100 ml Meßkolben werden 80 ml gereinigtes Wasser vorgelegt. Unter Rühren mit einem Magnetrührer werden dann 20 mg Benzalkoniumchlorid zugegeben und gelöst. Anschließend gibt man nacheinander 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid (beide Salze gem. Ph. Eur. I.) und 2,62 g Glucose-Monohydrat (Ph. Eur. II). Der Kolben wird im Wasserbad auf 20°C temperiert und abschließend mit gereinigtem ebenfalls 20°C warmem Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt. Die Lösung wird dann über ein Membranfilter von 0,2 µm Porenweite steriltfiltriert und steril abgefüllt.

[0,29822 g KCl ~ 40 mMol K^{+}

0,44106 g CaCl_2 ~ 30 mMol Ca^{2+}]

Beispiel 2

Öl-in-Wasser-Emulsion

In einem ersten Ansatz werden 7 g einer Mischung bestehend aus gesättigten Fettsäuren, Fettalkoholen, Wollwachs, Mineralölen und nichtionogenen Emulgatoren zusammen mit 2,5 g Polyethylenglykol-Glycerolfettsäureester, 3 g Monoglyceriden der Stearin- und Palmitinsäure, 0,3 g Cetylalkohol und 3,0 g Isopropylpalmitat durch Erwärmen auf 70°C im Wasserbad homogen geschmolzen.

In einem zweiten Ansatz werden 80 g gereinigtes Wasser unter Rühren mit 3 g Propylenglykol gemischt und auf 70°C erwärmt. Das so erhaltene Gemisch wird dann mit 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid und 0,2 g eines Konservierungsmittels versetzt. Die erhaltene klare Lösung wird unter Rühren bei 70°C in den ersten Ansatz einemulgiert. Die so erhaltene Emulsion wird auf 40°C abgekühlt und der durch Verdunstung erlittene Wasserverlust ergänzt. Die auf 30°C abgekühlte Emulsion wird dann abgefüllt.

Beispiel 3

Transparentes Flüssigkeitsverbandmaterial (Gelplatte)

Ansatz A:

3,5 g Acrylamid und 0,091 g Bisacrylamid werden in 100 ml gereinigtem Wasser gelöst. Die Lösung wird dann auf 60°C temperiert.

Ansatz B:

0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid werden in 100 ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,2 g Konservierungsmittel versetzt. Nach Zugabe von 2 g Agar (ÖAB9) wird die Lösung unter Rühren mit einem Magnetrührer zum Kochen gebracht und danach auf 60°C abgekühlt.

Anschließend werden die Ansätze A und B bei 60°C unter Rühren gemischt. Danach werden 0,045 g Ammoniumperoxydisulfid und 0,045 g (60 µm) Tetramethyldiamin zugegeben. Nach kurzem intensivem Rühren erfolgt das Ausgießen in Petrischalen, die zuvor im Wärmeschrank auf 60°C vorgewärmt werden. Die gefüllten Petrischalen werden dann 30 Minuten in einem auf 56°C eingestellten Wärmeschrank gelagert. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und stellt die Schalen mit den erhaltenen transparenten erstarrten Platten 24 Stunden in einen auf 4°C temperierten Schrank zur Ausreifung. Die so erhaltenen Platten können unmittelbar zur Abdeckung von Wunden eingesetzt werden.

Beispiel 4

Streichfähiges Gel

94 g gereinigtes Wasser werden auf 70°C erwärmt und mit 0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid versetzt. Nach Zugabe von 0,2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 5 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert. Dann wird unter Rühren abgekühlt. Nach dem Erkalten erhält man ein hochviskoses mit Luftblasen durchsetztes Gel mit einer Viskosität von 90 Pa · s, das unmittelbar zur Wundbehandlung eingesetzt werden kann.

Beispiel 5

Textile Wundauflage

4 × 4 cm große und 5 mm dicke sterile Mull-Läppchen werden in die sterile isotonische Lösung gemäß Beispiel 1 getaucht und anschließend nur so weit ausgepreßt, daß die Läppchen nicht mehr tropfen. Die so erhaltenen Läppchen werden dann unter sterilen Bedingungen in Polyäthylenfolie eingeschweißt.

Beispiel 6

Streichfähiges Gel mit A23187

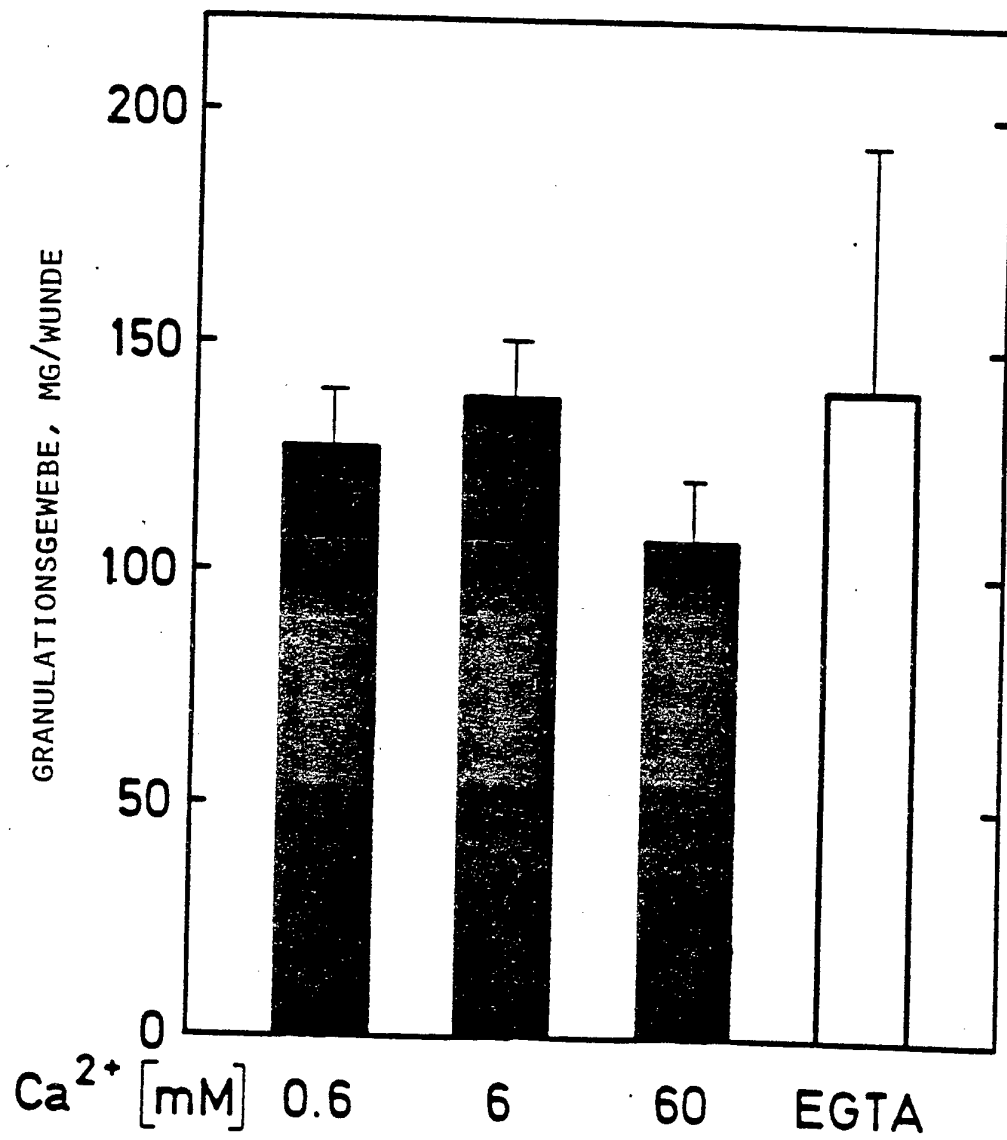
1000 g gereinigtes Wasser werden auf 70°C erwärmt und mit 1,6 mg A23187 und 560 mg Calciumchlorid versetzt. Nach Zugabe von 2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 50 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert. Dann wird unter Rühren abgekühlt. Nach dem Erkalten erhält man ein hochviskoses mit Luftblasen durchsetztes Gel mit einer Viskosität von 10 Pa · s, das unmittelbar zur Wundbehandlung eingesetzt werden kann.

Beispiel 7

Streichfähiges Gel mit Bay K8644

1000 g gereinigtes Wasser werden auf 70°C erwärmt und mit 1,49 g KCl, 3,3 g CaCl₂ und 3,56 mg Bay K8644 versetzt. Nach Zugabe von 2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 50 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert und wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.

FIGUR 1



FIGUR 2

